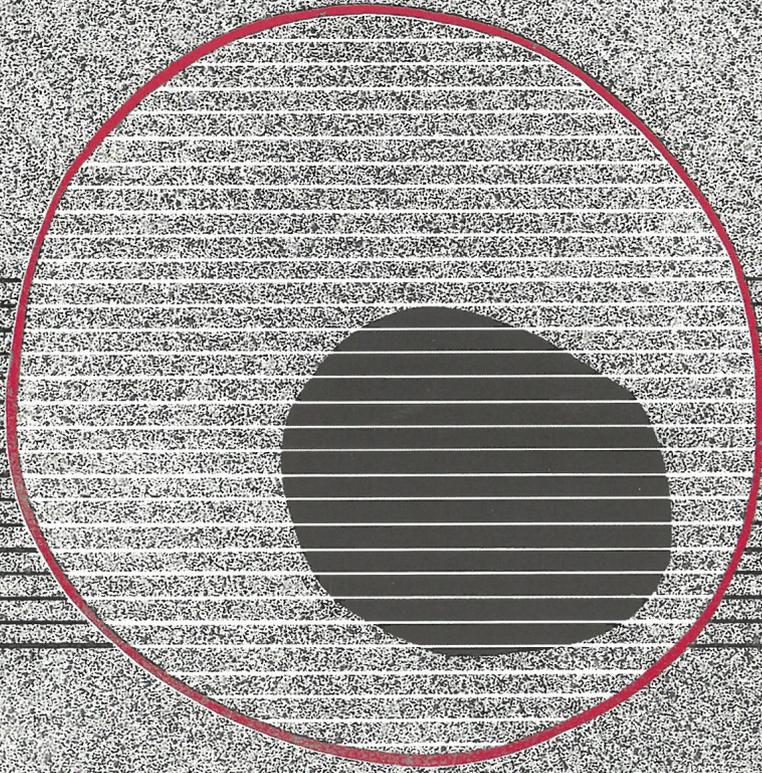


revisiones en

CANCER

TUMORES NEUROENDOCRINOS

VOL. 22, NUM. 3, 2008



ARAN

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herranz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2008. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28
<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 22

NÚM. 3

| | |
|--|-----|
| Epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos A. Astudillo, J. A. Galván | 93 |
| Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos J. A. Díaz Pérez | 103 |
| Abordaje quirúrgico de los tumores endocrinos del tracto gastrointestinal E. Martín-Pérez | 113 |
| Papel del interferón y de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos A. Manzano, J. Sastre | 123 |
| Tratamiento de diana molecular en tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal A. Teulé, C. Santos, R. Salazar | 128 |

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 22

No. 3

| | |
|---|-----|
| Epidemiology and classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors A. Astudillo, J. A. Galván | 93 |
| Diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours J. A. Díaz Pérez | 103 |
| Surgical treatment of endocrine tumours of gastrointestinal tract E. Martín-Pérez | 113 |
| The role of interferon and chemotherapy in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors A. Manzano, J. Sastre | 123 |
| Molecular targeted therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours A. Teulé, C. Santos, R. Salazar | 128 |

Epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal

A. ASTUDILLO, J. A. GALVÁN¹

Sección de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Central de Asturias. ¹Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) UNIOVI. Oviedo

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático son un grupo bien definido de neoplasias desde que Oberndorfer separó los tumores carcinoides de los adenocarcinomas gastrointestinales.

Estos tumores se caracterizan por su diferenciación neurosecretora, revelada con diferentes técnicas que demuestran la presencia de gránulos neurosecretorios intracitoplásmicos, que al pasar a la circulación sanguínea ocasionalmente, producen síntomas generales característicos que pueden ser el primer indicio de la presencia del tumor.

Si aceptamos el origen de los tumores en células progenitoras somáticas, serían las progenitoras endodérmicas con capacidad de diferenciación neuroendocrina las que dieran origen a todo este grupo de neoplasias.

Son tumores poco frecuentes, con una incidencia anual entre 1 y 2/100.000 en Europa y EE. UU. Parece haber un aumento real en los últimos 20 años en todo el mundo. Son especialmente atractivos para la investigación por varias razones, entre ellas el especial reto de encontrar una adecuada clasificación. Muestran un amplio espectro de diferenciación, desde tumores benignos a carcinomas anaplásicos poco diferenciados, si bien no existe siempre una relación unívoca entre grado de diferenciación e invasión o agresividad. Para poder establecer un pronóstico no sólo se necesita la clasificación patológica, influye también la sublocalización y el tipo de neurosecreción. Investigaciones más recientes han descubierto parte de las bases moleculares que subyacen a los diferentes subtipos, lo que podría servir en el futuro para predecir el pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en relación con nuevas drogas.

En este artículo tratamos de contestar algunas preguntas, como su incidencia en nuestro país, en general y por sublocalizaciones; las claves patológicas para su reconocimiento y tipificación, los datos mínimos que deben figurar en el diagnóstico patológico para permitir una clasificación adecuada de acuerdo a la última clasificación de la OMS del 2000, y a la propuesta TNM europea.

También se comenta brevemente la situación de su clasificación molecular.

PALABRAS CLAVE: Tumor neuroendocrino gastrointestinal. Carcinoma neuroendocrino. Topografía, morfología. Estadificación TNM europea. Clasificación. Epidemiología.

ABSTRACT

Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors are a well defined group of neoplasms since 1907, when Oberndorfer identified the cromaffin subgroup of carcinoid tumors, as different of the classic gastrointestinal adenocarcinomas.

The main characteristic of neuroendocrine tumors is their neurosecretory differentiation, revealed with different techniques, demonstrating intracitoplasmic neurosecretory granules, occasionally passing to circulation and producing some characteristic general symptoms, which are sometimes the first signal of the presence of the tumor.

If we accepted the origin of neoplasms in progenitor somatic cells, as the endodermic progenitor cells with ability to neuroendocrine differentiation, these cells would be the origin of all this group of neoplasms.

They are uncommon tumors, with an incidence of 1-2/100.000 in Europe and USA. It seems that in the last 20 years they are really increasing in all around the world. They are specially attractive to research because of the challenge of finding an adequate pathologic classification. They show a broad spectrum of differentiation, from benign low grade neoplasms to high grade anaplastic tumors, but relation between well differentiated, invasion and aggressiveness is not always well accomplished. An approach to prognosis depends not only of pathologic classification in morphology, or specific type of neurosecretion, but also of the sublocation in the gastrointestinal tube. Recent researchs have discovered a part of the molecular basis underlying to the different subtypes, and it would serve in the near future to predict prognosis and the taking of therapeutic decisions on new drugs.

In this article we intended to answer some questions, as their incidence in our country, in general and for gastrointestinal tract sublocations; the clues to reach their morphologic recognition, the minimal items to accomplish in the pathologic information to permit an adequate classification, according to the last WHO 2000 classification and to the European TNM proposal.

Also the actual basis to molecular classification are briefly commented.

KEY WORDS: Neuroendocrine gastrointestinal tumor. Neuroendocrine carcinoma. Topography, morphology. European TNM staging. Classification. Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1907 Oberndorfer separó los tumores carcinoides de los adenocarcinomas en el intestino, los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático constituyen un grupo bien definido de neoplasias.

Estos tumores se caracterizan por poseer marcadores diferenciales de células neurosecretoras, que se ponen en evidencia al demostrar con distintos métodos la presencia de gránulos de neurosecreción citoplásmica de aminas y neuropéptidos, que, ocasionalmente, al pasar a la sangre producen síntomas generales característicos que pueden ser el primer indicio de la presencia del tumor.

Si aceptamos que las neoplasias en general se originan a partir de las células progenitoras de los distintos tejidos y órganos corporales, serían las progenitoras endodérmicas con capacidad de diferenciación neuroendocrina las que dieran origen a todas las neoplasias del grupo.

Aunque no son tumores frecuentes, han atraído a muchos investigadores hacia su estudio, debido a que plantean especiales retos: así el primero es su clasificación patológica, pues presentan una gama de morfologías con diferentes grados de malignidad, en donde no siempre se cumple la norma general de relación entre la diferenciación y la agresividad, existiendo casos de tumores bien diferenciados metastatizantes. Influye también la topografía, ya que además de los rasgos morfológicos comunes y distintivos de diferenciación neuroendocrina, entre las neoplasias de este grupo se dan síntomas clínicos y comportamientos biológicos en gran parte predecibles no sólo por los aspectos microscópicos o por el tipo de neurosecreción, sino también por la localización topográfica, ya que un tumor de la misma morfología puede comportarse diferente según su localización. Morfología, topografía, carácter secretor o no, tipo de secreción y estadificación son las claves actuales para la clasificación de estos tumores.

Investigaciones recientes han descubierto parte de las bases moleculares que subyacen a los distintos subtipos tumorales del grupo, lo que permite añadir a la clasificación una información adicional que probablemente permitirá en el futuro predecir de manera más precisa su comportamiento biológico y decidir las terapias más efectivas.

En este artículo intentaremos contestar a las siguientes interrogantes:

¿Cuál es la incidencia de estos tumores en general y por localizaciones tumorales? ¿Es similar en todas las partes del mundo?

¿Cómo reconocemos al microscopio un tumor neuroendocrino? ¿Qué rasgos microscópicos debe detallar el patólogo en su informe?

¿Son todos los tumores neuroendocrinos del TGI similares? ¿Puede usarse una clasificación común?

¿La clasificación patológica aporta datos de información pronóstica y ayuda a las decisiones terapéuticas, o es preciso ampliarla con una clasificación molecular?

TERMINOLOGÍA

La célula del sistema neuroendocrino difuso, origen de estos tumores, ha recibido muy diversas denominaciones: *Basalgekörnte Zellen* de Max Clara, *Helle Cellen* ("célula clara") de Feyrter, célula de Kulchitzki argentafín, células amarillas de Schmidt por fijación con bicromato formulado, células argentafines de Masson, células argentocromas de Macklin, células argirófilas de Hamperl (1), células APUD de Pearse. Su distinción de otros tipos celulares se hace por la presencia de los gránulos de secreción citoplásmicos, que el microscopio electrónico permite ver y que les confiere sus especiales propiedades tintoriales. La primera tinción distintiva usada fueron sales de cromo, demostrando la afinidad del tumor por ellas (cromafinidad). Posteriormente se detectó su afinidad por las sales de plata, o argentafinidad (se denomina así cuando la afinidad por la plata se pone en evidencia mediante la aplicación posterior de un agente reductor). Pero algunas de estas células son argirófilas o argenterreductoras, que no argentafines. Esto significa que reducen la plata y se ven al microscopio directamente con las sales de plata sin utilizar agentes reductores. Hoy en día, con las técnicas de inmunohistoquímica conocemos con más precisión el contenido de las vesículas citoplásmicas que propiciaban la afinidad por estos colorantes y que caracterizan a estas células y a los tumores neuroendocrinos que se desarrollan a partir de sus células progenitoras.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores neuroendocrinos son de baja incidencia, y pueden aparecer en diversas localizaciones corporales. De todas ellas, la del tracto gastrointestinal es la más frecuente; se sitúa entre el 55 y el 86% del total. Una de las primeras revisiones fue la reportada por Feyrter en 2.500 autopsias rutinarias, en las que encontró 56 carcinoides, localizados la mayoría en el íleon, seguido del intestino grueso y el apéndice. Su incidencia varía en los distintos países, teniendo probablemente la raza un papel determinante en estas diferencias (2). Así, en población afroamericana y japonesa, el número de tumores neuroendocrinos de recto se eleva hasta 5 veces sobre la población caucásica.

En los últimos veinte años su incidencia ha ido en notable aumento, según datos del Registro de la SEER (3). Aunque el aumento en la incidencia parece real, puede estar influido sensiblemente por diagnósticos más precisos y una mejor vigilancia médica. Podremos saber en los próximos años si la tendencia a aumentar se mantiene.

En nuestro país existe un registro nacional de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas, el RETE-GEP, auspiciado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Tiene una base de datos *online* en la que comunican los casos los distintos hospitales participantes del país. Por él se deduce que la incidencia de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales oscila entre 1 y 2 casos/100.000 habitantes (4), cifra similar a la de EE.UU.

La localización más frecuente es el intestino delgado, incluyendo duodeno, seguida del apéndice. En una revisión de 210 casos consecutivos de tumores neuroendocrinos gastrointestinales quirúrgicos en el Hospital Universitario Central de Asturias, la frecuencia de localizaciones topográficas fue muy similar a la media nacional (Fig. 1). Vemos que la mayor incidencia corresponde también al intestino delgado, seguido del apéndice cecal. También han sido descritos tumores primarios de este tipo en el divertículo de Merckel; en nuestra casuística contamos con dos casos.

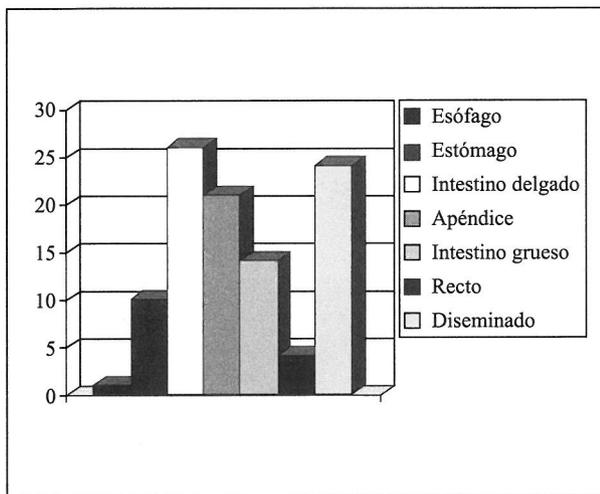


Fig. 1. Porcentaje de las distintas localizaciones de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal en una serie consecutiva de 210 casos del Hospital Universitario Central de Asturias.

CÓMO IDENTIFICAMOS UN TUMOR NEUROENDOCRINO. MARCADORES ANATOMOPATOLÓGICOS DE DIFERENCIACIÓN NEUROENDOCRINA

Como rasgos morfológicos que indiquen diferenciación neuroendocrina, se consideran en primer lugar los patrones de crecimiento tumoral típicos (5) que sirven para establecer la sospecha diagnóstica inicial y orientar la búsqueda de los marcadores neuroendocrinos distintivos: Tipo A, formando empalizada periférica, o insular; Tipo B, formando trabéculas o túbulos; Tipo C, acinar o glandular. También se dan formas mixtas. Las células tumorales que los constituyen tienen núcleos monomorfos, en general redondeados de cromatina reticulada finamente granular y citoplasma de bordes definidos levemente eosinófilico en cuyo interior se suele observar cierta granularidad fina, más evidente con tinciones especiales, que revelan los gránulos de neurosecreción invariablemente presentes. En los gránulos se puede detectar por inmunohistoquímica la presencia de marcadores generales y otros más específicos del producto secretado.

Para la detección inmunohistoquímica de marcadores de diferenciación neuroendocrina, podemos clasificar-

los de acuerdo a su localización: a) de gránulo neurosecretor; b) de membrana celular; c) citoplásmicos; d) de citoesqueleto; y e) nucleares. Se requiere positividad de al menos dos marcadores para considerar a un tumor como neuroendocrino.

—Entre los primeros, la cromogranina A (Fig. 2), glicoproteína secretora soluble identificada en el interior del gránulo de neurosecreción, empaquetando su contenido. También la HSL-19, o secretogranina IV, que forma parte de la familia de las graninas. Un segundo marcador del gránulo es la sinaptofisina, que identifica proteínas de la membrana que lo envuelve. La presencia de estas proteínas en los gránulos citoplásmicos, así como otras proteínas más específicas del contenido de los mismos, son los principales marcadores de diferenciación neuroendocrina. Pero no sólo en el tejido, sino que en el caso de la cromogranina A, también se puede detectar esta en suero, sirviendo como indicador de la presencia de tumor con cierta utilidad para detectar los tumores no funcionantes, la respuesta a la terapia y las recidivas tumorales.

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

—Hay también marcadores citoplásmicos en relación con el metabolismo, como la enolasa neuronal específica, isoenzima de la enolasa glicolítica, que al menos en nuestra experiencia no es un buen marcador de diferenciación neuroendocrina, pues con frecuencia se obtiene marcajes positivos inespecíficos. Otro buen marcador citoplásmico es la PGP9,5; proteasa del grupo de las ubiquitin C-terminal hidroxilasas, que marca también células nerviosas y sus expansiones.

—También hay marcadores de citoesqueleto específicos de tumores neuroendocrinos, como una de las isoformas de la beta tubulina, la forma fosforilada betaIII tubulina, cuya expresión ha sido descrita en el cerebro en desarrollo y en tumores neuroendocrinos derivados del intestino primitivo. Su expresión ha sido relacionada con el grado de malignidad en los tumores neuroendocrinos pulmonares. Se ha asociado también a las formas gastroenteropancreáticas (6) aunque sin correlación con el grado.

—En cuanto a marcadores de diferenciación neuroendocrina nucleares destaca el factor de transcripción CDX2, que regula el desarrollo del intestino.

Una gran proporción de estos tumores expresan receptores de somatostatina en la superficie celular, lo que permite el uso de análogos de somatostatina como el octeótrido para bloquear su acción e inhibir el desarrollo tumoral. La inmunohistoquímica permite detectar y localizar los receptores con más afinidad por los análogos, como el SSTR 5 o el SSTR 2a, permitiendo así saber qué tumores pueden responder mejor a esa terapia (7).

Entre los marcadores específicos de tipo de secreción, se encuentran las aminas y neuropéptidos que estos tumores producen, que suponen más de 15 subtipos (Tabla I). Las células secretoras de serotonina se denomi-

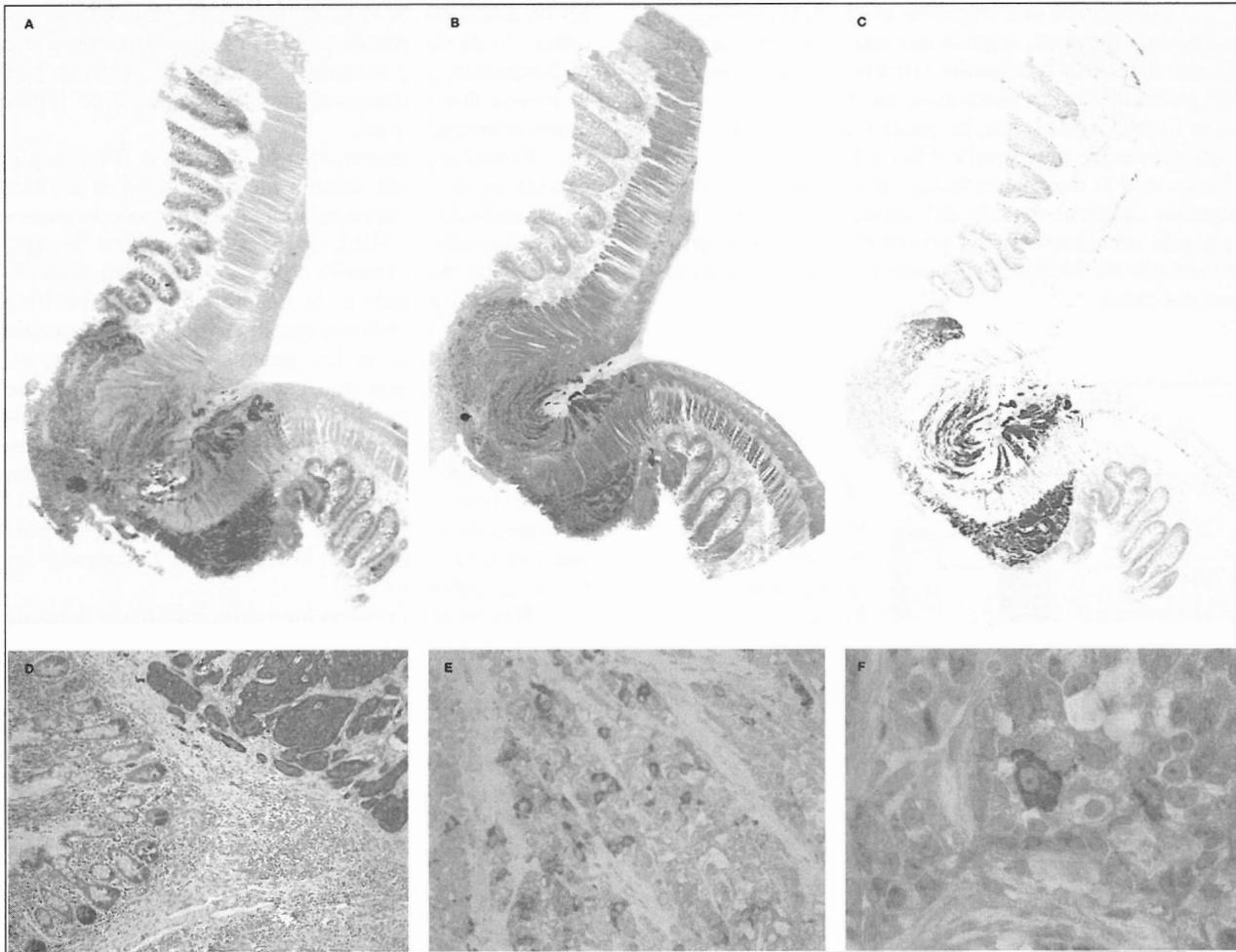


Fig. 2. A: H. Eosina; B: sinaptofisina; C: cromogranina; D: una neoplasia neuroendocrina debe tener la gran mayoría de las células con marcaje de neurosecreción; E: sólo algunas células con neurosecreción sería un tumor con componente neuroendocrino focal; F: ocasional presencia de diferenciación neuroendocrina: está presente en muchos tumores y es inespecífico.

