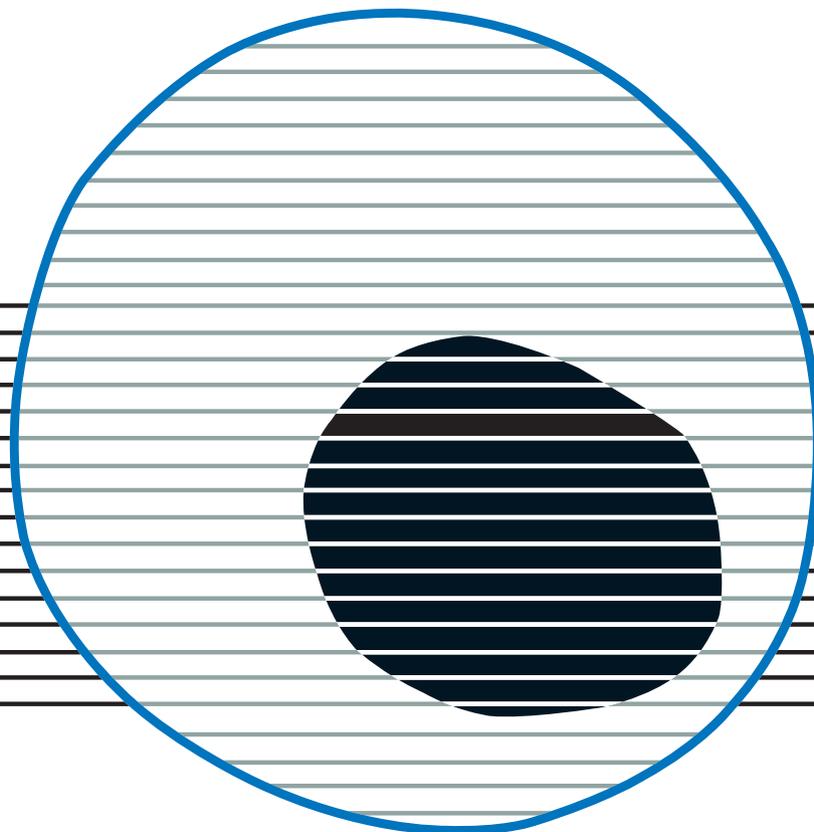


revisiones en

CÁNCER

TUMORES NEUROENDOCRINOS I

VOL. 32. NÚM. 5, 2018



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 32

NÚM. 5

Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) P. Jiménez-Fonseca, R. García-Carbonero	277
Epidemiología y factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos J. García Mata, J. García Gómez, M. A. Alonso Bermejo, R. C. Álvarez Llosa, K. Areses Manrique, D. Arias Ron, S. Cameselle García, A. Fernández Montes, J. L. Fírvida Pérez, N. García Cid, L. Iglesias Rey, P. Sampedro Domarco, M. Salgado Fernández, O. Fernández Calvo	287
Clasificación y diagnóstico de los tumores neuroendocrinos M. Marín-Alcalá, J. M. Cabrera-Romero, C. Pericay	294
Marcadores tumorales y hormonales de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales. El síndrome carcinoide V. Alcázar Lázaro	304
Marcadores tumorales y hormonales de los tumores neuroendocrinos pancreáticos P. de Miguel Novoa	315
Evaluación radiológica de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos X. Merino-Casabiel	326

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 32

No. 5

Spanish Taskforce Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE) P. Jiménez-Fonseca, R. García-Carbonero	277
Epidemiology and prognostic factors of neuroendocrine tumors J. García Mata, J. García Gómez, M. A. Alonso Bermejo, R. C. Álvarez Llosa, K. Areses Manrique, D. Arias Ron, S. Cameselle García, A. Fernández Montes, J. L. Fírvida Pérez, N. García Cid, L. Iglesias Rey, P. Sampedro Domarco, M. Salgado Fernández, O. Fernández Calvo	287
Classification and diagnosis of neuroendocrine tumors M. Marín-Alcalá, J. M. Cabrera-Romero, C. Pericay	294
Tumoral and hormonal markers of gastrointestinal neuroendocrine tumors. The carcinoid syndrome V. Alcázar Lázaro	304
Tumor and hormonal markers of pancreatic neuroendocrine tumors P. de Miguel Novoa	315
Role of imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors X. Merino-Casabiel	326

Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE)

P. JIMÉNEZ-FONSECA¹, R. GARCÍA-CARBONERO²

¹Secretaría Científica de GETNE. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Presidenta de GETNE. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) es un grupo cooperativo multidisciplinar creado en 2004 con los objetivos que se describen a continuación. Para recabar información epidemiológica sobre tumores neuroendocrinos (TNE) en nuestro país, se puso en marcha el registro R-GETNE, que cuenta con casi 4.000 casos, 3 artículos publicados y 2 estudios derivados. Para fomentar la investigación en TNE y tumores endocrinos, se han promovido más de 13 ensayos clínicos fase II, 2 ensayos fase III y 3 estudios traslacionales, y desde 2011 se conceden anualmente 1 o 2 becas a proyectos de investigación en estos tumores. Para divulgar el conocimiento, se cuenta con una web (www.getne.org), se celebra un simposio internacional anual, varios cursos presenciales y un curso digital con difusión a Latinoamérica. Desde su creación, la dimensión y la actividad del grupo han ido aumentando y contribuyendo de manera notable a dar mayor visibilidad a los TNE y a promover el avance del conocimiento en este ámbito.

PALABRAS CLAVE: Asociación. Ensayo clínico. Guía clínica. Investigación. Registro. Tumor gastroenteropancreático.

CONSTITUCIÓN, FINES, ESTRUCTURA Y FINANCIACIÓN DE GETNE

CONSTITUCIÓN

El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (TNE) y Endocrinos (GETNE) es un grupo cooperativo multidisciplinar ya consolidado que se creó en el año 2004 con el fin de aunar y coordinar esfuerzos. Se constituyó como asociación en Barcelona el 17 de febrero de 2005 con un ámbito de actuación estatal. Entidad jurídica: Registro Nacional de Asociaciones (Ministerio del Interior) n.º 585663.

ABSTRACT

Spanish Taskforce Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE) is a multidisciplinary cooperative group, created in 2004, with the objectives listed below. In order to gather epidemiological information on neuroendocrine tumours (NET) in our country, the R-GETNE registry was set up, it has almost 4000 cases, three published articles and two studies derived. To promote research into NET and endocrine tumours, more than 13 phase II clinical trials, 2 phase III trials and 3 translational studies have been promoted, and since 2011 annual grants are awarded to research projects in these tumours. To disseminate knowledge, GETNE has a website (www.getne.org), organizes an annual international symposium, several meetings and an online course in collaboration with several Latin-American countries. Since its creation, the size and activity of the group has been increasing and contributing significantly to give greater visibility to NET and to promote progress in the field.

KEY WORDS: Association. Clinical trial. Clinical guideline. Research. Registry. Gastroenteropancreatic tumor.

FINES

Desde su creación, la dimensión y la actividad del grupo han ido creciendo exponencialmente, lo que está contribuyendo a dar mayor visibilidad a esta patología de relevancia creciente, tanto por su incidencia en continuo ascenso como por los importantes avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años.

Los fines del grupo son de carácter científico. Promueve el desarrollo de programas específicos, el estudio y la investigación multidisciplinar en el campo de los tumores endocrinos en general (ampliación aprobada

por la Junta Directiva el 30 de septiembre de 2016) y en el de los neuroendocrinos en particular, buscando una mejora en la calidad asistencial que se brinda a los pacientes afectados por estos tumores.

Para ello, GETNE ha establecido como sus objetivos fundamentales: 1) recabar información epidemiológica sobre TNE en nuestro país; 2) divulgar el conocimiento y facilitar la formación en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología por los distintos especialistas implicados; y 3) fomentar la investigación clínica y traslacional que genere conocimiento y avances científico-técnicos que potencialmente puedan tener un impacto real en la evolución clínica de los pacientes.

Para el cumplimiento de estos fines, la asociación estimula con especial atención: 1) la confección de protocolos con programas específicos de diagnóstico y tratamiento para cada proceso o grupo de procesos neoplásicos; 2) la organización de reuniones científicas, periódicas o extraordinarias, cursos y otros medios para establecer y mantener el contacto entre los miembros de la asociación y entre estos y otros científicos; 3) el establecimiento de relaciones con asociaciones o grupos de trabajo dedicados a actividades similares o a ciencias afines, en España o en el extranjero, de profesionales y de pacientes, en tanto pueda contribuir eficazmente al desarrollo de sus fines y a la labor científica de sus componentes; y 4) el patrocinio de proyectos científicos.

ESTRUCTURA

Junta Directiva

GETNE consta de los siguientes órganos que rigen la asociación: 1) la Junta Directiva o Consejo Ejecutivo y 2) la Asamblea General de Socios o Consejo Científico.

La asociación está gobernada y administrada por una Junta Directiva, compuesta de: un presidente, un vicepresidente, un secretario, un tesorero y un máximo de catorce vocales (actualmente son once) (Tabla I). Los miembros de la Junta Directiva pertenecen a diversas especialidades médicas y quirúrgicas (oncología médica, endocrinología, cirugía general, anatomía patológica, medicina nuclear, biología), dado que todas ellas están habitualmente implicadas en la asistencia de los pacientes con TNE, que, además, requieren de importantes recursos de laboratorio y técnicas de imagen.

Los cargos de la Junta Directiva son elegidos por la Asamblea General, tienen una duración de cuatro años y pueden ser reelegidos tantas veces como la Asamblea General lo estime conveniente.

La Junta Directiva, convocada por el presidente, se reúne al menos dos veces al año. Estas reuniones suelen establecerse coincidiendo con la conferencia anual del grupo europeo de TNE (ENETS), en marzo, y con el simposio anual de GETNE, en octubre.

TABLA I

MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE GETNE (2015-2019)

Rocío García Carbonero Oncología Médica HU 12 de Octubre Madrid Presidenta	Ángel Díaz Endocrinología HU Clínico San Carlos Madrid Vicepresidente	Jaume Capdevila Oncología Médica HU Vall d'Hebron Barcelona Tesorero	Paula Jiménez Fonseca Oncología Médica HU Central de Asturias Oviedo Secretaria
Ángel Castaño Anatomía Patológica HU de Fuenlabrada Fuenlabrada, Madrid Vocal	Enrique Grande Oncología Médica MD Anderson Madrid Vocal	Mónica Marazuela Endocrinología HU La Princesa Madrid Vocal	Elena Martín Cirugía General HU La Princesa Madrid Vocal
Isabel Sevilla Oncología Médica Hospital Regional Universitario de Málaga Málaga Vocal	Javier Aller Endocrinología HU Puerta de Hierro Majadahonda Majadahonda, Madrid Vocal	Mercedes Mitjavila Medicina Nuclear HU Puerta de Hierro Majadahonda Majadahonda, Madrid Vocal	Jorge Barriuso Oncología Médica The University of Manchester Manchester Vocal
Felipe Vilardell Anatomía Patológica HU Arnau de Vilanova Lérida Vocal	Justo Castaño Biología HU Reina Sofía Córdoba Vocal	Xavier Matias-Guiu Anatomía Patológica HU Arnau de Vilanova Lérida Vocal	

HU: hospital universitario.

La Junta Directiva gobierna la asociación, salvo en lo relativo a aquellos asuntos que, conforme a los estatutos o la ley, requieren acuerdo de la Asamblea General. Por tanto, la Junta Directiva tiene la más amplia iniciativa para organizar trabajos, reuniones, relaciones y actividades y para crear grupos, comisiones y comités, así como otras actividades que, a su juicio, faciliten el cumplimiento de los fines de la asociación.

Asimismo, es competencia de la Junta Directiva establecer el reglamento de trabajo de GETNE y los requisitos mínimos para la consideración de miembro activo.

ASAMBLEA GENERAL DE SOCIOS

La Asamblea General está constituida por todos los socios, aunque solo los numerarios tienen poder decisi-vo mediante su voto y tienen como fin poner en marcha todos los acuerdos tomados por la Junta Directiva.

La Asamblea General se reúne con carácter de ordinaria y reglamentaria una vez al año, habitualmente coincidiendo con el simposio GETNE en el mes de octubre, para aprobar, si procede, las cuentas de administración del año anterior y el presupuesto del corriente. En dicha

reunión, podrán tomarse acuerdos, además de los anteriores, sobre cuentas y presupuestos, los cuales se anuncian con antelación en la convocatoria.

La asociación está integrada por un número ilimitado y creciente de socios. En 2018 se han alcanzado los 292 socios de 121 centros, con una diversidad de especialistas, lo que confiere al grupo un carácter multidisciplinar en torno a los tumores endocrinos y TNE. Los especialistas que fundamentalmente componen el grupo son oncólogos médicos, endocrinólogos, cirujanos, patólogos, radiólogos, médicos nucleares, internistas, gastroenterólogos y biólogos, entre otros (Fig. 1).

FINANCIACIÓN

La asociación GETNE carece de patrimonio fundacional, dado que se trata de una asociación sin ánimo de lucro. Para sus recursos económicos, GETNE cuenta con las aportaciones, donaciones, legados, herencias, becas y subvenciones de toda índole que a su favor pueden establecer toda clase de centros oficiales, entidades y particulares y pueden derivarse de actividades científicas,

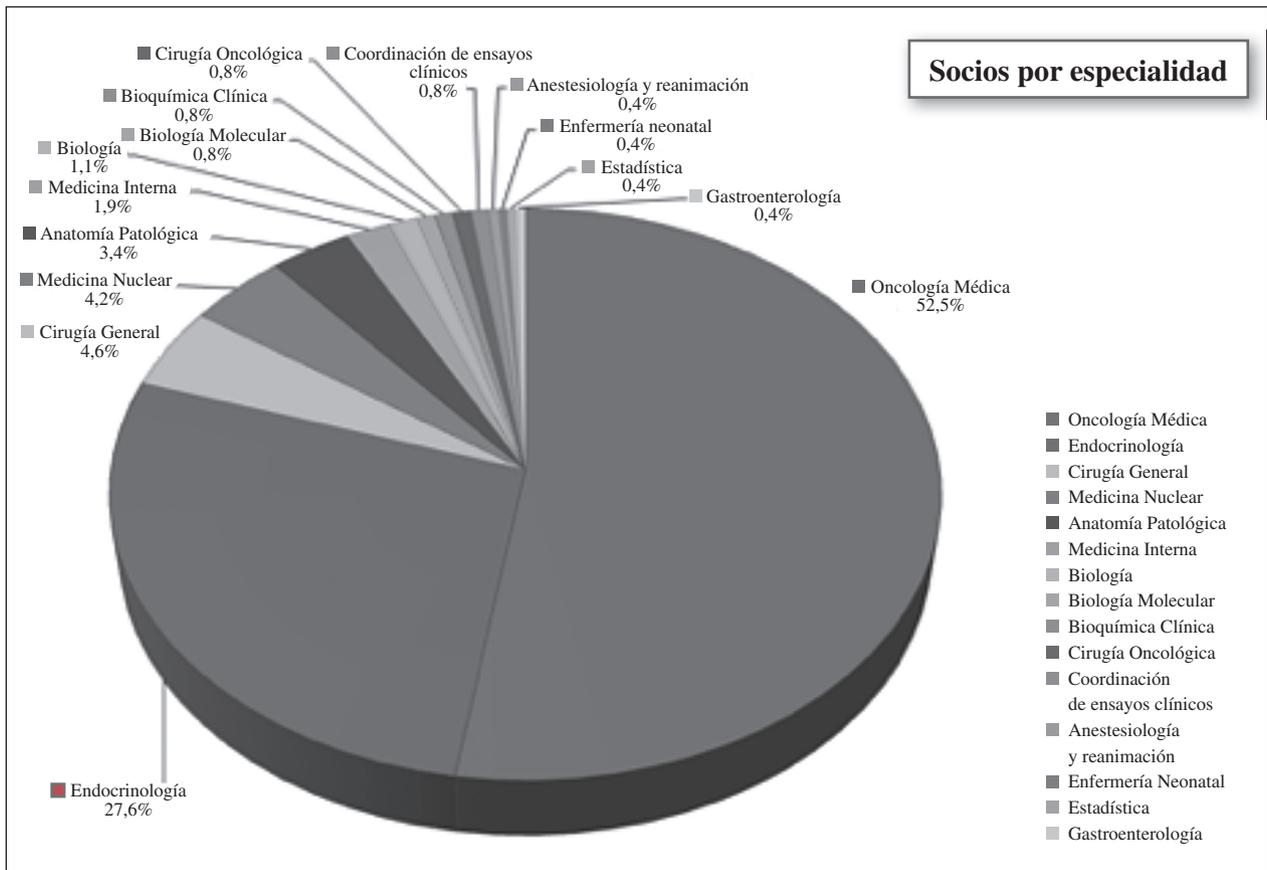


Fig. 1. Porcentaje de socios de GETNE de distintas disciplinas sanitarias y especialidades médicas implicadas en la asistencia de pacientes con tumores neuroendocrinos.

reuniones, cursos y otras iniciativas. El ejercicio asociativo y económico coincide con el año natural. Se cierra el 31 de diciembre de cada año.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN LIDERADOS
O PATROCINADOS POR GETNE

ENSAYOS CLÍNICOS

Una de las actividades fundamentales de GETNE consiste en la investigación, fundamentalmente a través de ensayos clínicos fase II, algunos con colaboración europea, y uno de ellos –el estudio GETNE-AXI-IIG-02–, y tras los resultados confirmados en la fase II, se ha extendido a una fase III:

1. GETNE T11-04 AXI-IIG-02. Estudio fase II-III aleatorizado de doble ciego de la combinación de sandostatín LAR con axitinib frente a sandostatín LAR® con placebo en TNE avanzados y bien diferenciados de origen no pancreático (carcinoides).
2. GETNE T0801-NET. Ensayo clínico de fase II, multicéntrico, abierto, no controlado, para evaluar la eficacia de la combinación de sorafenib y bevacizumab en el tratamiento de pacientes con TNE avanzado y/o metastásico.
3. GETNE T1002-NET. Estudio fase II abierto, no controlado, multicéntrico, de pazopanib para la determinación de actividad, seguridad y biomarcadores predictivos en TNE avanzados/metastásicos en progresión.
4. GETNE T1003-EVERLAR. Estudio fase II de everolimus junto con octeotride LAR® en tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNEGI) avanzados, no funcionales y bien diferenciados.
5. GETNE T1206-ENETS SEQTOR. Estudio fase II abierto y cruzado para comparar la eficacia y la seguridad de everolimus seguido de quimioterapia (STZ-5FU) a la progresión o quimioterapia secuencia inversa con STZ-5FU seguido de everolimus en progresión, en TNE pancreáticos (TNEP) progresivos avanzados.
6. GETNE T1407-PALBONET. Estudio fase II para evaluar la actividad y la seguridad de palbociclib en pacientes con TNEP bien o moderadamente diferenciados con enfermedad avanzada.
7. GETNE T1408-TH-302. Estudio fase II para evaluar la actividad y la seguridad de TH-302 en combinación con sunitinib para pacientes con TNEP bien o moderadamente diferenciados metastásicos no tratados previamente.
8. GETNE T1509-TALENT. Estudio fase II para evaluar la eficacia de lenvatinib en TNE metastásicos en progresión.
9. GETNE T1510-RESUNET. Estudio fase II para evaluar la eficacia del retratamiento con sunitinib

en pacientes con TNEP bien diferenciados G1/2 avanzados o metastásicos que ya han fracasado a un tratamiento con sunitinib previo.

10. GETNE T1611-DUNE. Estudio para evaluar la eficacia de durvalumab (MEDI4736) y tremelimumab en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) y de pulmón avanzados en progresión.
11. GETNE T1812-DUTHY. Estudio de fase II de durvalumab (MEDI4736) + tremelimumab para el tratamiento de pacientes con carcinoma de tiroides avanzado progresivo y refractario.

Algunos de estos estudios continúan en marcha en 2018, como GETNE T1104-AXI-IIG-02, GETNE T1510-RESUNET y GETNE T1611-DUNE; otros acaban de abrirse, como GETNE T1812-DUTHY, y otros ya han sido publicados (1-3) o presentados como comunicaciones orales en congresos europeos (ESMO 2017 y 2018): GETNE T1407-PALBONET y GETNE T1509-TALENT.

El primero, en ESMO 2017. Grande Pulido E, Teule A, Alonso-Gordoa T, *et al.* A phase II trial of palbociclib in metastatic grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumors: The PALBONET study on behalf of the Spanish Taskforce Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE). Comunicación oral presentada el 10 de septiembre de 2017 en el congreso ESMO 2017, celebrado en Madrid.

El segundo, en ESMO 2018. Capdevila J, Fazi N, López C, *et al.* Efficacy of lenvatinib in patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) WHO grade 1/2 (G1/G2) neuroendocrine tumors: results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509), presentado como comunicación en el congreso ESMO 2018, celebrado en Múnich, los días 19 a 23 de octubre de 2018.

INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

GETNE ha llevado a cabo estudios traslacionales sobre muestras de tumor, de entre los que destacan los siguientes:

1. GETNE S1101-DISCOVERY. Seroteca/colección prospectiva, multicéntrica y multidisciplinar de muestras de tejido tumoral, muestras biológicas y datos clínicos de pacientes con TNE-GEP vinculada a R-GETNE.
2. GETNE S1102-GENEX (GENE EXpression study in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours): estudio de expresión genética en muestras de TNEGEP en el que se han analizado 40 muestras.
3. GETNE-NETSEQ: análisis exploratorio de expresión de ARN en TNEGEP usando RNA-SEQ, en el que se han analizado 38 muestras.

El último ha sido presentado como comunicación oral en el Congreso Europeo de Oncología (ESMO 2017). Capdevila J, Mancuso F, Landolfi S, *et al.* Different RNA expression profile defines prognosis in grade 1/2 neuroendocrine neoplasms of small intestine origin. The GETNE-NETSEQ study.

PROYECTOS DERIVADOS DEL REGISTRO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS (R-GETNE)

R-GETNE (www.rgetne.net) es un registro permanente de recogida de datos epidemiológicos y seguimiento, de utilidad pública y con vocación de proveer a la comunidad científica de la información que precise para llevar a cabo estudios observacionales en un servicio constante a demanda (Fig. 2).

Funciona desde el año 2001 bajo el patrocinio de GETNE. El proyecto de creación y uso de R-GETNE fue evaluado y aprobado en el año 2005 por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínic de Barcelona, y la base de datos está inscrita en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD) desde su creación. Se realizó un cambio sustancial de protocolo en 2015 y ha sido clasificado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como un Estudio Observacional No EPA, obteniendo la aprobación del nuevo CEIC de referencia (CEIC del Hospital Universitario Central de Asturias, en Oviedo) el 30 de julio de 2015.

La finalidad del proyecto es recoger de forma homogénea y unificada el mayor número posible de casos para conocer la incidencia y la prevalencia de estos

tumores en nuestro entorno, además de para obtener información sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados y, más a largo plazo, datos de morbimortalidad. Para ello, contiene distintas pestañas con datos de diagnóstico, histopatología (clasificación OMS y CIE-O-3), marcadores tumorales séricos y en orina, pruebas diagnósticas, estadificación (clasificación TNM AJCC y ENETS), tratamientos y seguimiento (Fig. 3).

El registro está abierto a todos los especialistas socios de GETNE que soliciten su inclusión como registradores, y se define caso registrable a cualquier TNE diagnosticado, tratado o seguido en los diferentes centros sanitarios de trabajo de los profesionales notificadores autorizados por GETNE. En octubre de 2018, cuenta con más de 3.900 casos incluidos y con una sólida estructura distribuida a nivel nacional de más de 117 notificadores de diversas especialidades, pertenecientes a unos 74 centros hospitalarios públicos y privados (Fig. 4). Más de la mitad de los casos han sido monitorizados y actualizados por una monitorea externa, formada en TNE y en el manejo de R-GETNE, en 2015 y 2016.

Se han publicado 3 estudios epidemiológicos a partir de la explotación de datos del registro (4-6), y se han realizado 2 estudios posautorización. El primer estudio, GETNE S1504-CRIPNET, evaluación de la respuesta radiológica en TNEP: criterios Choi frente a RECIST, que tratará de confirmar el valor de cambios en la densidad en el análisis de la respuesta de TNEP al agente antiangiogénico sunitinib (7). En este estudio, se han centralizado las imágenes radiológicas de los pacientes de R-GETNE tratados con sunitinib de los centros

GETNE
Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos

Registro pacientes
Grupo Getne

NOVARTIS
ONCOLOGY

IPSEN
Innovación por paciente

Pfizer

MFAR
MEDICAL
TECHNOLOGY

Identificación

Código

Password

Entrar

Nuevo usuario
No recuerdo el password

Ya está disponible la gestión de usuarios integrada en el registro. Por favor, no envíe un correo electrónico para solicitudes de alta o para recuperar un password. Utilice la opción de **solicitar alta** para solicitar acceso a la web y la opción **No recuerdo el password** si ha perdido su password.

El grupo Getne le da la bienvenida a su registro de pacientes con Tumores Neuroendocrinos.

A través de **este** registro **podrá introducir información** de una forma didáctica e intuitiva.

El **registro** recoge la **información** desglosada por variables y, **ésta**s a su vez, por categorías.

La seguridad de los **datos** se garantiza mediante el uso del protocolo SSL que realiza la encriptación de las comunicaciones entre el servidor y el usuario.

Gracias por su contribución.

Fig. 2. Registro del grupo español de TNE (R-GETNE). Pestaña inicial de acceso en línea.



Fig. 3. Registro del grupo español de TNE (R-GETNE). Listado de pestañas en las que se agrupan las distintas variables.

participantes. El segundo estudio, GET-SAS-2016-02-TRASGU, análisis clínico de factores predictivos de beneficio con análogos de somatostatina (ASS) en el tratamiento de TNE bien diferenciados, avanzados e irresecables. A través de este estudio se ha elaborado un nomograma predictor de beneficio con ASS en primera línea de TNEGEP bien diferenciados metastásicos (Fig. 5).

RGETNE es uno de los registros de TNE de mayor dimensión dentro del marco internacional, y probablemente el que más pacientes reúne. En 2016, se inició el establecimiento de una alianza internacional con el Registro Europeo de Tumores Neuroendocrinos, promovido por la ENETS, y en 2018 se llevaron a cabo dos presentaciones a congresos, ENETS 2018 y ASCO 2018, con la suma de pacientes de varios registros europeos, entre ellos, R-GETNE. Esta alianza implica la previsión de transferencia internacional de datos y el cumplimiento de la normativa legal pertinente.

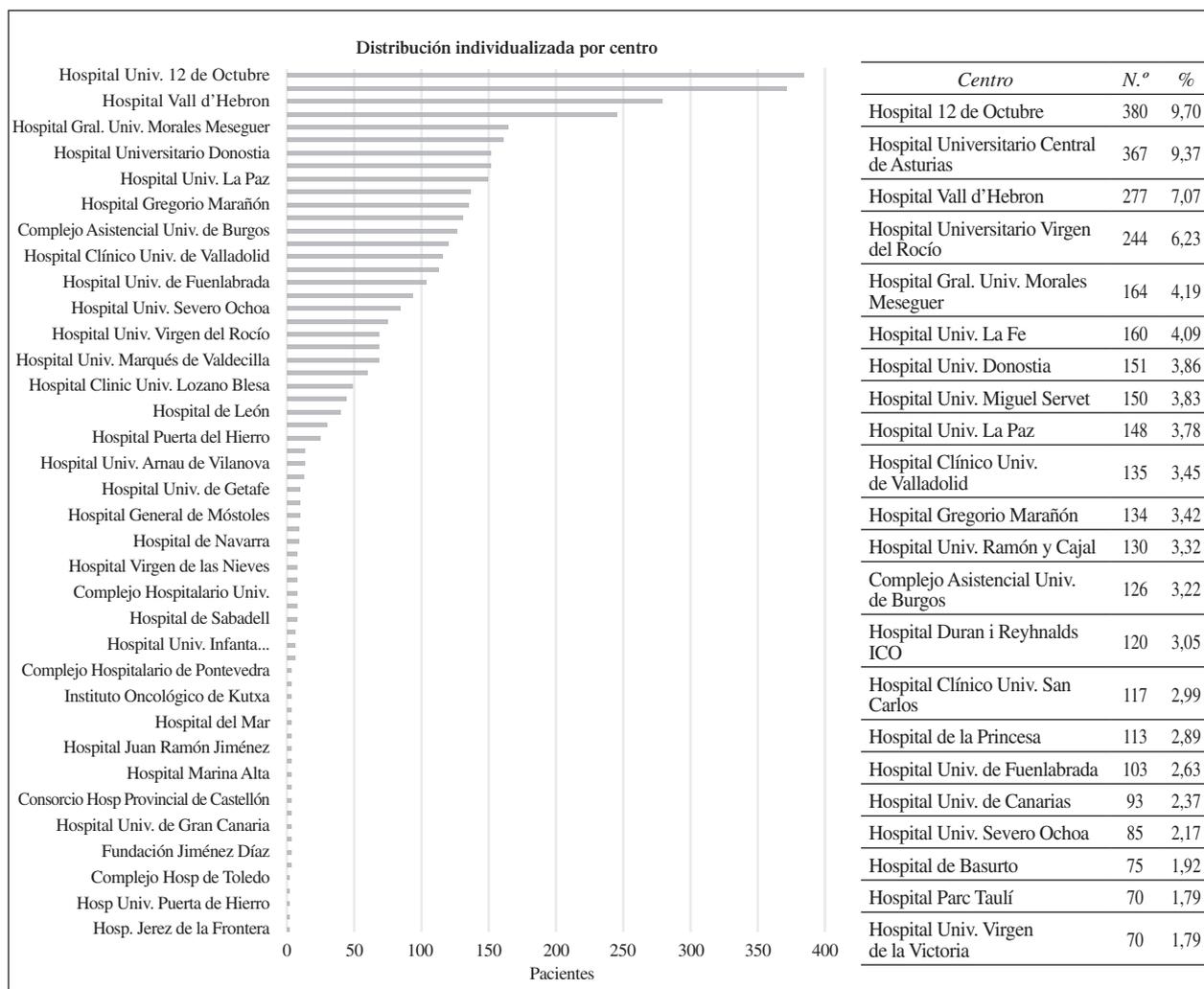


Fig. 4. Pacientes en R-GETNE agrupados por centro (fecha: 22-11-2018). Izquierda, diagrama de barras; derecha, tabla con centro, número y porcentaje de pacientes.

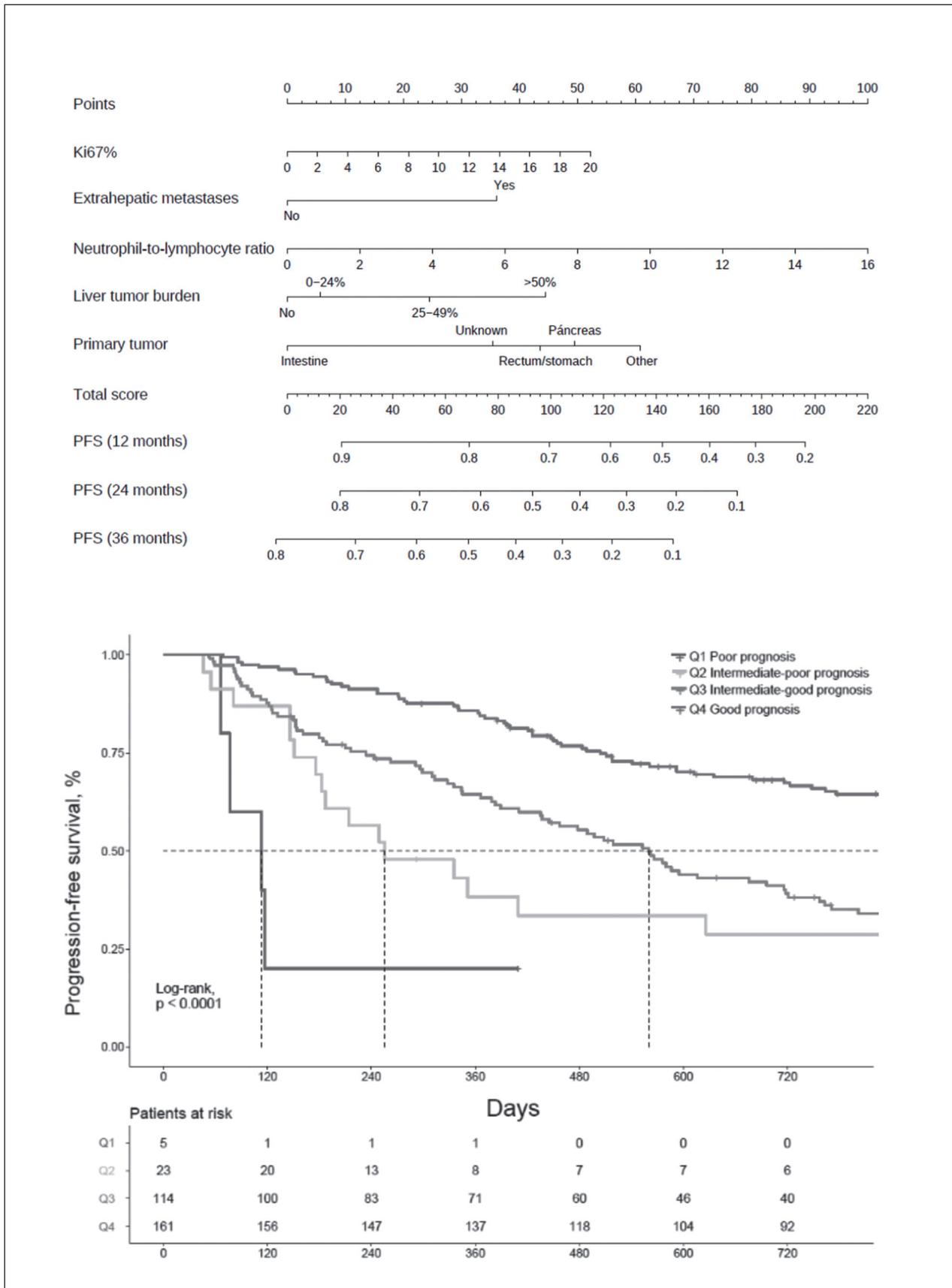


Fig. 5. Arriba, nomograma TRASGU, predictor de supervivencia libre de progresión (PFS) con análogo de somatostatina en primera línea de tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzados. Abajo, supervivencia libre de progresión en cada grupo de riesgo establecido por el nomograma.

BECAS

Finalmente, el esfuerzo por fomentar la investigación como pilar fundamental generador de conocimiento ha llevado a que, desde 2011, GETNE convoque anualmente una beca para proyectos de investigación en TNE. En 2017 se amplió a tumores endocrinos y en 2018 se convocaron dos becas, con la novedad de una beca *junior*. Las becas concedidas tienen en común ser proyectos de investigación traslacional basados en perfiles genómicos, huellas moleculares, biomarcadores pronósticos o predictivos.

DIFUSIÓN DEL CONOCIMIENTO PROMOVIDA POR GETNE

GUÍAS CLÍNICAS

Distintos socios de GETNE, coordinados por la presidenta, Dra. R. García Carbonero, llevaron a cabo en 2013-2014 una guía promovida por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en consenso con la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), sobre aspectos histológicos de los TNE relevantes para el diagnóstico, la clasificación y la orientación terapéutica (8). En 2011, 2014 y 2018, la presidenta de GETNE coordinó la guía SEOM de TNE (2011) y sus sucesivas actualizaciones (2014, 2018), en cuya elaboración participaron socios de GETNE (9,10).

Por su parte, tanto la presidenta como el tesorero de GETNE, Dr J. Capdevila, han contribuido a varias de las guías europeas de TNE del grupo ENETS: 1) *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors* (11); 2) *ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours* (12); 3) *Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents* (13); 4) *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy* (14); y 5) *ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation* (15), publicadas en la revista *Neuroendocrinology* en 2017.

Además, GETNE ha coordinado dos guías/manuales de TNE (16,17).

ARTÍCULOS

Más allá de las publicaciones derivadas del registro R-GETNE (4-6) o de los resultados de los ensayos clínicos del grupo (1-3), distintos miembros de GETNE

han participado en diversos artículos sobre TNE. Cabe destacar cinco trabajos de revisión liderados por miembros de la Junta Directiva de GETNE, que han contado como coautores con cinco socios de GETNE, expertos nacionales de reconocido prestigio en TNE:

1. “Optimización del periodo de tratamiento/progresión de la enfermedad”, coordinado por la Dra. R. García-Carbonero, presidenta de GETNE (18).
2. “Situación actual y visión futura en TNE”, coordinado por el Dr. J. Capdevila, tesorero de GETNE (19).
3. “Calidad de vida y manejo de efectos adversos del tratamiento administrado a pacientes con TNE”, coordinado por la Dra. P. Jiménez-Fonseca, secretaria de GETNE (20).
4. “Biomarcadores en TNE”, coordinado por el Dr. J. Aller y el Dr J. Barriuso, vocales de la Junta Directiva, y la Dra. A. Custodio (21).
5. “Farmacoeconomía y TNE”, coordinado por el Dr. E. Grande, vocal de la Junta Directiva.

Asimismo, un grupo de compañeros de GETNE elaboró un trabajo Delphi, NETPraxis, basado en controversias en distintas situaciones clínicas de TNEGEP tratadas con ASS (22), y otro grupo, una revisión sobre cómo optimizar el tratamiento con ASS de los TNEGEP (23).

PRESENTACIONES A CONGRESOS

Casi cada año, GETNE ha presentado el resultado de distintos estudios del grupo en el Congreso Nacional de Oncología (SEOM), en el Congreso Europeo de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) y en el Congreso Europeo de Oncología (ESMO). Así, en 2018 se han presentado los siguientes trabajos:

1. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Castaño A, et al. Expanding the WHO 2017 Classification to Gastrointestinal Tumors: Real-World Data from the R-GETNE Registry. Poster E04 presentado en el 15th Annual ENETS Conference. Barcelona, 7-9 de marzo de 2018.
2. Hernando-Cubero J, Manzano JL, Benavent M, et al. Durvalumab plus Tremelimumab for the Treatment of Patients (pts) with Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs) of Lung or Gastroenteropancreatic (GEP) Origin. A Phase II Multicohort Trial (DUNE Trial / GETNE 1601). Poster J10 presentado en el 15th Annual ENETS Conference. Barcelona, 7-9 de marzo de 2018.
3. Carmona-Bayonas A, Fernández del Valle A, Solís MP, et al. Prognostic Impact of CHOI Response Criteria Compared to RECIST in Grade 1-2 Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (CRIPNET-GETNE, Study-NCT02841865). Poster G03 presentado en el 15th Annual ENETS Conference. Barcelona, 7-9 de marzo de 2018.

4. Jiménez-Fonseca P, Solís Hernández MP, Fernández del Valle A, et al. Efficacy of Sunitinib Correlated with Clinical, Radiological Variables, Dose-Intensity and Treatment Time in Advanced Grade 1-2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors (CRIPNET-GETNE Study NCT02841865). Poster I06 presentado en el 15th Annual ENETS Conference. Barcelona, 7-9 de marzo de 2018.
5. Carmona-Bayonas A, Alonso V, Riesco MC, et al. Desarrollo y validación interna de un nomograma predictivo de supervivencia libre de progresión en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados estadio IV. Estudio GETNE-TRASGU. Presentado en el congreso SEOM 2018 como comunicación oral O-56. Madrid, 25-28 de septiembre de 2018.
6. García-Carbonero R, Alonso V, Capdevila J, et al. Development and internal validation of a predictive nomogram of progression-free survival in well-differentiated stage IV gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours treated with somatostatin analogues: GETNE-TRASGU study. Presentado en el congreso ESMO 2018, ID: #4484. Múnich, 19-23 de octubre.
7. Capdevila J, Fazi N, López C, et al. Efficacy of lenvatinib in patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) WHO grade 1/2 (G1/G2) neuroendocrine tumors: results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509). Presentado como comunicación en el congreso ESMO 2018, ID: #4484. Múnich, 19-23 de octubre.
3. *Becas*, donde se enumeran los proyectos becados por GETNE desde el año 2011.
4. *Eventos y noticias*, donde se informa sobre los cursos, reuniones y otros eventos relacionados con TNE y endocrinos y todos aquellos promovidos por GETNE.
5. *Pacientes*, donde se recoge información relativa a los TNE y endocrinos dirigida a pacientes, así como información del grupo español de pacientes con TNE, NET España (www.netespana.org/) o con feocromocitoma o paragangliomas, Pheipas (www.pheipas.org/contacto).
6. Área de profesionales: apartado restringido a profesionales socios de GETNE que incluye: material de trabajo y educacional en TNE, artículos científicos y ensayos clínicos.

CONGRESOS, SIMPOSIOS, REUNIONES Y CURSOS

CONGRESO O SIMPOSIO NACIONAL DE GETNE

GETNE celebra anualmente su simposio, de carácter internacional, durante un jueves por la tarde y un viernes, en octubre. La sede se alterna entre Madrid o Barcelona un año y otra ciudad el siguiente. El comité coordinador se elige entre miembros de la Junta Directiva, contando con al menos uno procedente de la ciudad sede del simposio y con especialistas de distintas disciplinas. En 2018 se celebró la décimo cuarta edición.

La mañana del jueves del simposio suele reunirse la Junta Directiva y la mañana del viernes suele celebrarse la Asamblea de Socios.

Las mesas del simposio, en general, son multidisciplinarias, abarcan distintas temáticas y cuentan con expertos internacionales y nacionales. En los últimos años, además de los TNE, se han incluido otros tumores endocrinos, como el cáncer de tiroides, el adrenocortical y el feocromocitoma. Asimismo, en alguna mesa se ha incluido el abordaje de un mismo tumor y paciente desde la perspectiva de distintos especialistas.

Durante el congreso se informa de quiénes han obtenido las becas que entrega anualmente el grupo; además, uno de los becados en años anteriores presenta los resultados del proyecto para el que obtuvo la beca.

REUNIONES O CURSOS PROMOVIDOS POR GETNE

GETNE organiza cada año diversas reuniones o cursos formativos, algunos presenciales y otros *on line*. Entre ellos, el curso teórico-práctico de manejo de TNE para residentes y adjuntos jóvenes, cuya primera edición se celebró en 2014 y que desde entonces ha continuado celebrándose cada año un viernes del mes de abril; también el curso en línea de actualización en TNE, dividido

PÁGINA WEB

En cuanto a las actividades de divulgación del conocimiento, además de los múltiples trabajos publicados o presentados a congresos, se ha potenciado mucho a lo largo de 2017-2018, y continuará haciéndose en años sucesivos, el desarrollo de la página web del grupo (www.getne.org), con el fin de facilitar el acceso a la información tanto a los profesionales como a los pacientes y a toda la sociedad.

La web reúne información amplia y diversa sobre TNE y tumores endocrinos y sobre la actividad del grupo agrupada en seis bloques:

1. *Grupo GETNE*, donde se recogen los siguientes subapartados: “Quiénes somos”, “Carta de la presidenta”, “Objetivos”, “Estructura”, “Centros miembros del grupo GETNE”, “Memorias” y “Newsletters” (que se envían periódicamente a los socios con el resumen de la actividad del grupo en el periodo de tiempo comprendido entre el boletín previo y la elaboración del actual).
2. *Estudios GETNE*, donde se resumen los estudios en marcha del grupo, los criterios de inclusión y los centros en los que están disponibles.

en cinco módulos, que cuenta con acreditación europea y el aval científico de SEOM y ESMO. El curso tiene una duración de 320 horas lectivas, distribuidas a lo largo de 9 meses, y, en 2016, en la segunda edición, se amplió a varios países de América Latina (México, Argentina, Brasil y Chile).

RECONOCIMIENTOS Y PREMIOS

El 6 de abril de 2017, GETNE fue galardonado con el premio en la categoría trayectoria institucional más destacada en Oncología en la V Edición de los Premios Albert Jovell “Pasajeros de un mismo viaje”. Este reconocimiento compete a la labor, al compromiso y a todos los proyectos que el GETNE ha estado y actualmente está llevando a cabo.

AGRADECIMIENTOS

A María Montero y Alejandra Trigo por su gran apoyo como secretaria técnica del grupo.

A todos los miembros de GETNE por su contribución a los distintos proyectos.

CORRESPONDENCIA:
Rocío García Carbonero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
e-mail: rgcarbonero@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Castellano D, Capdevila J, Sastre J, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE0801). *Eur J Cancer* 2013;49(18):3780-7.
- Grande E, Capdevila J, Castellano D, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Ann Oncol* 2015;26(9):1987-93.
- Capdevila J, Teulé A, Barriuso J, et al. Phase II Study of Everolimus and Octreotide LAR in Patients with Nonfunctioning Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: The GETNE1003_EVERLAR study. *Oncologist* 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0622
- García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21(9):1794-803.
- Martín-Pérez E, Capdevila J, Castellano D, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology* 2013;98(2):156-68.
- Núñez-Valdovinos B, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, et al. Neuroendocrine Tumor Heterogeneity Adds Uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: Real-World Data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). *Oncologist* 2018;23(4):422-32.
- Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841865
- García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, et al. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a national Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):243-56.
- García-Carbonero R, Salazar R, Sevilla I, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETS). *Clin Transl Oncol* 2011;13(8):545-51.
- García-Carbonero R, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clin Transl Oncol* 2014;16(12):1025-34.
- Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):245-54.
- Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):255-65.
- Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):266-80.
- García-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):281-94.
- Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, et al. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):310-9.
- García-Carbonero R. Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE). Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos; 2013.
- Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. IPSEN PHARMA (3.ª ed.). Barcelona: EdikaMed; 2016.
- García-Carbonero R, García-Figueiras R, Carmona-Bayonas A, et al. Spanish Cooperative Group of Neuroendocrine Tumors (GETNE). Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS): current perspectives and future trends of an exciting field in development. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(4):823-42.
- Capdevila J, Casanovas O, Salazar R, et al. Translational research in neuroendocrine tumors: pitfalls and opportunities. *P. Oncogene* 2017;36(14):1899-907.
- Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martín-Pérez E, et al. Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(3):381-400.
- Barriuso J, Custodio A, Alfonso R, et al. Prognostic and predictive biomarkers for somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy and serotonin pathway targets in neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2018;70:209-22.
- Sevilla I, Segura Á, Capdevila J, et al. GETNE (Spanish Group of NeuroEndocrine Tumors). Management of controversial gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour clinical situations with somatostatin analogues: results of a Delphi questionnaire panel from the NETPraxis program. *BMC Cancer* 2016;16(1):858.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, et al. Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Spanish Neuroendocrine Tumor Group (GETNE). *Curr Oncol Rep* 2017;19(11):72.

Epidemiología y factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos

J. GARCÍA MATA, J. GARCÍA GÓMEZ, M. A. ALONSO BERMEJO, R. C. ÁLVAREZ LLOSA, K. ARESES MANRIQUE, D. ARIAS RON, S. CAMESELLE GARCÍA, A. FERNÁNDEZ MONTES, J. L. FÍRVIDA PÉREZ, N. GARCÍA CID, L. IGLESIAS REY, P. SAMPEDRO DOMARCO, M. SALGADO FERNÁNDEZ, O. FERNÁNDEZ CALVO

Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de neoplasias derivadas de tejidos que manifiestan funciones neurológicas o endocrinas y están localizados principalmente en el aparato digestivo (gastroenteropancreáticos) y en el pulmón.

La incidencia de los TNE es de unos 2,5 casos por cada 100.000 habitantes y representan el 0,46% de todas las neoplasias. Esta incidencia se ha incrementado en las últimas décadas: ha pasado de 1,09/100.000 en 1973 a 6,98/100.000 habitantes en 2012. Dentro del tracto gastrointestinal los lugares predominantes son el íleon y el recto. La supervivencia media de los pacientes es de 9,3 años y ha mejorado de forma significativa en las últimas décadas, sobre todo en los casos con afectación a distancia.

Los principales factores que influyen en la supervivencia de estos pacientes son la localización del tumor, la extensión de la enfermedad y el grado histológico, que viene determinado por el número de mitosis y el valor de Ki-67, la variable biológica más relevante.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Epidemiología. Factores pronósticos. Ki-67.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE), principalmente digestivos y pancreáticos, son neoplasias raras que comparten algunas características comunes. Pueden manifestar un comportamiento biológico específico que determina sus manifestaciones clínicas y suelen diagnosticarse en estadios tardíos.

La primera descripción científica de estas neoplasias fue hecha por Otto Lubarsch en 1888 al hablar de un tipo de neoplasias originadas en el tracto digestivo superior localizadas a diferentes niveles que no eran adenocarcinomas, ya que no formaban glándulas (1). Unos años

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a group of neoplasms arising from tissues with neurologic or endocrine functions and mainly localized in the digestive tract (gastroenteropancreatic) or in lungs.

The incidence of NETs is 2.5 cases per 100000 persons, representing 0.46 of all neoplasms. This incidence has increased over the last decades from 1.09 per 100000 persons in 1973 to 6.98 by 2012. In the digestive tract, are more frequently localized in small intestine and rectum. Median survival is 9.3 year with a significant improve in the last decades, mainly in that cases with distant metastasis.

The main factors influencing survival are the localization of the tumor, the extent of the disease and histologic grade determined by the number of mitosis and Ki-67, the most relevant biologic factor.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumors. Epidemiology. Prognostic factors. Ki-67.

más tarde, en 1907, Siegfried Oberndorfer, haciendo referencia a la naturaleza de algunos tumores del intestino delgado cuyo comportamiento parecía benigno, acuñó el término *Karzinoide (parecido al cáncer)* (1). Más adelante, Gosset y Masson, en 1914, son los primeros en apuntar las propiedades neuroendocrinas de los tumores carcinoides cuando descubren la afinidad por las sales de plata que muestran los gránulos intracitoplásmicos de estas células y postulan que derivan de las células enterocromafines del epitelio intestinal y, por lo tanto, de origen endocrino (2). Desde entonces, este término se ha empleado para denominar tumores de estirpe neuroendocrina que asientan en múltiples órganos, pero

que habitualmente se localizan en el aparato gastrointestinal y en el pulmón.

El término síndrome *carcinoide* fue descrito en 1954 por Thomson (3). Hace referencia a determinadas manifestaciones clínicas producidas por la presencia de aminas vasoactivas que son liberadas al torrente circulatorio por parte de estos tumores, como demostró Lembeck en 1953 al extraer serotonina de un tumor carcinoide (4). Como consecuencia de su origen endocrino, una característica diferencial de algunos de estos tumores es la producción de péptidos específicos, que darán lugar a síndromes clínicos concretos.

Un siglo después de que fueran identificados, los tumores neuroendocrinos permanecen como una enfermedad poco conocida por la comunidad científica. Su escasa incidencia, gran heterogeneidad y variable comportamiento clínico hacen que el diagnóstico se demore en muchas ocasiones y, como consecuencia de ello, se haga en fases avanzadas.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA

Se calcula que la incidencia de los tumores neuroendocrinos es de unos 2,5 casos por 100.000 habitantes, y representan el 0,46% de todas las neoplasias. Esta incidencia se ha incrementado en las últimas décadas, pasando de 1,09/100.000 en 1973 a 6,98/100.000 habitantes en 2012 (5). En la mayoría de las ocasiones (69%) se localizan en el tracto gastrointestinal, donde los lugares predominantes son el íleon (12,4%) y el recto (17,5%). En la serie china, sin embargo, son más frecuentes en el páncreas (31,5%), el recto (29,6%) y el estómago (6). Aproximadamente el 25% se desarrollan en el pulmón (1,7). Este lugar de localización predominante varía con la raza, de tal manera que en población caucásica es más frecuente en el pulmón y en asiáticos, afroamericanos

e indios americanos es más frecuente en el tubo digestivo, principalmente recto (8).

Se han publicado diferentes series históricas que analizan los datos epidemiológicos de este grupo de neoplasias. Destacamos las más relevantes en la tabla I.

La edad media de diagnóstico es de 63 años, con un 52,4% de mujeres. La mayoría de los pacientes son blancos (77,9%) (7). Estos datos difieren de los recogidos en China, con una edad media inferior (53 años) y un mayor porcentaje de hombres (6), mientras que en la serie canadiense están prácticamente repartidos por igual en ambos sexos (10). Aunque se ha producido un incremento relevante de los TNE en todos los grupos de edad en las últimas décadas, este ha sido más dramático en pacientes mayores de 65 años, en los que se ha multiplicado por 8, hasta alcanzar los 25,3 casos por 100.000 habitantes, frente a los 14,3 entre los 50 y los 65 años o los 1,75 que se diagnostican entre la población menor de 50 años (5).

Este incremento en la incidencia también se ha identificado entre las diferentes localizaciones, entre las que destaca el estómago como lugar en el que más ha aumentado (5), aunque en otras series se destacan el recto, el páncreas y el intestino delgado (7). En el registro SEER 18, analizando el periodo 2000-2012, la mayor incidencia corresponde a los tumores gastro-entero-pancreáticos (3,56 por 100.000), seguidos del pulmón (1,49).

Por estadios, se ha detectado un mayor aumento entre los casos localizados, que han pasado de 0,21 en 1973 a 3,15 por 100.000 habitantes en 2012. Por otro lado, la proporción de pacientes que presenta enfermedad metastásica al diagnóstico ha disminuido, y ha pasado del 29% en 1994 al 13% en 2009 (10). Entre los 85.133 pacientes de la mayor serie publicada, el 52,4% eran localizados, el 20,1% presentaba afectación locorregional y el 27,4% tenía metástasis a distancia (7). En la serie española, el 44% de los TNE gastroenteropancreáticos incluidos presentaban enfermedad a distancia, el 36% tenían tumores localizados y el 14% afectación locorregional (9).

TABLA I
SERIES HISTÓRICAS DE TNE

<i>Autor</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Años</i>	<i>Localización</i>	<i>Referencia</i>
García-Carbonero	837	2001-2008	GEP*	9
Jin-Hu	2.049	2001-2010	GEP	6
Hallet	5.619	1994-2009	GEPP†	10
Yao	35.825	1973-2012	GEPP	8
Dasari	64.971	1973-2012	GEPP	5
Man	73.782	1973-2014	GEPP	12
Sackstein	85.133	1995-2014	GEPP	7

*Gastroenteropancreáticos. †Gastroenteropancreáticos y pulmonares.

Con respecto al grado, esta misma serie refleja que el 61,6% eran grado I; el 7,3%, grado II y el 31,1%, grado III. En el periodo 1973-2012, los tumores grado I pasaron de 0,001 a 1,49 por 100.000 habitantes (5). Cuando se analiza la evolución de la incidencia en relación con el grado y la extensión de la enfermedad, se observa que, desde 1995 a 2014, en los tumores grado I y II ha aumentado el porcentaje de casos diagnosticados en estadios localizados y ha disminuido el de aquellos metastásicos. Por el contrario, en los tumores grado III han aumentado los casos con enfermedad metastásica y han disminuido aquellos más localizados (7).

PREVALENCIA

Como consecuencia del aumento de la incidencia y la naturaleza poco agresiva de los TNE, en muchas ocasiones la prevalencia se ha incrementado desde el 0,006 en 1993 al 0,048% en 2012. Entre las diferentes localizaciones, destaca el recto, seguido por el pulmón y el intestino delgado.

La prevalencia de los TNE calculada en Estados Unidos en el año 2014, cruzada por edad, sexo y raza, era de 171.321 personas (5).

SUPERVIVENCIA

La mediana de supervivencia global de los tumores neuroendocrinos se sitúa en 9,3 años. Como es lógico, varía enormemente dependiendo de la extensión de la enfermedad: desde más de 25 años en los localizados, 10 años cuando existe afectación locorregional y 1 año en los metastásicos (5). En España, la media de supervivencia global de los pacientes con TNE GEP es de 12 años, con el 75,5% de los pacientes vivos a 5 años (9).

La edad influye negativamente en la supervivencia, disminuyendo a medida que va pasando cada década. En este sentido, los pacientes mayores de 70 años asocian los datos de peor pronóstico, con 28 meses de supervivencia media. Posiblemente, este hallazgo tiene relación con un mayor porcentaje de tumores grado III y más afectación a distancia en esta edad (7).

Al analizar cómo ha evolucionado la supervivencia de los pacientes diagnosticados con TNE a lo largo de las últimas décadas, se comprueba que, respecto al lustro 2000-2004, la mortalidad entre 2005 y 2008 ha disminuido un 17,1% y entre 2009-2012, un 21,3%. Esta mejoría en la supervivencia ha sido más relevante en aquellos casos con afectación a distancia, sobre todo entre los NET pancreáticos (5).

La influencia en la supervivencia de los factores pronósticos más relevantes (localización, estadio y grado histológico) se comentará más adelante.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de TNE no están claros. Se ha publicado un metaanálisis que analiza esta cuestión con respecto a los tumores neuroendocrinos que se originan en el páncreas. Incluye 5 estudios con 827 casos y 2.407 controles. Encuentran que la diabetes es el factor de riesgo que tiene más peso, con una razón de riesgo de 2,74, seguido de un antecedente de cáncer en familiar de primer grado (2,16). También se encuentra un incremento de riesgo asociado al hábito del tabaquismo y al consumo de alcohol (11).

FACTORES PRONÓSTICOS

Se han identificado 3 factores que influyen en la supervivencia de los pacientes portadores de tumores neuroendocrinos: dos de tipo anatómico-clínico (la localización del tumor y el grado de extensión de la enfermedad) y algunas variables biológicas, como el grado de diferenciación y la proliferación celular expresada en el valor de Ki-67.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Diferentes estudios han analizado la relación que puede tener la localización del tumor con la supervivencia que presentan los pacientes.

Yao y cols. realizaron un estudio poblacional, retrospectivo, que incluyó pacientes diagnosticados de tumores neuroendocrinos entre los años 1973 a 2004. Registraron y analizaron datos de 35.618 pacientes con TNE. La mediana de supervivencia fue significativamente diferente en función de la localización del tumor primario, máxima para primarios apendiculares, recto e íleon. Los TNE originados en el páncreas y en el hígado mostraron la supervivencia más baja (8).

Investigadores canadienses publicaron en 2015 un estudio retrospectivo y poblacional que incluyó pacientes adultos diagnosticados de TNE entre 1994 a 2009. El objetivo del estudio fue comunicar la incidencia global y por localizaciones, la proporción de pacientes metastásicos al diagnóstico, la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia. Identificaron 5.619 pacientes con TNE. La supervivencia a los 5 años oscilaba entre el 87,2% para los TNE rectales y el 48,8% para los localizados en el páncreas. A los 10 años esta supervivencia era del 84% y el 30,2% respectivamente (10).

Dasari y cols. analizaron los registros de 64.971 pacientes con tumores neuroendocrinos. Se analizó la supervivencia de la cohorte desde 2000 a 2012, además de analizar la supervivencia en subgrupos específicos. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 112 meses (9,3 años). Por localizaciones, los pacientes con tumores localizados en el recto y en

el apéndice tuvieron la mejor supervivencia (24,6 años y > 30 años, respectivamente) respecto a los 3,6 años de los pacientes con tumores en el páncreas y los 5,5 años de los pacientes con tumores en el pulmón ($p < 0,001$). La mediana de supervivencia a 5 años se ve modificada por el estadio al diagnóstico, el grado histológico, la edad de los pacientes al diagnóstico, la localización del tumor primario y el periodo del diagnóstico. Al analizar de forma conjunta la supervivencia dependiendo de la localización y el estadio, se han obtenido los siguientes hallazgos (5):

- En TNE localizados, la supervivencia varía entre los 30 años en el apéndice a los 14 años en los que asientan en intestino delgado.
- En TNE con afectación locorregional, los de origen desconocido asocian los peores datos de supervivencia con 33 meses.
- En TNE con afectación a distancia, los que presentan mejor supervivencia son los de intestino delgado (5,83 años) frente a los de pulmón (6 meses) y colon (4 meses), que son los de peor pronóstico.

Más recientemente, Man y cols. han comunicado en un estudio poblacional sobre 73.782 pacientes diagnosticados de TNE entre los años 1973 y 2014 una mediana de supervivencia de 41 meses. La tasa de supervivencia fue significativamente diferente según la localización del tumor primario. La mayor supervivencia se objetiva en los tumores localizados en el recto y en el intestino delgado, mientras que los peores datos corresponden al páncreas y el pulmón (12).

Por lo tanto, en la mayoría de los trabajos referenciados las mayores supervivencias se observan en localizaciones primarias intestinales (apéndice, recto, íleon). Los tumores originados en el páncreas y en el hígado mostraron las supervivencias más bajas.

ESTADIO AL DIAGNÓSTICO

Pape y cols. realizaron una validación retrospectiva de la clasificación TNM de 2006 de TNE de tracto digestivo anterior y analizaron el valor pronóstico de dicha clasificación.

Analizaron los registros de 202 pacientes con TNE de tracto digestivo anterior diagnosticados entre 1980 y 2003. La media de seguimiento fue de 47 ± 3 meses. La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de 55 ± 1 años. Se diagnosticaron tumores funcionales en 46 pacientes, que suponían el 23% de la muestra, 48 casos de TNE gástricos, 23 TNE duodeno, 131 TNE páncreas. De los 202 pacientes, 43 (21%) fallecieron durante el periodo de seguimiento. La mediana de supervivencia de la cohorte fue de $145 \pm 9,8$ meses. La tasa de supervivencia a 5 y 10 años fue de 75% y 64%, respectivamente.