TABLA I

MENSAJEROS HORMONALES MÁS FRECUENTES DE LAS CÉLULAS NEUROENDOCRINAS DEL TGEF Y LAS SIGLAS DE SUS TIPOS CELULARES

| | |
|--------------|--------------------------------|
| G | Gastrina |
| ECL | Histamina |
| D | Somatostatina |
| Ec | Serotonina |
| K | Colecistokinina |
| P | Péptido gastrointestinal (GIP) |
| M | Miotilina |
| S | Secretina |
| PP | Péptido P |
| L | Enteroglicogon y péptidoYY |
| N | Neurotensina |
| β , B | Insulina |
| α , A | Glucagón |

nan “enterocromafines” (EC). Las secretoras de histamina se denominaron “enterocromafín-like” (ECL), pero este término sirve hoy para denominar todas las que no son secretoras de serotonina.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TRACTO GASTROENTEROPANCREÁTICO

La primera clasificación data de 1907, cuando Oberendorfer (8) comprobó la cromafinidad que caracterizaba a los tumores que denominó carcinoides (9), y que sirvió para separarlos de los carcinomas del tracto gastrointestinal. Posteriormente, Williams y Sandler los clasificarían de acuerdo a su origen embrionario y topografía en tres grandes grupos: de intestino anterior, medio y posterior (*foregut*, *midgut* y *hindgut*, respectivamente) (10) dentro del grupo del intestino anterior se incluyen, además de los primarios de esófago y estómago, los tumores neuroendocrinos pulmonares y tímicos, por tener este origen endodérmico común.

La clasificación morfológica de la OMS del año 2000 de tumores neuroendocrinos (11) (Tabla II) inclu-

TABLA II
CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA Y EN GRADOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL OMS 2000

| | <i>Índice mitótico</i> | <i>Índice proliferativo por Ki 67</i> | <i>Invasión vascular</i> | <i>Invasión pared</i> |
|--|---|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| G1.1 Tumor neuroendocrino de bajo grado, benigno | Menos de 2 mitosis x10 CGA ó x 2 mm ² | Menos del 20% de células positivas | no | no |
| G1.2 Tumor neuroendocrino de bajo grado, de potencial maligno incierto | Menos de 2 mitosis x10 CGA ó x 2 mm ² | Menos del 20% de células positivas | sí | sí |
| G2 Carcinoma neuroendocrino de bajo grado | Entre 2 y 20 mitosis x 10 CGA ó x 2 mm ² | Más del 20% de células positivas | sí | sí |
| G3 Carcinoma neuroendocrino de alto grado | Más de 20 mitosis x 10 CGA ó x 2 mm ² | Más del 20% de células positivas | sí | sí |

yó la de los tumores gastroenteropancreáticos y vino a superar las anteriores clasificaciones, y especialmente la de tumores digestivos de la OMS previa, publicada en el “libro azul de tumores del aparato digestivo” (12), no unificadora. La clasificación del 2000 respondió a una necesidad reiteradamente demandada (13). Lo más destacado de ella es la relegación a un plano secundario de la terminología carcinoide, siguiendo anteriores propuestas. Agrupa la morfología de los tumores en el siguiente esquema en el que los dos primeros engloban los tumores bien diferenciados:

1. Tumor neuroendocrino bien diferenciado, benigno o de comportamiento incierto.
2. Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado.
3. Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado o de alto grado (14).
4. Formas mixtas.

El grupo 1 equivale a los antiguos carcinoide, y el grupo 2 es equivalente a los carcinoide atípicos, contemplados como tales sólo en la clasificación de los tumores neuroendocrinos pulmonares del 2000.

El hecho más relevante de esta clasificación es la constatación práctica de su valor pronóstico (15,16). De acuerdo con ella, los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático se clasificarán por: a) localización; b) morfología, según los subtipos antes citados y especificando tamaño, nivel de invasión y grado; y c) clínica, secundaria a la invasión y/o al síndrome hormonal.

La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) hizo una nueva propuesta de estadificación (17) para estandarizar, a través de una primera conferencia consenso en 2005, los tumores de intestino anterior (18); y en 2007 para intestino medio y posterior (19). En ella se reconoce que, aunque está aceptado que ningún sistema de gradación histológica predice el comportamiento de los tumores bien diferenciados, y que en los tumores de origen neuroendocrino la atipia no es criterio de mayor agresividad, se puede establecer una gradación basada en el índice mitótico y en el índice proliferativo con la expresión celular del marcador Ki 67, que puede

contribuir a clasificarlos y a establecer un pronóstico, sobre todo en los tumores de bajo grado. Aunque clásicamente se dice que ninguna gradación histológica predice el comportamiento de los tumores bien diferenciados, estudios recientes apoyan la utilidad de la gradación en algunas de las localizaciones. Las mitosis se deben contar en 40 campos microscópicos de gran aumento (CGA) y para establecer el porcentaje de las células marcadas con Ki 67, se debe contar al menos 2000 células.

Esta clasificación en grados sería común para todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal, y ya estaba contemplada por la clasificación de la OMS.

Dado que la topografía tiene implicaciones en el comportamiento de los tumores (20,21) no se puede establecer una clasificación TNM única para todo el tracto gastroenteropancreático. Cuando queremos que tenga valor pronóstico y para la toma de decisiones, debemos recurrir a una clasificación detallada, que es lo que se ha logrado a través de la propuesta TNM de la ENTS. Es la principal aportación de la propuesta, con el establecimiento de diferencias discretas en la T dependiendo de cada localización.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ESÓFAGO

Los tumores y carcinomas neuroendocrinos de bajo grado son muy infrecuentes en esta localización, representando el 0,02% de todos los cánceres de esófago (22). Como también sucede en el extremo distal del tubo digestivo, es en esta zona proximal donde se dan con mayor frecuencia las formas de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado, sobre todo el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (23). Todos ellos suelen localizarse en el tercio distal. Al microscopio electrónico incluso los menos diferenciados (24), demuestran poseer vesículas de neurosecreción. Debido a que no suelen dar clínica hormonal, son silentes hasta que no causan obstrucción. Por ello, dos de cada tres ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS

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

El grupo de Capella los clasificó en tres subtipos: I, el asociado a gastritis atrófica; II, el asociado con MEN I y ZES, y III, las formas esporádicas. Los tipo I y II suelen ser hiperplasias y displasias y tumores pequeños y múltiples; de bajo grado. Los del tipo III suelen ser tumores grandes y no funcionantes, de alto grado.

En la propuesta de estadificación TNM europea, el estómago es la única topografía en la que se recomienda Tis para las displasias/ tumores in situ de menos de 0,5 mm. Se clasifican como T1 los de 0,5 a 1 cm que no rebasan la submucosa, y T2 los mayores de 1 cm o que infiltrando la muscular, no rebasan la subserosa. Rindi recomienda dar grados de malignidad en las neoplasias endocrinas gástricas (25) y muy especialmente en las de células ECL.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DUODENALES

Pueden presentarse a lo largo de todo el duodeno, pero tienen algunas localizaciones preferentes; se concentran en la 1ª y 2ª porción. En la ampolla de Vater constituyen el 2-3% de todos los tumores ampulares (26). Suelen ser pequeños. Los síntomas son precoces y debidos a la infiltración local, y en menor número de casos, por los péptidos secretados. De estos últimos destacan los gastrinomas, de bajo grado, que aparecen esporádicamente o asociados a neoplasia endocrina múltiple MEN I. Causan el síndrome de Zollinger-Ellinson. El 13% de los gastrinomas son duodenales. También se dan en esta localización los que producen somatostatina o somatostatinas, de los que incluso los bien diferenciados son de comportamiento agresivo. Por ello, es especialmente importante identificar el tipo de secreción para hacer una adecuada correlación clínico-patológica. La identificación de estos últimos la facilita el hecho de que, al microscopio, los somatostatinas suelen evidenciar microcalcosferitas o cuerpos de psamoma entre las células tumorales, muy infrecuente en otros tipos de secreción tumoral. Hay asociación de somatostatinas (tumores de células D) con neurofibromatosis NF1 en un 50%.

Estos tumores neuroendocrinos secretores son en su mayoría (23%), de más de 20 mm o T2; el 40% tienen

ya metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. La mitad de los asociados a ZES-MEN I y los esporádicos con ZES son agresivos. Los gastrinomas asociados a ZES tienen peor pronóstico que las formas no funcionantes.

En cuanto a la propuesta de estadificación TNM europea, se consideran T1 los tumores iguales o menores a 1 cm que no rebasan la submucosa; T2 los que miden entre 1 y 2 cm o que no rebasan la muscular; y T3 cuando infiltran páncreas o retroperitoneo. Los T4 afectan peritoneo y/u órganos vecinos.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE HÍGADO Y PÁNCREAS

Aunque extraordinariamente infrecuentes y siempre descartando metástasis de un primario extrahepático, los tumores neuroendocrinos primarios de hígado han sido reportados, aproximadamente algo más de 50 casos en la literatura, probablemente de origen en ductos biliares intrahepáticos, y dominando los de tipo morfológico I y II de la OMS.

En páncreas son poco frecuentes, representan un 1-2% de todos los tumores de páncreas. La clasificación de la OMS diferencia dos grandes grupos: los tumores funcionantes y los no funcionantes. Entre los primeros, los tipos de tumores más frecuentes son los productores de insulina, seguidos de los de glucagón, somatostatina, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y otros. La mayoría aparecen como nódulos sólidos de bordes bien definidos; raramente son quísticos. Su diámetro oscila entre 1 y 5 centímetros. Los insulinomas suelen ser más pequeños.

El tamaño de los no funcionantes suele ser mayor cuando se detectan. Se considera el tamaño de 2 cm como límite, de modo que los de tamaño inferior serán T1, en su mayoría no angioinvasivos y con menos de 10 mitosis por 10 CGA e inscribibles en el nivel Ia, es decir, tumores neuroendocrinos de bajo grado. Con mayor riesgo de malignización son los mayores de 2 cm, que miden entre 2 y 4 cm, que suelen tener entre 2 y 10 mitosis por 10 CGA, angioinvasión o invasión neural y se consideran Ib o de comportamiento incierto. Elevándose el riesgo de malignidad cuando el tamaño supera los 4 cm, en que suelen tener invasión local macroscópica de duodeno y ductos biliares extrahepáticos y/o metástasis y suelen corresponder al grupo II de la OMS de carcinomas neuroendocrinos de bajo grado. Los T4 infiltran órganos adyacentes o grandes vasos. Cuando el tumor es múltiple se estadifica como Tm.

Los insulinomas suelen ser benignos. De los otros tumores funcionantes, un 10-15% entran en la categoría I de la OMS pero la mayoría son carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, o categoría II de la OMS.

El patrón microscópico puede tener los distintos subtipos descritos, sólido, trabecular,seudorosetas, etc., claramente reconocible como neuroendocrino, formado por células monomorfas, eosinófilas, que a veces adoptan un citoplasma más claro o incluso más acentuadamente eosinófilo u oncocítico. Por el patrón no se puede deducir el tipo de secreción, si bien aquellos que tienen estroma amiloide suelen ser insulinomas, y los de

estructura glandular con cuerpos de psamoma, somatostatinas, comúnmente localizados en el territorio periampular.

En el diagnóstico diferencial es importante separar los del tumor pseudopapilar y sólido, que tiene similitudes en el patrón morfológico, pero en el momento del diagnóstico son de mayor tamaño, probablemente en parte por carecer de síntomas hormonales. Se dan en edades jóvenes, y sobre todo, aunque pueden ser positivos para sinaptofisina, expresan característicamente vimentina, CD-10 y alfa-1 antitripsina. También puede plantearse el diagnóstico diferencial con los carcinomas acinares, que producen tripsina, y con los pancreatoblastomas. En todos los casos es el aspecto citológico lo que los hace más similares con los tumores neuroendocrinos. La inmunohistoquímica para marcadores neuroendocrinos es lo que permite el diagnóstico conclusivo.

Nosotros tratamos siempre de reservar un fragmento del tumor congelado en el Banco de Tumores, para, una vez establecido el diagnóstico de tumor neuroendocrino por los marcadores diferenciales generales, poder identificar posteriormente por bioquímica el tipo de secreción. Esto resulta de gran ayuda cuando no se dispone de una batería de inmunohistoquímica que incluya identificación de insulina, glucagón, gastrina, serotonina, etc., por este procedimiento.

Los carcinomas neuroendocrinos de alto grado o III de la OMS son rarísimos en esta localización.

Los estudios moleculares de las formas esporádicas demuestran una mayor complejidad de las aberraciones cromosómicas y pérdidas alélicas en los tumores no funcionantes, seguido de glucagonomas y VIPomas. En ellos, estas anomalías se asocian a comportamiento agresivo. Insulinomas y gastrinomas tienen menos alteraciones genéticas que otros tumores. En estudios amplios de expresión génica, el patrón de expresión de estos tumores pancreáticos difiere del de tumores neuroendocrinos de otras zonas del tubo digestivo.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE YEYUNO DISTAL E ÍLEON

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

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE APÉNDICE CECAL

Constituyen del 25 al 30% de todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. Se ven como hallazgo casual en un 3-9% de todas las apendicectomías, localizándose el 60-70% de ellos en la zona apical. Según la última revisión de la SEER, la mayoría de los tumores de apéndice se detectan con un tamaño inferior a 1 cm. Y sabemos que son muy raras las metástasis en tumores menores de 2 cm (27), así que su presencia en la mayoría de los casos es anecdótica y no tiene trascendencia para el paciente.

De acuerdo con la clasificación de la OMS del 2000, se agrupan morfológicamente como:

—Tumor neuroendocrino bien diferenciado o de comportamiento incierto.

- Menor o igual a 2 cm, no funcionante, no angioinvasivo.

- Mayor de 2 cm, confinado a subserosa, angioinvasión.

—Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, si invade mesoapéndice o más allá o tiene metástasis.

—Carcinoide calciforme/adenocarcinoide/carcinoide mucinoso.

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

La morfología del tumor no presupone el estadio, ya que tumores de apariencia benigna dan metástasis (28). Es importante recordar que en esta localización se da una variedad de tumores carcinoides con características morfológicas especiales de difícil diagnóstico, como la variante tubular, que se confunde con el adenocarcinoma metastásico. Y considerar también que la variante mucinosa o goblet cell carcinoid (29) que se da en un 10% de los carcinoides, suele ser de crecimiento concéntrico y no producir efecto masa. En cuanto a la afectación de la serosa, sólo en los adenocarcinoides se relaciona con afectación ganglionar y tiene valor pronóstico. El valor pronóstico de la afectación del meso está en discusión (30). Se recomienda detallar en el informe patológico: tamaño, localización dentro del apéndice, nivel de invasión del meso en milímetros, invasión vascular y grado de proliferación con índice mitótico y porcentaje de células Ki 67 positivas. Es conveniente valorar la invasión vascular con inmunohistoquímica, ya que la invasión vascular cierta es fácil de confundir con artefactos, pero se asocia a metástasis, aunque en una cifra inferior a la de otras localizaciones (un 30%). Como la afectación ganglionar es tan infrecuente en esta localización, no tiene buen valor predictivo.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL COLON

Son infrecuentes. En la última revisión de tumores neuroendocrinos de la SEER, los tumores de ciego eran el 3,47% del total, predominando en caucasianos. No suelen dar síntomas precoces, por lo que el 50% se diagnostican en estadio avanzado. Metastatizan a hígado, ganglios, mesenterio o peritoneo. Como para el recto, se estadifican T1a los igual o menor de 1 cm y T1b los que miden entre 1 y 2 cm, T3 para los que infiltran la serosa pericólica, con subtipos a, b y c dependiendo de la distancia la muscular.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE RECTO Y CANAL ANAL

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

Al igual que sucede en el esófago, en esta localización predominan netamente los tumores poco diferenciados, tanto el carcinoma neuroendocrino de célula grande como el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña (31), con un mal pronóstico, ya que suelen ser metastáticos en un alto porcentaje al diagnóstico (32).

DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ALTO GRADO

Pueden tener un patrón dominante de célula grande, similar a los neuroendocrinos de célula grande del pulmón, o también, aunque mucho menos frecuente, pueden ser similares al anaplásico de célula pequeña (33) de pulmón.

Se caracterizan por tener un patrón de crecimiento más desordenado que los neuroendocrinos de bajo grado, lo que dificulta especialmente su diagnóstico, ya que hay que detectar ciertos rasgos morfológicos (zonas focales de patrón trabecular, rosetoide o festoneado, cromatina finamente grumosa con escaso pleomorfismo nuclear, citoplasma levemente granuloso) para pensar en la posibilidad de que lo sean y hacer las técnicas inmunohistoquímicas que lo confirmen para diferenciarlos de los adenocarcinomas de alto grado; lo cual es importante porque tienen peor pronóstico que estos. En particular, los de célula pequeña, diagnosticados con frecuencia en estadio avanzado, tienen bajo índice de respuestas a la quimioterapia (34), si bien se han descrito series con respuestas similares a los del pulmón (35). Es por ello del máximo interés no inscribir todos los poco diferenciados en un solo grupo, sino separar claramente los de célula grande de los de célula pequeña y del los no-neuroendocrinos anaplásicos, con objeto de poder valorar los efectos del tratamiento. Para ello se han establecido unos criterios diagnósticos mínimos

para el de célula grande (36) que requieren positividad para al menos un marcador neuroendocrino en al menos un 10% de las células. Estos criterios no tienen aún una aceptación general.

ALTERACIONES GENÉTICAS

El interés en establecer un pronóstico queda resuelto en gran parte con las últimas clasificaciones de la OMS y TNM, que permiten estadificación y gradación, de valor pronóstico demostrado (37). Pero hay aún al menos en los aspectos prácticos de la toma de decisiones terapéuticas dos interrogantes importantes para resolver: la primera es con los tumores neuroendocrinos clasificados como I b o de potencial maligno incierto: ¿hay alguna identificación molecular que pueda resolver esta incerteza? La segunda es una ayuda para el pronóstico y las decisiones terapéuticas en las morfologías II y III de la OMS (carcinoma neuroendocrino de bajo y de alto grado).

Se han buscado marcadores genéticos que distingan los tumores neuroendocrinos de bajo grado y los de alto grado (38). Pero no se ha encontrado un patrón bien definido de alteraciones genéticas en estos tumores, ni se ha podido probar una secuencia de malignización progresiva desde las formas de bajo grado a las de alto grado: por hibridación genómica comparativa, las ganancias y pérdidas de zonas cromosómicas son diferentes entre los dos grupos, y en los *arrays* de expresión génica, los patrones no se superponen, aunque el grado de complejidad de las alteraciones aumenta en los de alto grado.

Se han realizado también *arrays* de expresión génica de tumores neuroendocrinos de páncreas para compararlos con los del tubo digestivo, confirmándose que tienen unos perfiles de expresión génica diferentes (39). También se han publicado *arrays* con selección de genes encaminados a la búsqueda de una clasificación que permita la toma de decisiones terapéuticas (40).

Se han podido constatar modificaciones genéticas puntuales con valor pronóstico. Podríamos agrupar la expresión de genes relacionados con estos tumores, por el lugar de acción de las proteínas que codifican, y por su capacidad para actuar como oncogenes o como genes supresores. Entre ellos destacan algunos receptores de membrana para factores de crecimiento, como el PDGFR beta, anormalmente fosforilado en los tumores neuroendocrinos de páncreas (41), las moléculas de adhesión glectina 4, de la familia de las lectinas, que aumenta su expresión notablemente en los tumores neuroendocrinos ileales (42), o la molécula de adhesión CD44, que se deja de expresar en las formas más agresivas, que pierden también la expresión de CD99 (43). Hemos podido constatar, como ya ha sido descrito (44), la pérdida de expresión de E-cadherina en los carcinomas neuroendocrinos, escenificando la transición epitelio-mesénquema que facilita el carácter agresivo, y que se acompaña de deslocalización de la beta catenina, que pasa de la zona submembrana al citoplasma, y de ahí al núcleo, actuando a ese nivel sobre promotores de genes proproliferativos. Este cambio se asocia a un aumento de la expresión nuclear del factor de transcripción Snail, regulador de la

transcripción de E-cadherina y otros genes relacionados. Otras proteínas nucleares que se sobreexpresan en estos tumores son el *growth arrest and DNA-damage inducible beta*, GADD456 y la proteína “survivina” (45), a cuya expresión se ha atribuido valor pronóstico.

Entre los genes supresores relacionados con estos tumores, además del MEN-1, de las formas familiares, están los segundos mensajeros como el PTEN. Se ha reportado pérdida de expresión de la proteína del retinoblastoma en el 60% de los tumores neuroendocrinos de alto grado de ampolla de Vater, cosa que no se da en los adenocarcinomas de la misma localización. También se ha dado relevancia a moduladores de la respuesta inflamatoria como el COX-2 (46), incluso como marcador pronóstico.

Se puede concluir que, aunque se han definido marcadores moleculares específicos para formas de alto y bajo grado, son diferentes según topografía. Se han descrito marcadores moleculares aislados de gran interés, especialmente los relacionados con la transición epitelio-mesénquima, pero queda por determinar el espectro de los marcadores que nos puedan ayudar a conocer el pronóstico de un tumor dado para poder tomar decisiones. Por el momento, en la práctica, podemos utilizar la

última clasificación de la OMS y la propuesta de estadiificación europea TNM que nos aportan información de gran interés pronóstico, y conservar el material congelado en el Banco de Tumores para validación y futuros estudios moleculares.

NOTA: Este trabajo ha sido realizado con la colaboración del Banco de Tumores del Hospital Universitario Central de Asturias, y del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias, Obra Social Cajastur y también de la Red Temática de Grupos de Cáncer RTICC.

CORRESPONDENCIA:

Aurora Astudillo González
Servicio de Anatomía Patológica
Banco de Tumores HUCA/IUOPA
Hospital Universitario Central de Asturias
e-mail: astudillo@hca.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Masson P. *Tumeurs Humaines*. (2nd ed.) Paris: Ed. Librairie Maloine, 1968; 534
2. Konishi T, Watanabe T, Muto T, Kotake K, Nagawa H. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Site distribution of gastrointestinal carcinoids differs between races. *Gut* 2006; 55: 1051-2.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
4. Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 227-31.
5. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28: 990-8.
6. Jirásek T, Mandys V, Viklický V. Expression of class III beta-tubulin in neuroendocrine tumours of gastrointestinal tract. *Folia Histochem Cytobiol* 2002; 40: 305-10.
7. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 2002; 50: 52-60.
8. Oberendorfer S. Karzinome des Dünndarms. *Fracfurt pathol* 1907; 1: 426-32.
9. Chetty R. Requiem for the term “carcinoid tumour” in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 357-8.
10. Williams ED, Sandler M. The Classification of Carcinoid Tumors. *Lancet* 1963; 1: 238-9.
11. Solcia E, Klöppel. *Histological Typing of Endocrine Tumors* World Health Organization. Berlin: Springer; 2000.
12. Hamilton SR, Aaltonen L. *World Health Organization. Classification of Tumors, Pathology and Genetics of the Digestive System*. Lyon: Iarc Press; 2000.
13. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 13-21.
14. DeLellis RA, Lloyd RV, Hitz PU, Eng C (editors). *World Health Organization. Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs*. Lyon: Iarc Press; 2004.
15. Faggiano A, Mansueto G, Ferolla P, Milone F, del Basso de Caro ML, et al. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 216-23.
16. Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 222-33.
17. Couvelard A, Scoazec JY. Proposal for a TNM classification of digestive (neuro)endocrine tumors: Recommendations of the European Neuroendocrine Tumor Society. *Ann Pathol* 2006; 26: 413-7.
18. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
19. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-62.
20. Van Gompel JJ, Sippel RS, Warner TF, Chen H. Gastrointestinal carcinoid tumors: factors that predict outcome. *World J Surg* 2004; 28: 387-92.
21. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Supl. 1): S9-27.
22. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
23. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, Brierley J, Siu LL. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 64-70.
24. Reyes CV, Chejfec G, Jao W, Gould VE. Neuroendocrine carcinomas of the esophagus. *Ultrastruct Pathol* 1980; 1: 367-76.

25. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: Prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532-42.
26. Nassar H, Albores-Saavedra J, Klimstra DS. High-grade neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 588-94.
27. Thirbly RC, Kasper CS, Jones RC. Metastatic carcinoid tumor of the appendix. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 42-6.
28. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699-701.
29. Subbuswamy SG, Gibbs NM, Ross CF, Morson BC. Goblet cell carcinoid of the appendix. *Cancer* 1974; 34: 338-44.
30. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, et al. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 706-11.
31. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, et al. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-31.
32. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 163-9.
33. Brenner B, Tang LH, Shia J, Klimstra DS, Kelsen DP. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 2007; 34: 43-50.
34. Brenner B, Tang LH, Shia J, Klimstra DS, Kelsen DP. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: Clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 2007; 34: 43-50.
35. Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, Bains M, Kelsen DP, Ilson DH. Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol* 2008; 19: 533.
36. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 163-9.
37. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008 (in press).
38. Furlan D, Cerutti R, Uccella S, La Rosa S, Rigoli E, Genasetti A, et al. Different molecular profiles characterize well-differentiated endocrine tumors and poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 947-57.
39. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005; 104: 2292-309.
40. Duerr EM, Mizukami Y, Ng A, Xavier RJ, Kikuchi H, Deshpande V, et al. Defining molecular classifications and targets in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through DNA microarray analysis. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 243-56.
41. Funa K, Papanicolaou V, Juhlin C, Rastad J, Akerström G, Heldin CH, et al. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. *Cancer Res* 1990; 50: 748-53.
42. Rumilla KM, Erickson LA, Erickson AK, Lloyd RV. Galectin-4 expression in carcinoid tumors. *Endocr Pathol* 2006; 17: 243-9.
43. Goto A, Niki T, Terado Y, Fukushima J, Fukayama M. Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs). *Histopathology* 2004; 45: 384-92.
44. Li CC, Xu B, Hirokawa M, Qian Z, Yoshimoto K, Horiguchi H, et al. Alterations of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin expression in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch* 2002; 440: 145-54.
45. Grabowski P, Griss S, Arnold CN, Hörsch D, Göke R, Arnold R, et al. Nuclear survivin is a powerful novel prognostic marker in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease. *Neuroendocrinology* 2005; 81: 1-9.
46. Mizuno S, Kato K, Hashimoto A, Sugitani M, Sheikh A, Komuro S, et al. Expression of cyclo-oxygenase-2 in gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1313-9.

Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

J. A. DÍAZ PÉREZ

Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los tumores gastroenteropancreáticos de origen neuroendocrino producen síntomas derivados de la secreción de hormonas, o bien se presentan como tumores no funcionantes. Su diagnóstico se basa en la determinación de marcadores tumorales no específicos como la cromogranina A; y péptidos y hormonas específicos de cada tipo tumoral, como el ácido 5-hidroxiindolacético, gastrina, insulina, glucagón y otros. La tomografía axial computerizada y la resonancia magnética nuclear son las técnicas más utilizadas para la localización de los tumores pancreáticos y las metástasis. La ecografía endoscópica presenta una sensibilidad alta en la localización de tumores de la cabeza del páncreas. La gastroscopia, colonoscopia, cápsula endoscópica y enteroscopia con doble balón, son técnicas utilizadas en el diagnóstico de los tumores carcinoides. La gammagrafía de receptores de somatostatina localiza tumores primarios y metástasis, y ayuda a la selección de pacientes para tratamiento con análogos de somatostatina y radionúclidos. Nuevas técnicas, como el ^{11}C (5-HTP)-PET ó ^{18}F -L-DOPA-PET necesitan ser evaluadas.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Cromogranina A. Ecografía endoscópica. Gammagrafía de receptores de somatostatina. Tomografía de emisión de positrones.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de los tumores carcinoides por Oberndorfer hace 100 años (1), los tumores derivados de las células neuroendocrinas se han denominado tumores APUD, tumores del sistema neuroendocrino difuso y, actualmente, tumores gastroenteropancreáticos de origen neuroendocrino (TEGEP). Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural, neuroectodermo y endodermo; se caracterizan por producir neuropéptidos, neurotransmisores o neuromoduladores, por presentar gránulos densos de secreción y carecer de sinap-

ABSTRACT

Gastroenteropancreatic tumours with a neuroendocrine origin produce symptoms caused by hormonal secretion, or on the contrary are non-functioning tumours. Diagnosis is based on the measurement of non specific tumoral markers such as cromogranin A, and other specific markers for each tumoral type, such as 5-hydroxyindolacetic acid, gastrin, insulin, glucagon and others. Computerized tomography and magnetic resonance imaging are the most frequently used techniques for the detection of pancreatic tumours and their metastasis. Endoscopic ultrasound has a high sensitivity for tumour localization in the pancreas head. Gastroscopy, colonoscopy, endoscopic capsule and double balloon enteroscopy are techniques used for the localization of carcinoid tumours. Scintigraphy with somatostatin receptors locate primary tumours and their metastasis; and it is useful selecting patients for treatment with somatostatin analogues and radionuclid therapy. New techniques such as ^{11}C (5-HTP)-PET or ^{18}F -L-DOPA-PET need to be evaluated.

KEY WORDS: *Gastrointestinal neuroendocrine tumours. Pancreatic neuroendocrine tumours. Cromogranin A. Endoscopic ultrasound (EUS). Somatostatin receptor scintigraphy (SRS). Positron emission tomography (PET).*

sis. Se organizan formando glándulas endocrinas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios) o de forma difusa en el tracto gastrointestinal, páncreas, células C del tiroides, timo, tracto respiratorio, tracto biliar y tracto urinario. Las células neuroendocrinas del páncreas derivan de progenitores comunes que se diferencian por medio de péptidos reguladores, como neurogenina (3) y neuro D, en los distintos tipos celulares que secretan insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático (2). En la mucosa gástrica y criptas de las células intestinales las células progenitoras se diferencian en células neuroendocrinas especializadas

que sintetizan ghrelina, gastrina, somatostatina, serotonina, colecistocinina, glucagón péptido-like (GLP-1), polipéptido gastrointestinal vasoactivo (VIP) y otros péptidos (3).

Los TEGEP incluyen a los tumores carcinoides del tracto digestivo y los tumores neuroendocrinos pancreáticos. Derivan de las distintas líneas celulares neuroendocrinas, pueden secretar uno o más péptidos, produciendo síndromes clínicos de hipersecreción hormonal característicos, o bien presentarse clínicamente como tumores no funcionantes, con síntomas derivados del efecto "masa" del tumor. Constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias, con características histológicas comunes, como la presencia de gránulos de secreción de cromogranina A, pequeñas vesículas (sinaptofisina, sinaptobrevina y SV2) y expresión de receptores de somatostatina en la membrana (4). Cada tumor expresa y secreta distintas hormonas: gastrina, insulina, glucagón, serotonina, PP, VIP, etc. Se han descrito en algunos tumores la expresión de NCAM ("moléculas de adhesión de la célula neural"), CD56, VMAT1 ("transportadores vesiculares de monoaminas tipo 1"), CDX2, TTF-1 ("factor de transcripción tiroideo tipo 1") y receptores dopaminérgicos (5,6).

Su incidencia es variable según el tipo de tumor y oscila entre el 0,7-4,2/100.000 habitantes año (7). Se pueden clasificar en función del origen embriológico en tumores derivados del intestino anterior, medio y posterior, pero actualmente la OMS los clasifica en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados.

El estudio de los pacientes con TEGEP debe incluir la sospecha diagnóstica inicial a través de los datos clínicos, el estudio bioquímico, el diagnóstico del tumor primario y la extensión tumoral mediante pruebas de imagen, la investigación de síndromes hereditarios asociados, la confirmación histológica, el tratamiento de los síntomas de hipersecreción hormonal y el tratamiento del tumor primario y las metástasis con cirugía como primera indicación, si esta es viable.

DATOS CLÍNICOS

La presentación clínica depende del tipo de tumor, la localización y el tipo de secreción hormonal (tumores funcionantes o no funcionantes).

Los tumores carcinoides producen aminas como la serotonina, histamina, neuroquinina A, sustancia P y en ocasiones secreción de otras hormonas como ACTH y GHRH. Se presentan en algunos casos con el típico síndrome carcinoide, sobre todo los localizados en intestino delgado y cuando existen metástasis. Se caracteriza por enrojecimiento cutáneo o *flushing*, hipermotilidad intestinal con diarrea, taquicardia e hipotensión; en ocasiones broncoespasmo, artropatía y edema. La pelagra puede aparecer por el consumo y posterior deficiencia de triptófano. Pueden producir fibrosis mesentérica y retroperitoneal, que en ocasiones provoca hidronefrosis e insuficiencia renal secundaria a obstrucción renourete-

ral. La fibrosis cardiaca está presente en el 15-30% de los casos (hasta en el 70% de los casos siguiendo criterios ecográficos). La serotonina y las taquicinas a través de TGF- β (*Transforming growth factor- β*) e IGF-1 (*Insulin growth factor type 1*) originan placas fibróticas que aparecen sobre todo en válvula tricúspide y corazón derecho (8). Muchos de los carcinoides gástricos, apendiculares y rectales se diagnostican de forma incidental. En otras ocasiones el diagnóstico inicial se realiza en el estudio de las metástasis hepáticas.

Los gastrinomas suelen presentarse con dolor epigástrico, diarrea y reflujo gastroesofágico (9). Los insulinosomas se manifiestan como hipoglucemias de ayuno y, menos a menudo, postprandiales. Los pacientes con glucagonomas presentan pérdida de peso, glositis, intolerancia a hidratos de carbono o diabetes mellitus y *eritema necrolítico migrans*. Los VIPomas debutan con diarrea acuosa con alto volumen fecal e hipokalemia y los somatostatinosomas con diabetes mellitus y colelitiasis. Los tumores con secreción ectópica de ACTH son diagnosticados en el contexto de un síndrome de Cushing y los tumores secretores de GHRH como una acromegalia.

Los tumores no funcionantes se diagnostican por pérdida de peso (30-90%), dolor abdominal (30-90%), masa abdominal palpable (10-30%) y otros datos de compresión tumoral, como ictericia obstructiva y obstrucción intestinal.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

MARCADORES TUMORALES NO ESPECÍFICOS

Cromogranina A (CgA)

La CgA es una glicoproteína ácida de 439 aminoácidos que forma parte de la familia de proteínas cromogranina-secretogranina (10). Se encuentra almacenada en forma de gránulos cromafines en el citoplasma y aparato de Golgi en todos los tejidos neuroendocrinos, junto con hormonas peptídicas, aminas biógenas y neurotransmisores. Existen otros 6 miembros de la familia de las "graninas": cromogranina B, secretogranina II, III, IV, V y VI (NESP55). La estructura primaria de la CgA contiene 10 pares de aminoácidos básicos, lugares por donde es fragmentado por proteasas endógenas, dando lugar a diversos péptidos: pancreastatina, vasostatina, catestatina, cromostatina y otros. Las enormes diferencias en los valores de sensibilidad y especificidad observados en los distintos estudios se deben en parte a que miden distintos fragmentos de la molécula y a que las distintas células y tumores neuroendocrinos pueden procesarla de forma diferente. En un estudio que compara 3 métodos de determinación de CgA, el más específico y sensible es el que utiliza anticuerpos policlonales contra los aminoácidos 119-439 de la molécula mediante radioinmunoensayo (EuroDiagnóstica) (12).

La determinación plasmática de CgA se considera la prueba con mayor sensibilidad en el diagnóstico bioquímico de los tumores carcinoides (entre el 64 y 100% en los diferentes estudios) (13). Los valores más elevados

se encuentran en los pacientes con tumores carcinoides derivados del intestino medio con metástasis hepáticas (sensibilidad entre 87 y 91%) y en pacientes con cardiopatía carcinóide. Existe una correlación estrecha con el volumen tumoral y la elevación que puede preceder a la progresión tumoral radiológica (14). Valores muy elevados (> 5.000 ng/ml) se correlacionan con peor pronóstico (15).

La sensibilidad de la CgA en los tumores neuroendocrinos pancreáticos es menor (64-100%). Es muy útil en el gastrinoma (sensibilidad próxima al 100%) y poco en el insulinoma (10%). También se utiliza en el seguimiento de los pacientes con neoplasias múltiples tipo 1 (MEN1) para el diagnóstico de la enfermedad pancreática, aunque la especificidad es baja, ya que puede estar elevada en pacientes con patología hipofisaria o paratiroides (16-18).

Otros tumores endocrinos presentan niveles elevados de CgA, sobre todo el feocromocitoma y paragangliomas, y en menor grado el carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario o adenocarcinoma suprarrenal. Otros tumores no endocrinos con cierto grado de diferenciación neuroendocrina elevan ligeramente los niveles de CgA: adenocarcinoma de próstata, colon, páncreas, mama y carcinoma pulmonar no microcítico.

La insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática avanzada, la gastritis crónica atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y situaciones de estrés pueden producir falsos positivos de CgA. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones eleva también los niveles, por lo que se recomienda retirarlos 14 días antes (19).

Enolasa neuronal específica (NES)

Es una proteína localizada en el citoplasma de las neuronas células neuroendocrinas. A diferencia de la CgA no es secretada, por lo que se eleva en tumores con alta tasa de muerte celular, sobre todo en los pobremente diferenciados. La sensibilidad diagnóstica en el resto de los TEGEP es baja (32-45%) (20). Resulta más útil en tumores carcinoides pulmonares, sobre todo en el control de la respuesta al tratamiento antitumoral.

Subunidad α de la gonadotropina coriónica (HCG)

Es una hormona glicoproteica sintetizada por las células trofoblásticas de la placenta durante el embarazo. En el 30-40% de los tumores carcinoides y en el 30% de los neuroendocrinos pancreáticos existe secreción ectópica de dicha hormonal.

Polipéptido pancreático (PP)

Se eleva sobre todo en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes. La determinación combinada de CgA y PP puede ser más útil que la determinación de la CgA aislada (21). En pacientes con

MEN1 se utiliza el test de comida mixta con determinación seriada de PP como test de *screening* en la detección de tumores GEP.

Otros marcadores generales

El 10-15% de los pacientes con tumores carcinoides de intestino anterior presentan elevada la subunidad β -HCG. La adrenomedulina, un péptido implicado en la proliferación celular, angiogénesis y apoptosis, se encuentra elevada en tumores neuroendocrinos pancreáticos y se relaciona con la proliferación tumoral (22). La neurokinina se encuentra elevada en tumores carcinoides y se relaciona con la agresividad tumoral (23).

El CART (*cocaine-amphetamine-regulated transcription*) es un péptido presente en el sistema nervioso central y periférico y tejidos neuroendocrinos. Está implicado en el estrés, el apetito y la depresión. Se ha descrito un aumento de expresión en insulinomas. Se encuentra elevado en el plasma de pacientes de tumores neuroendocrinos pancreáticos y se relaciona también con mayor agresividad tumoral (24).

MARCADORES TUMORALES ESPECÍFICOS

Tumores carcinoides

El metabolito de la serotonina en la orina, el *ácido 5-hidroxiindolacético* (5-HIAA), es la prueba clásicamente utilizada en el diagnóstico de los tumores carcinoides y el síndrome carcinóide. Para su determinación se deben evitar alimentos ricos en serotonina (plátanos, frutos secos, piña, tomate, kiwi, aguacate, vainilla, cacao...). Los metabolitos de ciertos fármacos como el paracetamol, salicilatos, fluorouracilo, guafenesina, levodopa, melfalán y metaanfetamina, pueden producir falsos positivos. Otros fármacos como los análogos de somatostatina, clorpromacina, fenotiacida, heparina, inhibidores de monoaminoxidasa, isoniazida y miltidopa pueden producir falsos negativos. La sensibilidad del 5-HIAA urinario en tumores carcinoides es menor que la CgA (76% en tumores de intestino medio y 31% en tumores del intestino anterior) (26,27). En tumores del intestino medio los niveles de 5-HIAA en orina guardan relación con el volumen tumoral y el pronóstico. Los tumores derivados del intestino anterior (sobre todo los bronquiales) no suelen producir serotonina y sí secretan histamina, por lo que la determinación de esta y sus metabolitos en orina de 24 horas pueden ser útil para el diagnóstico. Los tumores derivados de intestino posterior no secretan serotonina y no producen síndrome carcinóide, por lo que el marcador que se debe utilizar es la CgA.

Insulinomas

El diagnóstico de insulinoma se establece en pacientes con hipoglucemias mediante el test de ayuno prolongado de 72 horas. Se establece con los siguientes crite-

rios: 1) niveles de glucemia < 40 mg/dl ó 2,2 mmol/l; 2) niveles concomitantes de insulina > 6 μ U/l ó 36 pmol/l; 3) péptido C en suero o plasma > 0,6 ng/ml; 4) niveles de proinsulina en suero > 5 pmol/l; 5) β -hidroxibutirato en suero < 2,7 mmol/l; 6) ausencia de metabolitos de sulfonilureas o glinidas en orina (Tabla I) (28). Se recomienda inyectar 1 mg de glucagón i.m. al finalizar la prueba. Los sujetos sanos en situación de ayuno prolongado no elevarán los niveles de glucemia tras el glucagón, ya que las reservas de glucógeno hepático se encuentran agotadas. Los pacientes con insulinoma son capaces de producir glucosa a partir del glucógeno hepático, ya que la insulina es una hormona antigluco-genolítica. Estos pacientes presentan una respuesta de más 25 mg/dl de glucosa a los 20 minutos de la inyección del glucagón.

TABLA I

DIAGNÓSTICO DEL INSULINOMA. TEST DE AYUNO PROLONGADO (72 HORAS)

| | | |
|-------------------------------------|-------|--------|
| Glucosa | < 40 | mg/dl |
| Insulina | > 6 | U/ml |
| Insulina/glucosa | > 0,3 | |
| Péptido C | > 0,6 | ng/ml |
| Proinsulina | > 5 | pmol/l |
| β -hidroxibutirato | < 2,7 | mmol/l |
| Respuesta de la glucosa al glucagón | > 25 | mg/dl |

Gastrinoma

El diagnóstico de gastrinoma se establece con valores elevados de gastrina sérica (habitualmente 10 veces el rango normal; mayor 1.000 pg/ml) en presencia de pH intragástrico disminuido (29). Existen diversas situaciones en las que la gastrina está elevada: la gastritis crónica atrófica, uso prolongado de la bomba de protones y antagonistas H_2 , la infección por *Helicobacter pylori*, hiperplasia de células C del antro, postvagotomía, resección intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática, insuficiencia renal e hipercalcemia.

La técnica validada para estudio del pH intragástrico es la producción basal de ácido gástrico (*basal acid output*, BAO). Valores de BAO > 15 mEq/h en pacientes no intervenidos y > 5 mEq/h en pacientes gastrectomizados son compatibles con hipersecreción ácida. Para aumentar la sensibilidad del BAO se puede medir la producción máxima de ácido gástrico (*maximal acid output*, MAO). Un cociente BAO/MAO > 0,6 sugiere gastrinoma. La pHmetría gástrica de 24 horas con pH estable por encima de 3-4 descarta la hipersecreción ácida y sugiere la existencia de gastritis crónica atrófica.

En casos dudosos, con niveles de gastrina no muy elevados, se podrá utilizar el test de secretina, que con-

siste en la administración de secretina, hormona que estimula la secreción de gastrina por parte de las células del gastrinoma. Se administran 2 UI/kg de peso de secretina y se determina la gastrina a los -15, -2, 2, 5, 10 y 20 minutos. Se considera diagnóstico cuando los niveles de gastrina se elevan por encima de 200 pg/ml sobre su valor basal.

Otros marcadores específicos

Los niveles de VIP, glucagón y somatostatina se utilizan para el diagnóstico del VIPoma, glucagonoma y somatostatina respectivamente. Recientemente se han descrito 2 pacientes con tumores secretores de ghrelina de comportamiento maligno que presentaban hiperglucemia e insulinresistencia, hipersecreción ácida y diarrea (30).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Las técnicas de imagen son fundamentales par el diagnóstico de localización del tumor primario, la identificación de las metástasis, el diagnóstico de otros tumores asociados en pacientes con síndromes familiares y para monitorizar la respuesta a distintos tratamientos.

TÉCNICAS ECOGRÁFICAS

Ecografía abdominal

Es una técnica poco sensible para localizar tumores primarios de pequeño tamaño en páncreas (20-86%), aunque la sensibilidad es mayor en lesiones grandes. El tumor suele aparecer como una masa homogénea, hipocóica con un halo hiperecóico. Es también útil para visualizar metástasis hepáticas.

Ecografía endoscópica

En manos expertas es la técnica de mayor sensibilidad para los tumores neuroendocrinos de páncreas (80-95%), sobre todo en los insulinomas y gastrinomas y los localizados en la cabeza (Fig. 1). Resulta muy útil en pacientes con síndrome MEN1, que presenta a menudo tumores múltiples y de pequeño tamaño. Mediante esta técnica se puede realizar PAAF, con el objetivo de diferenciar tumores neuroendocrinos de otras estirpes tumorales. También se utiliza en pacientes con tumores carcinoides gástricos y rectales para determinar la profundidad de las lesiones. La localización en capa mucosa o submucosa los hace accesibles para la resección endoscópica (31-33).