Los pacientes con tumores en estadio III y IV tuvieron menor supervivencia que los pacientes con estadios precoces I. No hubo diferencias en las comparaciones entre los estadios I frente al II y II frente al III. En el análisis multivariante, los pacientes con tumores en estadio III incrementaron 3 veces su riesgo de muerte y 9 veces los pacientes con tumores en estadio IV (13).

En 2012 se publican los resultados de un estudio multicéntrico, europeo, que incluyó 1.072 pacientes con TNE pancreáticos sometidos a tratamiento quirúrgico. El objetivo fue analizar la supervivencia de los pacientes según el sistema de clasificación TNM (Tabla II) propuesto por la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) frente al propuesto por la UICC/AJCC/OMS (14).

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 67 meses; la tasa de supervivencia a 10 años fue del 73,6%.

TABLA II
SUPERVIVENCIA SEGÚN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TNM (14)

Clasificación	HR (95% IC)	p valor
ENETS		
I	1	
II	16,23 (2,14-123)	0,007
III	51,81 (7,11-377)	< 0,001
IV	160 (22,30-1143)	< 0,001
UICC/AJCC/OMS 2010		
I	1	
II	9,57 (4,62-19,88)	< 0,001
III	9,32 (3,69-60,87)	0,94
IV	30,84 (15,62-60,87)	0,001

La probabilidad de muerte aumentaba de forma significativa con la progresión del estadio al diagnóstico.

La clasificación por etapas propuesta por la ENETS discrimina mejor la supervivencia mostrada por los pacientes con TNE pancreáticos según los estadios al diagnóstico (14).

La afectación ganglionar regional se correlaciona con el tamaño tumoral, de tal manera que, a mayor tamaño, mayor probabilidad de afectación ganglionar (15).

La clasificación de la afectación regional de los TNE diferencia únicamente entre la presencia de metástasis ganglionares regionales (N1) frente a la ausencia de metástasis ganglionares (N0). Kim y cols. analizaron el valor pronóstico de la tasa de ganglios regionales afectados (número de ganglios regionales metastatizados / número de ganglios regionales aislados). Agrupan a 2.984 pacientes con TNE de intestino delgado diagnosticados y operados entre 1988 y 2010 en 3 cohortes, según la tasa de ganglios afectados: grupo 1, $\leq 0,2$; grupo 2, $> 0,2$ y $\leq 0,5$; grupo 3, $> 0,5$. La tasa de supervivencia a 10 años para los pacientes del grupo 1 fue del 85% (81-89); para el grupo 2, del 77% (73-80%) y para el grupo 3, del 74% (69-78%). El análisis multivariante de supervivencia, estratificado por tamaño tumoral, mostró que, comparados con los pacientes sin afectación ganglionar regional, los pacientes con tumores T1 y T2 y mayor tasa de ganglios afectados presentan significativamente menor supervivencia: HR grupo 2, 2,29 (1,1-4,78); HR grupo 3, 4,52 (2,24-9,12) (16).

Investigaciones más recientes han mostrado que la extensión de la linfadenectomía regional tiene valor pronóstico. El número de ganglios recomendado a resear es de 17. Un menor número de ganglios extirpados aumenta el riesgo de recaída (17).

GRADO HISTOLÓGICO, ÍNDICE MITÓTICO, Ki-67

Los parámetros histológicos más importantes que han de tenerse en cuenta en la evaluación de los TNE son el índice de proliferación celular, expresado como porcentaje de Ki-67, y el índice mitótico. Teniendo en cuenta ambos parámetros, puede determinarse el grado histológico.

Con el fin de estandarizar la clasificación y manejo de los TNE, en 2006 la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) promovió 2 reuniones de consenso de expertos. Con respecto a la clasificación del grado histológico, se propusieron 3 categorías basadas en el recuento del número de mitosis y en el valor de Ki-67:

- Grado 1: < 2 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF*) y/o Ki-67 $< 2\%$.
- Grado 2: 2-20 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF) y/o Ki-67 $> 2-20\%$.
- Grado 3: > 20 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF) y/o Ki-67 $> 20\%$.

*HPF: *high power fields* (campos de gran aumento).

Como norma general, los grados 1 y 2 se referirán a TNE bien diferenciados que mostrarán difusa e intensa expresión de cromogranina y sinaptofisina en la inmunohistoquímica. La presencia de necrosis focal en la muestra indica un tumor más agresivo, grado 2, lo que debería ser confirmado mediante el índice mitótico. El grado 3 indica un tumor pobremente diferenciado, que se asociará con campos de necrosis y una reducción significativa en la tinción con cromogranina A, mientras mantendrá la tinción con sinaptofisina (18,19)

En 2010 la clasificación de la OMS de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales, hígado y páncreas refrendó el sistema propuesto por la ENETS, separando los tumores bien diferenciados en tumores de bajo grado (grado 1) y de grado intermedio (grado 2). Todos los tumores pobremente diferenciados (grado 3) se consideran de alto grado y se clasificaron como carcinomas neuroendocrinos (20).

Se actualizó la propuesta respecto al grado histológico. Se propusieron estas tres categorías:

1. Grado 1: < 2 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF) y/o Ki67 $< 3\%$.
2. Grado 2: 2-20 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF) y/o Ki67 3-20%.
3. Grado 3: ≥ 21 mitosis por 2 mm^2 (10 HPF) y Ki67 $> 20\%$.

Recientemente se ha redefinido la clasificación de los TNE pancreáticos. Se reconocen dos categorías de TNE pancreáticos bien diferenciados. Se mantiene la definición de carcinoma neuroendocrino (CNE) para los pobremente diferenciados (21):

- TNE grado 1: < 2 mitosis por 2 mm^2 y/o Ki-67 $< 3\%$.
- TNE grado 2: 2-20 mitosis por 2 mm^2 y/o Ki-67 3%-20%.
- TNE grado 3: > 20 mitosis por 2 mm^2 y/o Ki-67 $> 20\%$
- CNE grado 3: > 20 mitosis por 2 mm^2 y/o Ki-67 $> 20\%$.

Para la medida del índice mitótico, el recuento de mitosis se hará en las preparaciones de hematoxilina-eosina, al menos, en 40 campos de gran aumento.

A pesar de estar suficientemente avalado por la evidencia, debe asegurarse la correcta evaluación del índice Ki-67 en el servicio de anatomía patológica. El Ki-67 debe evaluarse de una forma estandarizada, contando 2.000 células en áreas de máxima inmunotinción (áreas de mayor actividad proliferativa) (22). Se recomienda emplear el anticuerpo MIB-1. Un artículo reciente ha establecido que el mejor método coste-eficacia para evaluar el Ki-67 es el contaje a partir de una imagen impresa o en una captura de pantalla (23).

Numerosos estudios han demostrado que tanto la elevación de Ki-67 como el índice mitótico son factores que determinan un pronóstico más adverso para los pacientes. Se considera que el índice Ki-67 es el índice de prolife-

ración más fiable y es el factor pronóstico más relevante para evaluar la agresividad de los TNE en la mayoría de los estudios. Le sigue el índice mitótico. En caso de que se valoren tanto el índice mitótico como el índice Ki-67, y que ambos se muestren discordantes, se recomienda emplear aquel que implique un mayor grado tumoral (24).

Un aspecto en el que existe debate es el punto de corte que debe considerarse tanto con Ki-67 como con el índice mitótico. Un estudio retrospectivo con 274 pacientes portadores de TNE pancreáticos grado I y II comprobó que un valor de Ki-67 del 5% definía mejor el pronóstico de los pacientes que el 2% (24,25). Por su parte, un estudio con 691 pacientes portadores de TNE de intestino delgado encontró que establecer 5 mitosis por campo de gran aumento definía mejor el pronóstico que emplear como criterio 2 mitosis (26).

En el estudio de Dasari, con 64.971 pacientes, la supervivencia oscila entre los 16,2 años de los tumores grado I a los 10 meses de los grado III. En el caso de los grado II, es de 8,3 años (5). En el estudio de Pape (13), en el análisis multivariante, el riesgo de muerte se incrementó 4 veces para los pacientes con tumores grado 2 y 30 veces para los pacientes con tumores grado 3 (grado 1 comparador).

García-Carbonero y cols. realizaron un estudio retrospectivo en centros españoles que incluyó pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos entre los años 2001-2008. Se registraron 837 pacientes. La mediana de supervivencia global de los pacientes registrados fue de 12 años (el 75,5% de los pacientes estaba vivo a los 5 años). El análisis multivariante confirmó únicamente como factores con valor pronóstico independiente el estadio tumoral al diagnóstico y el grado histológico (índice Ki-67) (9).

Un grupo de investigadores franco-germanos analizó una serie retrospectiva de 270 pacientes con TNE de tubo digestivo medio y posterior. La media de seguimiento fue de $53,97 \pm 48,3$ meses. La mediana de supervivencia fue de 161 meses, y la tasa de supervivencia a 10 años fue de 58,4%. La tasa de supervivencia relacionada con el TNE (causa específica) a 10 años fue del 70,1%. Ninguno de los pacientes clasificados como TNE bien diferenciado murió durante el periodo de seguimiento. Los pacientes con CNE pobremente diferenciados tuvieron una menor supervivencia si se comparan con los pacientes con tumores bien diferenciados. En el análisis multivariante, se mantuvo el valor pronóstico del grado. Comparados con los pacientes con TNE grado 1, la HR de los pacientes con tumores de grado 2 fue de 3,18 (1,15-8,8), la HR de los pacientes con tumores de grado 3 fue de 18,18 (5,04-65,58) (27).

Cuando consideramos estadio y grado, según el estudio de Sackstein con 85.133 pacientes, la supervivencia específica por cáncer a los 5 años en TNE localizados con grado I fue de 97,6%. También se comprobó que el porcentaje de muertes disminuía desde el 1,2% durante los 2 primeros años al 0,7% a partir del octavo año desde el diagnóstico (7).

También se ha publicado la relación entre la localización y el grado, comprobando que la mejor supervivencia corresponde a TNE grado I localizados en recto o apéndice que viven más de 30 años. Sin embargo, entre los de grado III que asocian los peores datos de supervivencia, los peores son los localizados en ciego o colon con 8 meses (5).

Finalmente, los factores moleculares que determinan la malignidad y el comportamiento agresivo de los TNE-GEP aún siguen siendo desconocidos en comparación con los adenocarcinomas. En los adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, se ha descrito con frecuencia la expresión de los oncogenes *RAS*, *EGFR*, *MYC* y *JUN*, y de los genes supresores de tumores *RBI*, *TP53* y *PTEN*. Aun así, no todos estos genes parecen estar involucrados en la patogénesis de los TNE-GEP (28).

En un estudio se comparó la expresión de genes entre TNE pancreáticos bien diferenciados y carcinomas pobremente diferenciados (29). Empleando técnicas de secuenciación dirigida e inmunohistoquímica, se llegó a identificar un marcaje anormal de las proteínas p53 y Rb en la mayoría de los carcinomas de alto grado, mientras que este marcaje era normal en los tumores bien diferenciados (30). También se ha llegado a detectar una sobreexpresión de Bcl-2 en la mayoría de los carcinomas, en contraposición a una minoría de TNE. Esta sobreexpresión de Bcl-2 se correlacionó con una tasa mitótica más alta, lo que sugiere un efecto antagonista de Bcl-2 como posible mecanismo de acción para tratar este tipo de carcinomas de alto grado (30).

Por último, se han identificado algunas variables socio-demográficas que parecen tener implicación pronóstica. Se ha comprobado que las mujeres asocian mayor riesgo de mortalidad en todas las localizaciones excepto en el pulmón. También se ha demostrado que los descendientes de los indios americanos y los pacientes asiáticos tienen peor pronóstico. Un dato curioso obtenido en algunas series es que el estado marital también influye en la supervivencia de estos pacientes, de tal manera que los casados presentan peor pronóstico que los solteros (12).

CORRESPONDENCIA:

Jesús García Mata
Servicio de Oncología
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense
C/ Ramón Puga Nogueiro, 54
32005 Ourense
e-mail: jesus.garcia.mata@sergas.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Öberg K. Carcinoid Tumors-Current Considerations. In: Modlin IM, Öberg K, editors. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Switzerland: 2007.

2. Masson P. Carcinoid (argentaffin-cell tumors) and nerve hiperplasia of apendicular mucos. *Am J Pathol* 1928;4:181-212.
3. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathological síndrome. *Am Heart J* 1954;47:795-817.
4. Lembeck F. Hydroxytryptanin in carcinoid tumor. *Nature* 1953;172:910-1.
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335-42.
6. Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china. *Oncotarget* 2017;8(42):71699-708.
7. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, et al. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Seminars in Oncology* 2018;45:249-58.
8. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
9. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE *Annals of Oncology* 2010;21:1794-803.
10. Hallet J, Law CHL, Cukier M, et al. Exploring the Rising Incidence of Neuroendocrine Tumors: a population-Based Analysis of Epidemiology, Metastatic Presentation, and Outcomes. *Cancer* 2015;121:589-97.
11. Haugvik SP, Hedenström P, Korsæth E, et al. Diabetes, Smoking, Alcohol Use, and Family History of Cancer as Risk Factors for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology* 2015;101:133-142.
12. Man D, Wu J, Shen Z, et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Management and Research* 2018;10:5629-38.
13. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113:256-65.
14. Rindi G, Falconi C, Klersy L, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:764-77.
15. Curran T, Pockaj BA, Gray RJ, et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2015;19:152-60.
16. Kim MK, Warner RRP, Ward SC, et al. Prognostic significance of lymph node metastases in small intestinal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2015;101:58-65.
17. Cives M, Anaya DA, Soares H, et al. Analysis of Postoperative Recurrence in Stage I-III Midgut Neuroendocrine Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:282-9.
18. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. Consensus Conference participants (2006) TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006;449:395-401.
19. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2007;451:757-62.
20. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39:707-12.
21. Ohike N, Adsay NV, La Rosa S, et al. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, et al (eds.). WHO Classification of tumours of endocrine organs, 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. p 238.
22. Matias-Guiu X, Barriuso J, Aranda I, et al. Guidelines for Biomarker Testing in Gastroenteropancreatic Endocrine Tumours. A national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Rev Esp Patol* 2013;46(4):222-36.
23. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 2015;28(5):686-94.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors. V.3.2018.
25. Khan MS, Luong TV, Watkins J, et al. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer* 2013;108(9):1838-45.
26. Strosberg JR, Weber JM, Feldman, et al. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer Staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:420-5.
27. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011;117:3332-41.
28. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005;104(11):2292-309.
29. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40(1):23-36.
30. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):173-84.

Clasificación y diagnóstico de los tumores neuroendocrinos

M. MARÍN-ALCALÁ, J. M. CABRERA-ROMERO, C. PERICAY

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc-Taulí. Sabadell, Barcelona

RESUMEN

En los sistemas de clasificación de las neoplasias neuroendocrinas (NNE), se tiene en cuenta la histología, el grado de diferenciación celular (bien o pobremente diferenciada), el índice de proliferación y el índice mitótico, a lo que se añade el sistema TNM para su estadiaje. Cada localización presenta particularidades histológicas y en el estadiaje, sin que exista por ahora una clasificación común que sea adecuada para todas las localizaciones.

El diagnóstico se basa en: a) la presentación clínica, que incluye la obstrucción mecánica del tránsito digestivo y la secreción hormonal de los tumores llamados funcionantes; b) la histología, que tiene en cuenta marcadores de diferenciación neuroendocrina, de diferenciación epitelial, de proliferación, de lugar de origen y pronósticos; c) los marcadores bioquímicos, que pueden ser generales o específicos; y d) las pruebas de imagen, tanto anatómicas como funcionales.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia neuroendocrina. Tumor neuroendocrino. Clasificación. Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) son tumores heterogéneos que se originan en células que derivan de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma), de las glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de los islotes (carcinoma medular de tiroides, carcinoma de células de Merkel, páncreas) o del sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital, piel). Estas NNE presentarán características clínicas y patológicas particulares según su lugar de origen y compartirán algunas características independientemente del origen anatómico.

ABSTRACT

Neuroendocrine neoplasia (NNE) classification systems take into account the histology, the degree of cellular differentiation (well or poorly differentiated), the proliferation index and the mitotic index, adding the TNM system for its staging. Each location has histological and staging peculiarities, without currently having a common classification suitable for all locations.

Diagnosis is based on a) clinical presentation, which includes bowel obstruction and hormonal secretion of the so-called functioning tumors; b) histology, which takes into account markers of neuroendocrine differentiation, epithelial differentiation, proliferation, location and prognosis; c) biochemical markers, which may be general or specific; and d) radiological image, both anatomical and functional.

KEY WORDS: Neuroendocrine neoplasm. Neuroendocrine tumour. Classification. Diagnosis.

CLASIFICACIÓN

La clasificación y la nomenclatura de las NNE es compleja y confusa, en parte porque la mayoría de los estudios se han centrado en los tumores que surgen en un órgano específico. Las propuestas de clasificación difieren en los criterios histológicos y de estadiaje según su origen. Por ahora, no hay una única clasificación que sea adecuada para todas las localizaciones.

La mayoría de los sistemas de clasificación tiene en cuenta el grado de diferenciación (bien o pobremente diferenciado) y el grado tumoral (bajo, intermedio y alto grado), y se correlacionan con el índice mitótico y el porcentaje del índice de proliferación Ki-67. De hecho,

ambos índices se incluyen en el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2010 y de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) desde 2006.

El sistema TNM, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la ENETS, es el sistema de estadiaje de las NNE.

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS GASTROINTESTINALES

La clasificación de la OMS del año 2000 distingue a las NNE del tracto gastrointestinal, al igual que a la mayoría de las NNE, en 5 categorías principales (Tabla I). Esta estratificación permite distinguir a las neoplasias con fenotipo endocrino puro de las neoplasias mixtas exocrino-endocrinas y de las lesiones pseudotumorales (1).

Entre las neoplasias endocrinas con fenotipo endocrino puro, se hace una distinción entre neoplasias endocrinas bien diferenciadas y pobremente diferenciadas en base al tamaño tumoral, su índice mitótico y rango de proliferación, a la invasión local y/o linfovascular y a la presencia de metástasis (1). Así, los TNE bien diferenciados se subclasifican en tumores benignos y tumores *border line*, dependiendo de las características anatómicas previamente comentadas (2).

En una segunda etapa, la clasificación fue refinada incorporando la localización anatómica, el tipo celular de origen, la biología, la actividad hormonal y la asociación con síndromes clínicos, con la intención de acceder a una clasificación que fuera pronósticamente relevante (2).

En la clasificación de la OMS de 2010 (Tabla II), todos los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) se agrupaban como tumores malignos. Dentro de algunas excepciones se encuentra el paraganglioma gangliocítico, entidad clasificada como benigna. Otro cambio en la clasificación del 2010 hace referencia a la introducción de un sistema de estadificación similar a los utilizados en otras neoplasias de tipo epitelial, que va acompañado de una clasificación histológica. Esta clasificación histológica utiliza la tasa de proliferación para estratificar en diferentes grados, que van del 1 al 3, teniendo en cuenta el número de mitosis y el índice Ki-67 (Tabla II). Si existe discordancia entre ambos, se emplea como referencia el valor más elevado (3).

La cuarta edición de la clasificación de la OMS, publicada en el 2017, no introduce cambios en la clasificación respecto a los TNE gastrointestinales. Por lo tanto, la clasificación de la OMS de 2010 es la que sigue vigente para este grupo de tumores (4).

Es importante destacar que se han reportado los TNE G3 en el tracto gastrointestinal (5), aunque en menor frecuencia que en el páncreas. Sin embargo, la mayoría de las NNE de alto grado del sistema gastrointestinal son CNE, con mutaciones en TP53 y RB1 y en el colon, mutaciones en APC similares a las que se encuentran en los adenocarcinomas, que no son comúnmente reportadas en TNE (6,7). Los TNE gastrointestinales presentan una baja incidencia de mutaciones (8% de mutaciones en CDKN1B en TNE del intestino delgado) (8,9).

En la última reunión de consenso de la OMS y de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

TABLA I

CLASIFICACIONES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS

<i>OMS 2000</i>	<i>OMS 2010</i>
TNE bien diferenciado (benigno/comportamiento incierto)	Tumor neuroendocrino G1
Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (bajo grado de malignidad)	Tumor neuroendocrino G2
Carcinoma endocrino poco diferenciado	Carcinoma neuroendocrino G3
Carcinoma mixto exocrino-endocrino	Carcinoma mixto adenoneuroendocrino
Lesiones tumor-like	Hiperplasia y lesiones preneoplásicas

TNE: tumor neuroendocrino.

TABLA II

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) DE 2010

<i>OMS 2010</i>		
	<i>Índice Ki-67</i>	<i>Índice mitótico</i>
<i>NNE bien diferenciada</i>		
Tumor neuroendocrino (TNE) G1	≤ 2%	< 2/10 CGA
Tumor neuroendocrino (TNE) G2	3-20%	2-20/10 CGA
NNE pobremente diferenciada		
Carcinoma neuroendocrino (CNE)	> 20%	> 20/10 CGA
Carcinoma mixto adenoneuroendocrino		

NNE: neoplasia neuroendocrina;
CGA: campo de gran aumento.

(IARC, en sus siglas en inglés), publicada a mediados del año 2018, se propuso para la quinta edición de la clasificación de la OMS que, en el sistema de clasificación de los TNE gastrointestinales, se incluyan 3 grados; es decir, añadir el TNE G3 como se ha hecho en el páncreas (10).

Neoplasias neuroendocrinas del intestino delgado

Los TNE de duodeno y del yeyuno proximal son raros: representan entre un 5,7% y un 7,9% de los TNE (11,12). La localización más frecuente en el intestino delgado es el íleon, hasta en un 49,9%. Los TNE de duodeno son frecuentemente gastrinomas y TNE productores de somatostatina y paraganglioma gangliocítico. Los TNE del yeyuno distal e íleon presentan células enterocromafines (EC), células productoras de serotonina y algunas células L. Todos los TNE del intestino delgado están clasificados como malignos, excepto el paraganglioma gangliocítico, que se considera benigno, y los TNE de célula L, que se consideran *border line* (13,14).

Neoplasias neuroendocrinas del apéndice

Los TNE del apéndice comprenden el carcinoma mixto adenoneuroendocrino, el tumor de células EC, el TNE productor de serotonina, los carcinoides tubulares y el carcinoide de células caliciformes, entre otros. Los carcinoides tubulares forman túbulos pequeños y discretos, ocasionalmente con mucina, a diferencia de los TNE típicos. Así, esta neoplasia puede diagnosticarse erróneamente como un adenocarcinoma metastásico. El carcinoide de células caliciformes es más agresivo que los demás TNE convencionales, y en un 20% de los casos presenta metástasis (15-17). En su clasificación se utiliza la valoración de la atipia citológica, la desmoplasia estromal y el patrón de crecimiento sólido (18). Todos los TNE apendiculares se clasifican como malignos, excepto el carcinoide tubular y el TNE de tipo célula L, que son considerados con tumores *border line*.

Neoplasias neuroendocrinas gástricas

- a) *Tumores neuroendocrinos bien diferenciados.* Un alto porcentaje de los TNE del estómago son bien diferenciados, y en un 90% presentan células EC. Los tumores de células G son poco frecuentes (19).
Los TNE de células EC se dividen en 3 subtipos: El subtipo I corresponde al 70-80% de los tumores bien diferenciados y están asociados a gastritis atrófica crónica autoinmune, aclorhidria e hipergastrinemia secundaria de origen antral. Generalmente múltiples, los tumores tipo I suelen ser

pequeños pólipos de la mucosa/submucosa clínicamente silentes asociados con hiperplasia difusa de las células EC. Las metástasis a ganglios linfáticos regionales son raras (< 5%).

El subtipo II (alrededor del 6%) está asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I) y al síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). La presentación es en forma de tumores múltiples, pequeños y en la mucosa normal o hipertrófica, con células EC hiperplásicas con cambios displásicos. A pesar de tener un curso usualmente indolente, se han descrito casos agresivos.

El subtipo III corresponde al 14-25% de los TNE gástricos. Son esporádicos y no están asociados a hipergastrinemia o a alguna condición patológica del estómago previa, y son más frecuentes en varones. Usualmente únicos, mayores de 2 cm en un tercio de los casos, pueden invadir profundamente la pared gástrica, con frecuentes metástasis a los ganglios linfáticos y el hígado. La muerte relacionada con este subtipo es de un 27% de los casos, con una supervivencia global de 28 meses (20).

- b) *Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado.* Los carcinomas neuroendocrinos gástricos pobremente diferenciados son relativamente raros y extremadamente agresivos. Suelen ser lesiones de gran tamaño (> 4 cm) y se observan con mayor frecuencia en hombres. La presentación al diagnóstico acostumbra a ser en estadios avanzados con afectación metastásica extensa. La supervivencia global de estos pacientes es de pocos meses (20).

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS PANCREÁTICAS

Las NNE de páncreas presentan una marcada diferenciación neuroendocrina. Representan un amplio y heterogéneo grupo de neoplasias con diversidad clínica y patológica.

La clasificación de la OMS de 2017 distingue a los TNE de páncreas bien diferenciados (TNEPan) de los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (CNEPan), considerándose, por defecto, G3 a los CNEPan (21). Introduce el concepto de neoplasia mixta neuroendocrina y no neuroendocrina (NNEMix), para enfatizar que los cánceres mixtos pueden contener diferentes tipos de células neoplásicas (adenocarcinoma o carcinoma escamoso) con diferentes grados, así como diferentes tipos y grados de neoplasias neuroendocrinas (TNE y CNE). Si alguno de los componentes representa al menos el 30% de la neoplasia, la designación NNEMix está justificada y deben especificarse los diversos componentes neoplásicos que están presentes (21).

A los TNEPan se les clasifica en tres grupos (G1, G2 y G3), según el índice mitótico y el porcentaje de Ki-67, creándose una entidad nueva respecto a la clasificación anterior: los TNEPan G3. La necrosis no se utiliza para

la clasificación, pero sí se reconoce como factor pronóstico adverso (21). El punto de corte del porcentaje de Ki-67 en los TNEPan G1 pasa de ≤ 2 a $< 3\%$. (Tabla III) (21).

Los TNEPan y los CNEPan tienen ambos un fenotipo neuroendocrino, pero difieren por completo en la forma de presentación clínica, el pronóstico, las alteraciones genéticas y el enfoque terapéutico.

Los TNEPan son mucho más frecuentes que los CNEPan. Se presentan típicamente entre la quinta y la sexta década, y clínicamente pueden debutar con la presencia de síntomas relacionados con la secreción inapropiada hormonal (glucagonoma, gastrinoma, somatostatina, VIPoma, PPoma) o bien de forma asintomática. La mayoría se presenta de forma esporádica, aunque algunos pueden asociarse a síndromes genéticos (MEN1, von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa, NF tipo 1). Los pacientes habitualmente presentan niveles elevados de marcadores neuroendocrinos plasmáticos (cromogranina A) y los estudios de imagen funcional suelen ser positivos (octreoscan). La mayoría de TNEPan se diagnostican de forma incidental, y más del 50% presenta metástasis al diagnóstico (22).

Los CNEPan se presentan en la sexta y la séptima décadas de la vida, no presentan síntomas por el exceso de secreción hormonal y suelen presentar elevación de los marcadores tumorales comunes, como el CEA y el CA19.9. El octreoscan acostumbra a no captar o lo hace de forma focal, mientras que el FDG-PET presenta captación. La incidencia de metástasis a distancia es prácticamente del 100% (22).

Tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEPan)

Los TNEPan se clasifican como bien diferenciados y se caracterizan por uno o más patrones de crecimiento

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PÁNCREAS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2017

<i>Terminología</i>	<i>Grado</i>	<i>Ki-67</i>	<i>Recuento mitótico (2 mm²)</i>
TNEPan G1	G1	$< 3\%$	< 2
TNEPan G2	G2	$3\%-20\%$	2-20
TNEPan G3	G3	$> 20\%$	> 20
CNEPan de célula grande		$> 20\%$	> 20
CNEPan de célula pequeña			

TNEPan: tumor neuroendocrino de páncreas; CNEPan: carcinoma neuroendocrino de páncreas.

de organoides con nidos trabeculares y/o una arquitectura pseudoglandular.

El tamaño de las células puede ser variable, pero es relativamente uniforme, con un citoplasma granular que refleja los gránulos neurosecretorios que se tiñen difusamente, y los núcleos presentan una apariencia en sal y pimienta. Una característica clave de los TNEPan es su baja tasa de proliferación, con un recuento mitótico generalmente $< 20/2 \text{ mm}^2$ y un índice Ki-67, por lo general, $< 20\%$. La necrosis es poco común, pero puede aparecer (21).

Los TNEPan pueden dividirse en 3 grados: bajo grado (G1), grado intermedio (G2) y alto grado (G3) (Tabla III). No debe confundirse el grado con la diferenciación. La diferenciación hace referencia a la semejanza morfológica de una neoplasia neuroendocrina pancreática con los islotes de Langerhans. Sin embargo, el grado es un indicador de la agresividad de la neoplasia o de la velocidad de crecimiento.

Los TNEPan G1 y G2 se consideran neoplasias bien diferenciadas. Los TNEPan G3 (anteriormente a la nueva clasificación considerados como CNEPan) representan un grupo de tumores que tiene peor pronóstico que el TNEPan G2, pero mejor que el CNEPan. Los TNEPan G3 presentan la pérdida de expresión de DAXX o ATRX, alteraciones moleculares específicas de los TNEPan, presentan un manejo clínico diferente y responden mejor al tratamiento típico de los TNEPan (análogos de somatostatina, inhibidores mTOR, inhibidores VEGF) (23).

La progresión de TNEPan G1/G2 a TNEPan G3 puede ocurrir, sobre todo a medida que el tumor evoluciona clínicamente, y, por el contrario, la progresión de TNEPan G3 a CNEPan es casi anecdótica, y cuando sucede precisa de pruebas confirmatorias adicionales.

A nivel molecular, además de las alteraciones en DAXX y ATRX comentadas anteriormente, también es frecuente encontrar mutaciones somáticas en MEN-1, PTEN y en miembros de la vía de señalización del mTOR. Clínicamente, también podemos encontrar mutaciones germinales en los genes de reparación del ADN, como MUTYH, CHEK2 y BRCA2 (21,23).

Carcinomas neuroendocrinos de páncreas (CNEPan)

Los CNEPan se parecen menos a los islotes no neoplásicos. Suelen estar compuestos de trabéculas grandes y mal formadas, con nidos sólidos o láminas difusas de células neoplásicas. La necrosis puede ser abundante y oscilar desde focos pequeños hasta múltiples áreas geográficas grandes y confluentes. Además, el inmunomarcado para los marcadores neuroendocrinos suele ser parcheado, escaso y de intensidad débil.