Ecografía intraoperatoria

La ecografía intraoperatoria de alta frecuencia, junto a la palpación del páncreas y el hígado, presenta una sensibilidad muy alta (85-100%) para detectar lesiones

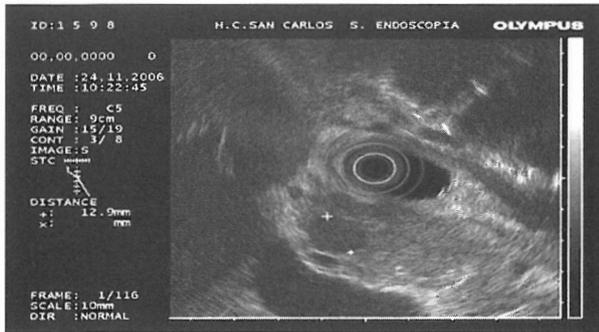


Fig. 1. Insulinoma en cabeza de páncreas localizado con ecografía endoscópica.

pancreáticas de pequeño tamaño y lesiones múltiples durante el acto quirúrgico, no localizadas con otras técnicas. Se usa también para monitorizar la ablación con radiofrecuencia (RFA) de las metástasis hepáticas (34).

Ecocardiograma

El ecocardiograma transtorácico es fundamental para detectar la afectación cardíaca de los pacientes con síndrome carcinoide, presente en el 45-77% de los casos. Los hallazgos ecocardiográficos típicos incluyen engrosamiento y retracción de la válvulas de la válvula tricúspide, asociado a regurgitación y estenosis, engrosamiento y regurgitación de la válvula pulmonar e hipertensión pulmonar (35). El ecocardiograma transesofágico a menudo es necesario para evaluar el grado de afectación de la válvula pulmonar.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA (TAC)

La TAC es una técnica ampliamente empleada en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos primarios y en la detección de metástasis linfáticas, hepáticas y pulmonares de los tumores carcinoideos. Las imágenes deben adquirirse en fase precontraste, en fase arterial o precoz (30 s) y fase portal venosa o tardía (60 s) tras el contraste. La mayoría de los tumores y las metástasis se visualizan mejor en fase arterial.

En el estudio de los tumores neuroendocrinos pancreáticos presenta una sensibilidad global del 29-78%, que depende del tamaño del tumor (< 1 cm, sensibilidad del 10%; entre 1-3 cm, sensibilidad del 30% y mayores de 3 cm, sensibilidad 90%) de la localización (cabeza de páncreas 90%, cuerpo 80%, cola 45%, gastrinomas extrapancreáticos 30-50%) (36).

Las mejoras incorporadas en los nuevos sistemas, la TAC helicoidal y la TAC multicorte (MDTC), ofrecen ventajas de adquisición más rápida de las imágenes, reducción de artefactos del movimiento y reconstrucción de las imágenes en cortes muy finos. La sensibilidad con estos métodos puede alcanzar el 95%. En un estudio realizado en pacientes con insulinomas la combinación de TAC multicorte con la ecografía endoscópica alcanzó el 100% (37,38).

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes suelen ser de pequeño tamaño e hipervascularizados, isodensos con el páncreas en la fase precontraste, y con aumento de captación en la fase arterial precoz tras el contraste, aunque en otras ocasiones se visualizan mejor en fase portal venosa o tardía; de ahí la importancia de adquisición bifásica de las imágenes. De forma infrecuente pueden aparecer imágenes hiperdensas con el páncreas en fase precontraste o calcificaciones. Los tumores quísticos son raros (14% de las lesiones quísticas del páncreas), son a menudo benignos y no funcionantes, e imposibles de distinguir de otras lesiones quísticas del páncreas por la apariencia en la TAC. Los tumores no funcionantes suelen ser de mayor tamaño (8,4 cm de diámetro de media) y en ocasiones muestran necrosis, áreas quísticas y calcificaciones. Los tumores con comportamiento maligno son más heterogéneos, con necrosis y calcificaciones en algunos casos y con invasión de estructuras retroperitoneales adyacentes.

La sensibilidad de la TAC en los tumores carcinoides gastrointestinales es mucho menor (se utiliza más en carcinoides pulmonares y tímicos), aunque puede detectar adenopatías abdominales y cambios desmoplásicos secundarios a la fibrosis producida por los tumores carcinoideos de intestino delgado. El uso de TAC multicorte y TAC con enteroclisís puede llegar a diagnosticar tumores intestinales de pequeño tamaño.

La sensibilidad de la TAC en la detección de las metástasis hepáticas alcanza el 90%. De la misma forma que en la localización del tumor primario, la adquisición de las imágenes debe realizarse en 3 fases. Las metástasis hepáticas suelen presentar baja atenuación en relación con parénquima hepático sano en fase precontraste, con aumento de la captación en la fase precoz. Las lesiones grandes pueden presentar centros necróticos y calcificaciones. En el 20-30% de los tumores carcinoideos del intestino delgado se visualizan adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. La TAC es la técnica de elección para visualizar las metástasis pulmonares.

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La RMN es una técnica complementaria a la TAC en el diagnóstico de TEGEP, para confirmar determinados hallazgos o localizar lesiones no visualizadas en la TAC. El protocolo debe incluir secuencias axiales T1, T1 con saturación grasa, T2 y T2 con saturación grasa, seguido de administración de gadolinio y nueva adquisición en T1. La sensibilidad en la detección del tumor primario y las metástasis hepáticas parecen similares a las de la TAC (entorno a un 85%), aunque es mejor en la detección de metástasis óseas.

Habitualmente los tumores neuroendocrinos pancreáticos y las metástasis hepáticas aparecen con baja intensidad en T1 e hiperintensidad de señal en T2, y tras la administración de gadolinio presentan un aumento marcado y homogéneo de la captación (39,40). Los nuevos contrastes específicos para el hígado, como el mangofodopir-DPDP, pueden ayudar a diferenciar hígado

sano de lesiones tumorales, ya que los hepatocitos captarán el contraste y la lesión aparecerá como hipointensa en T1 (41).

RADIOLOGÍA VASCULAR

La arteriografía selectiva es una técnica poco utilizada actualmente. Su utilidad se basaba en la alta vascularización arterial que presentan estos tumores y las metástasis. La sensibilidad oscila entre el 29 y 100% según las diversas series.

La arteriografía selectiva con estimulación arterial con calcio y cateterización de la vena hepática con toma de muestras venosas es una técnica descrita y aplicada por Doppman en 1991 (42). Se utiliza en la localización de insulinomas y gastrinomas. Se basa en que el calcio y la secretina estimulan la secreción de insulina y la gastrina de las células tumorales. Consiste en la cateterización de distintos territorios arteriales del páncreas (arterias mesentéricas superior, gastroduodenal, esplénica proximal y esplénica distal) y muestreo selectivo venoso para determinar insulina y gastrina tras infundir 0,025 mEq/kg de calcio (en los minutos 0,5, 1,5, 2 y 3) o secretina. El gradiente obtenido tras la estimulación de los distintos territorios arteriales nos indicará si el tumor está localizado en cabeza, cuerpo o cola del páncreas. Se trata de una técnica compleja, no accesible en todos los centros. Está indicada en pacientes con alta sospecha de insulinoma o gastrinoma no localizados por otras técnicas de imagen.

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

Además de la ecografía endoscópica, antes comentada, otras técnicas como la gastroscopia y la colonoscopia son fundamentales para el diagnóstico de los tumores carcinoides gástricos, rectales y de colon. En los últimos años han surgido técnicas como la cápsula endoscópica y la enteroscopia con doble balón, que permiten diagnosticar tumores carcinoides de intestino delgado en zonas inaccesibles con otros procedimientos.

La *gastroscopia* permite el diagnóstico y la resección por vía endoscópica de los tumores carcinoides gástricos. Los carcinoides gástricos tipo 1 (asociados a gastritis crónica atrófica) y los tipo 2 (asociados a síndrome de Zollinger-Ellison y MEN1) suelen ser de aspecto polipoides, a menudo de pequeño tamaño (< 1-2 cm) y múltiples. Los tumores carcinoides gástricos tipo 3 son esporádicos y más agresivos (más de un 50% de incidencia de metástasis hepáticas). Suelen ser más grandes, únicos y ulcerados. En los tumores carcinoides gástricos tipo 1 y tipo 2 los niveles de gastrina y cromogranina A estarán elevados. En los pacientes con carcinoides gástricos tipo 1 se deben determinar los niveles de vitamina B₁₂ y anticuerpos anti-células parietales y anti-Factor intrínseco, ya que se asocian a anemia perniciosa. Para confirmar la existencia de gastritis crónica atrófica se recomienda toma de biopsias del antro y fundus gástricos. Si los tumores son mayores de 1 cm se recomienda realizar

una ecografía endoscópica para determinar si infiltran la capa *muscularis propria* y detectar posible afectación ganglionar regional. Las guías actuales aconsejan la extirpación de los carcinoides gástricos tipo 1 y 2 si son mayores de 1 cm, menos de 6 en número y cuando no existe invasión del *muscularis propria* (42).

La *colonoscopia* permite detectar y biopsiar tumores carcinoides rectales y de colon. Los primeros suelen aparecer como nódulos submucosos y de pequeño tamaño. Al igual que los tumores carcinoides gástricos, la ecografía endoscópica establecerá la extensión del tumor a la submucosa o *muscularis propria*. La *colonoscopia con ileoscopia* puede detectar tumores carcinoides localizados en el ileon terminal.

La *cápsula endoscópica* es una técnica aprobada por la FDA en el año 2001, que permite llegar a tramos de intestino delgado no accesibles con otras técnicas. Es una técnica no invasiva y no dolorosa. Consiste en la administración de una cápsula que filma más de 50.000 imágenes y las emite a un registro externo. Está indicada en pacientes con diarrea crónica en los que se sospecha enfermedad inflamatoria intestinal, hemorragia digestiva baja no diagnosticada por otras técnicas, enteropatía por AINE, algunos casos de enfermedad celíaca y tumores de intestino delgado, incluidos los tumores carcinoides (Fig. 2). Está contraindicada en pacientes con estenosis intestinal conocida o sospechada y en el embarazo, por lo que se recomienda realizar un tránsito intestinal previo (43).

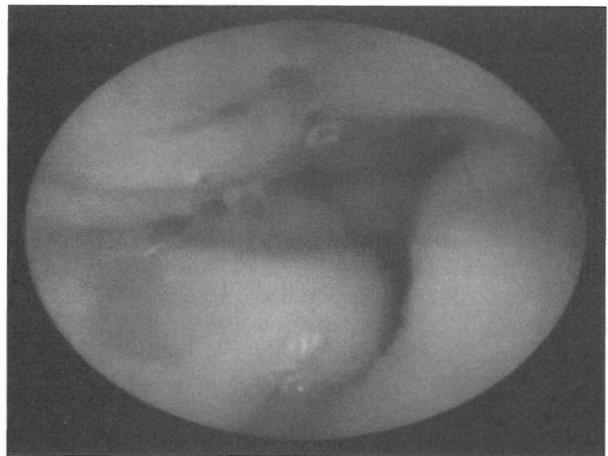


Fig. 2. Tumor carcinóide duodenal localizado con cápsula endoscópica.

La *enteroscopia con doble balón* está compuesta por un enteroscopia de calibre fino que se acopla a un tubo especial flexible, ambos con balón con presión monitorizada alojado en el extremo distal. Avanza mediante un mecanismo de avance-pulsión y retirada-tracción, consiguiendo la exploración del intestino delgado en su totalidad. Presenta las mismas ventajas que la cápsula endoscópica y además permite la toma de biopsia en tumores de intestino delgado.

TÉCNICAS DE IMAGEN EN MEDICINA NUCLEAR

Las técnicas funcionales de imagen en Medicina Nuclear han supuesto un gran avance en el estudio de los TEGEP. Consiguen diagnosticar tumores neuroendocrinos ocultos, mejorar el estadiaje de la enfermedad, seleccionar pacientes para el tratamiento con análogos de somatostatina y para la terapia péptido-receptor con radionúclidos. Se basan en la capacidad de las células neuroendocrinas para captar y decarboxilar aminas biógenas y en la expresión de receptores de somatostatina en la membrana de las mismas.

Gammagrafía de receptores de somatostatina: ^{111}In -dpta-octreotide

La somatostatina es un tetradecapéptido endógeno sintetizado por la hipófisis, sistema nervioso, tracto gastroenteropancreático y renal. Interacciona con una familia de receptores de membrana unidos a la proteína G. Se han identificado 5 subtipos de receptores con distinta afinidad a la somatostatina. La mayoría de los TEGEP expresan el subtipo 2 (SSTR2). La unión de un análogo sintético, el octreótida, unido al ^{111}In y conjugado con DPTA (*diethylene-triamine-pentaacetic acid*), produce el ^{111}In -DPTA-octreótida (Octreoscan®), el método más utilizado en el estudio de funcionalidad de los TEGEP (45,46). Otras sustancias queladoras, como DOTA-Tyr³ o DOTA (I-NaI3) han sido usadas para unir la octreótida (47). La gammagrafía de receptores de somatostatina puede emitir imágenes planares de cuerpo completo o localizadas, o utilizar la tomografía de emisión de fotón simple (SPECT: *single-photon emission computed tomography*). Las imágenes solapadas del SPECT con TAC mejoran la localización anatómica de las imágenes gammagráficas (Fig. 3).

La sensibilidad de la gammagrafía con ^{111}In -DPTA-octreótida en el diagnóstico de TEGEP depende sobre todo de la expresión del subtipo 2 de los receptores de

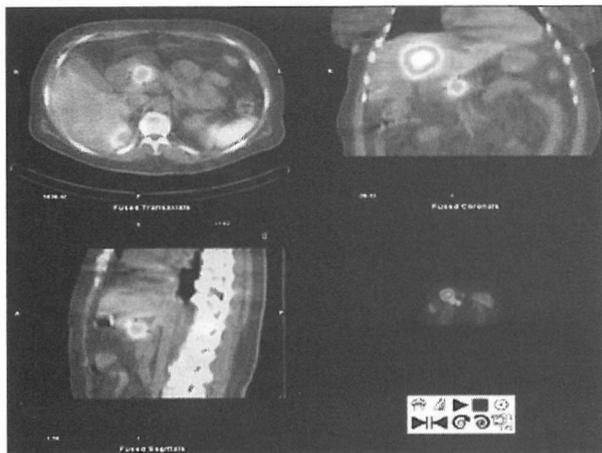


Fig. 3. SPECT/TAC (^{111}In -DPTA-octreótida) en paciente con secreción ectópica de ACTH secundaria a un gastrinoma pancreático con metástasis hepáticas.

somatostatina y de la localización de las lesiones. En muchos estudios es mayor que la obtenida con TAC o RMN. Presenta una sensibilidad entre el 75-100% en los glucagonomas, gastrinomas, VIPomas y tumores pancreáticos no funcionantes. En los insulinomas la sensibilidad es más baja (40-50%) y en los tumores carcinoides entre un 85-95% (48). Debemos tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos de la prueba encontrados en la enfermedad tiroidea, enfermedad inflamatoria intestinal, bazo accesorio, vasculitis, linfomas, enfermedades granulomatosas, meningiomas, linfomas, incisiones quirúrgicas recientes y oftalmopatía de Graves. Los falsos negativos podrían ser consecuencia de la falta de expresión de receptores de somatostatina, receptores mutados no funcionantes o internalización de los mismos en el citoplasma. No está claro que el tratamiento previo con análogos disminuya la captación del isótopo.

Gammagrafía con Metaiodobencilguanidina (MIBG)

La MIBG unida a ^{123}I o ^{131}I es una técnica establecida para el diagnóstico y tratamiento de los neuroblastomas, feocromocitomas y paragangliomas. El MIBG también se acumula en los TEGEP, y consigue una sensibilidad del 70% en el diagnóstico de los tumores carcinoides (49). Puede permitir seleccionar paciente con TEGEP candidatos a terapia ablativa con MIBG.

Tomografía de emisión de positrones (PET)

El PET con ^{18}F deoxi-glucosa (FDG), ampliamente utilizado en el diagnóstico de distintos tipos de tumores, sólo es útil en tumores neuroendocrinos muy indiferenciados, con alto grado de proliferación celular.

Basándose en el antiguo concepto de captación y decarboxilación de aminas biógenas por parte de las células neuroendocrinas (sistema APUD: captan las aminas precursoras 5-hidroxitriptófano y L-DOPA y, por acción de la enzima aminoácido decarboxilasa, los convierten en serotonina y dopamina) se han desarrollado las técnicas con ^{11}C -5-hidroxitriptófano (5-HTP)-PET y ^{18}F -L-dihidroxifenalanina (DOPA)-PET para el diagnóstico de los TEGEP, disponibles sólo en centros con experiencia.

El ^{18}F -L-DOPA PET ha sido evaluado en algunos estudios con un número pequeño de pacientes, comparando la sensibilidad del mismo con la TAC, la RMN o el Octreoscan. La sensibilidad del ^{18}F -L-DOPA PET alcanzó el 65-95%, en algunos estudios similar o superior que las demás técnicas, aunque inferior en otros (50,51). Resultó más sensible en pacientes con metástasis óseas, tumores mediastínicos y tumores pancreáticos de pequeño tamaño.

El ^{11}C (5-HTP)-PET también ha sido evaluado en comparación con la TAC y el Octreoscan. En un estudio con 38 pacientes con varios tipos de TEGEP el PET pudo visualizar tumor en el 95% de los tumores, frente al 84% con el Octreoscan y el 79% con la TAC (52). Este método puede ser más útil para detectar pequeños

tumores, afectación ganglionar y tumores múltiples ocultos; especialmente en pacientes con gastrinomas y síndrome MEN1.

El PET con ^{68}Ga unido a análogos de somatostatina, ^{68}Ga -DOTA-TOC-*PET*, ha sido evaluado en 8 pacientes con tumores carcinoides con 40 lesiones diagnosticadas por TAC y/o RMN, comparando con el Octresocán. El PET visualizó el 100% de las lesiones, frente al 85% de la gammagrafía, y detectó un 30% más de lesiones adicionales. En un estudio con 32 pacientes con TEGEP se utilizó para seleccionar pacientes candidatos a terapia con ^{90}Y -DOTA-TOC, visualizando un 97% de las lesiones identificadas con TAC o RMN. Son necesarios más estudios comparativos con mayor número de paciente para evaluar la sensibilidad de los nuevos métodos de PET frente a otras técnicas diagnósticas en el estudio de los TEGEP.

INVESTIGACIÓN DE SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS

Los TEGEP pueden formar parte de síndromes genéticos en un porcentaje variable. El MEN1 es una enfermedad autosómica dominante, debida a mutaciones del gen de la menina (11q13), que se caracteriza por la coexistencia de hiperplasia de las glándulas paratiroides (95%), TEGEP (30-50%), adenomas hipofisarios (30%) y, con menos frecuencia, tumores de las glándulas suprarrenales, tumores carcinoides, colagenomas, angiofibromas y lipomas. Los tumores pancreáticos más frecuentemente encontrados son los gastrinomas, PPomas e insulinomas. No están bien establecidas las indicaciones del estudio de las mutaciones en el gen de la menina, aunque parece recomendable en pacientes que cumplen criterios clínicos de MEN1 (al menos dos glándulas afectadas o afectación de una glándula en un familiar), hiperplasia de paratiroides antes de los 30 años, hiperparatiroidismo primario recurrente, hiperparatiroidismo familiar, gastrinoma (el 20% de los pacientes con gastrinomas esporádicos presentan mutaciones germinales) o cualquier tumor neuroendocrino pancreático con presentación más precoz de lo habitual (54).

La enfermedad de Von-Hippel-Lindau asocia a carcinoma renal de células claras, angiomas retinianos, hemangioblastomas cerebelosos, feocromocitomas, quistes pancreáticos y en un 15% TEGEP (mutaciones en el gen VHL en el cromosoma 3p25-26). La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen se caracteriza por la asociación de neurofibromas, manchas cutáneas color café con leche, gliomas ópticos, nódulos de Lisch en el iris y lesiones óseas. Se

asocia a somatostatinomatosomas en tubo digestivo. Se produce por mutaciones del gen NF-1 (17q11).

La esclerosis tuberosa se origina por mutaciones en el gen TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13.3). Se manifiesta por nódulos en el sistema nervioso central, hamartomas, angioliomas y en ocasiones TEGEP.

Concluir que, con la amplia gama de métodos bioquímicos y de imagen y los nuevos avances en la localización de los TEGEP, y la heterogeneidad de los tumores cabe esperar que no exista un único algoritmo en el diagnóstico de los mismos. Un posible esquema se representa en la figura 4.

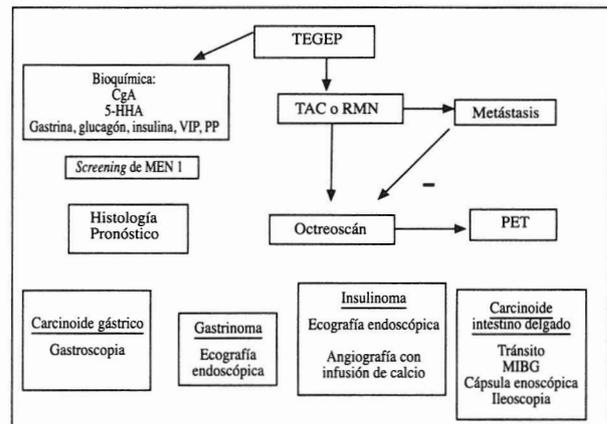


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico de los TEGEP.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. J. M. Estebán del Servicio de Endoscopia del Hospital Clínico San Carlos, por la cesión de las imágenes endoscópicas y al Dr. L. Lapeña del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos, por la cesión de las imágenes del SPECT/TAC.

CORRESPONDENCIA:

José Ángel Díaz Pérez
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: joseangeldiaz@mixmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Oberndorfer S. Karzenoide tumoren des duennarms. Frankf Zschr Path 1907; 1: 426-30.
- Nakakura EK, Sriuranpong VR, Kunnimalaiyaan M, Hsiao EC, Schuebel KE, Borges MW, et al. Regulation of Neuroendocrine Differentiation in Gastrointestinal Carcinoid Tumor Cells by Notch Signaling. J Clin Endocrinol. Metab 2005; 90: 4350-6.
- Jenny M, Uhl C, Roche C, Duluc I, Guillermin V, Guillemot F, et al. Neurogenin 3 is differentially requerid for endocrine cell fate specificitacion in the intestinal and gastric epithelium. EMBO J 2002; 21 (23): 6338-47.
- Klöppl G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2007; 21, 1: 15-31.
- Erickson LA, Papouchado B, Dimashkieh H, Zhang S, Nakamura N, Lloyd RV. Cdx2 as markerd for neuroendocrine tumours of unknown primary sites. Endocrine Pathology 2004; 15: 247-52.

6. Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Faggiano A, Bodei L, de Krijger RR, et al. Dopamine receptor expression and function in corticotroph ectopic tumors. *J Clinical Endocrinol and Metabol*. 2007; 92 (1): 65-9.
7. Modlin M, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumours. *Cancer*; 1997; 79: 813-29.
8. Gaztambide S, Lecumberri E. Tumores neuroendocrinos intestinales y síndrome carcinoide. Diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos de origen digestivo. *Manual GETNE*. 2007; 135-45.
9. Sanabria C, Pérez-Ferré N, Lecumberri E y Miguel de Novoa P. Gastrinoma. *Endocrinol Nutr* 2007; 54 (Supl 1), 21-31.
10. Taupenot L, Harper K, O'Connor D. The Chromogranin-Secretogranin Family *N Eng J Med* 348: 1134-49.
11. Eskeland NL, Zhou A, Dinh TQ, Wu H, Parmer RJ, Mains RE, et al. Chromogranin A processing and secretion: Specific role of endogenous and exogenous prohormone convertases in the regulated secretory pathway. *J Clin Invest* 1996; 98: 148-56.
12. Stridsberg M, Eriksson B, Öber K and Janson E. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol Metab* 2003; 177: 337-41.
13. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin: A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001, 12 (Supl. 2): S69-S72.
14. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casdei R, De Laso R, Corinaldesi R, et al. Diagnosis values of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 55-8.
15. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, Johanson V, Ahlman H, Forsell-Aronsson E, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regulatory Peptides* 2004; 120: 269-73.
16. Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *Journal of Endocrinology* 1995; 144: 49-59.
17. Modlin IM, Latic I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 40: 572-82.
18. Eriksson B, Öberg K & Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (Supl.): 33-8.
19. Öberg K, Diagnosis Pathway. In: Caplin M and Kvolis L. *Handbook of Neuroendocrine Tumours: Their current and future management*. Bioscientifica 2006; 101-19.
20. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86: 858-65.
21. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J of Endocrinol Investigation* 2004; 27: 6-11.
22. Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T, Linder V, Mohr B, Hahn EG, et al. Adrenomedullin is a novel marker of tumour progression in neuroendocrine carcinomas. *Hormone and Metabolic Research* 2006; 38: 112-8.
23. de Herder W. Biochemie of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 21, 1: 15-31.
24. Bech P, Winstanley V, Murphy KG, Sam AH, Meeran K, Ghatei MA, et al. Elevated cocaine- and amphetamine-regulated transcript immunoreactivity in the circulation of patients with neuroendocrine malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93: 1246-53.
25. Wierup N, Sundler F. CART is a novel islet regulatory peptide. *Peptides* 2006, 27 (8); 2031-6.
26. Kema IP, Meijer WG, Meiborg G, Ooms B, Willemse PH, de Vries EG. Profiling of tryptophan-related plasma indoles in patients with carcinoid tumours by automated, on-line, solid-phase extraction and HPLC with fluorescence detection. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 1811-20.
27. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography. Biomedical Sciences and Applications* 2000; 747: 33-48.
28. de Herder WW. Insulinoma. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (Supl. 1): 20-22.
29. Dockray GJ. Clinical endocrinology and metabolism. *Gastrin. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18: 555-68.
30. Tsolakis AV, Portela-Gomes GM, Stridsberg M, et al. Malignant gastric ghrelinoma with hyperghrelinemia. *J of Clinical Endocrinol and Metab* 2004; 89: 3739-44.
31. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Aizawa T, Kimura K. Utility of endoscopic ultrasonography with color Doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *The American Journal of Gastroenterology* 1996; 91 (4): 772-6.
32. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *The New Engl J of Med* 1992; 326 (26): 1721-6.
33. Fein J, Gerdes H. Localization of islet cell tumors by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 103 (2): 711-2.
34. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, Doppman JL, Comi R, Gorden P, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Annals of Surgery* 1988; 207 (2): 160-8.
35. Robioli PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, et al. Carcinoid Heart Disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*. 1995; 92: 790-5.
36. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR, Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *The British Journal of Radiology* 2003; 76 (912): 857-65.
37. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumours off the pancreas: Value of arterial and parenchymal phase images. *AJR. American Journal of Roentgenology* 1995; 165 (6): 1437-9.
38. Stafford-Johnson DB, Francis IR, Eckhauser FE, Knol JA, Chang AE. Dual-phase helical CT of non functioning islet cell tumours. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22 (2): 335-9.
39. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74 (886): 968-73.
40. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumours in the pancreas: Selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214 (2): 483-90.
41. Wang C. Mangafodipir trisodium (MnDPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. *Acta Radiologica. Supplementum* 1998; 415: 1-31.
42. Doppman JI. Insulinomas: Localization with selective intrarterial injection of calcium. *Radiology* 1991; 178: 237-41.
43. Ruzsiewicz P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 158-65.
44. Swain P. Wireless capsule endoscopic. *Gut* 2003; 52: 48-50.
45. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, Breeman WA, Oei HY, de Jong M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-DPhe-1-octreotide in man: Metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992; 5: 652-8.
46. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with 111In-DTPA-DPhe-1- and 123I-Tyr-3-Octreotide: The Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *J Nucl Med* 1993; 20: 716-31.
47. Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Mäcke HR, Krenning EP. Comparison of 111In-DOTA-Tyr-3-octreotide and 111In-DTPA-octreotide in the same patients: Biodistribution, kinetics, organ and tumour uptake. *J Nucl Med* 1999; 40: 762-7.
48. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Feelders RA, van Aken MO, Lamberts SW, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: Imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (11 Supl. International): 132-6.

49. Brogsitter C, Pinkert J, Bredow J, Kittner T, Kotzerke J. Enhanced tumor uptake in neuroendocrine tumours after intraarterial application of ¹³¹I-MIBG. *J Nucl Med* 2005; 46: 2112-6.
50. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with ¹⁸F-DOPA PET: A prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 728-34.
51. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzniewski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumours? *J Nucl Med* 2006; 47: 1455-62.
52. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392-400.
53. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: Preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1751-7.
54. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumours. A consensus for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80 (6): 394-424.

Abordaje quirúrgico de los tumores endocrinos del tracto gastrointestinal

E. MARTÍN-PÉREZ

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes, de crecimiento lento y comportamiento biológico impredecible. Debido a su heterogeneidad biológica y a la existencia de pocos estudios randomizados, la comparación entre tratamientos es difícil. Los factores pronósticos más importantes son el tamaño del tumor, su localización, la clasificación histológica y la presencia o ausencia de neoplasias metacrónicas o sincrónicas. Las metástasis hepáticas son frecuentes en la presentación e indican un peor pronóstico. La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo de los TNE. Los objetivos de la cirugía son la resección completa de toda la enfermedad tumoral visible. La resección del tumor primario, los ganglios regionales y las metástasis hepáticas son posibles hasta en el 20% de los pacientes. Debido a su lento crecimiento, la cirugía es una opción incluso en presencia de enfermedad metastásica. En caso de metástasis hepáticas, para una paliación efectiva se debe extirpar al menos el 90% del tumor, por lo que sólo una minoría de pacientes son candidatos a resección hepática.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Gastrointestinal. Metástasis hepáticas. Cirugía.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias poco frecuentes, de crecimiento lento y comportamiento biológico impredecible. Constituyen el 2% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal y se originan en el sistema endocrino difuso (SED) a partir de células madre pluripotenciales de origen endodérmico (1). Desde el punto de vista inmunohistoquímico, presentan positividad para marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A o la sinaptofisina (2). Habitualmente son de pequeño tamaño, menores de 1 cm y con frecuencia metastatizan antes de ser sintomáticos, cuando superan los 2 cm (3-6). Se pueden dividir, según su conducta clínica, en tumores

ABSTRACT

Neuroendocrine tumours (NETs) are uncommon slow-growing neoplasms with an indolent biological behaviour. Comparison between treatments is difficult because of heterogeneous patients and few randomised trials. The most important prognostic factors are histological classification, the localisation of the primary, the tumour size and stage at diagnosis, and the presence or absence of metachronous or synchronous neoplasia. Liver metastases are commonly found at presentation and indicate a worse prognosis. Surgery is the only curative treatment for NETs. Surgical intervention should aim at complete resection of all clinically visible tumour manifestations. Removal of the primary, regional lymph nodes and resectable liver metastases is possible in up to 20% of the patients. Due to the slow growth of some of these tumours, surgery is an option even in metastatic disease. In liver metastases, for effective palliation at least 90% of the involved tissue should be removed, thus only a minority of patients are candidates for hepatic resection.

KEY WORDS: *Neuroendocrine tumours. Gastrointestinal. Liver metastases. Surgery.*

funcionantes y no funcionantes. Los primeros son los responsables del síndrome carcinoide (3-5).

Debido a la relativa rareza y heterogeneidad biológica de los TNE y a la ausencia de estudios prospectivos, randomizados que permitan valorar la respuesta a los diferentes tratamientos, los niveles de evidencia científica son bajos por lo que, en el momento actual, no existe un algoritmo de tratamiento consensuado, y las recomendaciones se basan en series retrospectivas recientemente publicadas con un número limitado de pacientes (7). La estrategia terapéutica debe individualizarse en función de diversos factores como son la edad, la presencia de enfermedades asociadas, la histología del tumor primario, la existencia o no de síntomas, la cirugía previa y el

control del tumor primario, y por último, la extensión hepática y extrahepática de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La clasificación histológica internacional de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8) clasifica estas lesiones en 4 categorías, basándose en la localización del tumor (estómago, duodeno/yeyuno proximal, íleon, colon, apéndice y recto), los aspectos patológicos (tamaño del tumor, número de mitosis, invasión vascular y perineural) y los datos clínicos (síndrome clínico asociado) (Tabla I).

Los síntomas y características especiales de estos tumores van a depender de la localización del tumor y de su tamaño. No comentamos aquí el diagnóstico bioquímico y con pruebas de imagen, aunque es importante señalar que en los TNE gastrointestinales es necesario determinar la extensión del tumor a nivel local y distante, identificar TNE asociados y detectar anomalías cardíacas (valvulopatía carcinoide).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los objetivos del tratamiento de los TNE son el control del síndrome de hipersecreción hormonal, cuando exista, y el control del crecimiento tumoral. La resección quirúrgica radical, mediante la extirpación completa del tumor primario y de los tumores linfáticos regionales, es la principal forma de tratamiento y que permite lograr la curación de los pacientes. La extensión de la resección depende de la localización del tumor, su tamaño, su estadio y el estado general del paciente.

En términos generales, a mayor tamaño del tumor, más probabilidad de enfermedad localmente avanzada o

metastásica para la mayoría de las localizaciones. Generalmente, en tumores menores de 2 cm, la incidencia de metástasis es baja (9), por lo que es adecuada la resección local. En tumores mayores (> 2 cm) existen metástasis ganglionares o hepáticas en el momento del diagnóstico hasta en el 40-70% (10) de los casos por lo que deben considerarse resecciones más extensas. Ciertas localizaciones como el intestino delgado se asocian con multicentricidad y se deben explorar otras localizaciones para asegurar una resección adecuada.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

La anestesia puede precipitar una crisis carcinoide, caracterizada por hipotensión, broncoespasmo, flushing, taquicardia y arritmias (9), por lo que debe prevenirse mediante la administración profiláctica de octreótido en el periodo perioperatorio, con infusión intravenosa continua a dosis de 50 µg/h durante 12 horas antes y al menos 48 horas tras la cirugía (11). Sin embargo, en pacientes con enfermedad valvular carcinoide pueden ocurrir graves complicaciones cardiorrespiratorias, como arritmias, que precisen la administración de bloqueantes alfa y beta. De hecho, la presencia de cardiopatía carcinoide y altos niveles urinarios de 5-HIAA son factores de riesgo significativo que aumentan la morbimortalidad perioperatoria (11). También es importante evitar fármacos que liberen histamina o activen el sistema nervioso simpático y puede ser beneficiosa la administración intravenosa de antihistamínicos y esteroides. No se recomienda la anestesia espinal ya que puede producir hipotensión y liberación secundaria de catecolaminas de las glándulas suprarrenales (11). En caso de crisis carcinoide, la manipulación quirúrgica del tumor debe interrumpirse temporalmente, monitorizar la sustitución de volumen y administrar dosis adicionales de octreótido junto a glucocorticoides intravenosos.

TABLA I
CALIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TNE GASTROINTESTINALES

| Localización | TNE bien diferenciado (conducta benigna) | TNE bien diferenciado (conducta incierta) | Carcinoma endocrino bien diferenciado (bajo grado malignidad) | Carcinoma endocrino probablemente diferenciado (alto grado malignidad) |
|-----------------------------|--|---|--|--|
| Estómago | Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm No invasión vascular | Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm o invasión vascular | Bien o moderadamente diferenciado Invasión <i>muscularis propria</i> o metástasis | Carcinoma de células pequeñas |
| Duodeno, yeyuno proximal | Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm No invasión vascular | Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm o invasión vascular | Bien o moderadamente diferenciado Invasión <i>muscularis propria</i> o metástasis | Carcinoma de células pequeñas |
| Íleon, colon, recto | Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm (intestino delgado) ≤ 2 cm (intestino grueso) No invasión vascular | Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm (intestino delgado) > 2 cm (intestino grueso) o invasión vascular | Bien o moderadamente diferenciado Invasión <i>muscularis propria</i> o metástasis | Carcinoma de células pequeñas |
| Apéndice | No funcionante Confinado a pared apendicular ≤ 2 cm Sin invasión vascular | Productor de enteroglucagón Confinado a subserosa > 2 cm o invasión vascular | Bien o moderadamente diferenciado Invasión mesoapéndice o metástasis | Carcinoma de células pequeñas |

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Tumores neuroendocrinos gástricos

Los TNE gástricos suponen el 5-8% de los TNE digestivos y el 1% de las neoplasias gástricas (10,12,13). Se subdividen en tres tipos:

—Tipo 1, asociado con gastritis crónica atrófica tipo A, con o sin anemia perniciososa. Habitualmente son lesiones polipoideas múltiples, menores de 1 cm y localizadas en fundus gástrico. Se caracterizan por la existencia de hipergastrinemia y comportamiento benigno con aparición de metástasis locales o a distancia en menos del 10% de los casos (13-15).

—El tipo 2 se asocia con el síndrome de Zollinger-Ellison dentro del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1). También presentan hipergastrinemia y son lesiones múltiples, pequeñas y poco agresivas, aunque pueden desarrollar metástasis linfáticas con mayor frecuencia.

—Los tumores tipo 3 son esporádicos, poco frecuentes y habitualmente únicos y de gran tamaño. La gastrina es normal y su comportamiento es agresivo con frecuente aparición de metástasis linfáticas y a distancia, principalmente hepáticas.

El tratamiento de los TNE gástricos depende del tamaño del tumor, del número de lesiones y de la presencia o no de hipergastrinemia (Fig. 1). Los tipo 1 menores de 1 cm presentan un riesgo mínimo de invasión y se pueden tratar mediante resección endoscópica mucosa cuando no se afecte la muscularis propia (16,17). En tumores mayores o invasivos se recomienda la excisión quirúrgica local, y en los casos de tumores múltiples puede ser necesaria la resección gástrica. La antrectomía para evitar la estimulación crónica y repetida de las células enterocromafín-like es efectivo para

producir la regresión de la displasia de estas células y de los pequeños carcinoides en el 80% de los tumores tipo 1 (18), pero generalmente no se recomienda, ya que las lesiones clínicamente significativas no suelen modificarse (19). En los tipo 2, el tratamiento debe ir dirigido a eliminar el origen de la hipergastrinemia, mediante la extirpación de los gastrinomas duodenales de los pacientes con MEN 1 a través de una duodenotomía junto con linfadenectomía. El tratamiento de los TNE gástricos per se es semejante a los de tipo 1 con resección endoscópica mucosa en lesiones menores de 1 cm y resección local o gastrectomía en tumores de mayor tamaño, multifocales, con invasión de la pared profunda o angioinvasión (12). En los TNE gástricos esporádicos tipo 3, el tratamiento debe ser igual al del adenocarcinoma gástrico con gastrectomía y linfadenectomía (12). La supervivencia a 5 años es de alrededor del 50%, pero cuando existen metástasis distantes es sólo del 10% (10).

Recientemente se ha añadido un tipo 4 o pobremente diferenciado (células pequeñas), de alta malignidad, con invasión local extensa y metástasis diseminadas al diagnóstico. Existe gastritis atrófica en la mitad de los pacientes y los tumores son generalmente ulcerados y grandes con un tamaño medio de 4-5 cm. El pronóstico es malo, con supervivencia mediana de 8 meses (20). Normalmente no son susceptibles de cirugía, aunque ocasionalmente puede plantearse una cirugía citoreductora con quimioterapia en pacientes donde coexistan tumores bien y pobremente diferenciados.

Seguimiento. Aunque no existen estudios que definan la frecuencia con la que deben seguidos estos pacientes, se recomienda gastroscopia cada 2 años en tumores tipo 1 y anualmente en los de tipo 2. En pacientes con tumores tipo 3, el seguimiento dependerá del subtipo tumoral. En tumores bien diferenciados y tras resección curativa, deben realizarse estudios de imagen y determinación de cromogranina A a intervalos de 6 meses los primeros 2 años, y luego anualmente durante 3 años más. En tumores metastásicos bien diferenciados, el seguimiento debe realizarse cada 3 meses (13,20).

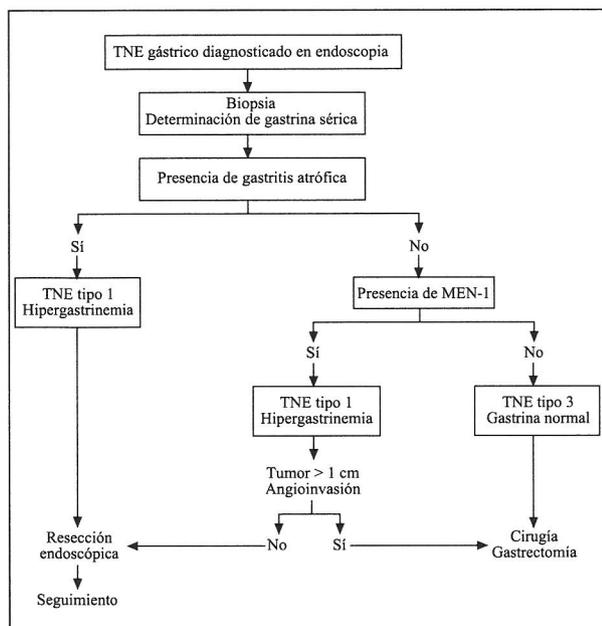


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico terapéutico de los TNE gástricos.

Duodeno

Los TNE duodenales son raros (1-3% de todos los tumores duodenales primarios), su historia natural no está bien definida y la mayoría se localizan en la primera o segunda porción del duodeno. Incluyen seis tipos: gastrinoma, somatostatina, TNE no funcionante, paraganglioma gangliocítico, carcinoma NE pobremente diferenciado y carcinóide periampular (8,21). La mayoría son menores de 2 cm, y se limitan a mucosa o submucosa. Al igual que otros TNE intestinales, las lesiones más grandes se asocian con una conducta más agresiva, como invasión de la muscularis propia o una localización periampular. En general son tumores indolentes pero no es posible determinar la presencia de afectación ganglionar ni la profundidad de invasión sobre la base del tamaño, y su impacto en la supervivencia es incierto. El 40-60% presentan metástasis ganglionares incluso en tumores menores de 1 cm y limitados a la submucosa,

pero menos del 10% presentarán metástasis hepáticas o a distancia (22). La tasa de supervivencia a 5 años es del 80-95% en enfermedad localizada, 65-75% con afectación ganglionar y 20-40% en el 5-10% de los pacientes con enfermedad metastásica (10,23,24).

El tratamiento se basa fundamentalmente en el tamaño de la lesión. Mientras que en lesiones menores de 1 cm está indicada la resección endoscópica, se recomienda resección quirúrgica transduodenal en tumores entre 1 y 2 cm. En lesiones mayores de 2 cm debe realizarse duodenopancreatectomía o resección segmentaria, aunque los pacientes con estas lesiones más grandes desarrollan recurrencia. En tumores ampulares, diversos estudios no observan relación entre el tamaño del tumor y la presencia de malignidad (25), por lo que se recomienda duodenopancreatectomía.

Seguimiento. En tumores duodenales reseccionados completamente por endoscopia, se debe realizar endoscopia, tomografía computarizada (TC) y cromogranina A a los 6, 24 y 36 meses. En pacientes sometidos a resección quirúrgica, se recomienda la realización de TC, gammagrafía con octreótido y niveles de cromogranina A a los 6 y 12 meses, y luego anualmente durante al menos 3 años (21).

Intestino delgado

Los TNE localizados en yeyuno e íleon suponen el 26% de los carcinoides gastrointestinales (10) y su frecuencia parece ser mayor que la estimada previamente. Se localizan con preferencia en íleon distal y, como ya se ha comentado, con frecuencia son multicéntricos (3-5,12,26). Se descubren ocasionalmente en la cirugía por obstrucción intestinal o durante la exploración del intestino delgado en la búsqueda del tumor primario en un paciente con metástasis hepáticas de un tumor endocrino. Son la causa más frecuente de síndrome carcinoide que aparece cuando se han desarrollado metástasis hepáticas (95% de los pacientes), aunque en el 5% de los pacientes, la producción de serotonina por metástasis retroperitoneales u ováricas pueden *bypasear* el hígado y entrar en la circulación sistémica produciendo el típico síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas (27).