Los CNEPan se subdividen en carcinoma neuroendocrino de célula pequeña y de célula grande. Los CNEPan de célula pequeña comparten una morfología similar

a los carcinomas de célula pequeña de otras localizaciones (pulmón). Presentan células 3 veces menores al tamaño de un linfocito en reposo, con bordes mal definidos, escaso citoplasma, cromatina finamente granulada, nucléolos no presentes o discretos y abundante necrosis.

Sin embargo, la mayoría de los CNEPan mal diferenciados son del subtipo de célula grande. Microscópicamente, las células son redondas o poligonales, con una moderada cantidad de citoplasma anfófilo, y los núcleos son grandes, con cromatina vesicular y nucléolos prominentes. Ambos subtipos presentan abundantes células apoptóticas y un número de mitosis superior a 20/2 mm², con un índice Ki-67 muy superior al 20%.

Los CNEPan presentan comúnmente mutaciones en TP53 y RB1, y pueden compartir mutaciones en KRAS y SMAD4, que son genes frecuentemente implicados en la patogénesis del adenocarcinoma ductal (24).

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DE PULMÓN

Desde las clasificaciones de la OMS de 1999 y de 2015, estos tumores se clasifican en base a sus rasgos histológicos, a la evaluación del recuento mitótico y a la extensión de la necrosis (Tabla IV).

La clasificación de la OMS de 2017 distingue cuatro variantes histológicas, que se incluyen en tres grupos clínicos según su grado tumoral (25): carcinoide típico (CT), de bajo grado tumoral; carcinoide atípico (CA), de grado intermedio; carcinoma neuroendocrino de célula grande pulmonar (CNECGP) y el carcinoma pulmonar de célula pequeña (CPCP), ambas de alto grado tumoral.

El CT y CA son lesiones bien diferenciadas que corresponden a un TNE, mientras que CNECGP y CPCP son pobremente diferenciados y corresponden a un CNE (Tabla V).

Existe un interés creciente en evaluar el papel del Ki-67 en las NNE de pulmón, que actualmente no tiene una función diagnóstica, a diferencia de lo que sucede en las NNE del tracto gastroenteropancreático (26).

El papel más importante del porcentaje de Ki-67 podría ser distinguir los tumores carcinoides (CT y CA) de los de alto grado (CNECGP y CPCP), así como el CT del CA. Esto es especialmente relevante en las biopsias/citologías y en la enfermedad metastásica, en las que los criterios histológicos y morfológicos para el diagnóstico se ven limitados por el aplastamiento y por la pequeña cantidad de la muestra (27,28).

Existe un cierto solapamiento de umbrales de corte para el Ki-67 entre los diferentes tipos tumorales, ya que en el CT los rangos van de 2,3 a 4,15%, en los CA de 9 a 17,8%, y para los carcinomas de alto grado, de 2,5 a 30%. De estos datos podemos desprender que no existe un consenso sobre cuáles son los niveles óptimos de corte (10,29).

TABLA IV

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DE PULMÓN. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2015

<i>Terminología</i>	<i>Mitosis (/2 mm²)</i>	<i>Necrosis</i>
Carcinoide típico	< 2	No
Carcinoide atípico	2-10	Focal
Carcinoma pulmonar célula pequeña	> 10	Sí
Carcinoma neuroendocrino de célula grande	> 10	Sí

TABLA V

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DE PULMÓN. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) 2018

<i>Familia</i>	<i>Tipo</i>	<i>Grado</i>	<i>Terminología actual</i>
Tumor neuroendocrino (TNE)	TNE pulmonar*	G1	Carcinoide típico (CT)
		G2	Carcinoide atípico (CA)
Carcinoma neuroendocrino (CNE)	CNE pulmonar tipo célula pequeña [†]		Carcinoma pulmonar célula pequeña (CPCP)
	CNE pulmonar tipo célula grande		Carcinoma neuroendocrino de célula grande pulmonar (CNECGP)

*La categoría de carcinoide atípico G3 en el pulmón no está reconocida en la clasificación de la OMS de 2015. En la actualidad, estos tumores se clasifican como CPCP o CNECGP. Los TNE de alto grado con características de carcinoide atípico similares a los tumores G3 del tracto pancreático/gastrointestinal son poco frecuentes en el pulmón, no están bien caracterizados y precisan de más estudio.

[†]No se recomienda porque el CPCP está demasiado arraigado en la práctica clínica y algunos CPCP carecen de los marcadores neuroendocrinos habituales.

Carcinoide típico y atípico

El CT y el CA de pulmón presentan criterios morfológicos de los TNE bien diferenciados. Suelen presentarse en pacientes jóvenes y no muestran una asociación fuerte

con el tabaquismo. Representan aproximadamente el 5% de las NNE de pulmón (CT: 5% y CA: 0,5%) (30).

La categoría de carcinoides atípicos G3 en el pulmón no es una entidad validada y no se reconoce en la clasificación de la OMS de 2015. Son poco frecuentes en el pulmón, no están bien caracterizados y necesitan una evaluación clínica, patológica y genética adicional. Actualmente, tales tumores están clasificados como CPCP o CNECG (10,31).

Los criterios que definen los tumores carcinoides de pulmón incluyen patrones de crecimiento organoides (rosetas, trabéculas, cintas, festones, nidos lobulares, empalizadas), ausencia de necrosis punteada focal (no solo cuerpos apoptóticos), hasta 10 mitosis por 2 mm² y marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina y NCAM/CD56), que pueden presentarse con menor intensidad en el CA (32). Las queratinas de alto peso molecular (CK1, CK5, CK10 y CK14) son consistentemente negativas en las NNE de pulmón (33).

Los determinantes nucleares embrionarios de la diferenciación neuroendocrina en el pulmón, como el Mammalian/human achaete-scute homolog 1 (hASH1), generalmente se pierden o se expresan pobremente en estos tumores, a diferencia de en los tumores de alto grado, donde se expresan frecuentemente (34).

A nivel molecular presentan bajas tasas de mutaciones somáticas (< 1 por millón de pares de bases). Las mutaciones en RB1 y TP53 son muy infrecuentes, mientras que la inactivación de genes que afectan a la metilación de histonas (MEN1) y las mutaciones en la subunidad SW1/SNF (ARID1A, SMAR1, SAMRACA2, SMR-CA4) pueden encontrarse hasta en un tercio de los casos (35). Otras alteraciones incluyen mutaciones en la ubiquitin ligasa CBX6, EZH2, EIF1AX y E3 (36).

Carcinoma neuroendocrino de célula grande pulmonar

El CNECGP es un tumor de alto grado que representa un 16% de las NNE del pulmón. Presenta una alta asociación con el tabaco (> del 90% de los pacientes son grandes fumadores) y generalmente se encuentra en la periferia del pulmón.

Las células tumorales son grandes (> 3 veces el diámetro de un linfocito en reposo) con abundante citoplasma, nucléolos prominentes y un patrón de cromatina vesicular o gruesa. El recuento mitótico debe ser > 10 por 2 mm² (la mediana es superior a 70 mitosis por 2 mm²) y la necrosis se presenta con un patrón geográfico o punteado (25).

Al menos precisa de la positividad de un marcador neuroendocrino por inmunohistoquímica, del que el NCAM/CD56 es el más sensible, pero no el más específico (37), por lo que la cromogranina A y la sinaptofisina siguen siendo los marcadores más importantes para el diagnóstico de CNECGP (38).

También expresa pancitoqueratina, citoqueratina 7, citoqueratinas de bajo peso molecular y hasta el 50% presenta positividad para TTF-1 (38).

La proteína asociada a insulinooma 1 (INSM1) tiñe consistentemente todas las variantes de NNE de pulmón, independientemente de la histología, pero no en el adenocarcinoma convencional o en el carcinoma escamoso, por lo que parece que podría convertirse en una molécula de referencia en un futuro próximo para distinguir estas entidades (39).

El CNECGP constituye una familia heterogénea de tumores, de los que un 40% están clasificados como CNECGP similares a CPCP; un 50% son CNECGP similares a un carcinoma pulmonar no célula pequeña (CPN-CP) adenocarcinoma o carcinoma escamoso y aproximadamente un 5% CNECGP de tipo carcinoides (40).

Carcinoma pulmonar célula pequeña

Representa hasta un 79% de las NNE de pulmón, donde la mayoría de los pacientes son grandes fumadores (41). Histológicamente presenta células pequeñas (< 3 veces el tamaño de un linfocito en reposo) con bordes mal definidos, escaso citoplasma, cromatina finamente granulada, nucléolos no presentes o discretos y abundante necrosis.

Las células tumorales suelen estar dispuestas en un patrón sólido, sin seguir los patrones habituales de los TNE (como trabéculas, cordones, empalizados y rosetas). El índice mitótico es alto, no menos de 10 mitosis / 2 mm² (con una mediana de 80 mitosis / 2 mm²) (25).

Igual que en el CNECGP, puede presentar componentes de carcinoma no célula pequeña, como adenocarcinoma o carcinoma escamoso (42). El diagnóstico se basa principalmente en la morfología celular, aunque está recomendada la inmunohistoquímica para reducir la tasa de errores en el diagnóstico.

A nivel inmunohistoquímico, las células son positivas para citoqueratinas como AE1/AE3 y CAM5.2 y para marcadores neuroendocrinos como NCAM/CD56, cromogranina A y sinaptofisina. El TTF-1 es positivo en más del 90-95% de los tumores y el hASH1 está especialmente presente (43).

Las alteraciones moleculares más frecuentes están relacionadas con mutaciones en los genes TP53 y RB1. Además, en el 25% de los casos los CPCP muestran mutaciones inactivadoras en los genes de la familia NOTCH y, en casos raros, mutaciones en el gen de la quinasa (44).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las NNE se basa en la presentación clínica, en la expresión bioquímica de la enfermedad

(concentración plasmática y/o urinaria de diversas aminas biógenas y péptidos vasoactivos), en la evaluación radiológica y en el estudio histopatológico del tumor.

El manejo de las NNE debe de ser siempre en el marco de un enfoque multidisciplinar, mediante un comité multidisciplinar de tumores neuroendocrinos que permita que los pacientes dispongan de todas las opciones en el diagnóstico, el tratamiento y el posterior seguimiento de la enfermedad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica de los NNE es, en muchas ocasiones, un hallazgo incidental. En otras ocasiones, puede/debe sospecharse una NNE por la presencia de síntomas (mecánicos cuando se deben al tamaño y/o localización del tumor, o por la secreción de hormonas). Según las sustancias secretadas, los tumores se denominarán funcionantes (Tabla VI) o no funcionantes (45).

Ambos suelen presentarse de forma tardía con síntomas inespecíficos que, a menudo, se atribuyen a un diagnóstico alternativo. En los TNE GEP, los síntomas más habituales son: dolor abdominal (28%-79%), obstrucción intestinal (18%-24%), diarrea (10%-32%), cardiopatía carcinoide (8%-19%), *flushing* (4%-25%) y sangrado gastrointestinal (4%-10%), mientras que en los TNE pulmonares encontramos predominantemente tos (5%-27%), hemoptisis (23%-32%), infecciones recurrentes (41%-49%) y excreción inadecuada de ACTH (1%-3%) (46).

El síndrome carcinoide, caracterizado por *flushing*, diarrea y cardiopatía valvular, ocurre cuando las hormonas producidas por los TNE llegan a la circulación sistémica. Esto ocurre con mayor frecuencia ante la presencia de metástasis hepáticas, porque, al no pasar por el filtro hepático, aumenta las concentraciones de sustancias secretadas. La frecuencia estimada del síndrome carcinoide es de un 6%-13% en los TNE GEP y < 1% en los pulmonares. Los tumores del intestino posterior (recto

TABLA VI
TUMORES NEUROENDOCRINOS FUNCIONANTES

Tumor	Localización tumoral	Hormona	Síntomas y signos	Síndrome
Carcinoide atípico	Intestino anterior	5-HTP, histamina	Flusing, diarrea, ronchas cutáneas, broncoespasmo	Carcinoide atípico
Carcinoide típico	Intestino delgado (< 5%), páncreas (< 1%)	Serotonina, prostaglandinas	Prurito, eritema cutáneo, broncoespasmo	Carcinoide
Insulinoma	Células β pancreáticas	Insulina, proinsulina	Síntomas hipoglucémicos	Triada de Whipple
Gastrinoma	Estómago / Duodeno	Gastrina	Diarrea, úlcera peptídica	Zollinger-Ellison
Glucagonoma	Células α pancreáticas	Glucagón	Diabetes, trombosis venosa profunda, depresión, dermatitis (eritema necrolítico migratorio)	Enfermedad de "las 4 d"
Somatostatinoma	Células δ pancreática	Somatostanina	Diabetes, colelitiasis, esteatorrea, pérdida de peso, acloridia	Somatostatinoma
VIPoma	Células de los islotes no- β	VIP*	Diarrea acuosa, hipokalemia, acloridia	Verner-Morrison (Síndrome WDHA)
ACTHoma	Pulmón	ACTH [†]	Plétora facial, obesidad, redistribución de la grasa, atrofia dérmica, miopatía proximal, hiperglucemia	Síndrome de Cushing

*VIP: péptido vasoactivo intestinal.

†ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

Potenciales conflictos de interés: María Marín-Alcalá: ninguno; José Manuel Cabrera-Romero: ninguno; Carles Pericay: asesoramiento de IPSEN, NOVARTIS.

y colon distal) no suelen presentar secreción hormonal ni causar síndrome carcinoide.

La crisis carcinoide es una presentación aguda del síndrome carcinoide que amenaza la vida y se caracteriza por enrojecimiento profundo, broncoespasmo y presión arterial que fluctúa rápidamente. Puede precipitarse por inducción de anestesia o palpación, ablación o embolización de un TNE. Por lo tanto, los pacientes deben recibir un análogo de somatostatina antes de cualquier anestesia o manipulación del tumor (47).

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

La obtención de tejido tumoral es imprescindible para el diagnóstico de NNE. Cuando no es posible la resección quirúrgica, se precisa de una punción, preferiblemente con aguja gruesa, para poder evaluar la arquitectura tumoral.

El diagnóstico patológico obliga a demostrar la presencia de marcadores propios de las células neuroendocrinas –especialmente mediante inmunohistoquímica– con las técnicas de impregnación argéntica, que nos permiten diferenciar distintos tipos de marcadores celulares:

Marcadores de diferenciación neuroendocrina. El marcador más ampliamente usado y específico es la cromogranina A. La sinaptofisina es el marcador más sensible para los TNE bien diferenciados. CD56, CD57, PGP9 y la enolasa neuronal específica son menos específicos y no están recomendados para los TNE bien diferenciados (48).

Marcadores de diferenciación epitelial. Después de la confirmación de la existencia de diferenciación neuroendocrina, se realiza un panel general de marcadores epiteliales; entre ellos, cabe destacar la citoqueratina AE1/AE3 y CAM 5.2 (49).

Marcadores de proliferación. El próximo paso, una vez confirmada la diferenciación neuroendocrina y epitelial, es diferenciar un TNE de un CNE mediante el índice Ki-67 con MIB-1. El mayor reto es poder distinguir un TNE de bajo grado del de grado intermedio. El cálculo del índice proliferativo mediante un bloque celular obtenido con punción de aguja fina debe seinterpretar con cautela, ya que las NNE pueden ser muy heterogéneas respecto a la actividad proliferativa, y las biopsias, de escaso material, pueden ser insuficientes para graduar el tumor de forma correcta. La concordancia del índice Ki-67 entre una PAAF y el espécimen quirúrgico en las NNE puede variar entre un 50%-89,5%.

Marcadores de lugar de origen. Debido a las implicaciones terapéuticas, el diagnóstico de un TNE bien diferenciado precisa de un estudio inmunohistoquímico adicional para establecer el sitio de origen, especialmente si esta información es ambigua para el clínico. En combinación con los hallazgos clínicos y citomorfológicos, un panel de marcadores para factores de transcripción y hormonas ofrece la mayor sensibilidad y especificidad para identificar el sitio de origen (50).

Marcadores pronósticos. Además del sitio de origen y del índice de proliferación de una NNE, se han descrito varios biomarcadores con potencial predictivo y/o utilidad pronóstica. Aunque controvertido, la detección y el subtipo de receptores de somatostatina (SSRTs 1-5) por inmunohistoquímica pueden seleccionar pacientes para la terapia con análogos de somatostatina y *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT)(51). La pérdida de expresión de SSRT-2 (una de las dianas del octreótido) se correlaciona con mal pronóstico en los TNE gastroenteropancreáticos.

En pacientes con NNE sintomáticas, la presencia de marcadores hormonales puede ser de uso clínico, ya que implica tener una mayor morbilidad y mortalidad; además, este enfoque puede ayudar a identificar posibles hormonas circulantes para monitorizar bioquímicamente la progresión de la enfermedad (52).

En pacientes con NNE pulmonares y gastrointestinales, la pérdida de E-cadherina y la expresión de b-catenina parecen estar asociadas con un mayor grado tumoral (53).

En las NNE pancreáticas, la CEACAM1, CK19 y CD117 (C-Kit) pueden estar relacionadas con un comportamiento más agresivo. Además, las NNE pancreáticas pueden presentar mutaciones en MEN1 (44%), DAXX / ATRX (43%) y en mTor (14%) (23).

En las NNE gastroenteropancreáticas la expresión de ciclooxigenasa-2, p21, p18 y Rb se correlaciona con una menor supervivencia (54).

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Para los pacientes que presentan síntomas de una TNE funcionante, las pruebas bioquímicas deben dirigirse al síndrome específico (Tabla VI). Para los pacientes que presentan una masa intestinal pequeña o con características del síndrome carcinoide, debe solicitarse una prueba de ácido 5-hidroxiindol acético en orina de 24 horas (5-HIAA). Esta prueba tiene una sensibilidad reportada de 35%-73%. Los pacientes deben abstenerse de comer alimentos ricos en serotonina (por ejemplo, plátanos, piñas, aguacates, kiwis o nueces) durante al menos tres días antes de la prueba para prevenir los falsos positivos (45). Además, deben realizarse pruebas bioquímicas no relacionadas con el síndrome, como la cromogranina A, que es el biomarcador de diagnóstico de elección para NNE. Tiene una alta sensibilidad (53%-91%), pero una baja especificidad (< 50%). Las razones más comunes para las falsas elevaciones incluyen el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, la insuficiencia renal, la presencia de adenocarcinomas y la hipertensión arterial severa.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Para el diagnóstico y el seguimiento de la NNE, utilizamos dos modalidades de imagen: las imágenes anatómicas y las imágenes funcionales.

Imágenes anatómicas

La TAC (Tomografía Axial Computarizada) con contraste endovenoso es la principal prueba de imagen en las NNE, y se utiliza para el diagnóstico, la detección de metástasis y la valoración de respuesta. Presenta una sensibilidad del 82% y una especificidad del 86% (55). Es frecuente que se realice el diagnóstico incidental de una NNE mediante una TAC realizada con otra indicación.

La RNM (Resonancia Nuclear Magnética) puede usarse para confirmar un hallazgo de la TAC o para localizar una lesión que no se ha demostrado en la TAC. La RNM con contraste presenta una sensibilidad del 70%-79% y una especificidad del 98%-100%, y posee mayor sensibilidad para detectar lesiones óseas, hepáticas y cerebrales (55).

Disponemos de pruebas específicas para diagnosticar tumores situados a nivel gastroentérico:

- La endoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico y el seguimiento de los carcinoides gástricos y duodenales. También puede permitir la realización de punciones de ganglios peritumorales que ayudarán al estudio de extensión.
- La ecoendoscopia puede ser útil para la biopsia de lesiones pancreáticas.
- La videocápsula endoscópica, cuando la sospecha es de una lesión en el intestino delgado (56).

IMÁGENES FUNCIONALES

Las imágenes funcionales pueden utilizarse para visualizar las diferencias en el comportamiento biológico interlesionales e intralesionales, así como para obtener una información más completa de la que tenemos mediante la biopsia de una lesión única.

La gammagrafía para receptores de somatostatina se fundamenta en la unión a los receptores de somatostatina, fundamentalmente RSST2 y RSST5, seguida de la internalización celular del complejo ligando-receptor. Esto permite no solo la obtención de imágenes útiles para el diagnóstico, sino también el empleo de elementos terapéuticos de análogos de somatostatina ligados a citotóxicos o marcados con radionucleidos B. Las imágenes obtenidas son funcionales e implican un valor pronóstico. La sensibilidad de la prueba varía según el tipo de tumor y se estima entre un 86% y un 95% para los carcinoides, entre un 75% y un 100% para los gastrinomas, vipomas, glucagonomas y tumores pancreáticos no funcionantes, y en los insulinomas está entre un 50%-60% (57).

La PET-TAC (Tomografía por Emisión de Positrones) permite una mejoría en la localización anatómica de las lesiones debido a la fusión entre la imagen de la TAC y la imagen funcional del PET, que puede ser analizada de forma separada o conjunta. Es muy útil en tumores agresivos y de crecimiento rápido. Presenta una correlación con la actividad proliferativa y el Ki-67 (hasta un

83%), sin presentar una gran eficacia en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos bien diferenciados (58).

CORRESPONDENCIA:

Carles Pericay
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Sabadell
Parc Taulí, 1
08208 Sabadell, Barcelona
e-mail: cpericay@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, et al. World Health Organization. Histological typing of endocrine tumours. Springer; 2000.
2. DeLellis RA. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press; 2004.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs.
4. Bosman FT. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. International Agency for Research on Cancer; 2010.
5. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):1011-7.
6. Wincewicz A, Kowalik A, Zięba S, et al. Morphology with immunohistochemical and genetic profiling of high-grade neuroendocrine carcinoma of colon - a case report with review of literature. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(2):655-63.
7. Jesinghaus M, Konukiewicz B, Keller G, et al. Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2017;30(4):610-9.
8. Francis JM, Kiezun A, Ramos AH, et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat Genet* 2013;45(12):1483-6.
9. Nieser M, Henopp T, Brix J, et al. Loss of Chromosome 18 in Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine: The Enigma Remains. *Neuroendocrinology* 2017;104(3):302-12.
10. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018;1.
11. Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975;36(2):560-9.
12. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18(4):865-96.
13. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AKC, et al. A Three-Decade Analysis of 3,911 Small Intestinal Neuroendocrine Tumors: The Rapid Pace of No Progress. *Am J Gastroenterol* 2007;102(7):1464-73.
14. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240(1):117-22.
15. Tang LH, Shia J, Soslow RA, et al. Pathologic Classification and Clinical Behavior of the Spectrum of Goblet Cell Carcinoid Tumors of the Appendix. *Am J Surg Pathol* 2008;32(10):1429-43.
16. McGory ML, Maggard MA, Kang H, et al. Malignancies of the Appendix: Beyond Case Series Reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2264-71.
17. Hristov AC, Young RH, Vang R, et al. Ovarian Metastases of Appendiceal Tumors With Goblet Cell Carcinoidlike and Signet Ring Cell Patterns. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1502-11.

18. Lee LH, McConnell YJ, Tsang E, et al. Simplified 2-tier histologic grading system accurately predicts outcomes in goblet cell carcinoid of the appendix. *Hum Pathol* 2015;46(12):1881-9.
19. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
20. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42(10):1373-84.
21. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology* 2018;72(1):168-77.
22. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2013;42(4):557-77.
23. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR Pathway Genes Are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science* 2011;331(6021):1199-203.
24. Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20%. *Mod Pathol* 2017;30(4):587-98.
25. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243-60.
26. Klimstra DS. Pathologic Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(1):1-19.
27. Pelosi G, Rodríguez J, Viale G, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):179-87.
28. Aslan DL, Gulbahce HE, Pambuccian SE, et al. Ki-67 Immunoreactivity in the Differential Diagnosis of Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms in Specimens With Extensive Crush Artifact. *Am J Clin Pathol* 2005;123(6):874-8.
29. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, et al. Ki-67 Antigen in Lung Neuroendocrine Tumors: Unraveling a Role in Clinical Practice. *J Thorac Oncol* 2014;9(3):273-84.
30. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):7-30.
31. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology. *Am J Surg Pathol* 2017;41(2):263-70.
32. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1628-38.
33. Sturm N, Rossi G, Lantuéjoul S, et al. 34BetaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology* 2003;42(2):156-66.
34. Ye B, Cappel J, Findeis-Hosey J, McMahon L, Yang Q, Xiao G-Q, et al. hASH1 is a specific immunohistochemical marker for lung neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2016;48:142-7.
35. Fernández-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun* 2014;5(1):3518.
36. Swarts DRA, Van Neste L, Henfling MER, et al. An exploration of pathways involved in lung carcinoid progression using gene expression profiling. *Carcinogenesis* 2013;34(12):2726-37.
37. Lantuéjoul S, Laverrière MH, Sturm N, et al. NCAM (Neural Cell Adhesion Molecules) expression in malignant mesotheliomas. *Hum Pathol* 2000;31(4):415-21.
38. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, et al. Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch* 2014;464(1):61-8.
39. Fujino K, Motooka Y, Hassan WA, et al. Insulinoma-Associated Protein 1 Is a Crucial Regulator of Neuroendocrine Differentiation in Lung Cancer. *Am J Pathol* 2015;185(12):3164-77.
40. Rekhtman N, Pietanza MC, Hellmann MD, et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma-like and Non-Small Cell Carcinoma-like Subsets. *Clin Cancer Res* 2016;22(14):3618-29.
41. Devesa SS, Bray F, Vizcaíno AP, et al. International lung cancer trends by histologic type: Male:Female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117(2):294-9.
42. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1184-97.
43. Guinee DG, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102(4):406-14.
44. George J, Walter V, Peifer M, et al. Integrative genomic profiling of large-cell neuroendocrine carcinomas reveals distinct subtypes of high-grade neuroendocrine lung tumors. *Nat Commun* 2018;9(1):1048.
45. Warner RRP. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128(6):1668-84.
46. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335.
47. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000;232(4):549-56.
48. Wilson BS, Lloyd RV. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1984;115(3):458-68.
49. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
50. Bellizzi AM. Assigning Site of Origin in Metastatic Neuroendocrine Neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013;20(5):285-314.
51. Kaemmerer D, Athellogou M, Lupp A, et al. Somatostatin receptor immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: comparison between manual and automated evaluation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):4971-80.
52. Righi L, Volante M, Tavaglione V, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 "clinically aggressive" cases. *Ann Oncol* 2010;21(3):548-55.
53. Salon C, Moro D, Lantuejoul S, et al. E-cadherin-beta-catenin adhesion complex in neuroendocrine tumors of the lung: a suggested role upon local invasion and metastasis. *Hum Pathol* 2004;35(9):1148-55.
54. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al. Loss of DAXX and ATRX Are Associated With Chromosome Instability and Reduced Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology* 2014;146(2):453-60.e5.
55. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105(3):212-44.
56. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, et al. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37(1):8-17.
57. Namwongprom S, Wong FC, Tateishi U, et al. Correlation of chromogranin A levels and somatostatin receptor scintigraphy findings in the evaluation of metastases in carcinoid tumors. *Ann Nucl Med* 2008;22(4):237-43.
58. Tirosh A, Papadakis GZ, Millo C, et al. Association between neuroendocrine tumors biomarkers and primary tumor site and disease type based on total 68Ga-DOTATATE-Avid tumor volume measurements. *Eur J Endocrinol* 2017;176(5):575-82.

Marcadores tumorales y hormonales de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales. El síndrome carcinoide

V. ALCÁZAR LÁZARO

Sección de Endocrinología. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

RESUMEN

Por definición, los tumores neuroendocrinos (TNE) son aquellos que de forma característica sintetizan, almacenan y secretan péptidos y neuraminas, aunque no siempre produzcan síndromes clínicos. Estos productos podemos clasificarlos en marcadores histológicos (específicos de ciertos tejidos o inespecíficos) y marcadores sistémicos (específicos para un tumor de origen determinado o inespecíficos). Los síndromes paraneoplásicos se producen por la secreción hormonal ectópica en un tejido que habitualmente no la produce en cantidades significativas. El conocimiento de todos estos marcadores y hormonas contribuirá al diagnóstico y tratamiento más precoz y selectivo de este grupo particular de tumores.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Marcadores histológicos. Marcadores sistémicos. Marcadores hormonales.

INTRODUCCIÓN

Por definición, los tumores neuroendocrinos (TNE) son aquellos que de forma característica sintetizan, almacenan y secretan péptidos y neuraminas, aunque no siempre produzcan síndromes clínicos. Los productos sintetizados pueden ser distintos en el tumor primario y en las metástasis, así como entre las distintas lesiones en los casos de tumores multicéntricos (1).

Su origen puede encontrarse en cualquier célula entrocromafín, por lo que, dada su gran diversidad, los productos secretados son de una gran variedad (Tabla I); de hecho, se han identificado más de 100 productos distintos (2).

Según la clínica producida por los péptidos y por las hormonas secretados, los TNE pueden clasificarse como:

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are, by definition, those that characteristically synthesize, storage and secrete peptides and neuroamines, although not always producing clinical syndromes. These products can be classified in histological markers (specific of a certain tissue or non-specific) and systemic markers (specific for a tumor of a determined origin or non-specific). Paraneoplastic syndromes result of the ectopic hormonal secretion in a tissue that usually does not produce significant amounts of it. The knowledge of all these markers will contribute to an earlier and more selective diagnoses and treatment of this special group of tumors.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumors. Histological markers. Systemic markers. Hormonal markers.

- *Secretores:* cuando producen un cuadro clínico característico de una determinada hormona o péptido (por ejemplo, síndrome carcinoide por aumento de serotonina, etc.).
- *No secretores:* son la mayoría. Producen sustancias biológicamente inactivas, pero que pueden servirnos como marcadores tumorales. Se ha encontrado una correlación entre su cuantía y la masa tumoral y presenta, además, un valor predictivo para detectar precozmente las recurrencias (3).

Los marcadores tumorales, que pueden ser específicos (como el 5 hidroxindolacético [5-HIAA] en el síndrome carcinoide) o inespecíficos (como la cromogranina A), podemos dividirlos en marcadores tisulares o histológicos y sistémicos o generales (4).

TABLA I
PRODUCTOS SECRETADOS POR CÉLULAS NEUROENDOCRINAS

<i>Nombre de la célula</i>	<i>Localización</i>	<i>Producto</i>	<i>Reguladores</i>
ECL	Estómago	Histamina	Hormonas / gastrina / neuronal
X	Estómago	Amilina	?
G	Estómago/duodeno	Gastrina	Aminoácidos / neural / ácido
I	Duodeno	CCK	Lípidos/neuronal
S	Duodeno	Secretina	Ácido
Motilina	Duodeno	Motilina	Neural / luminal
K	Duodeno/yejuno	GIP	Nutrientes / hormonal
D	GIT	Somatostatina	Hormonal / neural / ácido
EC	GIT	Serotonina / S. P guanilina / melatonina	Luminal / hormonas / neural
Gr	GIT	Ghrelin	Luminal / hormonal
VIP	GIT	VIP	Neural
L	Intestino delgado	GLP-1, PYY, NPY	Glucosa / hormonas
N	Intestino delgado	Neurotensina	Lípidos

ECL: enterocromafines like; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GIT: células neuroendocrinas gastrointestinales; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; NPY: neuropéptido Y; PYY: polipéptido pancreático; S.P: sustancia P; VIP: péptido intestinal vasoactivo.

MARCADORES HISTOLÓGICOS DE TUMORES
NEUROENDOCRINOS (TNE)

- *Específicos*: algunos péptidos y hormonas son propios de ciertos tejidos y órganos. Así, son propios del páncreas hormonas como la insulina o el glucagón.
- *Inespecíficos*: péptidos que pueden aparecer en cualquier tejido u órgano y tienen valor para clasificar a un determinado tumor como neuroendocrino.

Marcadores:

- *Cromogranina A (CgA)*: marcador tisular más específico para la identificación de un TNE que prácticamente se encuentra en todos, en vesículas grandes, pero cuya negatividad no excluye el diagnóstico, especialmente en los más indiferenciados (5).
- *Sinaptofisina (Syn)*: glicoproteína de membrana que se encuentra en vesículas pequeñas y claras de las células neuroendocrinas y puede expresarse sola, sin cromogranina, en tumores pobremente diferenciados. Es muy sensible (6).
- *Ki-67 (MIB1)*: se trata de una proteína nuclear en las células en fase de ciclo activa y su número debe medirse al menos en 500 células tumorales en las zonas de mayor actividad proliferativa (7) (el conteo en 2.000 células según recomendaciones

de ENETS aumenta su fiabilidad) (8). Existen varios métodos, a ojo (más impreciso y subjetivo) y con aparatos automáticos. Es marcador de proliferación y determina el grado y el pronóstico tumoral (9).

Estos tres marcadores son obligatorios al diagnóstico según la clasificación de la OMS de 2017 para verificar que un tumor es de extirpe neuroendocrina, así como el grado de agresividad.

Otros marcadores tisulares que pueden orientarnos al diagnóstico de TNE, así como ayudar a la búsqueda del primario en el caso de tumores de origen desconocido, son (10):

- *Cromogranina B*: menos sensible y específica que la A.
- *NCAM (neural cell adhesion molecule) o CD56*: glicoproteína de la superficie celular que funciona como molécula de adhesión.
- *Enolasa neuronal específica (ENE)*: se correlaciona con peor pronóstico y destrucción celular, con el estadio tumoral, la infiltración local y la existencia de metástasis.
- *Citoqueratinas 8 y 18*: se expresan en TNE bien diferenciados.
- *CD 57/ leu 7 (antígeno 7 leucocitario)*: se expresa también en los TNE. Al igual que los previos, pue-

den servir, aunque sean poco sensibles y específicos, cuando se tenga dudas de que un tumor sea de origen neuroendocrino y la CgA y Syn hayan sido negativas.

- *CDX2 (caudal-type homeobox protein 2)* y *cadherina 17*: factores de transcripción intestinales que ocasionalmente también pueden aparecer, como en el caso del CDX2 en TNE pulmonares mal diferenciados de células grandes (11).
- *PAX 8 o ISL 1 (insulin gene enhancer protein)*: puede aparecer en TNE duodenales o rectales (12).
- *PAX 5 citoplasmático*: descritas recientemente una alta sensibilidad y especificidad en ciertos tipos de carcinoides rectales (13).
- *TTF1 (thyroid transcription factor 1)*: factor de transcripción activador de la producción de surfactante pulmonar que puede indicar un origen broncopulmonar o un carcinoma medular de tiroides (14).
- *CK-7 (citoqueratina 7)*: se presenta en el epitelio glandular y transicional. Es muy abundante en células bronquiales.
- *ASH 1 (absent small homeotic-like)*.

Cuando un TNE de origen desconocido exprese estos tres últimos marcadores, nos orientará a un origen broncopulmonar.

Existen otros marcadores histológicos, algunos ya empleados en la práctica clínica y otros que podrán emplearse en un futuro para predecir la respuesta al tratamiento farmacológico:

- *Receptores de somatostatina (SS)*: para valorar los análogos de SS como tratamiento.
- *MGMT (O-6-metilguanina-ADN metil-transferasa)*: un nivel bajo se asocia a mayor sensibilidad a temozolamida (15).
- *VEGF-R* (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular).
- *PDGFR* (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas).
- *CD117*: marcador de mal pronóstico asociado a invasión vascular.
- *CK-19, ciclooxigenasa-2, p27 y CD99*. Marcadores de agresividad pancreática.

MARCADORES SISTÉMICOS DE TNE

MARCADORES SISTÉMICOS INESPECÍFICOS O GENERALES

Cromogranina A (Cg A)

Glicoproteína secretora soluble de 439 aminoácidos y un peso molecular de 48 KD que corresponde a una prohormona, normalmente contenida en las vesículas grandes de las células neuroendocrinas, que contribuye a almacenar péptidos en los gránulos secretores.

Tras sufrir una proteólisis, se fragmenta en múltiples péptidos bioactivos como vasostatinas, cromostatinas y pancreastatina, parastatina, catestatina, etc., cuya misión es regular la liberación de distintas hormonas (insulina, glucagón, hormona paratiroidea [PTH], calcitonina, catecolaminas, proopiomelanocortina...). La CgA inhibe la secreción gástrica ácida y la de amilasa y tiene efectos a nivel tisular, como inducción de la vasodilatación o regulación de la adhesión celular y la transición epitelio-mesénquima, así como un efecto bactericida.

Se determina por inmunoanálisis con gran variabilidad entre laboratorios según el método empleado y por la falta de estandarización. Se sospecha la existencia de un TNE cuando su valor es mayor de 100 ng/dl y su extracción debe hacerse en ayunas. Pueden determinarse hasta 11 segmentos distintos de su molécula por diferentes métodos y, como puede sufrir distintos procesamientos según el tumor, algunos autores han propuesto la determinación rutinaria de CgA por dos métodos distintos al diagnóstico (16). Por todo ello, la variabilidad en su determinación tanto interindividual como intraindividual es mayor que para otros marcadores, como las hormonas en el caso de tumores productores. Aun así, es muy útil en TNE no funcionantes y es la prueba más sensible para el diagnóstico de los tumores carcinoides, especialmente de intestino medio, en los que supera al 5-HIAA en orina de 24 horas y a la determinación de los metabolitos de la histamina con una sensibilidad (S) entre el 64 y 100% (si existen metástasis hepáticas, la sensibilidad se eleva hasta el 87-91%). Su concentración está en relación al volumen tumoral (se eleva al doble o triple si existen metástasis hepáticas o valvulopatía carcinóide), a la actividad secretora del TNE y a la calidad de vida del paciente, así como al pronóstico (si es mayor de 5.000 ng/ml, la supervivencia a los 5 años disminuye al 2%, frente al 63% si es menor) (17). En el caso del everolimus, su descenso al inicio del tratamiento pronostica la respuesta tumoral (18). Su especificidad (E) se considera alta (86-100%) cuando se eliminan las causas de falsos positivos, ya que este marcador se eleva en multitud de condiciones clínicas (Tabla II). Si no se tienen en cuenta estos factores, tiene baja E (10-35%) (19).

Se aconseja suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) entre 14 y 21 días antes y, en caso de no ser posible, se ha postulado que la determinación de pancreastatina podría ser más útil, ya que no aumenta con los IBP (20). No es un buen marcador de *screening* de TNE, aunque sí es buen marcador evolutivo, ya que su aumento precede en las recidivas al crecimiento radiológico. En el caso de los tumores indiferenciados, la CgA tiene menos S que la ENE, y en los tumores con sospecha de origen bronquial, menos que el ProGRP (péptido liberador de gastrina) (21).

TABLA II
LIMITACIONES CLÍNICAS DE LA DETERMINACIÓN DE CROMOGRANINA A EN PLASMA

<i>Falsos positivos</i>	<i>Otros tumores con CgA alta</i>
Hipergastrinemia: GCA. Hiperplasia cél. ECL secundaria a IBP	Feocromocitoma (S: 84-100%)
Insuficiencia renal	Adenomas hipofisarios
Ejercicio físico	Carcinoma medular de tiroides
Insuficiencia hepática o cardíaca	Hiperparatiroidismo primario
Enfermedad inflamatoria intestinal / intestino irritable	Adenocarcinoma suprarrenal
Pancreatitis	Hepatocarcinoma
Estrés, hiperactividad simpática, sepsis o HTA	Adenocarcinoma de próstata, colon y páncreas
Mujeres posmenopáusicas	Carcinoma de mama
Existencia de anticuerpos heterófilos	Carcinoma de pulmón no microcítico

GCA: gastritis crónica; cél.ECL: células enterocromafin like; IBP: inhibidores de la bomba de protones; HTA: hipertensión arterial.

Enolasa neuronal específica (ENE)

Su S en los TNEP es del 33-40% y su E hasta el 100% (19). Se trata de una metaloenzima (fosfopiruvato hidrataza) implicada en el metabolismo de la glucosa que está en el citoplasma celular y no se secreta, por lo que si aumenta implica muerte celular. Es más sensible que la CgA en tumores indiferenciados. Puede tener falsos positivos en el caso de tumores neurológicos, retinoblastoma, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, oat cell pulmonar, la insuficiencia hepática, el uso de IBP, la demencia o la epilepsia, por lo que no se recomienda su uso rutinario (22).

Otros péptidos que aumentan en TNE (19):

- *Polipéptido pancreático (PPY)*: péptido de 36 aminoácidos y un peso molecular de 4.200 Da. Se produce en el páncreas, el estómago, el duodeno y las zonas adyacentes y regula las secreciones gastrointestinales. Se determina mediante radioinmunoanálisis y se considera positivo un valor de > 100 pmol/l (S 50-80%; E desconocida) aunque sus niveles dependen de la edad (aumenta 20 pg/ml por década). Debe sacarse tras ayunas de 8 h, ya que aumenta con la ingesta de alimentos ricos en proteínas y con el ejercicio. La glucosa intravenosa y la somatostatina lo disminuyen. Combinado con la cromogranina A, alcanzan la mayor sensibilidad en TNE pancreáticos (94 frente a 74%).
- *Somatostatina*. Puede aumentar en el carcinoide duodenal asociado al síndrome de von Recklinghausen. Mediante radioinmunoanálisis se detecta solo la SS 14 que se produce en tramos altos del intestino, pero no la 28, que se produce en zonas próximas al recto.
- *Adrenomedulina*. En algunos tumores carcinoides y pancreáticos aumenta si hay progresión.

- *Neurokinina (NKA)*. Tiene una elevada S (81-88% en tumores metastásicos de intestino medio) y un valor pronóstico (la supervivencia a los 5 años de los pacientes con niveles de NKA > 50 ng/l fue del 18%, frente al 70% en los pacientes con valores inferiores a esa cifra). No hay datos de especificidad.
- *Cromogranina B*: S: 99%. No datos de E.
- *ProGRP (péptido liberador de progastrina)*: S 99% y E 43%.
- *NT-BNP (extremo terminal del péptido natriurético cerebral)*: en la cardiopatía carcinoide tiene alta S (87%) y E (80%).
- *CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo)*: para detectar disfunción ventricular derecha tiene una S del 88% y una E del 69%.

En la tabla III se muestra la S de otros marcadores inespecíficos en TNE (23).

Los TNE de colon distal y recto no suelen producir sustancias bioactivas, aunque tengan metástasis. El péptido YY y la glicentina pueden ser útiles como marcadores en estos tumores (24).

Se han desarrollado nuevos biomarcadores con tecnología genómica, como el factor de crecimiento del tejido conectivo para la cardiopatía carcinoide (CTGF/CCN2) (25) o el antígeno 2 paraneoplásico Ma para TNE de intestino delgado (PNMA2) (26), pero su uso no se ha generalizado.

MARCADORES TUMORALES SISTÉMICOS ESPECÍFICOS (27)

Gastrina

La gastrina se produce en las células G del antro, desarrolladas de células endocrinas del epitelio duodenal,

TABLA III
SENSIBILIDAD (%) DE LOS DISTINTOS MARCADORES TUMORALES EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TNE

Marcador	Broncopulmonar	Gástrico	Yeyuno e íleon	Colon y recto	Páncreas		
					No funcionante	Funcionante	
						Gastrinoma	Insulinoma
CgA	75-93	90-100	87	80-100	69-84	100	10
5-HIAA	48	8	76	o			
CgB	86		67		71		
N-MIAA	29	57					
ENE	< 10		31-47				38
HCG-ALFA			39	80-100	23-40	33	
NPK	9		46	25			
NKA			81				
Gastrina						> 95	
PP			13-25		45-58		45
Sub-alfa			30-40			25	
HCG-beta							
CEA	5-10		15	< 10			
VIP		15					
PYY				35			
SST				30			

CgA: cromogranina A; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; CgB: cromogranina B; N-MIAA: N- metil imidazolacético (N-MIAA); ENE: enolasa neuronal específica; HCG-alfa: alfa subunidad de la gonadotropina coriónica humana; NPK: neuropéptido K; NKA: neuroquinina A; PP: polipéptido pancreático; Sub-alfa: subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas; HCG-beta: beta subunidad de la gonadotropina coriónica humana; CEA: antígeno carcinoembrionario; VIP: péptido intestinal vasoactivo; PYY: péptido YY; SST: somatostatina; Modificada de Aller et al. Curso de Actualización en TNE. GETNE; 2018.

y en el páncreas. Procede de un gen en el cromosoma 17 y su precursor es la preprogastrina. En las células parietales estimula la producción de ácido clorhídrico que, a su vez, la inhibe en forma de retroalimentación negativa al estimular la producción de somatostatina por las células D. Se considera diagnóstico un valor mayor de 1.000 pg/ml y su S es del 95-100%. Los valores de gastrina entre 200 y 400 pg/ml son frecuentes como falsos positivos debido a la existencia de aclorhidria con el uso de IBP, antihistamínicos anti-H2, infección por *Helicobacter pylori*, carcinoma gástrico o vagotomía. La gastritis crónica atrófica, especialmente si se asocia a anticuerpos anticélula parietal, puede originar valores de gastrina de más de 1.000 pg/ml. Se aconseja suspender los IBP de 2 a 3 semanas, los anti-H2 de 3 a 7 días y los opiáceos 5 días antes de la determinación, que puede hacerse por métodos inmunoradiométricos (IRMA) o por quimioluminiscencia.

En $\frac{2}{3}$ de los pacientes, el valor de gastrina está entre 100 y 1.000 pg/ml, y en esos casos es prioritario descartar una hipergastrinemia secundaria a aclorhidria. Por ello, siempre que se solicite una gastrina habrá que valorar de forma conjunta la secreción ácida (28). En casos dudosos puede utilizarse el test de secretina tanto en bolo intravenoso como en infusión con una S del 95% y una E del 100%. Habitualmente se utilizan o 4 mg/kg, en el caso de la secretina recombinante humana, o 2 U/kg de secretina extractiva diluida en 10 ml de suero fisiológico a pasar en 1 minuto. El valor de gastrina suele aumentar a los 10 minutos. Si es mayor de 200 pg/ml, es sugestivo de gastrinoma (S: 83%, E: 100%). Un 30% de los que no responden a secretina lo hacen al estímulo con calcio, aunque es menos sensible y específico. La provocación con gluconato de calcio (5 mg/kg/h intravenoso durante 180 minutos) ocasiona unos niveles elevados de gastrina (> 1.000 pg/ml) en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (29).

Otros falsos positivos de la gastrina aparecen por distensión antral, estímulo del vago, presencia en estómago de calcio, péptidos, aminoácidos o alcohol, así como por la falta de ayuno (se recomienda un ayuno de 12 horas, ya que si pasan menos de 8 horas puede ser un 60% más alta). También puede haber falsos positivos de la gastrina con secreción de ácido normal o elevado ligeramente en otras enfermedades como la artritis reumatoide, la diabetes *mellitus* con neuropatía y gastroparesia, el feocromocitoma, el vitíligo, la insuficiencia renal crónica (hasta en el 50% de pacientes con creatinina mayor de 3 mg/dl), la obstrucción pilórica con distensión gástrica y el síndrome del intestino corto. El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen consiste en hipergastrinemia aclorhídrica sin gastritis por mutación del gen *KCNQ1* del canal de K con disminución de la secreción ácida normal (30).

En muchos casos puede asociarse a anemia perniciosa por déficit de B₁₂ y a anemia ferropénica (31).

Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)

Los tumores carcinoides derivan de las células entrocromafines del sistema neuroendocrino difuso y en su mayoría son no funcionantes. Los TNE de intestino medio producen serotonina, que se almacena en las plaquetas, y su exceso se inactiva en el hígado y en el pulmón, transformándose en ácido 5 hidroxiindolacético (5-HIAA) que se elimina por orina (3) (Fig. 1).

Síndrome carcinoide

El síndrome carcinoide es el conjunto de síntomas secundarios a la producción tumoral de serotonina y sustancias vasoactivas que escapan a la degradación hepática, por lo que en su mayoría es producido por tumores con metástasis (a veces incluso micrometástasis hepáticas no detectadas). Los más frecuentes se originan en el intestino delgado (yeyuno, íleon) y en el apéndice. En el ciego pueden producirlo tumores incluso de menos de 1 cm de tamaño. La S del 5-HIAA en los tumores de intestino medio es del 60-76%. La frecuencia con la que aparece el síndrome carcinoide oscila según la localización tumoral. Así, en los tumores de intestino delgado puede aparecer en un 10-50%; en los de apéndice y estómago, en menos de un 10%, y en los pulmonares, en menos del 5%. En ocasiones, ciertos tumores pueden dar clínica sin existir metástasis hepáticas, como en los carcinoides ováricos, o cuando hay grandes metástasis ganglionares o retroperitoneales (32).

La clínica del síndrome carcinoide se caracteriza por:

- *La rubefacción o flush* (85-90% de los casos): aparece súbito en cara, cuello y tórax superior con una duración de entre 30 segundos y 30 minutos. Puede ser espontáneo o provocado por estímulos como el alcohol, el estrés, la defecación, la palpación hepática y los alimentos ricos en tiramina o los anestésicos. Se acompaña de sensación de quemazón y/o sudoración y de hipotensión arterial con taquicardia. Cuando progresa la enfermedad se vuelve más

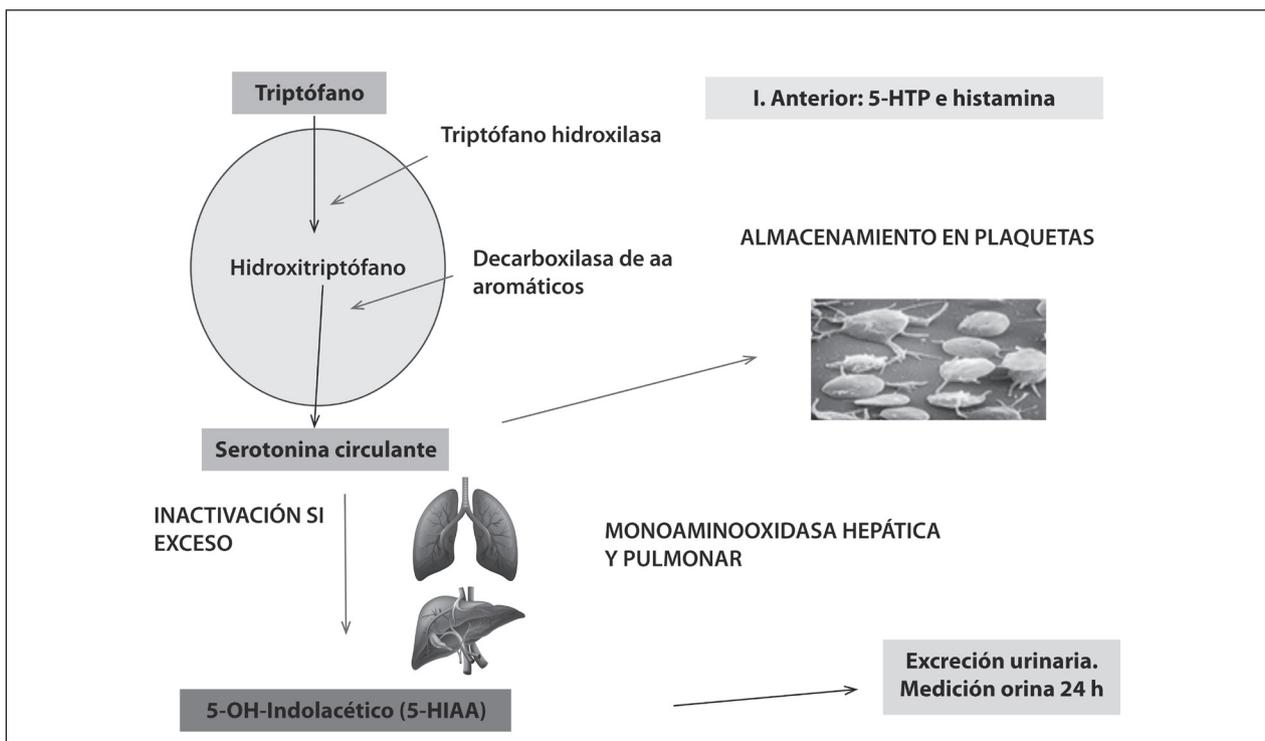


Fig. 1. Producción de serotonina en la célula carcinoide.

- duradero y difuso. También pueden aparecer telangiectasias (15-25%) y cianosis (18%). El aspecto cutáneo en fases tardías puede asemejarse al acné rosácea por vasodilatación prolongada. La causa de los *flushes* es la calicreína, que libera lisilbradiquinina y bradiquinina del kininógeno plasmático, que producen vasodilatación, hipotensión, taquicardia y edema. También causan los *flushes* la histamina (en carcinoides gástricos y pulmonares), las prostaglandinas (E1, E2, F1, F2), la dopamina y la norepinefrina, así como las taquicininas (sustancia P, neurokinina A, neuropéptido K y eledoisina) (33). El diagnóstico diferencial incluye causas fisiológicas, como la menopausia o la ingesta de bebidas calientes, el alcohol y la ingesta de fármacos (clorpromacina, disulfiram, diltiazem, levodopa, bromocriptina) y otras enfermedades (mastocitosis sistémica, leucemia granulocítica crónica basófila, VIPoma, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma renal, crisis epilépticas diencefálicas o el síndrome de taquicardia ortostática postural) (2).
- *Broncoconstricción* con disnea (10-20%). Las taquicininas y bradiquininas contraen el músculo liso bronquial y pueden causar edema local en la vía aérea.
 - *Dolor cólico y diarrea secretora* (70- 80%). Normalmente explosiva con calambres abdominales por fibrosis mesentérica. Es independiente de la rubefacción y puede haber hasta 30 deposiciones acuosas al día. La sustancia que estimula la secreción y la motilidad e inhibe la absorción intestinal es principalmente la serotonina (actuando sobre los receptores 5-HT_{2A}), lo que motiva que se trate con ondasetron, ketanserina o telotristat. La histamina, bradiquinina, prostaglandinas E y F, VIP y taquicininas (sustancia P, neurokinina A, neuropéptido K y eledoisina) también pueden ocasionar esta diarrea (34).
 - *Lesiones valvulares* (10-30%). Por ecografía aparecen hasta en el 77% de los casos. Insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar por fibrosis endocárdica que llevan a disnea y a fallo cardíaco derecho. La serotonina produce crecimiento de fibroblastos y fibrogénesis al actuar sobre los receptores 5-HT₁ a 7. El factor transformador de crecimiento beta (TGF-β) está implicado en la fibrosis y su producción es activada localmente en el corazón por la serotonina, las taquicininas y la IGF-1. El pulmón inactiva estas sustancias, por lo que no se afectan las válvulas cardíacas izquierdas (35). El péptido natriurético atrial N terminal es útil para el diagnóstico de cardiopatía carcinoide y su aumento se asocia a una menor supervivencia (36).
 - *La fibrosis a otros niveles* causa obstrucción abdominal con más frecuencia que el propio tumor. Cuando es retroperitoneal puede dar obstrucción urinaria, ocluir arterias y venas mesentéricas y causar enfermedad de Peyronie.

En sujetos normales, el 1% del triptófano de la dieta se convierte en serotonina, pero aumenta al 70% en el síndrome carcinoide, por lo que es importante valorar si existe un déficit del niacina (B3). Esta vitamina es precursora de dos coenzimas que intervienen en casi todas las reacciones de óxido-reducción. Su déficit conlleva la aparición de pelagra en el 7% de los casos, con hipoproteinemia, atrofia muscular, confusión mental, glositis, estomatitis angular y piel agria o en escamas ásperas (37).

La crisis carcinoide es la complicación más temida en los pacientes con este síndrome. Consiste en un cuadro de rubefacción, hipotensión o hipertensión, arritmias, disnea y disfunción del sistema nervioso central con hipertermia. Constituye una situación de riesgo vital. Es más frecuente en los TNE de intestino anterior. Su aparición puede ser espontánea o inducida por la anestesia, el tratamiento con quimioterapia o la manipulación del tumor. Deben usarse análogos de la somatostatina para su prevención y tratamiento (38).

Para el diagnóstico del síndrome carcinoide utilizaremos en la práctica clínica habitual, y a falta de otros marcadores accesibles más sensibles y específicos, el 5 hidroxindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas. Su sensibilidad oscila entre un 35% para los tumores de intestino anterior y un 75% en los de intestino medio, y es inútil en los de intestino posterior. Su concentración se ha demostrado que está relacionada con el volumen tumoral y con el pronóstico en los tumores de intestino medio. Su especificidad llega al 88-100%. Su medición exige la recogida de orina de 24 horas, y algunos autores recomiendan que al menos se recoja en dos ocasiones. Se utiliza como conservante 25 ml de ácido acético al 50% (la muestra tener un pH menor de 3). Es importante especificar al paciente que orine en un recipiente de orina habitual sin ácido para evitar quemaduras y luego lo eche en el bote con ácido. Este bote se aconseja recogerlo del laboratorio entre 4 y 7 días antes de la prueba (normalmente coincidiendo con el inicio de la dieta especial que se les entrega) y mantenerlo en nevera y preservado de la luz (es un bote normalmente oscuro) hasta entregarlo en el laboratorio. Son muy frecuentes los falsos positivos (39) y negativos en su recogida, como muestra la tabla IV.

Por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se producen menos interferencias y ha sido descrito un método de determinación de 5-HIAA en plasma, cuya S y E parecen similares a las de la orina, pero su uso no se ha extendido en la práctica clínica habitual. Por todas estas limitaciones, en la actualidad, su sensibilidad e importancia pronóstica en el síndrome carcinoide es menor que la de la cromogranina A (23).

SÍNDROME CARCINOIDE ATÍPICO

Los carcinoides del intestino anterior (gástricos y broncopulmonares principalmente) tienen poca decar-

TABLA IV
FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS DEL 5-HIDROXIINDOLACÉTICO EN ORINA DE 24 HORAS

	<i>Falsos positivos</i>	<i>Falsos negativos</i>
Fármacos	Acetanilida. Cafeína, efedrina, metanfetamina. Diazepam, fenobarbital, fenmetracina Fluoracilo, guaifenesina, reserpina, L-dopa, metisergida. Mefensina, mefalan. Nicotina. Paracetamol, ácido acetil salicílico	Clorpromazina, fenotiazina, corticotropina, etanol, heparina, IMAO, imipramina, isoniazida, metenamina, metildopa, clorofenilalanina, prometacina, ácido acetil salicílico
Alimentos (F+)	Aguacate, berenjena, café, chocolate, ciruela, kiwi, nuez, piña, plátano, queso, té, tomate, vainilla, vino tinto	

IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa.

boxilasa de aminoácidos aromáticos, por lo que secretan mayoritariamente 5 hidroxitriptófano e histamina (Fig. 1). El 5-HIAA solo está elevado en los carcinoides de intestino anterior en el 25-30% de los casos. Pese a ello, puede existir un síndrome carcinoide atípico en el 10% de los casos, con una duración de horas en la que la piel adquiere un color púrpura con prurito. Con el tiempo, se acompaña de telangiectasias e hipertrofia de la piel de cara y cuello. Aparece espontáneo sin desencadenante. La causa es la histamina, que puede medirse en orina de 24 horas. Se alivia con antagonistas anti-H1 y H2 combinados (40).

La variante gástrica cursa con *flush* serpiginoso con prurito y se ha descrito otra variante pulmonar que dura días con desorientación, ansiedad, temblor, edema periorbitario, lagrimeo, salivación y oliguria (41,42). En un reciente artículo, no se encuentra relación entre el pronóstico de los carcinoides pulmonares (generalmente excelente) y los marcadores inmunohistoquímicos (43).

Síndromes paraneoplásicos en los TNE gastrointestinales

Otros marcadores hormonales pueden verse elevados en el caso de presentar secreción ectópica, es decir, secreción hormonal en un tejido que no produce cantidades significativas de esa hormona en condiciones normales. En general son hormonas peptídicas y es más frecuente en los carcinoides bronquiales o gastrointestinales más agresivos. Así, la proopiomelanocortina es una glicoproteína que contiene las secuencias de la lipotropina, estimulador de los melanocitos, endorfinas, encefalinas y hormona adrenocorticotropa (ACTH). Las enzimas para producir esta última son raras fuera de la hipófisis, pero algunos TNE desdiferenciados pueden producirla

originando un síndrome de Cushing ectópico. También puede deberse de forma más rara a la hormona liberadora de ACTH (CRH). El síndrome clínico suele ser severo y de aparición rápida. Con frecuencia presenta hipopotasemia severa y, en muchas ocasiones, su rápida aparición no da tiempo a que aparezcan otros síntomas del cuadro florido. El cortisol y la ACTH están muy elevados en sangre y orina y se no suprimen con altas dosis de dexametasona. La ACTH tiene un aumento menor del 50% tras estímulo con CRH (44).

Algunos TNE pueden producir una acromegalia paraneoplásica por aumento de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH). La mayoría de veces se ha descrito en TNE de pulmón, pero se ha visto también en tumores de origen en yeyuno (40). Los pacientes presentan rasgos acromegaloides, hipertensión arterial e hiperglucemia. La hormona de crecimiento (GH) está elevada y no suprime en la sobrecarga oral de glucosa con 75 g (45). Otros TNE pueden presentar un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se manifiesta con hiponatremia plasmática y osmolaridad plasmática baja, acompañado de un volumen extracelular normal y una osmolaridad en orina elevada (46).