En la cirugía, es habitual encontrar un pequeño tumor ileal y grandes metástasis mesentéricas con pronunciada fibrosis debido a los efectos locales de la serotonina y los factores de crecimiento (5). Esta fibrosis puede originar obstrucción, isquemia intestinal, hidronefrosis, diarrea no secretora por sobrecrecimiento bacteriano, malabsorción y en ocasiones, muerte (27). La fibrosis afecta, además de los tejidos peritumorales, al corazón, pulmón y cavidad peritoneal; de hecho, la fibrosis mesentérica y la enfermedad cardíaca son secuelas importantes del carcinoma de intestino delgado.

La gran mayoría de los TNE de intestino delgado son malignos, y a diferencia de otros TNE gastrointestinales, el tamaño no es un verdadero predictor de potencial maligno, observándose tasas de malignidad significativas aun en lesiones pequeñas (< 2 cm) (26,27). Sólo el 23% de los pacientes sometidos a una resección potencialmente curativa están libres de enfermedad a los 25

años (5,27). En el momento del diagnóstico, existen metástasis ganglionares en 30-45% y enfermedad no localizada en el 64% de los pacientes (10). La supervivencia a 5 años es del 65% en enfermedad localizada o regional, 18-32% en pacientes con metástasis hepáticas y 50% en tumores no localizados (8,10,27).

La cirugía siempre está indicada en TNE yeyunoileales cuando la enfermedad está localizada. Ya que el tamaño del tumor no se corresponde con la extensión a ganglios regionales e hígado, y que esta puede aparecer aun en tumores de pequeño tamaño, la cirugía debe seguir criterios oncológicos con resección segmentaria, linfadenectomía y escisión amplia del mesenterio (28). Las lesiones del íleon terminal pueden precisar una hemicolectomía derecha. No obstante, en ocasiones existe una importante reacción fibrótica alrededor de la arteria mesentérica superior, que hace imposible la resección radical del tumor (27).

En tumores avanzados, se recomienda la extirpación quirúrgica profiláctica de metástasis mesentéricas de forma temprana, ya que después la enfermedad puede ser imposible de tratar quirúrgicamente. Aunque existan metástasis hepáticas, es apropiada la resección paliativa del tumor primario y linfadenectomía extensa de los ganglios linfáticos mesentéricos asociados, y operaciones de citorreducción para aliviar los síntomas y posiblemente prolongar la supervivencia. Debido a la probabilidad de tumores múltiples, hay que hacer una búsqueda exhaustiva de otras lesiones sincrónicas para asegurar la resección completa (3,27,28). Tras cirugía curativa, no existe indicación de terapia médica adyuvante salvo la administración pre y perioperatoria de análogos de somatostatina para evitar crisis carcinoide.

Seguimiento. Debe hacerse de por vida en todos los pacientes. En aquellos sometidos a cirugía con intención curativa, el seguimiento debe incluir la determinación de cromogranina A, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y TC cada 6-12 meses. La gammagrafía con octreótido debe realizarse ante la sospecha de recurrencia antes de tomar decisiones terapéuticas (27,29).

Apéndice

Los TNE del apéndice constituyen el 19% de los TNE del tracto gastrointestinal, y pueden producir obstrucción parcial o completa de la luz apendicular, por lo que se descubren de forma incidental tras una operación por apendicitis aguda (ocurren en 1 de cada 300 apendicectomías) (30,31). En general, son tumores benignos y el síndrome carcinoide es infrecuente. La distribución en el apéndice es heterogénea, con 60-70% en la punta, 5-21% en el cuerpo, y 7-10% en la base. El 60-76% son menores de 1 cm (30) siendo el tamaño > 2 cm el factor pronóstico aislado más importante.

Respecto al tratamiento quirúrgico, podemos encontrar tres situaciones: a) lesiones < 1 cm: son raras las metástasis ganglionares (< 0,1%) por lo que la apendicectomía simple es el tratamiento de elección; b) lesiones > 2 cm: el tratamiento es la hemicolectomía derecha porque aparecen metástasis ganglionares en aproximadamente 25 a 50% de los pacientes y es posible la apari-

ción de metástasis hepáticas que pueden producir síndrome carcinoide; y c) lesiones de 1-2 cm: la incidencia de metástasis ganglionares es muy baja, semejante a la de lesiones más pequeñas y su tratamiento es controvertido. La apendicectomía simple estaría indicada sobre todo si el tumor está localizado en la punta o en la parte media del apéndice (31,32). Pero tumores en la base apendicular con márgenes positivos, invasión de la serosa, índice proliferativo Ki67 alto, datos atípicos de adenocarcinoide de células de goblet o que presenten invasión vascular o del mesenterio, deben someterse a hemicolectomía derecha con linfadenectomía regional (33,34) ya que se ha demostrado un mejor control locorregional. Modlin y cols. (6) han observado que la supervivencia a 5 años es del 94% en la enfermedad local, el 85% si existe invasión regional y el 34% en pacientes con enfermedad metastásica distante. El carcinoide de células goblet presenta un peor pronóstico y el 11% están ampliamente diseminados al diagnóstico con metástasis distantes en ovarios y peritoneo. El tratamiento de elección es la hemicolectomía derecha con salpingo-forectomía bilateral en mujeres. Se recomienda administrar quimioterapia postoperatoria semejante a los carcinomas colorectales.

Cuando es necesaria una hemicolectomía derecha, esta se debe realizar dentro de los 3 meses después de la apendicectomía mediante laparoscopia. No se ha visto que este abordaje en dos tiempos ensombrezca el pronóstico, por lo que, ante dudas durante la intervención por apendicitis, es prudente esperar a los resultados histológicos postoperatorios y actuar en consecuencia.

Seguimiento. Los pacientes considerados curados por apendicectomía no precisan seguimiento y sólo se ha sugerido una determinación de cromogranina A a los 6-12 meses postoperatorios. En todos los demás pacientes, deben seguirse a los 6 y 12 meses y luego anualmente de por vida (31).

Colon

Los TNE del colon son raros, sus síntomas inespecíficos y la mayoría se localizan en el colon derecho. Debido al mayor diámetro de la luz, las lesiones en ciego son con frecuencia bastante grandes (> 5 cm) o metastásicas al diagnóstico con un estadio más avanzado que los del intestino delgado o el apéndice (3,4,35). En pacientes seleccionados con tumores menores de 1 cm, la opción terapéutica es la resección endoscópica. Sin embargo, ya que la mayoría de los tumores son mayores de 2 cm e invaden la muscularis propria, deben tratarse de forma similar al adenocarcinoma de colon requiriendo resección (hemicolectomía derecha o izquierda, o ampliadas a la izquierda o derecha en caso de localización en flexura esplénica o hepática, respectivamente e incluso colectomía subtotal en casos de tumor localizado en colon transversal) con linfadenectomía locorregional oncológica (36). En muchas ocasiones las lesiones son obstructivas, por lo que es aconsejable la cirugía aun cuando esta sólo sea paliativa. Los pacientes con enfermedad local tienen una supervivencia a 5 años del 70%, mientras que

la extensión regional y distante la disminuye a 44 y 20%, respectivamente (6).

RECTO

Los TNE del recto constituyen el 13% de los TNE del tracto gastrointestinal y son la tercera localización en frecuencia después del íleon y el apéndice (10,35,36). Aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores rectales presentan rectorragia, dolor o estreñimiento, mientras que la otra mitad son asintomáticos y se diagnostican de forma incidental en una rectoscopia. Normalmente son pequeñas lesiones polipoides localizadas entre 4 y 20 cm por encima de la línea dentada en la pared anterior o lateral del recto. Debido a que suelen contener glucagón en vez de serotonina, raramente causan síndrome carcinoide.

El 75-85% de los carcinoides rectales están localizados al diagnóstico, sólo el 2-8% presentan metástasis distantes y un 2% metástasis ganglionares (10). Su pronóstico es excelente, con supervivencia global a 5 años del 75-88%. En enfermedad localizada, la supervivencia es del 84-90%, pero disminuye a 36-48% en enfermedad regional y a 20-32% con enfermedad distante. Los factores asociados con una conducta agresiva son el tamaño del tumor > 2 cm, histología de alto grado, pobremente diferenciado, con atipia y un alto índice mitótico, invasión de la muscularis propria e invasión linfática, vascular o neural (37,38).

El tamaño de la lesión junto con la invasión de la muscularis propria va a guiar el tratamiento quirúrgico. La ecografía endoscópica es una prueba fundamental para determinar la invasión del tumor. El riesgo de metástasis en lesiones < 1 cm de diámetro es menor del 3%, por lo que la polipectomía endoscópica es el tratamiento recomendado (35). No obstante, si se demuestra invasión local es necesario ampliar los márgenes de resección (38). La resección transanal ofrece la posibilidad de extirpar lesiones mayores con una resección de espesor completo (39). La evolución de una lesión entre 1 y 2 cm no está clara. El riesgo metastático es entre 10 y 15% (35) por lo que tumores sin atipia, con baja tasa mitótica y sin invasión de la lamina propria pueden ser extirpados con resección local. Algunos estudios no han demostrado beneficio con una cirugía agresiva (40). Las lesiones > 2 cm tienen un riesgo metastático significativamente mayor (40), entre 60 y 80%, con frecuente invasión de la muscularis propria. En la práctica, el tratamiento en este grupo es una resección anterior baja o una amputación abdominoperineal con excisión mesorectal total. No obstante, diversos estudios retrospectivos han observado que la realización de una resección mayor no proporciona ventajas en cuanto a supervivencia si se compara con la resección local (36), por lo que los pacientes de alto riesgo pueden tratarse con procedimientos más limitados. En pacientes con metástasis distantes y síntomas locales no tratables debería plantearse una colostomía de derivación o una resección tumoral paliativa, para proporcionar alivio sintomático, aunque no se ha demostrado que este proceder prolongue la supervivencia (35,41).

Seguimiento. Tras cirugía o resección endoscópica de tumores < 1 cm y sin afectación ganglionar no es necesario seguimiento; en tumores de 1-2 cm, se debe hacer seguimiento si existen factores adversos (angioinvasión, invasión de la muscularis, histología atípica); en todos los tumores > 2 cm deben ser seguidos cada 4-6 meses el primer año, y luego anualmente. Normalmente el seguimiento es hasta 10 años, aunque ocasionalmente puede ocurrir enfermedad metastásica después de este periodo (35).

En la tabla II se muestran las recomendaciones quirúrgicas para los TNE intestinales según su localización y tamaño.

COLECISTECTOMÍA PROFILÁCTICA

En pacientes con tumores de intestino delgado y colon, donde existe posibilidad de tratamiento con octreótido, debe realizarse colecistectomía profiláctica en la misma intervención puesto que el tratamiento con análogos de la somatostatina aumenta el riesgo de aparición de litiasis (27,35).

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Alrededor del 75% de los pacientes con TNE presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el lugar más frecuente de metástasis

(3,42-45). Hasta el 90% de las metástasis hepáticas son multifocales y bilaterales y su presencia y extensión son el predictor más importante de supervivencia (3,7,42-45). A continuación se exponen las diversas opciones terapéuticas en las metástasis hepáticas de los TNE (Tabla III).

CIRUGÍA

En el momento actual, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con metástasis hepáticas de TNE (7,42,45). La resección completa (R0/R1) se asocia con tasas de supervivencia de 60-80% a los 5 años comparado con sólo 30% en pacientes con metástasis hepáticas no reseçadas (7,43-45), baja mortalidad (menor del 5%) y una morbilidad aceptable próxima al 30% (42). No obstante, la probabilidad de recurrencia a 5 años es del 50-60% y más del 94% a los 10 años, lo que sugiere que, al final, todos los pacientes tratados por metástasis hepáticas probablemente tendrán recurrencia de su enfermedad (45,46). En cuanto a los síntomas funcionales, la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas es capaz de controlar completa o parcialmente los síntomas relacionados con la producción de hormonas en más del 90% de los pacientes (43-45).

Los criterios mínimos requeridos para resección hepática con "intención curativa" son: a) enfermedad hepática reseccable de tumor bien diferenciado con aceptable morbilidad y mortalidad menor del 5%; b) enfer-

TABLA II
RECOMENDACIONES QUIRÚRGICAS EN LOS TNE INTESTINALES

| Tamaño | Metástasis ganglionares | Tratamiento |
|-----------------------|-------------------------|--|
| <i>Duodeno</i> | | |
| < 1 cm | 13% | Resección endoscópica |
| 1-2 cm | 40% | Resección quirúrgica transduodenal |
| > 2 cm | 90% | Duodenopancreatectomía/resec. segmentaria |
| <i>Yeyuno e íleon</i> | | |
| < 1 cm | 40% | Resección segmentaria con linfadenectomía |
| 1-2 cm | 60% | Resección segmentaria con linfadenectomía |
| > 2 cm | 85% | Resección segmentaria con linfadenectomía |
| <i>Apéndice</i> | | |
| < 1 cm | < 0,1% | Apendicectomía simple |
| 1-2 cm | < 2% | Apendicectomía o hemicolectomía derecha* |
| > 2 cm | 50% | Hemicolectomía derecha con linfadenectomía |
| <i>Colon</i> | | |
| < 1 cm | 40% | Resección local ¿? |
| 1-2 cm | 60% | Hemicolectomía con linfadenectomía |
| > 2 cm | 85% | Hemicolectomía con linfadenectomía |
| <i>Recto</i> | | |
| < 2 cm | Raro | Resección local o fulguración |
| > 2 cm | 90% | RAB o AAP† |

* Según hallazgos operatorios e histología; † RAB: resección anterior baja; AAP: amputación abdominoperineal.

TABLA III

INDICACIONES DE LAS DIVERSAS OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TNE

Resección quirúrgica

Enfermedad metastásica limitada al hígado
 Resecabilidad > 90% del volumen tumoral hepático

Trasplante hepático

Pacientes jóvenes con tumor bien diferenciado, datos biológicos favorables, volumen tumoral limitado y sin enfermedad extrahepática

Quimioembolización/embolización arterial

Previo a resección si existe gran masa tumoral
 Paliación en enfermedad irresecable

Ablación por radiofrecuencia

Ablación intraoperatoria junto a resección quirúrgica
 Tratamiento de MH en pacientes no candidatos a cirugía
 Alivio de los síntomas relacionados con el tumor
 Tratamiento de la enfermedad recurrente tras cirugía o ablación previa

Terapia sistémica con análogos de la somatostatina, interferón

Reducir síntomas y progresión de la enfermedad en enfermedad irresecable o extrahepática

Quimioterapia sistémica

Reducir proliferación tumoral

medad limitada al hígado (ausencia de metástasis extra-abdominales demostrada por estudios de imagen preoperatorios que sugieran resecabilidad de los tumores primarios y regionales); c) ausencia de carcinomatosis peritoneal difusa; y d) ausencia de insuficiencia cardíaca derecha (7,42-46). Si es necesaria la cirugía cardíaca, debe realizarse 3 meses antes de la cirugía hepática debido a la necesidad de terapia anticoagulante tras cirugía valvular (47).

Dependiendo de la localización de las metástasis, se puede realizar lobectomías o resecciones segmentarias, combinadas con resecciones en cuña o enucleación de lesiones adicionales de menor tamaño (7,45). A diferencia de otros tumores malignos, las metástasis hepáticas de los TNE son típicamente circunscritas y no suelen causar invasión o atrapamiento de las estructuras adyacentes, sino un simple efecto masa en el parénquima hepático, de ahí la posibilidad de extirparlas con márgenes óptimos. Normalmente son suficientes márgenes pequeños (< 1 cm) ya que se ha demostrado que las recurrencias en los márgenes de resección son infrecuentes. Con vistas a la cirugía, es imprescindible valorar la cantidad y calidad del remanente hepático postoperatorio (presencia y extensión de esteatosis) para estimar la cantidad de hígado que puede extirparse sin comprometer la función hepática (48). En un intento de aumentar la resecabilidad de las lesiones en aquellos casos en los que exista una gran masa tumoral y donde la resección no es técnicamente posible, se puede emplear embolización arterial hepática antes de la intervención para producir isquemia en las lesiones, reducir

la masa tumoral y facilitar la resección completa, siempre y cuando el remanente hepático que dejemos sea suficiente (42,45).

El momento de la cirugía dependerá de si las metástasis son sincrónicas o metacrónicas. En la enfermedad sincrónica, la cirugía hepática puede realizarse concomitantemente con la cirugía del tumor primario (42,44), sobre todo si la afectación es unilobar, o en sesiones separadas en caso de resección compleja, resecando en primer lugar el tumor primario y las metástasis del lóbulo izquierdo, y 8-9 meses después las restantes metástasis (49). En metástasis metacrónicas puede realizarse en un solo tiempo en enfermedad unilobar de bajo riesgo. En metástasis bilobares o complejas, puede adoptarse un abordaje secuencial en dos tiempos con embolización portal preoperatoria, tratamientos percutáneos o quimioembolización arterial.

La cirugía hepática citoreductiva (debulking) (R2) con resección incompleta del tumor puede emplearse con fines paliativos para reducir los síntomas clínicos o aumentar la respuesta a la terapia no quirúrgica adicional. Para una paliación efectiva, al menos el 90% del tejido afecto debe ser extirpado (42,44,45). Diversos estudios han demostrado que la supervivencia de los pacientes con TNE tratados con intención paliativa (resección > 90% del volumen tumoral) no es diferente de los tratados con intención curativa (resección de toda la enfermedad tumoral visible) (45), por lo que siempre que no existan contraindicaciones médicas, debe considerarse la resección de las metástasis hepáticas tanto en tumores funcionantes como no funcionantes para retrasar la progresión tumoral.

*TÉCNICAS ABLATIVAS LOCALES**Radiofrecuencia*

La ablación por RF es una técnica de tratamiento térmico localizado designado a producir destrucción tumoral a temperaturas que exceden los 50 °C. Puede realizarse de forma percutánea o laparoscópica (50-52) o simultáneamente con cirugía abierta en combinación con resección. La principal limitación de la RF es el tamaño y número de tumores. En general, el mayor éxito se consigue en el tratamiento de pequeñas metástasis (menores de 3-4 cm de diámetro) y no más de 6-8 lesiones. Otras limitaciones son la proximidad de la lesión a estructuras biliares principales o en la superficie del hígado próximo al estómago, colon o diafragma. Si la metástasis está localizada próxima a los grandes vasos puede existir un efecto de refrigeración que condiciona la alta tasa de recurrencia observada en estos casos. Cuando se emplea de forma adyuvante a la cirugía, su principal utilidad radica en las metástasis profundas dentro del parénquima hepático, en localizaciones no subsidiarias de resección o múltiples metástasis hepáticas de pequeño tamaño con lo que se ofrece la oportunidad de conseguir la resección completa con relativamente poca afectación al parénquima adyacente. Con RF se consigue alivio completo o significativo de los síntomas en el 80% de los pacientes, con disminución

parcial o significativa de marcadores tumorales en 65% y supervivencia mediana de 1,6 años (51). Otros métodos de ablación local son la crioterapia, enolización o terapia con láser (52), aunque su uso se ha abandonado a favor de la RF.

Embolización/quimioembolización

La embolización arterial hepática selectiva (TAE) o la quimioembolización (TACE) con doxorubicina o estreptozotocina pueden emplearse en el tratamiento de metástasis hepáticas no susceptibles de cirugía (53). La embolización selectiva de las arterias periféricas induce isquemia temporal pero completa y puede repetirse. La mortalidad es baja en manos experimentadas pero puede tener complicaciones como náuseas, vómitos, dolor abdominal y elevación de las transaminasas y el síndrome postembolización o complicaciones mayores como necrosis de la vesícula, síndrome hepatorenal, absceso hepático y pancreatitis. Está contraindicado en caso de trombosis portal completa e insuficiencia hepática. Se consiguen respuestas completas o parciales de los síntomas, marcadores tumorales y pruebas de imagen en 73-100, 57-91 y 33-35% de los pacientes, respectivamente (42,53).

Trasplante hepático

Debido al lento crecimiento de los TNE y a su tendencia a metastatizar sólo en el hígado, los TNE son una de las pocas indicaciones de trasplante hepático en enfermedad metastásica. Para obtener buenos resultados, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados de forma individualizada teniendo en cuenta el curso de la enfermedad, la severidad de los síntomas y la contribución relativa de la masa tumoral y liberación de hormonas a los síntomas del paciente. No existe un claro consenso sobre las indicaciones del trasplante hepático en estos pacientes ni tampoco criterios bien definidos de selección de candidatos ya que se basan en estudios

retrospectivos de un número reducido de series con bajo nivel de evidencia (42).

Las indicaciones recomendadas de trasplante hepático son pacientes con MH irsecables difusas o que padecen alteraciones hormonales que comprometen la vida refractarios a tratamiento médico o intervencionista (42,46,54-56). La ausencia de enfermedad extrahepática, incluida la ausencia de enfermedad ganglionar fuera de los límites quirúrgicos del trasplante hepático, es condición obligada para poder realizarlo. Deben excluirse pacientes sometidos a un procedimiento de Whipple o tienen carcinomas agresivos (46). Dentro de estos criterios, los pacientes menores de 50 años con tumores bien diferenciados y factores pronósticos favorables (Ki-67 < 5% y E-cadherina) junto a una afectación tumoral hepática menor del 40% son los que probablemente se benefician del trasplante hepático. Se ha demostrado que la supervivencia para enfermos con Ki67 bajo y tinción regular para la E-cadherina alcanza el 100% a los 8 años frente a una supervivencia del 0%, si la expresión del Ki67 es alta o la expresión de E-cadherina aberrante (54).

La supervivencia global a 5 años en las distintas series con mayor número de casos es del 36 a 90% con alivio sintomático de 90 a 100% de los pacientes (42,54-56). No obstante, sólo un pequeño número de pacientes estará libre de enfermedad a los 5 años debido a la alta tasa de recurrencia, con tasas de supervivencia libre de enfermedad sólo del 17-24%. Se ha sugerido que su causa es la aceleración de la proliferación celular neoplásica inducida por la inmunosupresión o la presencia de enfermedad neoplásica extrahepática no detectada en el momento del trasplante hepático.

El algoritmo terapéutico de pacientes con metástasis hepáticas de TNE sin enfermedad extrahepática se muestra en la figura 2.