En ocasiones puede existir hipoglucemia tumoral debido a la producción ectópica de insulina en carcinoides bronquiales y tumores del estroma gastrointestinal. Más rara vez, la hipoglucemia puede deberse a la producción tumoral de otros factores, como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF-2), el IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1), el GLP1 (*glucagon-like peptide 1*), la somatostatina o, incluso, por el propio consumo de glucosa aumentado por las células tumorales. La insulina y el péptido C estarán apropiadamente suprimidos. También puede existir una hipoglucemia tumoral autoinmune por la producción

de anticuerpos contra la insulina o sus receptores (47). En casos excepcionales, los TNE pueden tener un aumento de la subunidad beta de la hormona gonadotropa corial tumoral con tirotoxicosis, pubertad precoz isosexual, ginecomastia o impotencia, así como un aumento de calcitonina, normalmente asintomáticos y sin diarrea, ya que los tumores que expresan su gen o el del péptido relacionado con la calcitonina secretan moléculas grandes menos activas que la original (48).

También se ha descrito en algunos TNE la existencia del síndrome de Verner-Morrison o VIPOMA debido al aumento del VIP (péptido intestinal vasoactivo) de 28 aminoácidos y con un peso molecular de 3.400 Da que funciona como neuromodulador, neurotransmisor, vasodilatador, relajante del músculo liso bronquial y vascular y liberador de hormonas pancreáticas. Puede aparecer hasta en un 15% de carcinoides gastrointestinales. La también llamada diarrea colerética cursa con diarrea acuosa, hipopotasemia y acidosis hipoclorémica. Algunos con crisis de rubor. Debe obtenerse el VIP coincidiendo con la diarrea. Puede haber falsos positivos si hay insuficiencia renal o ayuno prolongado (49).

En caso de aumento del péptido similar a la hormona paratiroidea, aparecerá hipercalcemia e hipopotasemia, pero con una PTH suprimida, a diferencia del hiperparatiroidismo primario. Suele aparecer en fases tardías de la enfermedad, por lo que su diagnóstico normalmente va precedido por el del TNE (48).

El exceso de somatostatina suele ser más frecuente en TNE de páncreas (somatostatina), pero también puede aparecer ocasionalmente en TNE duodenales próximos a la ampolla de Vater, que suelen ser esporádicos. Se trata de un péptido con dos formas (de 14 y 28 aminoácidos). La forma de 14 es más frecuente en los primeros tramos del intestino y la 28, en los más cercanos al recto, pero ambas tienen propiedades similares. Suprimen hormonas gastrointestinales e hipofisarias (hormona de crecimiento, prolactina y tirotrona). Su exceso produce un cuadro clínico caracterizado por la presencia de diabetes, esteatorrea con hipoclorhidria y colestasis. Se determina por radioinmunoanálisis (50).

FUTURO DE LOS BIOMARCADORES

Es importante recalcar que, debido a la complejidad y a la heterogenicidad de los TNE, un solo biomarcador (entendido como la alteración molecular, bioquímica o celular medible en medios biológicos humanos, como tejidos, células o fluidos) no es eficaz en la detección precoz ni en el seguimiento. Es por ello que están desarrollándose nuevos modelos de análisis de múltiples biomarcadores, aunque aún no tienen amplia difusión en todos los hospitales. Así, se ha desarrollado el análisis algorítmico por PCR de múltiples factores de transcripción génica de TNE (51), que se ha demostrado más

sensible y específico (> 95%) que los biomarcadores aislados, sin afectarse por la edad, el género, la raza, el ayuno o los inhibidores de la bomba de protones (52). Hay un test comercializado que está ensayándose con 56 transcritos genéticos que miden ARN en la circulación y que se cree que va a superar a los marcadores actuales (53). Hasta que el uso de dichos test se generalice, hoy por hoy los más usados como marcadores sistémicos en los TNE continúan siendo la cromogranina A y la enolasa neuronal específica en aquellos pacientes con tumores malignos, principalmente broncopulmonares.

Debido a la variedad de péptidos y de técnicas actualmente disponibles, es importante conocer la metodología empleada en el propio centro y las posibles interferencias que pueden existir para poder interpretar correctamente el resultado obtenido (39).

En resumen, el conocimiento de la gran variedad de péptidos y de hormonas que podemos encontrar en el estudio de estos pacientes, pese a las limitaciones técnicas e inherentes a la complejidad de estos tumores, nos ayudará a identificar y tratar al tumor responsable de la forma más adecuada y acorde a nuestras posibilidades.

CORRESPONDENCIA:
Victoria Alcázar Lázaro
Sección de Endocrinología
Hospital Severo Ochoa
Avda. de Orellana, s/n
28911 Leganés, Madrid
e-mail: victoria.alcazar@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Öberg K. Carcinoid Tumors. Current Considerations. In: Felsenstein C. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Switzerland: Modlin; 2007. pp. 40-54.
- Strosberg JR. Clinical features of the carcinoid syndrome. Uptodate. Disponible en: www.uptodate.com (Actualización el 5.06.2017, revisado el 29 de Agosto de 2018).
- Rabinovich IH. Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2009. pp. 465-73.
- Aller J. Diagnóstico clínico y bioquímico de los tumores neuroendocrinos. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. GETNE. TACTICS Medicina y Desarrollo; 2013. pp. 72-82.
- Medina LO. Marcadores neuroendocrinos. Manual de ayuda en el diagnóstico anatomopatológico de TNE. Madrid: Novartis Farmacéutica; 2016. pp. 13-5.
- Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, et al. The normal endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1-12.
- García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, et al. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):243-56.

8. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;(90):162.
9. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y.
10. Matías Guiu X, Serrano T. Diagnóstico anatomopatológico y sistemas de clasificación. En: Curso online de Actualización en Tumores neuroendocrinos. Modulo 3. Tema 2. Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE); 2018.
11. Heverhagen AE, Geis C, Fendrich V, et al. Embryonic transcription factors CDX2 and Oct4 are overexpressed in neuroendocrine tumors of the ileum: a pilot study. *Eur Surg Res* 2013;(51):14-20.
12. Sangoi AR, Ohgami RS, Pai RK, et al. PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;(24):412-24.
13. Fu Z, Zuo C, Sheehan CE, et al. Novel Finding of Paired Box 5 (PAX5) Cytoplasmic Staining in Well-differentiated Rectal Neuroendocrine Tumors (Carcinoids) and Its Diagnostic and Potentially Prognostic Utility. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000635
14. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, et al. TTF-1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Arch* 2010;457-97.
15. Owen DH, Alexander AJ, Konda B, et al. Combination therapy with capecitabine and temozolomide in patients with low and high grade neuroendocrine tumors, with an exploratory analysis of O6-methylguanine DNA methyltransferase as a biomarker for response. *Oncotarget* 2017;8(61):104046-56.
16. Ramachandran R, Bech P, Murphy KG, et al. Improved diagnostic accuracy for neuroendocrine neoplasms using two chromogranin A assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;(76):831-6.
17. Aller J, Domínguez R, Estrella A, et al. Role of cromogranin A in the diagnosis and follow-up of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Endocrinología y Nutrición* 2008;(55):9-23.
18. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;(96):3741-9.
19. Modlin IM, Oberg K, Taylor A, et al. Neuroendocrine tumor biomarkers: current status and perspectives. *Neuroendocrinology* 2014;100(4):265-77.
20. Raines D, Chester M, Diebold AE, et al. A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas* 2012;41(4):508-11.
21. Taira N, Kawabata T, Ichi T, et al. Utility of the serum ProGRP level for follow-up of pulmonary carcinoid tumors. *Am J Case Rep* 2014;(15):337-9.
22. Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012;(48):662-71.
23. Aller Pardo, Palacios García, Estrada García. Tema 1. Diagnóstico bioquímico. En: Curso on line de actualización en tumores neuroendocrinos. 3.ª ed. GETNE (Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos); 2018. pp. 1-10.
24. Fiocca R, Rindi G, Capella C, et al. Glucagon, glicentin, proglucagon, PYY, PP and proPP-icosapeptide immunoreactivities of rectal carcinoid tumors and related non-tumor cells. *Regul Pept* 1987;17(1):9-29.
25. Bergestuen DS, Gravning J, Haugaa KH, et al. Plasma CCN2/connective tissue growth factor is associated with right ventricular dysfunction in patients with neuroendocrine tumors. *BMC Cancer* 2010;6:10-6.
26. Cui T, Hurtig M, Elgue G, et al. Paraneoplastic Antigen Ma2 Autoantibodies as Specific Blood Biomarkers for Detection of Early Recurrence of Small Intestine Neuroendocrine Tumors. *PLoS ONE* 2010;5(12):e16010. DOI: 10.1371/journal.pone.0016010
27. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:656-69.
28. Haruma K, Kamada T, Manabe N, et al. Old and New Gut Hormone, Gastrin and Acid Suppressive Therapy. *Digestion* 2018;97(4):340-4.
29. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(6):379-411.
30. Rice KS, Dickson G, Lane M, et al. Elevated serum gastrin levels in Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a marker of severe KCNQ1 dysfunction? *Heart Rhythm* 2011;8(4):551-4.
31. Delle Fave G, Kwekkeboom D, Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
32. Datta S, Williams N, Suortamo S, et al. Carcinoid syndrome from small bowel endocrine carcinoma in the absence of hepatic metastasis. *Age Ageing* 2011;40(6):760-2.
33. Cunningham JL, Janson ET. The biological hallmarks of ileal carcinoids. *Eur J Clin Invest* 2011;41(12):1353-60.
34. Loughrey PB, Zhang D, Heaney AP. New Treatments for the carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):557-76.
35. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, et al. Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth* 2008;101:618-26.
36. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, et al. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;90:2073-9.
37. Shah GM, Shah RG, Veillette H, et al. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2307-14.
38. Navarro Martín LM, Blanco Muñoz O J, Gallegos Sancho MA, et al. Generalidades de los tumores neuroendocrinos. Capítulo 1. En I. Pharma, Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. Versión 3. Barcelona: EdikaMed; 2016. pp. 1-35.
39. Yu R. Interpretation of unexpectedly high levels of endocrine tumor markers. *Endocr Pract* 2018;24(9):841-7.
40. Jensen RT. Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas. En: Harrison Principios de Medicina Interna. México D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
41. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994;18(4):473-9.
42. Melmon KL, Sjoerdsma A, Mason DT. Distinctive clinical and therapeutic aspects of the syndrome associated with bronchial carcinoid tumors. *Am J Med* 1965;39(4):568-81.
43. Daskalakis K, Kaltsas G, Öberg K, et al. Lung Carcinoids: long-term surgical results and the lack of prognostic value of somatostatin receptors and other novel IHC markers. *Neuroendocrinology* 2018. DOI: 10.1159/000493944
44. Gustafsson B.I, Kidd M, Modlin I. Broncho-Pulmonary Carcinoid Tumors. En: Modlin I. A Century of Advances in Neuroendocrine Tumor Biology and Treatment. Switzerland: Felsenstein C.C.C.P; 2007. pp. 54-66.
45. Kyriakakis N, Trouillas J, Dang MN, et al. Diagnostic challenges and management of a patient with acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion from a bronchial carcinoid tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 20107. DOI: 10.1530/EDM-16-0104
46. Deveaux JD, Howard Jr, Peter G. Syndrome of inappropriate associated with rectal small cell neuroendocrine carcinoma: a case report. *J Surg Case Rep* 2017;7:1-2.

47. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):R147-57.
48. Daskalakis K, Chatzelis E, Tsoli M, et al. Endocrine paraneoplastic syndromes in patients with neuroendocrine neoplasms. *Endocrine* 2018. DOI: 10.1007/s12020-018-1773-3.
49. Belei OA, Heredeá ER, Boeriu E, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(2):371-6.
50. Kumar T, Gupta B, Das P, et al. Combined presence of multiple gastrointestinal stromal tumors along with duodenal submucosal somatostatinoma in a patient with neurofibromatosis type 1. *Indian J Pathol Microbiol* 2016;59:359-61.
51. Barriuso J, Custodio A, Afonso R, et al. Prognostic and predictive biomarkers for somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy and serotonin pathway targets in neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2018;70:209-22.
52. Genç CG, Jilesen APJ, Nieveen van Dijkum EJM, et al. Measurement of circulating transcript levels (NETest) to detect disease recurrence and improve follow-up after curative surgical resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2018;118(1):37-48.
53. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):711-31.

Marcadores tumorales y hormonales de los tumores neuroendocrinos pancreáticos

P. DE MIGUEL NOVOA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son tumores relativamente poco frecuentes que han experimentado un incremento en su prevalencia en todo el mundo en los últimos años, probablemente por el mejor conocimiento que se tiene de ellos. Aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo requiere confirmación histopatológica, para su aproximación diagnóstica disponemos de técnicas de imagen que en la actualidad están en pleno desarrollo y estudios bioquímicos y hormonales que apoyan el diagnóstico.

En relación a estos últimos, disponemos de marcadores generales hormonales y tumorales, útiles especialmente para los tumores pancreáticos no funcionantes y marcadores específicos que incluyen la determinación de las hormonas pancreáticas que secreta cada tipo de tumor cuando son funcionantes. En la siguiente revisión se realiza un repaso de estos marcadores, de su utilidad en el diagnóstico y del seguimiento de esta patología, así como de la descripción de nuevos y futuros marcadores en desarrollo.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Biomarcadores. Tumores no funcionantes. Tumores funcionantes. Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) son tumores relativamente raros que se originan en células neuroendocrinas. En los últimos años este grupo de neoplasias ha experimentado una atención creciente debido al incremento de su prevalencia en todo el mundo (1,2). Gracias a los avances en las técnicas de diagnóstico y al mayor conocimiento adquirido en los últimos años, se estima que actualmente representan el 2-10% de todos los tumores de páncreas (3).

ABSTRACT

Pancreatic neuroendocrine tumours are relatively infrequent, that have increased their prevalence all over the world in the last years, probably for the improvement of the knowledge about them. Even though the definitive diagnosis requires histopathological confirmation in most cases, we currently have image techniques which are in full development and biochemical and hormonal studies that support the diagnosis. Related to the last ones, we have general hormonal and tumour markers, which are useful especially for non-functioning pancreatic tumours, and specific markers that include the determination of the pancreatic hormones that each kind of tumour secretes when they are functioning. In the following review we carry out a overview of these biomarkers, their usefulness in the diagnosis and the monitoring of this pathology as well as the description of new and future markers in development.

KEY WORDS: *Pancreatic neuroendocrine tumour. Biomarker. Non-Functioning tumour. Functioning tumour. Diagnosis.*

Los pNET pueden clasificarse como pNET funcionales (F-pNET) y pNET no funcionales (NF-pNET), dependiendo de la presencia de síntomas relacionados con la secreción hormonal. A menudo, los F-pNET se diagnostican en una etapa temprana debido a los síntomas reconocibles de la hipersecreción hormonal. Por otro lado, los pacientes con NF-pNET no presentan síntomas específicos y, por lo tanto, son frecuentemente diagnosticados en una etapa avanzada o bien de forma incidental (4).

En general, los pNET, como el resto de NET, conservan su capacidad para secretar péptidos, aminas y otras

moléculas que podrían entrar en la circulación sistémica y ser utilizados como biomarcadores. Los marcadores de diagnóstico para los NET se evaluaron primero a nivel tisular, donde varias proteínas implicadas en la secreción de hormonas, incluidas la sinaptofisina y la cromogranina A (CgA), resultaron ser específicas para el fenotipo de la célula neuroendocrina. Estos hallazgos en tejidos de NET fueron los instrumentos del desarrollo posterior y la consiguiente implementación de biomarcadores circulantes (5,6).

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES

Los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes, a diferencia de sus homólogos funcionantes, se caracterizan por la ausencia de síntomas derivados de una hipersecreción hormonal. Representan el 68-85% de los pNET. Su distribución es similar entre ambos sexos y la incidencia aumenta con la edad: su presentación más frecuente se da entre la sexta y la séptima décadas de la vida (7).

A pesar de no producir clínica derivada de la hipersecreción hormonal, dado que todas las células neuroendocrinas comparten la misma maquinaria celular básica para permitirles comunicarse de manera efectiva con su entorno, existen similitudes entre los diferentes subtipos de células neuroendocrinas que permiten a los médicos utilizar biomarcadores generales como medio para diagnosticarlos. Así pues, a pesar de no producir clínica derivada de la hipersecreción hormonal, los NF-pNET secretan un número de hormonas y neurotransmisores medibles. De ellos, los que se utilizan habitualmente en la práctica clínica incluyen las cromograninas, la enolasa neuronal específica y el polipéptido pancreático.

CROMOGRANINA A

La cromogranina A (CgA) es el primer miembro descrito de la familia de proteínas cromogranina-secreto-graninas. Inicialmente descubierta en los gránulos cromafines de la médula adrenal, presenta una distribución prácticamente universal en los tejidos neuroendocrinos. Sus funciones aún no han sido por completo dilucidadas, pero parece jugar un papel primordial en la formación de los gránulos de secreción (8). Esta glicoproteína es parte de una familia de graninas que también incluye la cromogranina B y la cromogranina C, y puede dividirse en varios péptidos más pequeños, como pancreastatina y vasostatina (9), que regulan la liberación de múltiples hormonas. Tanto CgA como vasostatina parecen jugar un papel importante en el microambiente tumoral, regulan la adhesión celular y están implicadas en el fenómeno de transición epitelio-mesénquima. La CgA es secretada

junto a dichas hormonas peptídicas, por lo que la determinación de sus niveles plasmáticos puede ser de gran utilidad en los tumores neuroendocrinos, especialmente en aquellos en los que no existe ningún otro marcador disponible, como los NF-pNET, y en aquellos casos en que los marcadores tumorales disponibles son inestables o difíciles de determinar.

Los niveles de CgA están frecuentemente elevados en los tumores endocrinos pancreáticos. Su sensibilidad oscila entre el 64% y el 100%, y su especificidad es aproximadamente de un 85% (10-11), aunque su sensibilidad en el diagnóstico de NET depende del tipo de tumor, de su extensión y del método de medida.

Debe determinarse en ayunas, puesto que el estímulo de secreciones pancreáticas endocrinas por la ingesta alimentaria puede aumentar sus niveles. Los niveles de CgA pueden determinarse en plasma o suero, sin diferencias significativas.

La concentración sérica de CgA refleja tanto el volumen como la actividad biológica del tumor, aunque esta última es el elemento predominante. En realidad, la expresión de la CgA circulante es una función compleja que refleja la densidad de los gránulos secretores del tejido, el volumen tumoral total y la actividad secretora de las células tumorales.

Aunque existen diferencias en función del método empleado, en la actualidad se considera el marcador tumoral plasmático más sensible para el diagnóstico de los NF-pNET (64%-84%). Además, durante el seguimiento, las variaciones en los valores de CgA predicen la evolución de la enfermedad (12). En un estudio, un mayor descenso de los niveles de CgA a los 3 meses del comienzo del tratamiento con everolimus mostró una asociación significativa con una mejor respuesta radiológica al tratamiento (13).

A pesar de los buenos resultados en las series y estudios publicados, el empleo de CgA en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con tumores neuroendocrinos muestra en la práctica clínica real importantes limitaciones, y, aunque es probablemente el mejor marcador disponible, dista mucho de ser el marcador ideal. Esto se debe a diversos motivos, que incluyen problemas metodológicos (diferencias entre métodos, ausencia de valores estandarizados), una importante variabilidad tanto interindividual como intraindividual y la elevación de sus niveles en varias circunstancias, tanto fisiológicas como en patologías no malignas y malignas y por el uso de algunos fármacos.

Existen varias causas no tumorales de la elevación de la CgA que potencialmente pueden conducir a errores en la práctica clínica. Dichas causas incluyen la insuficiencia renal como consecuencia de un retraso en su excreción (14) y la gastritis atrófica por la proliferación de las células enterocromafines como consecuencia de la hipergastrinemia (15). El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol,

es una causa conocida de falsos positivos, y en ocasiones se asocia a la presencia de niveles francamente elevados (16). No ha sido establecido el tiempo necesario desde la suspensión del tratamiento para evitar dicha interferencia; hacerlo al menos 14 días antes de la determinación parece suficiente en la mayoría de los casos. Otras condiciones que suelen acompañarse de elevaciones ligeras de los niveles de CgA (hasta 2 o 3 veces los valores normales) son el ejercicio físico, la insuficiencia hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal, el intestino irritable, la pancreatitis, las situaciones de estrés o la hiperactividad del sistema nervioso simpático, la sepsis, la hipertensión arterial esencial y la insuficiencia cardíaca. Es necesario considerar que los valores normales de CgA son ligeramente más elevados en las mujeres posmenopáusicas, quizá en relación con su secreción junto a las gonadotropinas. Puntualmente se han descrito falsos positivos por la presencia de anticuerpos heterófilos.

Un metaanálisis de 13 estudios heterogéneos sobre CgA como marcador de diagnóstico para los NET que compararon pacientes con NET con controles sanos informó de una sensibilidad global del 73% y de una especificidad del 95%. Sin embargo, en una población de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal o trastornos gástricos, se informó que la especificidad de los análisis de CgA era inferior al 50%, lo que plantea la cuestión de si la CgA es discriminatoria en las situaciones en las que más se necesita (17,18).

A lo anteriormente referido hay que añadir los problemas metodológicos y la falta de estandarización. Se han observado enormes diferencias en los valores de sensibilidad y especificidad en los distintos estudios que responden, en parte, a los diferentes métodos empleados (existen al menos 11 métodos que reconocen distintos segmentos de la molécula), y, en parte, a que la CgA sufre un procesamiento distinto en cada tumor particular. En algunos estudios el método de medición por ELISA parece el más sensible. Puesto que *a priori* no es posible saber qué método será más sensible en cada caso, algunos autores han propuesto la determinación rutinaria de CgA por dos métodos distintos de forma simultánea como biomarcadores de NET.

Los niveles de pancreastatina y cromogranin B en el suero no están influenciados por los inhibidores de la bomba de protones y se han investigado como biomarcadores de pNET. Aunque diferentes estudios pequeños han informado de que la sensibilidad de la medición de pancreastatina en pacientes con NET gastroenteropancreáticos es del 46-81%, y aunque los primeros estudios mostraron indicadores de biomarcador prometedores para la cromogranina B, los estudios de replicación más grandes revelaron niveles elevados en el plasma en solo el 17-57% de los pacientes con NET. (19).

La principal utilidad de la determinación de CgA en la práctica clínica real se presenta en el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada, pues permite eva-

luar la respuesta al tratamiento y la detección precoz de progresión de la enfermedad. Si bien es cierto que un aumento franco de los niveles de CgA rara vez condicionará por sí solo un cambio de la terapia, puede justificar un cambio en la periodicidad o en el tipo de pruebas de imagen y el cambio de tratamiento tras la evidencia de progresión radiológica.

ENOLASA NEUROESPECÍFICA

La enolasa neuroespecífica (NSE) es una proteína dimérica implicada en el metabolismo de la glucosa. Se han aislado tres tipos diferentes de subunidades (α , β y γ). Se trata de una enzima glucolítica que está presente en el citoplasma de neuronas y células neuroendocrinas. Esta enzima se expresa en varios tumores con diferenciación neuroendocrina, pero se encuentra principalmente en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en los NET poco diferenciados.

A diferencia de la CgA, no se secreta, por lo que su elevación plasmática refleja una situación de muerte celular.

Pese a que los pacientes con tumores diseminados presentan valores más elevados, aún no existe una clara demostración de la relación entre los niveles de NSE y el pronóstico de la enfermedad.

En dos series con más de 200 pacientes con NET gastroenteropancreáticos, la sensibilidad y la especificidad de los ensayos para la NSE fueron solo del 39-43% y del 65-73%, respectivamente, para diferenciar NET de tumores no endocrinos (20). En consecuencia, su uso en la práctica clínica habitual es muy limitado.

POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Un porcentaje mínimo de pacientes con tumores carcinoides (13%) y algo mayor (45%-58%) de pacientes con tumores endocrinos pancreáticos (especialmente no funcionantes) presentan niveles elevados de polipéptido pancreático (PP). El polipéptido pancreático es un biomarcador hormonal que se expresa predominantemente en las células D2F del páncreas que se localizan dentro de la cabeza y en el proceso uncinado.

La hormona puede ser secretada por NET y no está asociada a ningún síndrome clínico, pero se ha postulado un papel para el polipéptido pancreático en el desarrollo de hiperglucemia. Un estudio de 323 pacientes con pNET informó de que los niveles séricos de PP estaban elevados en el 45% de los pacientes. Otras series grandes informaron de una sensibilidad diagnóstica del PP entre el 41% y 63% para pNET.

En un estudio, la determinación combinada de PP y CgA presentó claras ventajas respecto a la determinación aislada de CgA, con una importante mejoría de la sensi-

bilidad, de forma particularmente notable en los tumores pancreáticos (94% frente a 74%), por lo que su uso en este contexto parece justificado (21).

OTROS MARCADORES GENERALES NO ESPECÍFICOS

Los marcadores relacionados a continuación en la actualidad no se utilizan por su escasa rentabilidad.

- *Subunidad alfa de las hormonas glicoproteicas.* Solo en un 25% de los pacientes con tumores endocrinos del páncreas se objetivan niveles elevados de la subunidad alfa de las hormonas glicoproteicas ($\text{sub}\alpha$) y, además, estos pacientes presentan con frecuencia (80%) otros marcadores tumorales elevados (CgA), por lo que su utilidad es escasa.
- *Subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG).* El 20% de los tumores pancreáticos presentan niveles plasmáticos elevados de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) en algunas series.
- *CEA.* Se ha descrito una sensibilidad del 15% y una especificidad del 90%. Su determinación no parece muy útil en la práctica clínica.
- *Calcitonina.* De forma ocasional, algunos pacientes con pNET, carcinoides o carcinoma pulmonar de células pequeñas pueden presentar niveles elevados de calcitonina.
- *Adrenomedulina.* Se ha descrito la presencia de niveles elevados de adrenomedulina en un porcentaje importante de pacientes con tumores carcinoides y endocrinos del páncreas, y la existencia de correlación entre estos niveles y la progresión tumoral (22).

NUEVOS MARCADORES FUTUROS Y EN DESARROLLO

FACTORES INMUNOLÓGICOS Y VASCULARES

Muchos factores inmunológicos y angiogénicos circulantes, como IL-2, IL-8 y el factor de crecimiento vascular endotelial, se han investigado para una amplia variedad de tumores malignos, incluidos los NET. Sin embargo, la gran mayoría de estos biomarcadores no contienen características discriminatorias relevantes para el diagnóstico de NET, ya que los niveles circulantes de estos factores aumentan en muchas enfermedades benignas y malignas. Sin embargo, dos marcadores merecen una evaluación adicional en estos estudios. En primer lugar, se han investigado prospectivamente anticuerpos paraneoplásicos MA2 en pacientes con NET de intestino delgado. En un estudio que incluyó 124 pacientes, se detectaron anticuerpos anti-MA2 en el suero en el 46-50%, con una especificidad en los con-

troles sanos alta, del 98% (23). En segundo lugar, se ha encontrado que los niveles séricos de angiopoyetina 2 están elevados en cuatro series de pacientes con NET. En el estudio más grande hasta la fecha, que comprendía 90 pacientes con NET y 40 controles sanos, los niveles de angiopoyetina 2 mostraron una ROC AUC de 0,78 (24).

TRANSCRIPTORES CIRCULANTES

Varios estudios transcriptómicos han investigado los perfiles de expresión de NET en biopsias de tejidos o muestras de resección. Sin embargo, las transcripciones tumorales también pueden detectarse en la circulación y pueden medirse mediante PCR cuantitativa.

Los estudios de ARNm circulante individuales en pacientes con NET gastroenteropancreáticos han fracasado, pero se ha realizado un enfoque innovador mediante la combinación de transcripciones múltiples (denominadas NETest), como una lectura de la biología de los NET (25). El NETest es un biomarcador multianalítico que abarca la medición simultánea de 51 transcripciones diferentes relacionadas con NET, que cubre un multiuniverso de células neuroendocrinas y de biología tumoral y ofrece una lectura única a través de un algoritmo no divulgado. Conceptualmente, este análisis multianalítico representa fielmente la amplia variedad de subtipos de NET y su comportamiento biológico. El NETest tuvo un AUC ROC de 0,95-0,98 en la primera cohorte prospectiva de 206 pacientes con NET gastroenteropancreáticos (26). Un estudio comparativo de seguimiento usó dos cohortes prospectivas de 53 y 61 pacientes que tenían NET gastroenteropancreáticos y controles que consistían en individuos asintomáticos y pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, quiste pancreático o enfermedad inflamatoria intestinal. Aquí, el NETest, de hecho, reveló mediciones de biomarcadores superiores en comparación con CgA, pancreastatina y la taquiquinina neuroquinina A, con una sensibilidad y especificidad superiores al 90% y una ROC AUC de 0,96. El NETest podría discriminar NET de intestino delgado de adenocarcinoma gastrointestinal y NET pancreático (pNET) de enfermedad pancreática con ROC AUC de 0,98 y 0,94, respectivamente. Sin embargo, el número de pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado, colon o páncreas fue bajo (6, 11 y 14, respectivamente) (27). Aunque estos resultados ciertamente parecen prometedores, la disponibilidad y los costes de este biomarcador para el diagnóstico de NET en la práctica clínica aún no es sencilla. Además, la especificidad del NETest en poblaciones de pacientes con enfermedades gastrointestinales u otras enfermedades malignas queda por determinar con más detalle.

DETECCIÓN DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

La detección de células tumorales circulantes se ha estudiado ampliamente para obtener información diagnóstica y pronóstica en muchos tumores, pero hasta 2011 no se realizó en NET. Mediante el uso de la plataforma CellSearch, aprobada por la FDA, las células tumorales circulantes fueron detectables en solo el 43% de los pacientes con tumores de intestino medio y 21% de pacientes con pNET (28).

En la tabla I se muestra un resumen de los marcadores tumorales generales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS FUNCIONANTES

Los F-pNET suponen el 45-55% del total de pNET. La determinación de las hormonas pancreáticas específicas que secreta cada tipo de tumor funcionante es probable-

mente lo más sensible y específico para el diagnóstico de estos tumores (insulinoma, glucagonoma, VIPoma, gastrinoma, somatostatina), pero a veces su elevación es solo moderada, por lo que se requieren pruebas de estímulo. En general se considera útil determinar todos los péptidos pancreáticos disponibles para obtener información pronóstica, dado que los NET que secretan dos o más péptidos, excluidos la CgA y el PP, se asocian a menor supervivencia.