CORRESPONDENCIA:
Elena Martín Pérez
C/ Cartagena, 52, 2ºB
28028 Madrid
e-mail: elemartin2003@yahoo.es

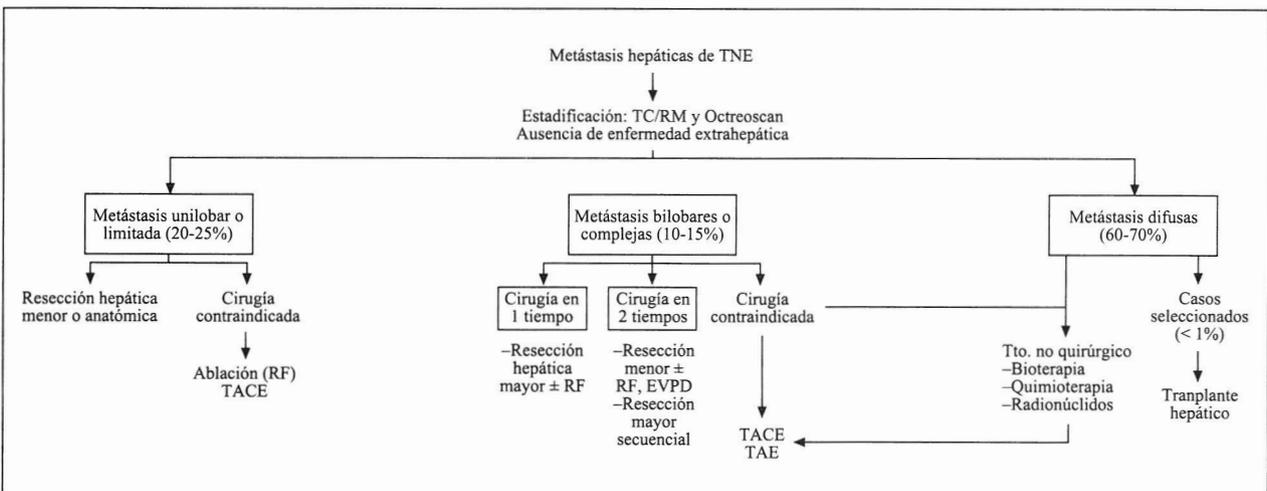


Fig. 2. Algoritmo terapéutico de pacientes con metástasis hepáticas de TNE (RF: radiofrecuencia; EVPD: embolización de la vena porta derecha; TACE: quimioembolización arterial; TAE: embolización arterial).

BIBLIOGRAFIA

1. Warner RR. Endocrine tumors other than carcinoid: A review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668-84.
2. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1-18.
3. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
4. Woodside KJ, Townsend CM, Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 742-56.
5. Akerström G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: Surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 717-28.
6. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
7. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: Does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-45.
8. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2000.
9. Sutton R, Doran HE, Williams EM, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 469-81.
10. Modlin IM, Lye Kd, Kidd M. A 5-decade analysis of 13.715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
11. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, Rubin J, Schroeder DR, Maxson PM, et al. Perioperative risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001; 87: 447-52.
12. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 87-109.
13. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-Differentiated Gastric Tumors/Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-64.
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: Small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 23-32.
15. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51.
16. Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M, et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003; 35: 203-6.
17. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimeelius L. Gastric carcinoids: Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-3.
18. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffin-like cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409-18.
19. Ahlman H, Kölby L, Lundell L, Olbe L, Wängberg B, Granérus G, et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1994; 55 (Supl. 3): 77-85.
20. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-73.
21. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-Differentiated Duodenal Tumor/Carcinoma (Excluding Gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 165-72.
22. Mullen JT, Wang H, Yao JC, Lee JH, Perrier ND, Pisters PW, et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery* 2005; 138: 971-8.
23. Heymann MF, Hamy A, Triau S, Miraillet E, Toquet C, Chomarat H, et al. Endocrine tumors of the duodenum. A study of 55 cases relative to clinicopathological features and hormone content. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1367-71.
24. Soga J. Endocrinocarcinomas (carcinoids and their variants) of the duodenum. An evaluation of 927 cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 349-63.
25. Clements WM, Martin SP, Stemmerman G, Lowy AM, et al. Ampullary carcinoid tumors: Rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 773-6.
26. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
27. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8-19.
28. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Löreluis LE, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990; 14: 377-84.
29. Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1502-22.
30. Stinnera B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 729-38.
31. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 20-30.
32. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: Treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699-701.
33. Dall'igna P, Ferrari A, Luzzatto C, Bisogno G, Casanova M, Alaggio R, et al. Carcinoid tumor of the appendix in childhood: The experience of two Italian institutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 216-9.
34. Bamboat ZM, Berger DL. Is right hemicolectomy for 2.0-cm appendiceal carcinoids justified? *Arch Surg* 2006; 141: 349-52.
35. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 31-9.
36. Vogelsang SH. Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 739-51.
37. Onogawa S, Tanaka S, Oka S, Morihara M, Kitadai Y, Sumii M, et al. Clinical significance of angiogenesis in rectal carcinoid tumors. *Oncol Rep* 2002; 9: 489-94.
38. Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Management of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 641-2.
39. Maeda K, Maruta M, Utsumi T, Sato H, Masumori K, Matsumoto M. Minimally invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (suppl 1): 222s-6s.
40. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum: effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis-free survival. *Cancer* 1997; 79: 1294-8.
41. Schindl M, Niederle B, Häfner M, Teleky B, Längle F, Kaserer K, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998; 22: 628-33.
42. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47-62.
43. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776-85.
44. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231-42.
45. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: A plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29-37.

46. Plöckinger U, Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 553-76.
47. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Ayers GD, Jean ME, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: Survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 2001; 130: 1078-85.
48. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 686-91.
49. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037-49.
50. Atwell TD, Charboneau JW, Que FG, Rubin J, Lewis BD, Nagorney DM, et al. Treatment of neuroendocrine cancer metastatic to the liver: The role of ablative techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 409-21.
51. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26: 985-90.
52. Siperstein A, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001; 25: 693-6.
53. O'Toole D, Ruzniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 585-94.
54. Pascher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 637-48.
55. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di Bartolomeo M, et al. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 2001; 33: 1537-9.
56. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transplant* 2007; 13: 327-33.

Papel del interferón y de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

A. MANZANO, J. SASTRE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos proceden de una célula precursora común, constituyendo un conjunto heterogéneo de neoplasias de diferentes pronósticos. La localización del tumor primario así como el grado de diferenciación constituyen los principales factores pronósticos. El único tratamiento curativo es la cirugía y cuando esta no es posible, el tratamiento tiene como principales objetivos el control de la hipersecreción hormonal y mejorar la supervivencia. Aún no está claro cuáles son las mejores opciones de tratamiento para cada situación clínica concreta. Solamente el desarrollo de amplios ensayos clínicos controlados con población homogénea nos podrá ayudar a definir el papel del interferón y de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Interferón. Quimioterapia.

ABSTRACT

NETs have been postulated to originate from a common precursor cell population. They constitute several heterogeneous groups with different prognostic. The location of the primary tumor as well as the grade of differentiation are the main prognostic factors. The only curative treatment is surgery. When surgery is not indicated, different treatment options are available to control the symptoms related to tumor hormone release, and to improve survival. It is still unclear which is the best treatment option and the best time-schedule sequence of them. Only large randomized trials with homogeneous population may help us to define the role of interferon and chemotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors.

KEY WORDS: *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Interferon. Chemotherapy.*

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que derivan de las células neuroendocrinas, ampliamente distribuidas en el organismo, siendo el aparato digestivo la localización más frecuente, seguida de la pulmonar. Durante años se han clasificado siguiendo diferentes criterios: localización, secreción hormonal, tipo celular, etc.; acuñándose el término "tumores carcinoides" por primera vez en 1907 por Oberndorfer. Actualmente cobra importancia la clasificación anatomopatológica de la OMS basada en el grado de diferenciación existiendo tumores endocrinos bien diferenciados o carcinoides, carcinomas endocrinos bien diferenciados y carcinomas endocrinos pobremente diferenciados. El pronóstico de los TNE gastroenteropan-

creáticos también depende de la localización primaria de tumor, estableciéndose tres grupos: pancreáticos y duodenales, de intestino delgado y de colon y recto (1).

El único tratamiento curativo es la cirugía. La dificultad en el desarrollo de ensayos clínicos de calidad impide que se establezcan protocolos estandarizados para el tratamiento de la enfermedad metastásica irreseccable. Durante años los estudios que se realizaron para establecer las líneas de tratamiento presentaban grupos muy heterogéneos en cuanto a pronóstico, incluyendo tumores de diferente grado de diferenciación y distintas localizaciones. El número de pacientes incluidos en los ensayos es bajo. La incidencia en España es desconocida, pero se infiere de diferentes registros y bases de datos internacionales que es inferior a 5-6/100.000 habitantes/año, lo que dificulta el desarrollo de grandes ensayos

clínicos (2). Los criterios de evaluación de respuesta no siempre siguen criterios RECIST o de la OMS, por lo que existe poca evidencia científica que permita definir claramente las líneas de tratamiento de los TNE.

BIOTERAPIA: INTERFERÓN ALFA

El interferón- α (IFN) es un agente con efecto antitumoral conocido, que comenzó a utilizarse en el tratamiento de los TNE en la década de los 80. Actúa a diferentes niveles: sobre receptores específicos de la membrana celular, produciendo en última instancia un bloqueo del ciclo celular en fase G1/S; tiene una acción inhibitoria sobre hormonas y factores de crecimiento; estimula el sistema inmune y también tiene un efecto antiangiogénico (3).

Entre 1989 y 1993 se desarrollaron diferentes ensayos fase II con un número variable de pacientes incluidos (sólo uno de ellos contaba con más de 100 pacientes) con TNE de diferentes localizaciones y grado de diferenciación. La dosis utilizada de IFN era muy variable (desde 24 MUI/m² a 2 MUI/m²), evaluándose respuestas bioquímicas (mediante medición de niveles séricos de cromogranina A y urinarios de ácido 5-hidroindolacético) y respuestas radiológicas (Tabla I) (3,4).

TABLA I

ESTUDIOS FASE II IFN-ALPHA EN CARCINOIDES Y TUMORES PANCREÁTICOS BIEN DIFERENCIADOS ENTRE 1989 Y 1993

| Estudio | N | Dosis IFN* | Respuestas BQ | Respuestas P. |
|------------------|-----|------------------------|---------------|---------------|
| Moertel y cols. | 27 | 24 MUI/m ² | 39% | 20% |
| Hanssen y cols. | 19 | 5 MUI/m ² | 40% | 10% |
| Bartsch y cols. | 18 | 2 MUI/m ² | 44% | 0% |
| Janson y cols.** | 22 | 2-3 MUI/m ² | 25% | 0% |
| Bajetta y cols. | 34 | 2-5 MUI/m ² | 57% | 12% |
| Öberg y cols. | 111 | 5 MUI/m ² | 42% | 15% |
| Eriksson y cols. | 57 | 5-6 MUI/m ² | 51% | 12% |

*IFNalpha2a y 2b administrados 3-8 veces por semana; **En asociación con quimioterapia (estreptozocina + adriamicina).

Los efectos secundarios más frecuentes observados fueron náuseas y vómitos, astenia, cuadro pseudogripal, leucopenia y elevación de transaminasas (Tabla II), siendo más frecuentes y de mayor intensidad en aquellos pacientes en los que se emplearon dosis más altas, con peor tolerancia y mayores tasas de abandono del tratamiento. No se observó una clara relación dosis-respuesta, por lo que las dosis más usadas actualmente son de 3-5 MUI/m² tres veces por semana, aunque deben individualizarse en función del sexo, edad, peso y tolerancia (5).

El siguiente paso, por tanto, fue estudiar la asociación de IFN-alpha con análogos de la somatostatina. Se hicieron varios estudios no randomizados fase II de los

TABLA II

EFFECTOS ADVERSOS DEL INF-ALPHA

| Efecto secundario | % |
|--------------------------------|----------|
| Síndrome pseudogripal | 89 |
| Pérdida de peso | 59 |
| Astenia | 51 |
| Toxicidad hematológica | |
| Anemia | 31 |
| Leucopenia | 7 |
| Trombopenia | 18 |
| Hepatotoxicidad | 31 |
| Alteración del perfil lipídico | 20 |
| Formación de autoanticuerpos | 1-38 (*) |
| Procesos autoinmunes | 15-20 |

*38% asociado a IFN alpha2a.

que parecía inferirse beneficio en los pacientes que habían progresado a la monoterapia con los análogos. Los estudios fase III, sin embargo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global ni tasa de respuestas en comparación con cada una de las terapias aisladas, y sí una mayor frecuencia de efectos secundarios de mayor intensidad (3). El estudio de Kölby y cols. (6) incluía a 68 pacientes con TNE de intestino delgado que habían sido sometidos a cirugía y/o embolización, y que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir octreótide u octreótide más IFN, no encontrando diferencias en cuanto a supervivencia global pero sí una tendencia no significativa a los 5 años (36,6 vs. 56,8 % de supervivencia a los 5 años con una p de 0,132). En 2003 Faiss y cols. (7) distribuyó aleatoriamente a 80 pacientes con TNE bien diferenciados de diferentes localizaciones a recibir lanreótide, interferón o tratamiento combinado, sin encontrar tampoco diferencias en cuanto a respuestas, con una mayor tasa de efectos secundarios.

Es preciso destacar que estos ensayos carecen de potencia estadística para poner de relieve diferencias moderadas pero que pudieran ser clínicamente relevantes, debido al escaso número de la muestra. Así, en el estudio de Kölby existe una diferencia en supervivencia a 5 años del 20% a favor de la terapia combinada, y en el estudio de Arnold, la mediana de supervivencia es de 16 meses superior con la combinación. Estudios más amplios con poblaciones homogéneas en cuanto a características pronósticas permitirían esclarecer si la terapia combinada ofrece alguna ventaja.

Por el momento, no se recomienda el uso combinado de análogos de SS e IFN salvo en aquellos casos en los que existe progresión clínica al tratamiento con los análogos.

El desarrollo del IFN-pegilado en el tratamiento de la hepatitis C, con una mayor comodidad en la administración (1 vez por semana frente a 3 a cinco 5 por semana)

TABLA III
ESTUDIOS FASE II Y III DE COMBINACIÓN IFN + ANÁLOGO SS EN TNE

| <i>Estudios fase II</i> | | | | | |
|-------------------------------|----------|------------------|---------------|------------------------|------------------|
| <i>Estudio</i> | <i>N</i> | <i>Dosis*</i> | | <i>Resp BQ</i> | <i>Resp T</i> |
| | | <i>IFN</i> | <i>AnalSS</i> | | |
| <i>Janson y cols. (8)</i> | 24 | 9 | 300 | 77% | 0% |
| <i>Frank y cols. (9)</i> | 21 | 15 | 600 | 69% | 5% |
| <i>Fjallskog y cols. (10)</i> | 16 | 9 | 450 | 63% | 18% |
| <i>Estudios fase III</i> | | | | | |
| <i>Estudio</i> | <i>N</i> | <i>Ramas</i> | | <i>Resultados</i> | <i>p</i> |
| <i>Kölby y cols. (6)</i> | 68 | | | <i>SV a 5 años</i> | <i>p = 0,132</i> |
| | | <i>IFN</i> | | 36,6% | |
| | | <i>OCT + IFN</i> | | 56,8% | |
| <i>Faiss y cols. (7)</i> | 80 | | | <i>RP + EE</i> | - |
| | | <i>IFN</i> | | 29,6% | |
| | | <i>LAN</i> | | 32% | |
| | | <i>LAN + IFN</i> | | 25% | |
| <i>Arnold y cols. (11)</i> | 109 | | | <i>Mediana superv.</i> | <i>p = 0,55</i> |
| | | <i>IFN</i> | | 35 meses | |
| | | <i>OCT + IFN</i> | | 51 meses | |

*Dosis de IFN en MUI/semana. Dosis de octreótide en microgramos al día.

y con una aparente mejoría en el perfil de efectos secundarios, animaron su uso en el tratamiento de los TNE. Pavel y cols. (12) en 2006 desarrollaron un fase II con 17 pacientes (muy heterogéneos que incluían tumores de diferente grado de diferenciación y localización, no todos sometidos a cirugía y no todos funcionantes) en los que tras el tratamiento con octreótide administraron a la progresión IFN-pegilado a dosis de 50-100 microgramos/semana sc (6 de los pacientes habían recibido previamente IFN- α). Se observó una menor tasa de efectos secundarios con el nuevo tratamiento con similares tasas de respuesta. Sin embargo, son necesarios estudios fase III con un mayor número de pacientes y mejor selección de los mismos para poder establecer la utilidad real de IFN-pegilado y sus dosis.

Estudios de la combinación de IFN con quimioterapia (estreptozocina + doxorrubicina y con 5-fluorouracilo) no han demostrado ningún beneficio adicional a la monoterapia con IFN y se asocian a peor tolerancia al tratamiento (3).

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

No está establecido cuándo iniciar tratamiento sistémico quimioterápico en la enfermedad diseminada no resecable, pero, como norma general, debería plantearse de inicio en los tumores pobremente diferenciados que, por su agresividad, suponen un riesgo vital a corto plazo, y en los bien diferenciados cuando no es posible o

han fallado otras opciones de tratamiento quirúrgico o médico (terapias biológicas), así como al diagnóstico de los TNE bien diferenciados con enfermedad metastásica voluminosa.

El pronóstico varía considerablemente en función del grado de diferenciación, con muy pobres supervivencias para los indiferenciados y crecimientos más lentos y curso más indolente para los bien diferenciados, condicionando diferentes respuestas a la quimioterapia. La localización del tumor primario también se considera una de los principales factores pronósticos, con mejores tasas de respuesta para los tumores pancreáticos.

TNE BIEN DIFERENCIADOS

Constituyen un subgrupo de tumores de comportamiento indolente y lento crecimiento. Los primeros ensayos clínicos realizados evaluaban eficacia en función de criterios clínicos y respuestas bioquímicas, sin utilizar criterios radiológicos estándar de respuesta, por lo que los resultados deben tomarse con cautela. En un inicio se estudiaron diversos agentes en monoterapia (doxorrubicina, estreptozocina, 5-fluorouracilo, cisplatino...) con actividad mínima y tasas de respuesta entorno a un 10-15 % en los diversos estudios (Tabla IV).

A pesar de las pobres respuestas, se empezó a estudiar el papel de la quimioterapia combinada. De todos los esquemas estudiados, la mayor actividad se produce en los ensayos que incluyen estreptozocina (STZ) y 5-

TABLA IV

RESULTADOS DE LA MONOTERAPIA EN LOS TNE

| Fármaco | % respuestas objetivas |
|-----------------|------------------------|
| Estreptozocina | 14-17 |
| Clorozotocina | 15 |
| 5-fluorouracilo | 18-26 |
| Doxorrubicina | 21 |
| Dacarbacina | 14-17 |
| Docetaxel | 13 |
| Cisplatino | 7 |
| Mitoxantrone | 9 |
| Paclitaxel | 8 |

fluorouracilo (5FU) o doxorrubicina (DOX). Los diferentes estudios fase II y III en tumores bien diferenciados de páncreas y duodeno ofrecen mejores resultados para la rama de la poliquimioterapia en comparación con el brazo de monoterapia (STZ o doxorrubicina), aunque a expensas de una mayor tasa de efectos secundarios (Tabla V) (1). En 1992 Moertel y cols. llevaron a cabo un ensayo fase III comparando las ramas de STZ + DOX vs. STZ + 5FU observando una diferencia estadísticamente significativa en tasa de respuestas del 69% para la rama de la doxorrubicina y streptozocina, vs. 45% para la otra rama. Estos resultados no han sido mejorados hasta la fecha (13).

En los TNE bien diferenciados de intestino medio y distal, los esquemas estudiados son similares a los empleados en los tumores pancreáticos pero con peores tasas de respuestas (Tabla VI).

Con los datos disponibles en la actualidad, el tratamiento de quimioterapia de primera línea en los TNE bien diferenciados se debe basar en esquemas de STZ más ADR o 5FU, individualizando la elección en cada paciente en función del perfil de efectos secundarios, performance status y posibilidad de inclusión dentro de ensayos clínicos. Ningún ensayo clínico con otras combinaciones de quimioterapia ha conseguido mejorar estos resultados, aunque se han realizado algunos ensayos fase

TABLA V

POLIQUIMIOTERAPIA EN TNE DE PÁNCREAS Y DUODENO BIEN DIFERENCIADOS

| Estudio | Fase | Quimioterapia* | N | Resp % | Mediana resp |
|----------|------|---------------------|----|-----------|--------------|
| Moertel | III | STZ/STZ + 5FU | 84 | 36 vs. 63 | 17 y 17 |
| Moertel | III | DOX + STZ/5FU + STZ | 69 | 69 vs. 45 | 18 y 14 |
| Eriksson | II | DOX + STZ | 25 | 36 | 22 |
| Bukowski | II | CLZ + 5FU | 44 | 36 | 11 |
| Cheng | II | DOX + STZ | 16 | 6 | 18 |
| Bajetta | II | 5FU + EPI + DTIC | 15 | 27 | 10 |

*STZ: estreptozocina; DOX: doxorrubicina; 5FU: 5-fluorouracilo; CLZ: clorozotocina; EPI: epirubicina; DTIC: dacarbazina.

TABLA VI

POLIQUIMIOTERAPIA EN TNE BIEN DIFERENCIADOS DE INTestino MEDIO. EC FASE III

| Estudio | Quimioterapia* | N | Resp % |
|----------|-----------------|----|--------|
| Moertel | 5FU + ciclofosf | 47 | 26 |
| | 5FU + STZ | 42 | 33 |
| Engstrom | 5FU + STZ | 80 | 22 |
| | DOX | 81 | 21 |
| Moertel | MTX + ciclofosf | 16 | 0 |
| | STZ + ciclofosf | 14 | 0 |

II con fármacos como la talidomida y temozolamida, así como con nuevas moléculas antiVEGF e inhibidores de la mTOR con resultados prometedores pero que requerirán nuevos estudios fase III de calidad para establecer su papel en el tratamiento de los TNE (14,15).