INSULINOMA

El insulinoma es el pNET funcionante más frecuente. Aun así, es un tumor raro, con una incidencia de 1 a 4 casos por millón de personas/año (29). Se presenta típicamente alrededor de la quinta década de vida y es ligeramente más frecuente en mujeres. La mayoría son benignos y solitarios (90%), aunque las recidivas y metástasis pueden aparecer años más tarde, lo que

TABLA I
MARCADORES TUMORALES GENERALES (37)

<i>Biomarcador</i>	<i>Definición</i>	<i>Consideraciones</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
Cromogranina A	La cromogranina A es un componente de los gránulos de núcleo denso de las neuronas y las células neuroendocrinas. Se secreta junto con péptidos y aminas	Se han realizado extensos estudios con diferentes ensayos y poblaciones. Altas tasas de falsos positivos en el caso de inhibidores de la bomba de protones, otras neoplasias malignas e insuficiencia renal y hepática	Moderada
Pancreastatina	Derivado peptídico de la cromogranina A con características hormonales	Los estudios y su uso son limitados	Baja
Cromogranina B	La cromogranina B es parte de la familia de la cromogranina A	Los estudios y su uso son limitados en el entorno clínico. Podría ser más sensible para los NET rectales y ováricos	Baja
Enolasa neuroespecífica	Es una enzima glucolítica	Estudios limitados. Expresado en tumores poco diferenciados. Pobre sensibilidad en NET bien diferenciados	Baja
Polipeptido pancreático	Hormona de función no conocida	Estudios y uso limitados en el entorno clínico. Más prominente en NET pancreáticos	Baja
NETest	NETest es un algoritmo que incorpora múltiples transcritores de ARNm	Estudios prospectivos con excelentes perspectivas. Disponibilidad limitada y probablemente altos costes	Moderada
Células tumorales circulantes	Enumeración basada en moléculas de adhesión de células epiteliales circulantes	Estudios limitados y escasa disponibilidad. Poca sensibilidad y altos costes	Baja

obliga a un seguimiento a largo plazo. Se localizan casi exclusivamente en el páncreas, con frecuencia similar en cabeza, cuerpo y cola, y suelen ser de pequeño tamaño (el 80% mide menos de 2 cm). Entre un 5 y un 10% se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). En estos casos, predomina la forma de presentación multicéntrica y la mayor probabilidad de recurrencias posoperatorias. Los insulinomas malignos, que representan el 10% de los casos, se definen por la presencia de invasión local o a distancia y suelen presentar un mayor tamaño al diagnóstico.

Para el diagnóstico definitivo de insulinoma hay que confirmar que el paciente tenga un hiperinsulinismo endógeno. Para ello, debe demostrarse hipoglucemia junto a concentraciones elevadas de insulina, ya sea de forma espontánea, inducida tras el ayuno (test de ayuno de 72 horas) o tras una comida mixta en el caso de hipoglucemias posprandiales. En sujetos sanos, con valores por debajo de 55 mg/d, comienzan a aparecer síntomas y la secreción de insulina debe ser prácticamente indetectable.

El test de ayuno de 72 horas es el más específico para el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. La finalidad de esta prueba es estudiar las respuestas homeostáticas que ocurren normalmente en relación con la hipoglucemia en un ambiente controlado. Un 65% de los insulinomas producen hipoglucemia en las primeras 24 horas, un 93% a las 48 horas y el 99% a las 72 horas (30). En la tabla II se resume el procedimiento para realizar el test de ayuno.

En pacientes que tienen la hipoglucemia de presentación posprandial se propone el test de comida mixta. Tras ayuno durante la noche previa al test, el paciente ingiere una comida mixta similar a alguna que haya desencadenado los síntomas, o preferiblemente una fórmula

comercial con composición fija. Se obtienen muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina cada 30 minutos hasta el minuto 300. No hay criterios estándar para la interpretación de la prueba, por lo que se utilizan los mismos que para el test de ayuno.

En la tabla III se resume la interpretación de los resultados del test.

La determinación de marcadores habituales de NET en el diagnóstico del insulinoma no está justificada de rutina.

GASTRINOMA

El gastrinoma es el tumor pancreático funcionante maligno más frecuente, con una incidencia anual de 1 caso por millón. La edad media de aparición es a los 50 años (7-90 años). Un 75-80% son esporádicos y, de estos, son malignos un 40-85%. Entre el 20-25% de los pacientes presentan el tumor inmerso en un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), en cuyo caso suelen presentarse como tumores multifocales, de pequeño tamaño y más difícilmente detectables que en las formas esporádicas. Incluso en la forma maligna pueden tener un crecimiento muy lento y un comportamiento indolente, y son agresivos un 14% (31).

El término “síndrome de Zollinger-Ellison” (SZE) se utiliza para describir un NET que secreta gastrina (gastrinoma), lo que resulta en una hipergastrinemia que provoca invariablemente hipersecreción ácida.

Con la sospecha clínica de gastrinoma, el diagnóstico del SZE se sustenta en la demostración de hipergastrinemia, en la presencia de hipersecreción ácida gástrica y en la localización del tumor.

La gastrina es un péptido secretado por las células G del antro gástrico y de los islotes pancreáticos, y su

TABLA II
PROCEDIMIENTO. TEST DE AYUNO

-
- Paciente hospitalizado. En la medida de lo posible, se mantendrá activo
 - La última ingesta marcará el tiempo de inicio del ayuno. A partir de ese momento, se mantendrá al paciente en dieta absoluta, aunque se permitirá tomar agua e infusiones acalóricas sin azúcar
 - Suspender la medicación prescindible
 - Canalizar una vía venosa periférica
 - Se realizarán controles de glucemia capilar cada 4-6 horas o si aparecen síntomas de hipoglucemia. Cuando la glucemia capilar sea < 50 mg/dL, se recogerán muestras de sangre en tubo de bioquímica para glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y -hidroxibutirato, que se procesarán en el laboratorio. También se recogerá orina para descartar la presencia de hipoglucemiantes orales
 - El test finalizará cuando se haya documentado la hipoglucemia en el laboratorio (< 45 mg/dL) (no la glucemia capilar) y el paciente tenga síntomas o signos de hipoglucemia. Si esto no se produce, hay que suspender la prueba de todas formas si han pasado más de > 72 horas desde su inicio
 - Al finalizar la prueba, se administrará 1 mg de glucagón intravenoso y se cuantificará la glucemia a los 10, 20 y 30 minutos
 - Cuando se interrumpa la prueba por hipoglucemia manifiesta, se administrará glucosa vía oral o intravenosa
-

TABLA III
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TEST DE AYUNO

Diagnóstico	Síntomas	Glucosa (mg/dl)	Insulina (uU/ml)	PEP-C (ng/ml)	Proinsulina (pmol/L)	Betahidroxibutirato (mmol/L)	Aumento de glucosa tras glucagón	ADOS	AC anti-insulina
Normal	No	< 55	< 3	< 0,6	< 5	> 2,7	< 25	No	No
Insulina exógena	Sí	< 55	> 3	< 0,6	< 5	≤ 2,7	> 25	No	No
Insulinoma NIPHS PGBH	Sí	< 55	≥ 3	≥ 0,6	≥ 5	≤ 2,7	> 25	No	No
ADO	Sí	< 55	≥ 3	≥ 0,6	≥ 5	≤ 2,7	> 25	Sí	No
Insulina autoinmune	Sí	< 55	> 3	> 0,6	> 5	≤ 2,7	> 25	No	Sí
IGF-II	Sí	< 55	< 3	< 0,6	< 5	≤ 2,7	> 25	No	No
No mediado por insulina ni por IGF-I	Sí	< 55	< 3	< 0,6	< 5	> 2,7	< 25	No	No

PGBH: postgastric bypass hypoglucemia; NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogena, no insulinoma; AC: anticuerpos; ADO: antidiabéticos orales.

secreción es estimulada por el aumento del pH gástrico, la distensión antral, el vago y la presencia en el estómago de calcio, péptidos, aminoácidos o alcohol. La determinación correcta de gastrina requiere ayuno de 8-12 horas, ya que las concentraciones séricas de gastrina después de periodos de ayuno más cortos (3-8 horas) pueden ser un 50-60% más altas que tras un ayuno de 8 horas. Debe suspenderse el tratamiento con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de receptores de histamina H₂ al menos 7 días antes de la extracción, ya que estos fármacos inhiben la secreción de ácido del estómago, lo que aumenta las concentraciones de gastrina. Los fármacos que interfieren con la motilidad gastrointestinal también deben suspenderse durante al menos 5 días.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tienen concentraciones séricas de gastrina de entre 150 y 1.000 pg/mL (71 y 475 pmol/mL), comunes también en el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones. Valores mayores de 1.000 pg/mL se encuentran en pacientes con tumores secretores de gastrina o en la gastritis crónica atrófica que acompaña a la anemia perniciosa. Elevaciones más modestas, entre 200 y 400 pg/mL, aparecen en el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o con bloqueantes H₂, o de la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*.

En la tabla IV se detallan las situaciones y los fármacos que alteran los resultados de la determinación de gastrina.

Un valor mayor de 1.000 pg/mL es muy sugerente de gastrinoma. Si se acompaña de úlceras y/o lesiones esofágicas demostrativas de hipersecreción ácida gástrica, podemos pasar directamente a técnicas de localización del tumor, obviando los test de secreción ácida gástrica.

En ausencia de clínica y de lesiones pépticas, ante una hipergastrinemia incluso por encima de 1.000 pg/mL debemos demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica.

La técnica más validada para demostrar hipersecreción ácida es el basal *acid output* (BAO). Un BAO mayor de 15 mEq/h en pacientes no intervenidos y mayor de 5 mEq/h en gastrectomizados es compatible con hipersecreción ácida en pacientes con gastrinoma. Para aumentar la sensibilidad, puede medirse el *maximal acid output* (MAO). En pacientes con gastrinoma la respuesta a pentagastrina está disminuida, pues presentan una secreción ácida cercana a la máxima en condiciones basales. Un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 es muy sugestivo de SZE.

Cuando la determinación de gastrina basal esta entre 200-1.000 pg/ml, pero existe la sospecha de un síndrome de Zollinger-Ellison (úlceras pépticas múltiples o recidivantes, reflujo gastroesofágico grave y diarreas crónicas), puede utilizarse la prueba de la secretina-gastrina. Dicho estudio funcional se basa en la capacidad que tiene la secretina de estimular la secreción de gastrina. El proce-

TABLA IV
SITUACIONES Y FÁRMACOS QUE ALTERAN LOS VALORES DE GASTRINA

Aumento de gastrina

- Un aumento del pH intraluminal del estómago aumenta la concentración sérica de gastrina, ya que es el principal estímulo para su producción y secreción
- Otros factores estimulantes son: la distensión gástrica, alimentos ricos en proteínas y concentraciones séricas elevadas de secretina o calcio
- También puede elevarse en una variedad de condiciones que conducen a aclorhidria, provocando una secreción de gastrina compensatoria
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, rabeprazol) es la causa más común de aclorhidria y, por tanto, de hipergastrinemia
- Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen: causa rara de hipergastrinemia aclorhídrica en ausencia de gastritis. Se debe a mutaciones en el gen *KCNQ1* del canal de potasio, que deterioran la secreción de potasio en el lumen gástrico, con la consiguiente disminución de la secreción ácida gástrica
- Ocasionalmente, la diabetes mellitus, la neuropatía autonómica con gastroparesia, el feocromocitoma, la artritis reumatoide, la tirotoxicosis y determinados síndromes paraneoplásicos también pueden ocasionar hipergastrinemia con secreción ácida normal
- La insuficiencia renal prolonga la vida media en el suero de la gastrina y se asocia a un aumento de sus concentraciones séricas

Disminución de los valores de gastrina

La disminución del pH intraluminal gástrico aumenta la producción de somatostatina por las células D gástricas, lo que inhibe la síntesis y liberación de gastrina

dimiento se realiza en ayunas, administrando por vía intravenosa 2 UI/kg de peso de secretina extractiva (Ferring® o Secrelux®) o 0,4 mg/kg de peso de secretina recombinante humana (SecreFlo®) diluida en 10 mL de cloruro sódico al 0,9% en bolus durante 1 minuto. Se tomarán dos extracciones basales antes de administrar la secretina y a los 2, 5, 10, 15 y 20 minutos de hacerlo. La prueba puede prolongarse con extracciones a los 30 y a los 45 minutos. Un incremento de gastrina sérica mayor de 200 pg/mL (> 94,6 pmol/L) es muy sugestivo de síndrome de Zollinger-Ellison (sensibilidad: 83%, especificidad: 100%). Si el incremento es inferior a 95,13 pg/mL (< 45 pmol/L), el diagnóstico de gastrinoma es muy improbable.

En la figura 1 se representa el algoritmo diagnóstico del gastrinoma.

Otros marcadores

La CgA es un marcador de TNE que está elevado en la mayoría de los gastrinomas. En el gastrinoma, la CgA es producida por las células enterocromafín-like (ECL) en cuerpo y fundus gástrico, estimuladas por la hipergastrinemia, aunque hay que señalar que en la gastritis crónica atrófica existe este mismo estímulo debido a la hipergastrinemia, por lo que también puede producirse hiperplasia de las células ECL y la consiguiente secreción de CgA, por lo que esta determinación tiene escasa especificidad.

GLUCAGONOMA

El glucagonoma es un tumor raro derivado de las células alfa pancreáticas que produce un cuadro clínico característico secundario a la hipersecreción de glucagón. El glucagón es un polipéptido de cadena única de 29 aminoácidos (peso molecular: 3.485 Da) que deriva de un precursor de péptidos más grande (*big* glucagón), y cuyos principales lugares de producción son el hipotálamo y las células α de los islotes pancreáticos.

El glucagón del islote pancreático se secreta en respuesta a la hipoglucemia, dando lugar a un aumento de la glucemia. Este efecto hiperglucemiante se debe a que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. No tiene ningún efecto sobre el glucógeno muscular. Una vez que la glucemia se normaliza, su secreción cesa.

El diagnóstico de un NET secretor de glucagón se basa en el análisis de los niveles de glucagón en ayunas. En pacientes con un glucagonoma, los niveles de glucagón en ayunas a menudo se elevan más de 10-20 veces por encima del rango superior de la normalidad (adultos: 20-100 pg/mL). Sin embargo, el síndrome de glucagonoma también se ha diagnosticado en pacientes con niveles de glucagón en ayunas solo cuatro veces por encima del valor normal. En estos pacientes, es clave relacionar este hallazgo con los síntomas típicos del glucagonoma: diabetes de reciente diagnóstico o empeoramiento de una diabetes *mellitus* ya existente, glositis, caquexia y el eritema necrolítico migratorio (33).

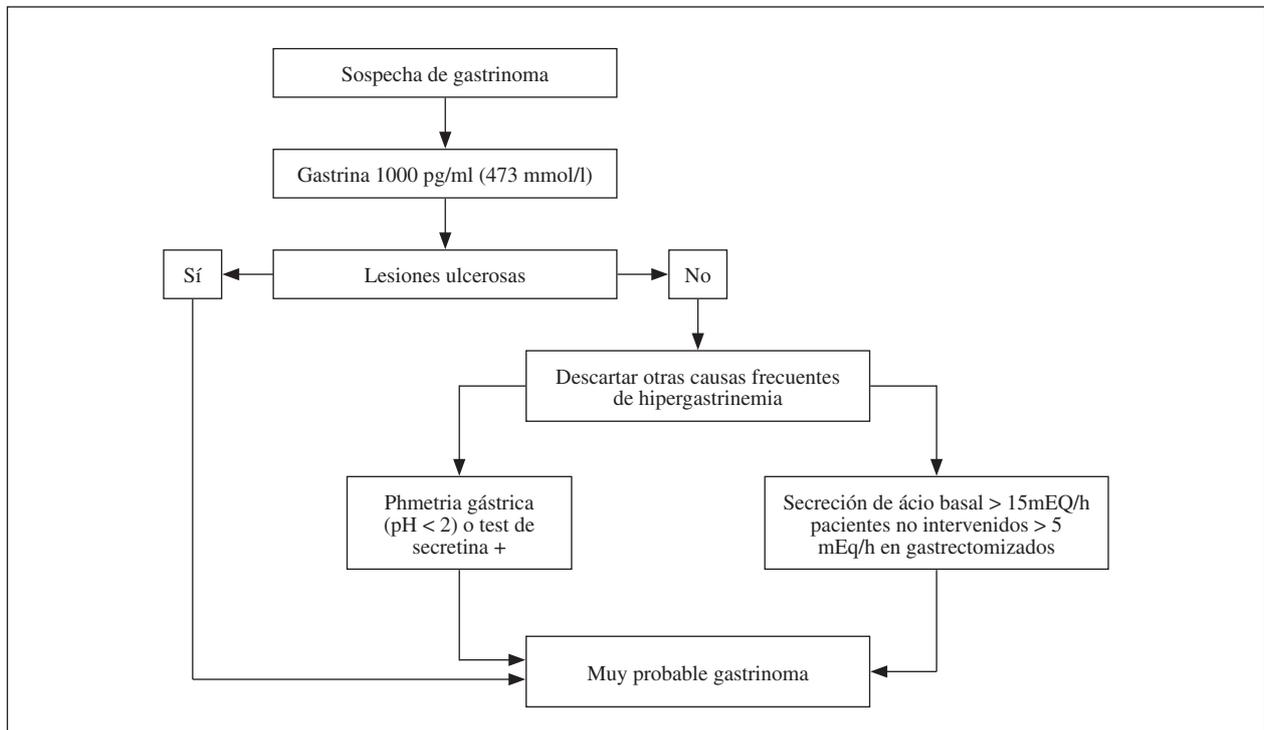


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de gastrinoma.

Hay que recordar que circunstancias como la insuficiencia renal crónica, las hiperlipoproteinemias III y IV, situaciones graves de estrés, infección, quemaduras, traumatismo, cirugía y la hipoglucemia aguda elevan los resultados de la determinación de glucagón. Por el contrario, enfermedades pancreáticas como la fibrosis quística y la pancreatitis crónica la disminuyen.

VIPOMA

Los VIPoma son tumores muy poco frecuentes que en la mayoría de los casos (90%) se localizan en el páncreas.

La secreción excesiva de VIP produce un síndrome denominado VIPoma o síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea acuosa, hipotasemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica. También se ha denominado cólera pancreático porque la severidad de la diarrea recuerda a la producida por la enterotoxina del *Vibrio cholerae*.

El VIP es un neuropéptido de 28 aminoácidos y peso molecular de 3.400 Da, de la familia secretina-glucagón, que funciona como neuromodulador y neurotransmisor. Se produce en muchos territorios, como el tubo digestivo, el páncreas y el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Se trata de un potente vasodilatador con acción sobre la fibra muscular lisa, las secreciones de las células epiteliales y el flujo sanguíneo del tubo gastrointestinal. También relaja la vía aérea. El VIP tiene

una amplia gama de acciones biológicas. Sus principales efectos incluyen la relajación del músculo liso (bronquial y vascular), la estimulación de la secreción acuosa y electrolítica y la liberación de hormonas pancreáticas, glucagón, insulina y somatostatina, así como de la secreción biliar.

El diagnóstico puede retrasarse debido a la intermitencia de la presentación de sus síntomas y a que los valores de VIP pueden ser normales al inicio o entre los brotes de diarrea. Valores superiores a 75 pg/mL pueden indicar la presencia de tumores enteropancreáticos que causan hipersecreción de VIP. Valores mayores de 200 pg/mL son muy sugestivos de VIPoma, sobre todo si se asocian a un volumen de heces superior a 700 mL/24 horas. En series grandes, se ha constatado que el VIP era 100% específico para la presencia de VIPoma en pacientes con diarrea. Los autores de esta serie de casos, que incluyeron casi 1.000 pacientes con diarrea, informaron de que todos los pacientes con un VIP elevado (> 60 pmol / l) tenían un VIPoma. Sin embargo, un nivel VIP normal no descarta un VIPoma, como puede ser en VIPoma pequeños en los que los niveles de VIP aún pueden ser normales (34).

Otros tumores que secretan VIP son tumores de la cresta neural en niños (ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, neuroblastoma), el MEN 1, feocromocitoma, CMT e histiocitoma retroperitoneal. Además, circunstancias como la hiperplasia de las células de los islotes, la enfermedad hepática, la insuficiencia cardíaca congestiva y la admi-

nistración reciente de radioisótopos con fines diagnósticos o terapéuticos pueden interferir con los resultados (35).

SOMATOSTATINOMA

Los somatostatínomas son tumores muy infrecuentes cuya incidencia real es desconocida. Representan el 0-1% de los pNET. Es un tumor derivado de las células delta pancreáticas y enteroendocrinas D productoras de somatostatina.

Los esporádicos típicamente aparecen entre la quinta y la sexta década de vida, sin diferencias en la incidencia entre sexos.

Aproximadamente el 55% se localizan en el páncreas y el 45%, en el duodeno y en el yeyuno, con predilección por el área ampular y periampular, y, además, presentan características diferentes según su localización. También se han descrito en localizaciones raras como el hígado, el colon y el recto (36).

Debido a que sus síntomas clínicos son inespecíficos, es frecuente que los somatostatínomas se diagnostiquen de forma incidental durante la realización de una gastroscopia u otros estudios de imagen.

Una concentración de somatostatina superior a 82 pg/mL (> 50 pmol/L) sugiere somatostatínomas, pero el diagnóstico precisa confirmación histológica. Se encuentran concentraciones elevadas de somatostatina en muchos casos de apudomas, incluyendo VIPoma, insulinoma, glucagonoma y gastrinoma (35).

Se recomienda la determinación de la concentración de CgA para el seguimiento clínico.

OTROS NET FUNCIONANTES

Existen pNET aún más infrecuentes de los anteriormente referidos productores de secreción ectópica de múltiples hormonas, como los secretores de polipéptido pancreático (PP, PPomas), ghrelina (ghrelinomas), hormona liberadora de GH y GRH (GRHomas), corticotropina (ACTH, ACTHoma), proteína relacionada con la parathormona (PTHrp, PTHrp-omas) calcitonina, renina, hormona luteinizante, eritropoyetina o factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-II).

Para el diagnóstico bioquímico de dichos tumores, se requiere la determinación correspondiente de la hormona en cuestión y, según los casos, realizar estudios funcionales según el síndrome clínico que ocasionen.

CORRESPONDENCIA:
Paz de Miguel Novoa
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pazdemiguel@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063.
2. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015;50:58-64.
3. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-92.
4. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655-64.
5. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, et al. Chromogranins-new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* 1989;28:325-9.
6. Duan K, Mete O. Algorithmic approach to neuroendocrine tumors in targeted biopsies: practical applications of immunohistochemical markers. *Cancer Cytopathol* 2016;124:871-84.
7. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21:1794-803.
8. Deftos L. Chromogranin A, its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-7.
9. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP- NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:791-802.
10. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:55-8.
11. Aller J, Domínguez R, Estrella A, et al. Role of cromogranin A in the diagnosis and follow-up of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Endocrinología y Nutrición* 2008;55:9-23.
12. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2012;6:313-34.
13. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3741-9.
14. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney International* 1990;37:955-64.
15. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2005;152:443-8.
16. Raines D, Chester M, Diebold AE, et al. A prospective evaluation of the effect of chronic proton pump inhibitor use on plasma biomarker levels in humans. *Pancreas* 2012;41:508-11.
17. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta- analysis. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0124884.
18. Molina R, Álvarez E, Aniel-Quiroga A, et al. Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumour Biol* 2011;32:13-22.
19. Monaghan PJ, Lamarca A, Valle JW, et al. Routine measurement of plasma chromogranin B has limited clinical utility in the management of patients with neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol* 2016;84:348-52.
20. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron- specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998;78:1102-7.

21. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, et al. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro- entero- pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer* 2012;48:1766-73.
22. Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T, et al. Adrenomedullin is a novel marker of tumor progression in neuroendocrine carcinomas. *Horm Metab Res* 2006;38(2):112-8.
23. Leja J, Essaghir A, Essand M, et al. Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22(2):261-72.
24. Detjen KM, Rieke S, Deters A, et al. Angiopoietin-2 promotes disease progression of neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16(2):420-9.
25. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS ONE* 2013;8:e63364.
26. Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(4):615-28.
27. Modlin IM, Kidd M, Bodei L, et al. The clinical utility of a novel blood- based multi- transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1223-32.
28. Ehlers M, Allelein S, Haase M, et al. Circulating tumor cells in patients with neuroendocrine neoplasms. *Horm Metabol Res* 2014;46:744-5.
29. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:501-17.
30. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3973-4.
31. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* 2000;79:379-411.
32. Gastrin, Serum. Mayo Medical Laboratories. Clínica Mayo.
33. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome-cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin Endocrinol* 2011;74(5):593-8.
34. Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome: value of measurement in diagnosis and treatment. *Am J Dig Dis* 1978;23:373-6.
35. Williamson MA, Synder LM (eds.). *Wallach's interpretation of diagnostic tests*. 9th ed. Wolters Kluwer; 2011. p. 31.
36. 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.
37. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:656-69. DOI: 10.1038/s41574-018-0082-5

Evaluación radiológica de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

X. MERINO-CASABIEL

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten algunas características comunes, como una alta celularidad o un estroma hipervasculoso, lo que condiciona que muestren algunas características de imagen comunes independientemente de su localización. Las técnicas de imagen anatómicas, específicamente la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), juegan un papel principal en el diagnóstico y en el manejo de los TNE-GEP.

El objetivo de este artículo es revisar el papel de las diferentes técnicas de imagen y el amplio espectro de apariencia por imagen de los TNE-GEP en relación a su ubicación, describir la apariencia típica de algunos tipos de TNE-GEP y revisar los puntos fuertes y las limitaciones de las técnicas de imagen anatómica.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Técnicas de imagen. Tomografía computarizada. Resonancia magnética.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo único y heterogéneo de neoplasias caracterizadas por derivar de las células del sistema neuroendocrino difuso y por manifestarse clínica y radiológicamente de formas muy variadas. Las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico de los TNE-GEP dependen en gran medida del órgano de origen, pero también de otros factores, como la presencia o no de secreción hormonal, el grado de diferenciación y, entre otros, de la carga tumoral y la estadificación, en las que las diferentes técnicas de imagen aportan información imprescindible.

ABSTRACT

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) are a heterogeneous group of neoplasms, that share some common features as high cellularity or hypervascular stroma, given some common imaging features independently its location. Anatomic imaging, specifically computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) plays a main role in the diagnosis and management of GEP-NETs.

The objective of this article is to review the role of imaging and the wide spectrum of imaging appearances of GEP-NETs regarding their location, to describe unique imaging appearance of some GEP-NETs and to review strengths and limitations of anatomic imaging techniques.

KEY WORDS: *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Imaging techniques. Computed tomography. Magnetic resonance imaging.*

ROL DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen juegan un papel primordial –y muchas veces imprescindible– en el manejo de este tipo de tumores, que incluye diferentes aspectos, que van desde su detección y caracterización (diagnóstico, diagnóstico diferencial y estadificación) a evaluación de su respuesta al tratamiento.

La detección de una potencial tumoración, su localización anatómica y características de imagen resultan imprescindibles para el diagnóstico de TNE-GEP, pues su diagnóstico no puede establecerse basándose exclusivamente en datos clínicos y/o analíticos (1-2). Una vez se ha establecido el diagnóstico de TNE-GEP y se ha

estimado de forma aproximada su carga tumoral, las técnicas de imagen resultan también imprescindibles para poder definir su pronóstico, tratamiento y poder realizar su seguimiento (monitorización de tratamiento y detección de recurrencia).

Las técnicas de imagen pueden ser consideradas como radiológicas o anatómicas (cuando se basan en características anatómicas y morfológicas del tumor) o de medicina nuclear o funcionales (cuando se basan en las características bioquímicas y funcionales del tumor). En la práctica clínica habitual, tanto la tomografía computarizada (TC) como la imagen por resonancia magnética (RM) constituyen las técnicas radiológicas habituales en la mayoría de entornos clínicos (3,4).

TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA (TC)

La TC multidetector suele ser la técnica inicial de estudio (y en muchos casos suficiente) que, a pesar de utilizar radiaciones ionizantes, es más accesible en la mayoría de entornos y versátil, con un bajo contraste tisular que compensa con una muy elevada resolución espacial y temporal, lo que permite, en la gran parte de situaciones, detectar la lesión y proporcionar información anatómica imprescindible para planificar la cirugía (4,5).

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

La RM suele reservarse como técnica secundaria, como herramienta de “solución de problemas” planteados con otras técnicas (6) y focalizada sobre una zona anatómica concreta (por ejemplo, RM hepática para estudio de metástasis hepáticas). Es una técnica de menor disponibilidad y más cara, que no utiliza radiaciones ionizantes, con baja resolución espacial que se contrarresta con un elevado contraste tisular, lo que permite en alguna situación concreta obviar la administración de contraste endovenoso.

Dado que no utiliza radiaciones ionizantes, además se utiliza como técnica de *screening* para detectar TNE en pacientes jóvenes en contextos clínicos de riesgo (7,8).

HALLAZGOS DE IMAGEN DE TNE-GEP

TNE gástrico

Los TNE gástricos son poco frecuentes (9) y se clasifican en 3 tipos basándose en sus características clínicas y patológicas (10):

El tipo I es el más frecuente. Se asocia a gastritis crónica atrófica y suele presentarse como pequeños (< 1 cm), múltiples nódulos murales en el fundus y cuerpo gástrico.

El tipo II es el menos frecuente de los TNE gástricos (5-10%) y suele asociarse a síndrome de Zollinger-Ellison. También puede asociarse al síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1).

El tipo III de TNE gástricos es esporádico, representa el 15%-25% y suele caracterizarse por presentarse en forma de un tumor único y grande (> 2 cm), ulcerado, de apariencia agresiva, con una alta incidencia de metástasis (11).

El manejo de los TNE gástricos tipo I y tipo II suele ser endoscópico. Sin embargo, el manejo del TNE gástrico tipo III requiere de estudios radiológicos complementarios tanto para evaluar la extensión del tumor primario como para valorar la presencia de enfermedad metastásica (12).

TNE duodenal

Los TNE duodenales son raros (9). Representan el 2%-3% de los TNE del tracto gastrointestinal, y frecuentemente son diagnosticados incidentalmente durante una endoscopia realizada por otro motivo. Por su localización y pequeño tamaño, estos tumores suelen ser difíciles de detectar radiológicamente en TC o RM (13). Suelen presentarse como pequeños pólipos intraluminales hipervasculares que, a pesar de su pequeño tamaño, pueden asociarse a adenopatías en un 11%-50% (14). En ocasiones, cuando son de localización periampular o son de gran tamaño, por la obstrucción de la papila duodenal, pueden causar dilatación de la vía biliar o bien pancreatitis aguda (11,14) (Fig. 1).

TNE pancreático

La mayoría de los TNE pancreáticos son no funcionantes (60%-80%) mientras que del resto (TNE pancreáticos funcionantes) los más frecuentes son el insulinoma (32%) y el gastrinoma (9%) (15,16). Normalmente los tumores funcionantes, por la clínica que originan, se diagnostican en fases más precoces, por lo que suelen ser más pequeños (1-2 cm) y, además, suelen ser típicamente hipervasculares (Fig. 2). Esta apariencia típica de lesión focal bien delimitada e hipervascular tras la administración de contraste puede presentarse en otro tipo de lesiones tanto benignas como malignas, como en las metástasis pancreáticas hipervasculares (carcinoma de células renales o de mama, entre los más frecuentes) (5,19-21). En ocasiones pueden tener una apariencia quística, difícil de diferenciar de otras lesiones quísticas pancreáticas como el cistoadenoma seroso o la neoplasia quística mucinosa, aunque la presencia de un anillo periférico hipercaptante tras la administración de contraste resulta muy sugestivo de TNE quístico (90%) (11).

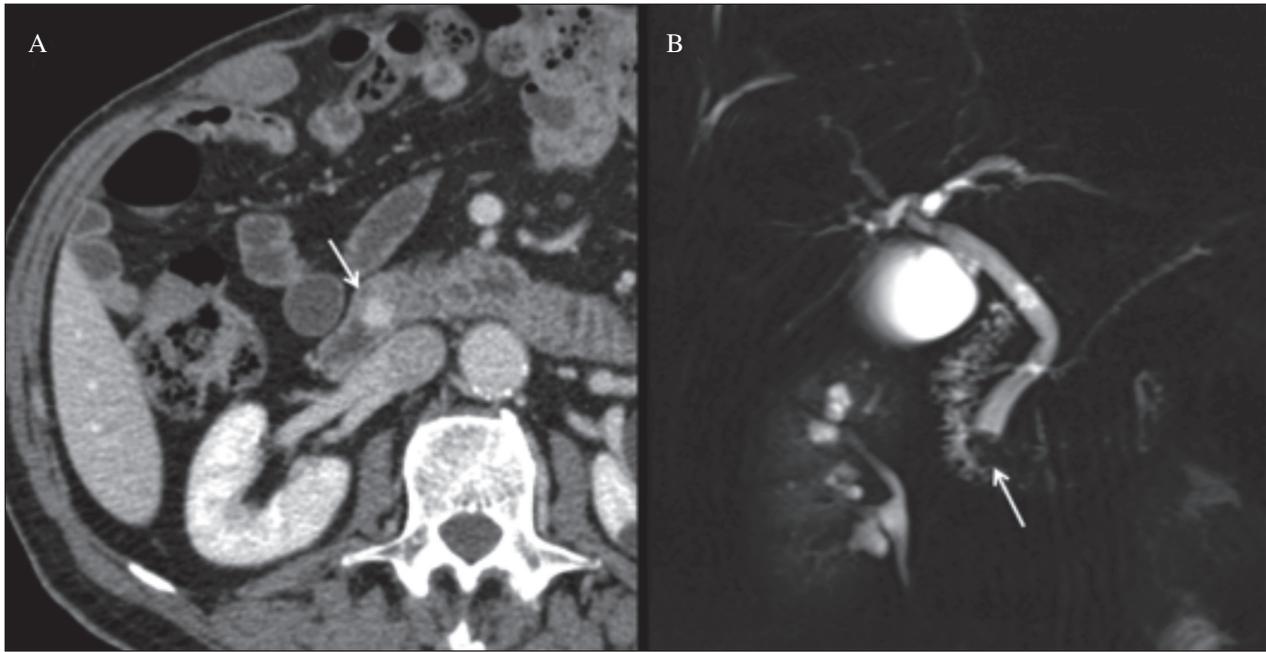


Fig. 1. Varón de 76 años. TNE duodenal. (A) TC abdominal con contraste que muestra pequeño nódulo mural duodenal ampular (flecha) hipercaptante que en el estudio colangioRM (B) provoca leve dilatación de la vía biliar.

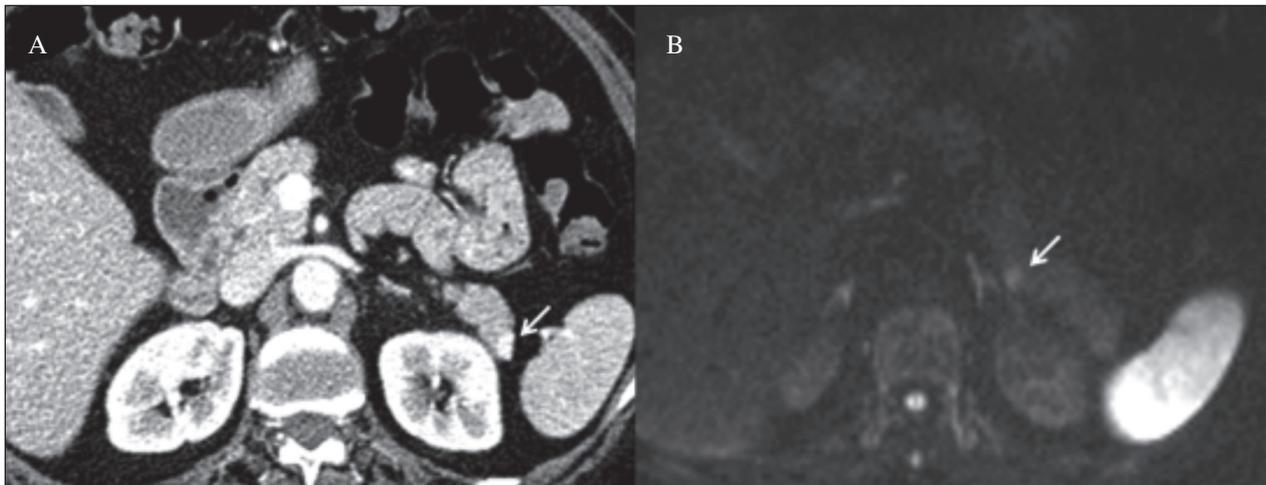


Fig. 2. Mujer de 57 años con clínica de hipoglucemias. TNE pancreático funcionante. TC abdominal con contraste (A). Pequeño (8 mm) nódulo hipercaptante en cola pancreática (flecha). En la secuencia DWI de la RM pancreática (B) demostró otro pequeño nódulo (flecha) que no se identificaba en el TC ni en el estudio RM con contraste. La cirugía confirmó la presencia de los 2 nódulos (AP: TNE G1 Ki67: < 1% en ambos nódulos).

En contraste, los TNE pancreáticos no funcionantes suelen ser diagnosticados en fases más tardías, cuando por el tamaño del tumor provocan clínica inespecífica abdominal (tamaño medio de 4 cm en el momento del diagnóstico) (13,15). A pesar de su tamaño, suelen estar bien delimitados e incluso encapsulados, y muestran una captación heterogénea por la frecuente presencia de áreas quísticas, de necrosis o fibrosis en el interior de estos

tumores de mayor tamaño (11) (Fig. 3). Estos tumores, característicamente, salvo los de mayor tamaño, no suelen causar obstrucción del conducto pancreático ni de la vía biliar. En ocasiones pueden mostrar calcificaciones (20%), lo que suele ser indicativo de malignidad (17). Los tumores de mayor tamaño también muestran una mayor probabilidad de enfermedad metastásica, invasión vascular y calcificación (11,18).

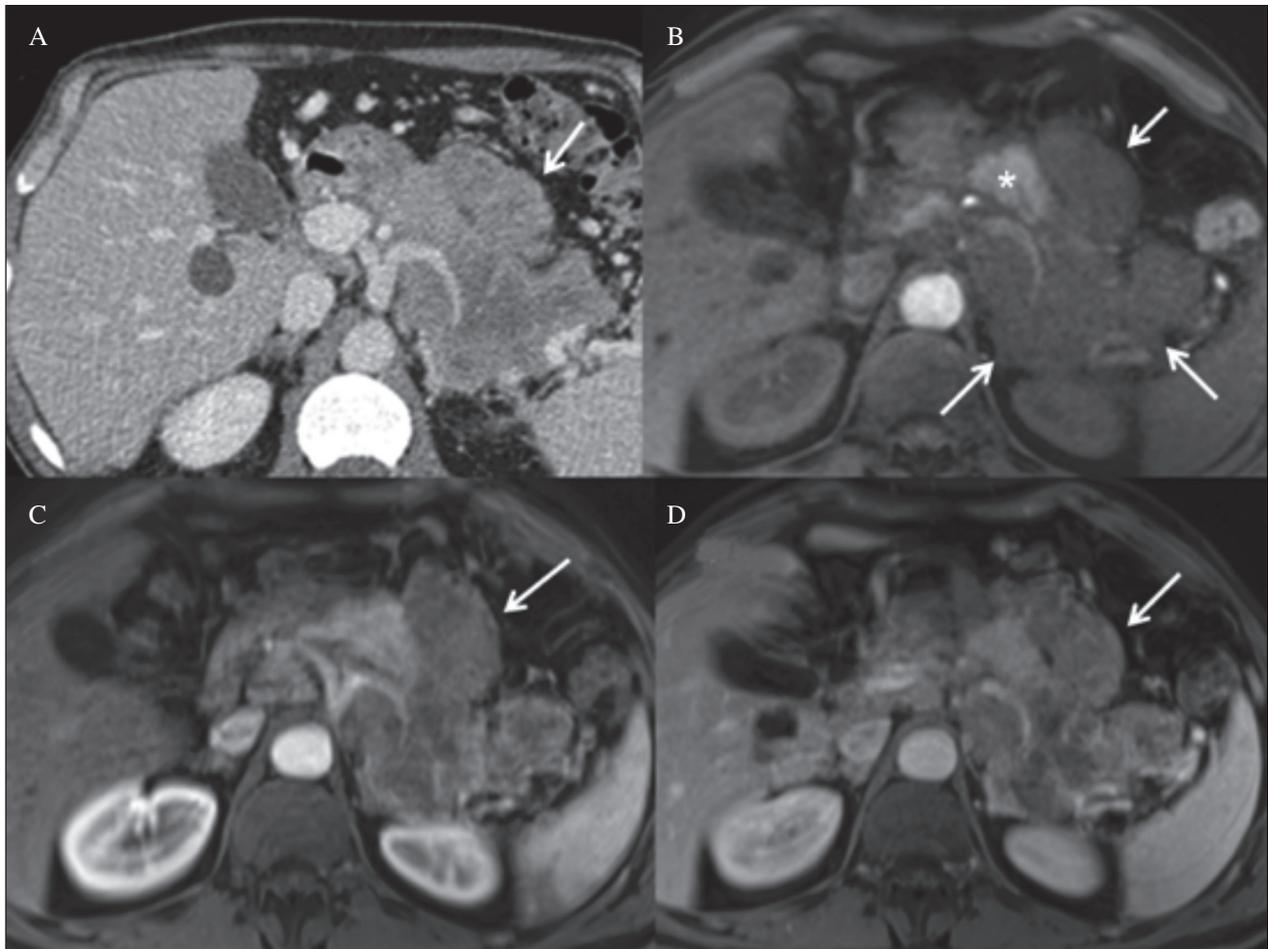


Fig. 3. Mujer de 50 años. TNE pancreático no funcionante. TC abdominal con contraste (A) muestra una gran masa (> 10 cm) bien delimitada y heterogénea en cuerpo y cola glandular (flechas) que engloba vasos esplénicos. La RM (B-D) muestra hallazgos similares antes (B) y tras la administración de contraste endovenoso (C y D). *Páncreas normal.

El diagnóstico de TNE pancreático funcionante puede ser difícil, pues el tamaño del tumor suele ser pequeño, independientemente de la severidad del cuadro clínico. La sensibilidad global del TC para la detección de TNE pancreático funcionante varía entre un 64% y un 82% (22-24). Los falsos negativos pueden ocurrir cuando los tumores son muy pequeños o cuando se confunden con alguna estructura vascular próxima o bien son hipocaptantes (22). El mejor contraste tisular de la RM respecto a la TC y la posibilidad de aplicar nuevas secuencias, como técnicas de difusión (DWI), explican la mayor sensibilidad de la RM (74%-94%) para la detección de pequeños TNE y tumores pancreáticos en general (25,26) Aunque para detectar pequeños tumores pancreáticos la sensibilidad de la ecografía endoscópica (EUS) (80%-100%) (27,28) es superior a la de las técnicas de imagen convencionales, en la práctica habitual la TC y/o RM son las técnicas iniciales de estudio por su mayor disponibilidad y carácter no invasivo. La EUS suele reservarse

para aquellos casos en que los hallazgos TC y/o RM son equívocos o negativos, pero en los que la sospecha de TNE pancreático es alta. La combinación de TC seguida de EUS se considera que puede ayudar a detectar potencialmente cualquier TNE pancreático (29). La relación entre el tumor y el conducto pancreático principal es determinante en la planificación quirúrgica (resección pancreática frente a enucleación tumoral) y se prefiere la RM para su evaluación.

TNE ileal

Los TNE ileales suele ser esporádicos y múltiples (14). Suelen localizarse en el íleon distal (30) y debido a su pequeño tamaño y a su localización no suelen detectarse en los estudios TC/RM convencionales (rutinarios). Sin embargo, la presencia de metástasis ganglionares y/o hepáticas en el momento del diagnóstico no es rara (31).

La forma de presentación clínica es usualmente inespecífica (dolor abdominal, pérdida de peso...) y, por tanto, frecuentemente se indica el estudio radiológico con sospecha de otros procesos (15,32). Cuando el tumor se asocia a metástasis hepáticas, clínicamente puede presentarse un síndrome carcinoide (20%-30% en el momento del diagnóstico) caracterizado por diarrea y *flushing* (15). Excepcionalmente puede existir un síndrome carcinoide sin enfermedad metastásica hepática, como en caso de tumores con afectación directa de vasos retroperitoneales que evitan la circulación venosa mesentérica-portal hepática (14).

Los TNE ileales se presentan habitualmente como pólipos o engrosamientos murales de pequeño tamaño, hipervasculares tras la administración de contraste (11), que en ocasiones pueden hacer de cabeza de invaginación (33). La afectación secundaria en forma de fibrosis y/o afectación mesentérica es frecuente y habitualmente mucho más evidente que el propio tumor primario en los estudios radiológicos habituales.

Se han descrito varias apariencias. Entre las más típicas, destacan las angulaciones/rectificaciones bruscas del intestino asociadas o no a extensión directa transmural del tumor o bien en forma de adenopatías mesentéricas a modo de tumoración mesentérica espiculada, con o sin calcificaciones, que se asocia a retracción y fibrosis del asa adyacente (11,32,33) (Fig. 4). La afectación mesentérica desmoplásica puede provocar cuadros de obstrucción intestinal cuando afecta la luz intestinal o, cuando afecta la vascularización mesentérica, provocar isquemia (11,34). La afectación mesentérica no es específica y otras entidades, como la paniculitis mesentérica crónica o algunos tumores que muestren un importante

componente desmoplásico, como el tumor desmoide o algunas metástasis, pueden mostrar una apariencia similar por imagen (35).

Como se indicaba con anterioridad, por la localización y por el pequeño tamaño de las lesiones, el tumor primario no suele detectarse en los estudios convencionales, incluso cuando se asocia a afectación mesentérica. La administración previa de contraste oral para conseguir una adecuada distensión del intestino, ya sea mediante TC (TC-enterografía) o, menos frecuentemente y en casos seleccionados, como cuando se quiera evitar irradiación o en casos de alergia al contraste yodado, mediante RM (RM-enterografía), permite detectar tumores intestinales de pequeño tamaño (incluyendo TNE ileales) con una mayor sensibilidad, estimada en un rango de 86%- 100% en el caso de TC-enterografía (36,37) y de aproximadamente 95% en el caso de RM-enterografía (38).

TNE apendicular

Aunque el apéndice es una localización frecuente de TNE en el tracto gastrointestinal, hasta en el 70% de los casos los TNE apendicular se diagnostican de forma incidental en la pieza quirúrgica tras una apendicectomía o colectomía (39). En ocasiones, la revisión de las imágenes de TC previas (por ejemplo, TC realizado por sospecha de apendicitis aguda) permite identificar un pequeño nódulo (< 10 mm) en el apéndice cecal (40). El TNE apendicular suele tener un buen pronóstico, tanto por su bajo riesgo de recidiva local como por el bajo riesgo de asociarse a enfermedad a distancia.

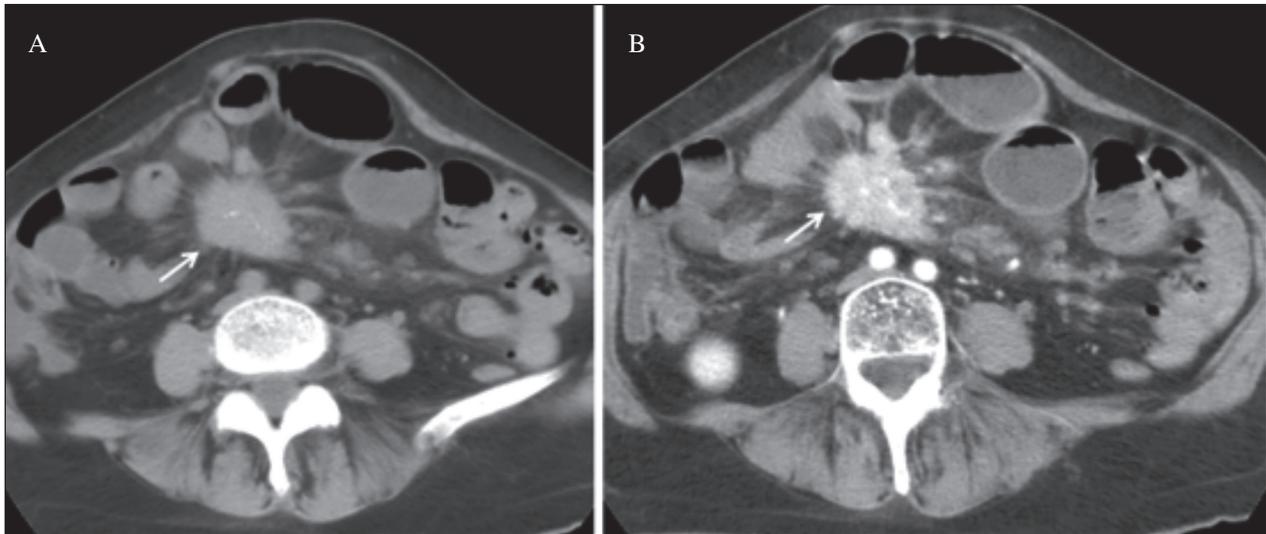


Fig. 4. Varón de 69 años. TNE ileal. El TC abdominal sin contraste (A) y con contraste endovenoso (B) muestra una masa (flecha) de partes blandas en mesenterio espiculada, con calcificaciones que deforma y retrae las asas intestinales adyacentes. El tumor primario ileal no se identifica en el estudio TC.

TNE colorrectal

Los TNE colónicos suelen localizarse en el ciego y en el colon ascendente, aunque en general son raros (41). Suele tratarse de tumores grandes (de un tamaño aproximado medio de 5 cm), y tanto su forma de presentación como manejo es similar a la del adenocarcinoma colónico habitual, del que es prácticamente indiferenciable por imagen. En el momento del diagnóstico, hasta un 50% de los pacientes tienen enfermedad a distancia, típicamente hepática o peritoneal (12).

A diferencia del TNE colónico, el TNE rectal suele detectarse de forma incidental, normalmente mediante la colonoscopia realizada para *screening* de carcinoma colorrectal. Muchos TNE rectales son pequeños (< 1 cm), por lo que son difíciles de detectar por TC convencional. En los últimos años, la RM ha ampliado sus indicaciones al estudio del recto para la estadificación local (afectación mural y ganglionar) de los tumores en esta localización.

Imagen de las metástasis hepáticas de TNE

Aunque en general se asume que todos los TNE son potencialmente malignos, los TNE poco diferenciados se caracterizan por un comportamiento más agresivo (13,43). Los TNE que más frecuentemente metastatizan son los TNE pancreáticos no funcionantes y TNE gastrointestinales (13,32). Aunque patológicamente la enfermedad a distancia más frecuente corresponde a la afectación ganglionar, desde el punto de vista de imagen, las metástasis hepáticas son las más frecuentes, seguidas de las metástasis óseas y pulmonares, el peritoneo y el mesenterio, las partes blandas, el sistema

nervioso central y la mama (44-46). La importancia de la enfermedad hepática se demuestra por la relación que existe entre la carga tumoral hepática y la supervivencia, y también por el hecho de que la insuficiencia hepática es la causa más frecuente de muerte en este contexto (47,48).

Es importante conocer que todas las técnicas de imagen no son capaces de detectar las metástasis hepáticas de pequeño tamaño (< 5 mm) (49).

En la TC, las metástasis hepáticas suelen ser hipervasculares, en forma de lesiones hipercaptantes en la fase arterial, mostrando lavado en fases posteriores, muchas veces prácticamente isodensas respecto al parénquima hepático adyacente normal. Este comportamiento hipervascular es importante para evitar falsos negativos si solo se hace un estudio TC con fase portal (que es el estudio TC habitual en la mayoría de indicaciones) (Fig. 5). En otras ocasiones, su comportamiento puede ser el contrario, y se muestran como lesiones hipovasculares (hipocaptantes en fase portal o venosa) respecto al parénquima hepático adyacente normal (50,51). No es infrecuente que ambos tipos de comportamiento de las metástasis descritos previamente coexistan en un mismo paciente, o que cuando son de gran tamaño muestren un comportamiento atípico, marcadamente heterogéneo, por necrosis o hemorragia intralesional.

En RM la mayoría de las metástasis son hipointensas en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 respecto al parénquima hepático adyacente, y al igual que en el TC muestran un comportamiento hipervascular arterial tras la administración de contraste endovenoso. La sensibilidad de la RM para detectar metástasis hepáticas se incrementa cuando el estudio se complementa con secuencias de difusión (DWI) (52).

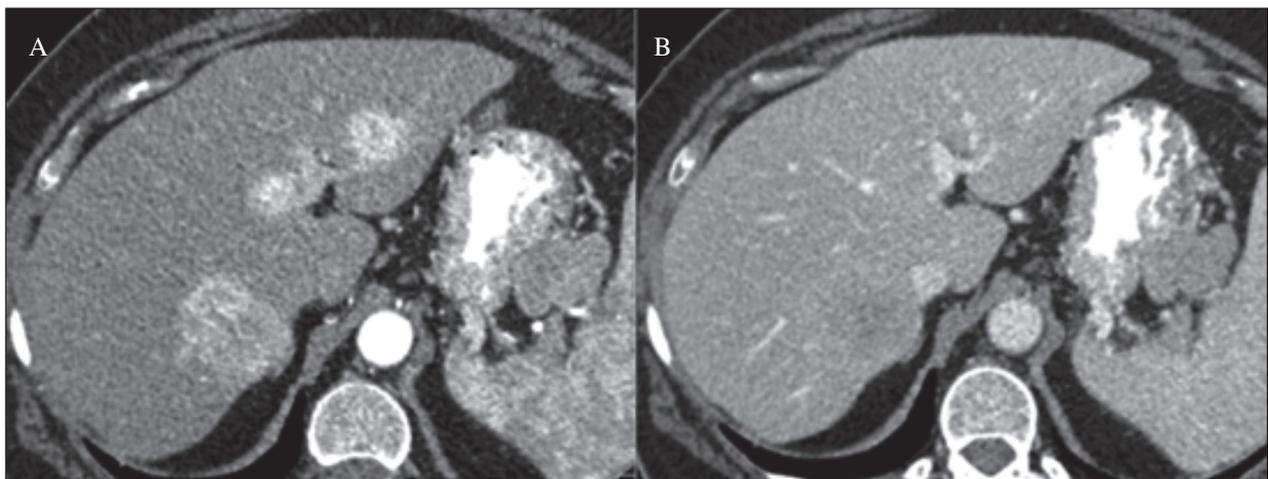


Fig. 5. Mujer de 71 años. Metástasis hepáticas de TNE pancreático. TC abdominal con contraste endovenoso en fase arterial (A) y portal (B). Las múltiples metástasis hepáticas, dado su carácter hipervascular, son más fácilmente identificables en la fase arterial (A).

En pacientes que debutan con enfermedad metastásica de origen desconocido, la mayoría corresponden a adenocarcinomas, tumores indiferenciados o melanoma. Sin embargo, en un 11%-14% pueden ser en el contexto de TNE, normalmente de bajo grado (53). La localización más típica de estos TNE de origen desconocido es en el tracto gastrointestinal, por lo que las técnicas de imagen (combinadas con las técnicas funcionales) deben ir dirigidas a estudiar sobretudo el íleon.

Manejo y seguimiento

En la evaluación inicial de TNE GEP, es imprescindible diferenciar los tumores resecables de los no resecables y de los metastásicos, pues tanto el manejo/tratamiento como el pronóstico varían entre ambas categorías (54). En el caso de los tumores resecables, el objetivo es la resección tumoral completa. En el caso de los tumores no resecables o metastásicos, el manejo es mucho más complejo, pues se incluyen tratamientos de muy diversa índole (biológicos, moleculares, quimioterápicos, locorreccionales...), en continua evolución, y que frecuentemente se alargan a lo largo de los años. Todos estos factores complican el papel de las técnicas de imagen tanto en la evaluación de potencial respuesta al tratamiento como en la identificación de complicaciones y/o toxicidad en relación al tratamiento (55). Además, la propia naturaleza intrínseca de los TNE en general dificulta su monitorización (56).

Muchos TNE-GEP son de lento crecimiento, por lo que los métodos y los criterios que habitualmente se utilizan para el seguimiento de otros tipos de tumores son subóptimos cuando se aplican a monitorización de los TNE-GEP. Por otro lado, la intrínseca naturaleza hipervascular de estos tipos de tumores también tiene implicaciones en las técnicas de imagen. Por un lado, se requiere la administración de contraste y que la adquisición de las imágenes sea en diferentes fases de la administración del contraste (arterial y portal/venosa). Es imprescindible que las características técnicas (dosis de contraste, flujo de contraste, tiempos de adquisición...) sean constantes entre las diferentes exploraciones, pues cambios mínimos en los parámetros técnicos (adquisición de las imágenes demasiado precozmente o demasiado tarde, modificaciones en la dosis y/o flujo del contraste endovenoso...) influyen de manera capital en la apariencia de las lesiones y, por tanto, en su aparente tamaño (Fig. 5).

CORRESPONDENCIA:

Paz de Miguel Nova
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pazdemiguel@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:111-34.
2. Yu R, Wolin E. Ghost carcinoid in a patient with 120-fold elevated 5-hydroxyindoleacetic acid. *Endocr Pract* 2012;18:803-4.
3. Yu R, Wachsman A. Imaging of neuroendocrine tumors. Indications, interpretations limits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(3):795-814.
4. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):113-32.
5. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):409-32.
6. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):167-83.
7. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):439-49.
8. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33(6):1208-18.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.
10. Borch K, Ahren B, Ahlman H, et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005;242:64-73.
11. Levy AD, Sobin LH. From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *RadioGraphics* 2007;27(1):237-57.
12. Boonsirikamchai P, Charnsangavej C. Imaging of neuroendocrine tumors. In: Yao JC et al. (eds.). *Neuroendocrine Tumors, Current Clinical Oncology*. DOI: 10.1007/978-1-60327-997-0_5
13. Heller MT, Shah AB. Imaging of neuroendocrine tumors. *Radiol Clin North Am* 2011;49(3):529-48, vii.
14. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, 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.
15. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;37(6):594-618.
16. Hruban RH, Klimstra DS, Pitman MB. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2007.
17. Noone TC, Hosey J, Firat Z, et al. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:195-211.
18. Low G, Panu A, Millo N, et al. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *RadioGraphics* 2011;31(4):993-1015.
19. Shehata BM, Stockwell CA, CastellanoSanchez AA, et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):165-71.
20. Hwang HS, Lee SS, Kim SC, et al. Intrapancreatic accessory spleen: clinicopathologic analysis of 12 cases. *Pancreas* 2011;40(6):956-65.
21. Sun HY, Kim SH, Kim MA, et al. CT imaging spectrum of pancreatic serous tumors: based on new pathologic classification. *Eur J Radiol* 2010;75(2):e45-e55.
22. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:775-80.
23. Sheth S, Hruban RK, Fishman EK. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:725-30.

24. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1437-9.
25. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216(1):163-71
26. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214(2):483-90.
27. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(4):987-92.
28. McAuley G, Delaney H, Colville J, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol* 2005;60(10):1039-50.
29. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011;73(4):691-6.
30. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-68.
31. Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:463-78.
32. Elsayes KM, Menias CO, Bowerson M, et al. Imaging of carcinoid tumors: spectrum of findings with pathologic and clinical correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(1):72-80.
33. Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, et al. Multimodality Imaging Findings in Carcinoid Tumors: A Head-to-Toe Spectrum. *RadioGraphics* 2017; 37:516-36.
34. Pantongrag-Brown L, Buetow PC, Carr NJ, et al. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:387-91.
35. Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. *RadioGraphics* 2003;23(6):1561-7.
36. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarella S, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:629-33.
37. Soyer P, Dohan A, Eveno C, et al. Carcinoid tumors of the small-bowel: evaluation with 64-section CT-enteroclysis. *Eur J Radiol* 2013;82:943-50.
38. Dohan A, El Fattach H, Barat M, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clinical Imaging* 2016;40(3):541-7.
39. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, et al. Appendiceal carcinoid at a large tertiary center: pathologic findings and long-term follow-up evaluation. *Am J Surg* 2011;201(6):805-8.
40. Coursey CA, Nelson RC, Moreno RD, et al. Carcinoid tumors of the appendix: are these tumors identifiable prospectively on preoperative CT? *Am Surg* 2010;76:273-5.
41. Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *RadioGraphics* 2007;27(6):1667-79.
42. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
43. Schott M, Klöppel G, Raffel A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(18):305-12.
44. Gutiérrez G, Daniels IR, García A, et al. Peritoneal carcinomatosis from a small bowel carcinoid tumour. *World J Surg Oncol* 2006;4:75.
45. Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Carcinoid metastasis to the brain. *Cancer* 2004;101(11):2605-13.
46. Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, et al. Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 2003;44(2):184-91.
47. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44(3):359-68.
48. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23(1):70-8.
49. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think. *Ann Surg* 2010;251(2):307-10.
50. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(1):121-8.
51. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26: 803-18.
52. D'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-9.
53. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68) Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):67-77.
54. Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:24-34.
55. Kim KW, Krajewski KM, Nishino M, et al. Update on the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with emphasis on the role of imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201(4):811-24.
56. Sundin A, Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead. *Neuroendocrinology* 2012;96: 261-71.