TNE POBREMENTE DIFERENCIADOS

Presentan una agresividad similar al carcinoma microcítico de pulmón con una mediana de supervivencia de 7 meses sin tratamiento, por lo que el inicio de la quimioterapia debe realizarse tras el diagnóstico. Basándose en los regímenes de tratamiento de los carcinomas de células pequeñas, Moertel y cols. (16) llevaron a cabo un ensayo con cisplatino 45 mg/m²/día y etopósido 130 mg/m²/día con 45 pacientes con tumores neuroendocrinos (13 carcinoides, 14 pancreáticos bien diferenciados y 18 indiferenciados). En ninguno de los carcinoides se observó respuesta y hubo un 15% de respuestas parciales en los pancreáticos con una mediana de 4,5-6 meses a la progresión. Sin embargo, en el subgrupo de los TNE indiferenciados, el 67% presentaron respuesta: 3 respuestas completas y 9 respuestas parciales con una mediana a la progresión de 11 meses. En este subgrupo, la localización del tumor primario no parecía tener influencia sobre la respuesta a la quimioterapia. El principal problema del estudio fue la toxicidad asociada al tratamiento (náuseas, vómitos, neuropatía sensitiva, alopecia, toxicidad hematológica), requiriendo ajuste de dosis en un número importante de pacientes.

Estos resultados establecieron el régimen estándar para el tratamiento de los TNE indiferenciados con resultados que se han reproducido en otros estudios de características similares, con tasas de respuesta del 40-55% y medianas de supervivencia entorno a 15 meses (17).

CONCLUSIONES

1. Existe poca evidencia para el manejo de los casos metastáticos irsecables por la dificultad en el desarrollo de ensayos clínicos de calidad.

2. El control de los síntomas derivados de una hipersecreción hormonal se realiza con análogos de la somatostatina en primera línea, reservando para segunda el uso de IFN. El uso combinado de ambos fármacos se podría considerar en pacientes con un mal control sintomático a pesar del tratamiento con análogos.

3. Se necesitan más estudios para establecer el papel de IFN pegilado en el tratamiento de los TNE.

4. La quimioterapia sistémica es la primera opción terapéutica para TNE diseminados indiferenciados, con una elevada tasa de actividad, mientras que su actividad es moderada para TNE bien diferenciados.

5. Los tumores pancreáticos responden mejor que los TNE intestinales y carcinoides.

6. La estreptozocina y doxorubicina o 5-fluorouracilo se considera estándar para los bien diferenciados y el cisplatino y etopósido para los indiferenciados.

7. Se precisan amplios estudios fase III para definir mejor el papel de cada esquema en cada subgrupo de pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Javier Sastre
Hospital Central Universitario San Carlos
Servicio de Oncología Médica
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: jsastre.hcsc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruzsniwski. Chemotherapy for Gastro-Enteropancreatic Endocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (1): 79-84.
- Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (1): 3-7.
- Shah T and Caplin M. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19 (4): 617-36.
- Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Öberg K. Interferon- α and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol Jun* 2007; 18 (1): 13-9.
- Moertel CG, Rubin J, Kvols LK. Therapy of Metastatic Carcinoid Tumor and the Malignant Carcinoid Syndrome With Recombinant Leukocyte A Interferon. *J Clin Oncol* 1989; 7 (7): 865-8.
- Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomised clinical trial of the effect of interferon α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687-93.
- Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomised, multicenter trial on the anti-proliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors -The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (14): 2689-96.
- Tiensuu Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Öberg KE. Octreotide and interferon alfa: A new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1992; 10: 1647-50.
- Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and α -interferon: Effect on tumour growth in metastatic endocrinegastroenteropancreatic tumours. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (5): 1381-7.
- Fjällskog ML, Sundin A, Westlin JE, Öberg K, Janson ET, Eriksson B. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with a combination of α -interferon and the somatostatin analogs. *Med Oncol* 2002; 19: 35-42.
- Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon α in endocrine gastroenteropancreatic tumors: A randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761-71.
- Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and Tolerability of Pegylated IFN- α in Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26: 8-13.
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326 (8): 519-23.
- Kulke MH et al. Phase II Study of Temozolamide and Thalidomide in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 401-6.
- Durán I. Desarrollo de nuevos tratamientos. En: Diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos de origen digestivo. 371-385.
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of Neuroendocrine Carcinomas UIT combined Etoposide and Cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
- Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81 (8): 1351-5.

Tratamientos de diana molecular en tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal

A. TEULÉ, C. SANTOS, R. SALAZAR

Instituto Catalán de Oncología. Oncología Médica. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) son neoplasias poco frecuentes. Los agentes citotóxicos tradicionales han demostrado una eficacia limitada en el tratamiento de estos tumores. Investigaciones recientes han evidenciado una serie de características biológicas en esta familia de neoplasias que podrían representar nuevas dianas para los tratamientos oncológicos. Varias moléculas proangiogénicas están sobreexpresadas en los tumores neuroendocrinos (TNE), incluyendo VEGF y sus receptores, y componentes de vías de señalización relacionadas como EGFR, IGF-1R y PIK3-AKT-mTOR. Nuevos fármacos dirigidos contra estas moléculas están siendo evaluados en ensayos clínicos en fases tempranas con diferentes resultados. Los inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) y de mTOR (everolimus) pueden tener potencial. Necesitamos más estudios y nuevas estrategias para confirmar y mejorar estos resultados.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos. Tratamientos de diana molecular. Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Tumores carcinoides. Antiangiogénicos. Inhibidores de mTOR.

INTRODUCCIÓN

El sistema neuroendocrino (NE) está constituido por células que derivan de la cresta neural y por células de estirpe epitelial; ambos tipos celulares presentan la capacidad de sintetizar hormonas peptídicas y aminos biógenas (1,2). Los tumores neuroendocrinos (TNE) más frecuentes son los que derivan de células del sistema endocrino difuso (SED) y dan lugar a los tumores carcinoides (TC) cuando estos son bien diferenciados. Los TNE originados a partir del SED del tracto gastrointestinal (células de Kulchitzky) junto con los

ABSTRACT

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours are unusual neoplasms. The traditional cytotoxic agents are of limited efficacy in the treatment of these tumours. Recent investigations have brought up a number of biological features in this family of neoplasms that could represent targets for anticancer treatment. Several proangiogenic molecules are overexpressed in NETs including VEGF and its receptors, and related signalling-pathway components such as EGFR, IGF-1R and PIK3-AKT-mTOR. New drugs that target some of these molecules are under assessment in early clinical trials with different outcomes. Angiogenesis (bevacizumab, sunitinib, sorafenib) and mTOR (everolimus) inhibitors might have potential. We need more studies and new strategies to confirm and improve these results.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumours. Molecular targeted therapy. Pancreatic neuroendocrine tumours. Carcinoid tumours. Antiangiogenic therapies. mTOR inhibitors.

TNE de los islotes pancreáticos (TNP) se engloban bajo el término "tumores endocrinos gastroenteropancreáticos" (TEGEP). Los TEGEP constituyen menos del 2% de todos los tumores gastrointestinales malignos. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores que, pese a tener unos rasgos patológicos similares y un origen común, presentan diferencias en cuanto a diagnóstico y evolución clínica, así como en la cantidad y variedad de hormonas y aminos secretadas, pudiendo causar síndromes clínicos específicos como el síndrome carcinoide (3,4).

La complejidad y heterogeneidad de estos tumores implica un manejo pluridisciplinar por parte de un equi-

TABLA I
NUEVOS FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR

| | <i>Diana</i> | <i>Ensayo</i> | <i>Tasa de respuesta (criterios RECIST)</i> |
|--------------|--|---|--|
| Bevacizumab | VEGF | Monoterapia: fase II randomizado (21) Combinación con TMZ (fase II) (22) | 18% TNP: 24%; TC: 0% |
| Sunitinib | Tirosina quinasa de VEGFR 1-3, PDGFR, c-KIT, FLT-3 y RET | Fase II (26) | TNP: 15% TC: 2% |
| Sorafenib | Tirosina quinasa VEGFR 2-3, Raf, PDGFR-β, Flt-3, c-KIT y FGFR-1 | Fase II (28) | TNP: 10% TC: 10% |
| Vatalanib | Tirosina quinasa VEGFR 1-3, PDGFR, c-KIT | Fase II (29) | 0% |
| Imatinib | Tirosina quinasa de ABL, PDGFR y c-KIT | Fase II (2 estudios) | Gross y cols. (31): 0% Yao y cols. (32): TC: 3,7% |
| Talidomida | Inmunomodulador con actividad antiangiogénica | Monoterapia (Fase II) (33) Combinación con TMZ (Fase II) (34) | 0% TNP: 45%; TC: 7% |
| Endostatin | Actividad antiangiogénica y antitumoral | Fase II (35) | 0% |
| Gefitinib | Tirosina quinasa EGFR | Fase II (37) | TC: 2,5%; TNP: 6% |
| Temsirolimus | mTOR | Fase II (40) | TC: 5%; TNP: 7% |
| Everolimus | mTOR | Fase II (41) | TC: 13%; TNP: 20% |

po de especialistas, que incluye endocrinólogos, gastroenterólogos, cirujanos, anatomopatólogos, radiólogos, especialistas en medicina nuclear y oncólogos.

El arsenal terapéutico disponible es, asimismo, variado; engloba la resección quirúrgica (único tratamiento curativo) o citorreductora, tratamientos hepáticos locorreccionales como la ablación por radiofrecuencia o quimioembolización; trasplantes hepáticos en casos seleccionados, y tratamientos sistémicos como hormonoterapia, inmunoterapia, radiofármacos o quimioterapia. Estos últimos están basados en estudios con grados de evidencia científica bajos, no están exentos de toxicidades significativas, y presentan una eficacia limitada (5,6).

Los agentes citotóxicos tradicionales que inhiben la síntesis de ADN presentan una modesta eficacia, con tasas de respuesta del 10-20% en TC (7-9) y del 39-69% en TNP (10,11), lo que ha propiciado en los últimos años un incremento en el desarrollo de estudios dirigidos a evaluar nuevos fármacos en esta población (12).

Biológicamente, estos tumores presentan una extraordinaria vascularización con una elevada expresión de varias moléculas proangiogénicas, que incluyen VEGF y sus receptores (13,14). Otros receptores oncogénicos sobreexpresados son EGFR (15,16), IGFR (17) y componentes de la vía de señalización PI3K-AKT-mTOR (12,18), que están sobreexpresados, con pérdida de PTEN (19).

Distintos fármacos están siendo evaluados en la actualidad, aunque la escasa incidencia de estos tumores, su heterogeneidad y su característico curso evoluti-

vo dificultan la realización de ensayos que puedan comportar cambios en la práctica clínica diaria.

El proceso de desarrollo de nuevas drogas debe ir paralelo a los avances en biología molecular, que pasan por hallar nuevas dianas y mejorar el desarrollo de modelos animales y biomarcadores.

NUEVOS FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR (TABLA I)

FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

La implicación de la angiogénesis en la progresión tumoral ha sido ampliamente descrita en la literatura. Los TNE se caracterizan por una extraordinaria vascularización y elevados niveles de expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (13). En la actualidad están siendo evaluados fármacos contra VEGF, fármacos inhibidores del dominio tirosina quinasa de VEGFR y PDGFR y otros fármacos que interfieren en la vía de VEGF.

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra VEGF-A, se utiliza ya en la práctica clínica diaria en combinación con quimioterapia en distintas neoplasias como el cáncer colorrectal (20). Yao y cols. demostraron en un estudio fase II randomizado en pacientes con tumores

carcinoides metastásicos o inoperables en dosis estables de octreótido, que bevacizumab en monoterapia a dosis de 15 mg/kg trisemanal tenía mejores resultados que interferón α -2b pegilado, en términos de supervivencia libre de progresión y de disminución de la perfusión sanguínea medida por TAC, con una tasa de respuestas objetivas del 18% (21). Esto ha comportado el diseño de un estudio fase III para confirmar dichos resultados (SWOG S0518).

La experiencia en otros tumores ha demostrado que añadir quimioterapia a bevacizumab puede producir un efecto sinérgico y mejorar los resultados con respecto a su uso en monoterapia. La combinación de bevacizumab con temozolomida en un estudio pequeño fase II presenta unos resultados prometedores en TNP, con una tasa de respuestas objetivas por RECIST del 24%, aunque su eficacia en TC fue nula (tasa de respuestas del 0%) (22). Actualmente bevacizumab está siendo evaluado en combinación con FOLFOX-6 en TC refractarios y TNP en un estudio fase II. Los resultados preliminares presentados este año en el Simposium de Cáncer Gastrointestinal muestran 3 respuestas objetivas en 5 pacientes con TNP evaluados (1 no confirmada) y sólo 1 de 5 (no confirmada) en TC. La media de ciclos administrada es de 11 (rango 1-23), con una toxicidad no despreciable grado 3-4, en la que destaca fatiga (33%), HTA (35%), neuropatía sensitiva periférica (16,7%) y perforación gastrointestinal (8,33%) (23). Actualmente también está en curso otro estudio fase II de bevacizumab en combinación con XELOX, por el momento todavía en fase de reclutamiento (24).

Está prevista la realización de otros estudios en combinación con estreptozocina, uno de los quimioterápicos que ha demostrado mayor actividad en TNP.

PEQUEÑA MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE TIROSINA QUINASA

Sunitinib (Sutent®)

Sunitinib es una pequeña molécula inhibidora del dominio tirosina quinasa de VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT-3 y RET (25), aprobada en primera línea en carcinoma renal metastásico. Se administra por vía oral. En TNE se ha publicado un estudio fase II (26), en el que sunitinib presenta una tasa de respuestas del 15 y 2% en TNP y TC, respectivamente, con una elevada tasa de estabilizaciones (75% en TNP y 93% en TC). Estos resultados deben ser evaluados con cautela, puesto que no se exigía como criterio de inclusión la evidencia de enfermedad progresiva previa al inicio del tratamiento, hecho de gran importancia, dado que una importante proporción de TNE presenta un curso lentamente progresivo. El perfil de toxicidad fue aceptable, destacando un 8% de HTA grado 3. Este estudio ha sido completado con un análisis farmacodinámico, en el que se concluía que VEGFR-3 podía ser un biomarcador de la actividad biológica de sunitinib en TNE, e IL-8 un potencial predictor de respuesta (28). Actualmente está en curso un estudio fase III en TC y TNP de sunitinib vs. placebo.

Sorafenib (Nexavar®)

Sorafenib es una pequeña molécula inhibidora de tirosina quinasa, de biodisponibilidad oral, que posee una potente actividad contra Raf y VEGFR-2, y también, aunque menos potente, contra VEGFR-3, PDGFR- β , Flt-3, c-KIT y FGFR-1. Sorafenib está aprobado en segunda línea en cáncer renal avanzado. Los resultados de un estudio fase II con 93 pacientes (50 TC y 43 TNP) mostraron una tasa de respuesta del 10% en ambos subgrupos, aunque también se describen 3 respuestas minor en TC y 9 en TNP. La toxicidad reportada fue importante, con toxicidad grado 3-4 en un 43% de los pacientes, destacando las toxicidades cutánea, gastrointestinal y la fatiga como las más frecuentes (28).

Vatalanib (PTK787/ZK222584)

Vatalanib es otra pequeña molécula de administración oral que inhibe el dominio tirosina quinasa de todos los subtipos de VEGFR y PDGFR. Está siendo probada en TNE tanto en monoterapia como en combinación con análogos de la somatostatina. Este año se han presentado los resultados preliminares en el Simposium de Cáncer gastrointestinal del estudio fase II de Anthony y cols. En este estudio la mayoría de los pacientes presentaron buena tolerancia al tratamiento, con una tasa de respuesta bioquímica del 30%. No se apreció ninguna respuesta objetiva en los 10 pacientes evaluados, aunque sí 9 estabilizaciones (29).

Imatinib (Gleevec®)

Es una pequeña molécula de administración oral que inhibe de forma selectiva las tirosina quinasa de ABL, PDGFR y c-KIT. Ha demostrado gran eficacia en LMC y GIST (30). En TNE los resultados obtenidos hasta el momento han sido poco esperanzadores. En 2 estudios fase II realizados con pocos pacientes (en total 42), únicamente un paciente con un tumor carcinoide presentó una respuesta objetiva por RECIST con dosis de 800 mg/día, presentando en cambio una toxicidad no despreciable (31,32). En el estudio de Yao y cols. los pacientes que presentaron respuesta bioquímica tuvieron una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mayor (115 semanas contra 24 semanas). El incremento en plasma de b-FGF se asoció de forma significativa a una menor SLP. Las razones para justificar este bajo nivel de actividad parecen ser el menor grado de inhibición de PDGFR (10 veces inferior al sunitinib) y la ausencia de doble bloqueo PDGFR/VEGFR.

TALIDOMIDA

Es un fármaco inmunomodulador con actividad antiangiogénica, al parecer, por interferencia con las vías de VEGF y b-FGF. Se administra por vía oral. En monoterapia existe un estudio fase II en pacientes con

TNE moderadamente o bien diferenciados a dosis de 400 mg/día, donde no se observó ninguna respuesta objetiva de los 18 pacientes tratados, aunque sí un pequeño porcentaje de estabilizaciones (33). Existe también un estudio fase II en combinación con temozolomida, donde la tasa de respuesta global fue del 25%, siendo la actividad claramente superior en TNP (tasa de respuesta: 45%), frente a TC (tasa de respuesta: 7%, que corresponde a 1 paciente de 14). De los 29 pacientes incluidos, más de la mitad no finalizaron el tratamiento por toxicidad, siendo la neuropatía sensitiva, las infecciones oportunistas y la trombocitopenia, las causas más frecuentes (34). Este estudio presenta ciertos problemas en el diseño que podrían englobar un sesgo de selección, y que dificultan la interpretación de los resultados.

ENDOSTATIN

Endostatin es un fragmento proteolítico del colágeno XVIII con actividad antiangiogénica y antitumoral en estudios preclínicos. Existe un estudio fase II en TNE avanzados, en el que no se aprecian respuestas objetivas tumorales en los 40 pacientes evaluables, aunque sí un importante porcentaje de estabilizaciones, siendo la toxicidad mínima (35).

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR): GEFITINIB

La expresión o sobreexpresión de EGFR y Her2neu se ha asociado a progresión tumoral y resistencia a fármacos en múltiples neoplasias y su expresión se ha reportado también en TNE (15). Estudios preclínicos en líneas celulares neuroendocrinas sugieren EGFR como posible diana y muestran cierta eficacia para algunos fármacos inhibidores de EGFR (16,36). Gefitinib es una pequeña molécula inhibidora del dominio tirosina quinasa de EGFR que ha sido evaluada en un estudio fase II en 96 pacientes (57 TC y 39 TNP). La tasa de supervivencia libre de progresión a 6 meses fue del 61% en TC y del 31% en TNP. El número de respuestas objetivas fue muy baja (2,5% en TC y 6% en TNP), aunque con mayor número de estabilizaciones. La toxicidad grado 3-4 fue infrecuente (37).

INHIBIDORES DE MTOR

La activación aberrante de la vía PI3K-AKT-mTOR, reconocida actualmente como mecanismo de tumorigénesis, puede ser debida a un incremento de señal a través de receptores de factores de crecimiento, mutaciones en las quinasas que la conforman o a la pérdida del gen supresor PTEN. Existen datos en la literatura que indican que mTOR puede jugar un importante papel en los TNE (38).

La rapamicina (sirolimus) y sus derivados, conforman una familia de macrólidos con actividad inmunosu-

presora y antiproliferativa a través de la inhibición de diversos componentes de mTOR (12).

Estudios recientes revelan que mTOR está interconectado con componentes de otras vías como IGF-1R[39], que pueden ser también de interés en TNE.

TEMSIROLIMUS (CCI-779)

Temsirolimus inhibe mTOR tras su unión con FKBP-12, deteniendo el ciclo celular en la fase G1. Actualmente temsirolimus está siendo probado en varios tumores sólidos como el cáncer renal. Existe un estudio fase II con temsirolimus en monoterapia en TNE metastásicos, en el que se objetiva una tasa de respuesta del 5,6%, una mediana del tiempo a la progresión de 6 meses y una tasa de supervivencia global a 1 año del 71,5%. Los resultados fueron similares en TC y TNP. El tratamiento fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más frecuentes la fatiga, hiperglicemia y toxicidad cutánea en forma de rash o descamación (40). Se realizaron diversos estudios farmacodinámicos en las biopsias obtenidas en este estudio. Los niveles basales de expresión de pAKT, pS6, pmTOR y pEIF4 fueron evaluados antes del tratamiento y comparados con los niveles tras 2 semanas de tratamiento. Los resultados ponen de manifiesto la inhibición por parte de temsirolimus de la fosforilación de S6. También se observó que niveles elevados en plasma de S6 y mTOR son predictores de mejor respuesta al tratamiento. Los niveles elevados de pAKT y bajos de pmTOR tras el tratamiento se asociaron con aumento en el tiempo a la progresión.

EVEROLIMUS (RAD001)

Everolimus es otro inhibidor de mTOR, con biodisponibilidad oral. Existe un estudio en fase II que combina everolimus 5 mg/día o 10 mg/día con octreótido depot (30 mg c/28 días) en TNE de bajo grado con resultados prometedores. La tasa de respuesta reportada en este estudio fue del 13% en carcinoides y 20% en TNP. La tasa de respuesta en el grupo de 5 mg/día fue del 13%, frente al 20% del grupo de 10 mg/día. La tasa de estabilización de los pacientes que presentaban enfermedad progresiva al inicio del estudio fue del 69%. La toxicidad osciló entre leve y moderada, destacando la mucositis y la mielosupresión. Estudios bioquímicos mostraron disminución de los niveles de cromogranina A en un 56% de los pacientes (40).

En base a estos esperanzadores resultados, otros ensayos están siendo desarrollados como el RADIANT-1 en TNP (fase II con 2 cohortes separadas para pacientes que reciben o no octreótido depot). Hay que recordar que octreótido se ha descrito como inhibidor de VEGF y IGF1. El estudio RADIANT-1 ha completado ya el reclutamiento. También están en curso ensayos fase III randomizados y controlados con placebo en pacientes en tratamiento con octreótido depot, tanto en TC (RADIANT-2) como TNP (RADIANT-3).

CONCLUSIONES

Los recientes avances en el conocimiento de la biología molecular de los TEGEP, del mismo modo que en otros tumores sólidos, y la mayor disponibilidad de fármacos dirigidos contra diana, han permitido el desarrollo de múltiples estudios para evaluar la eficacia y tolerabilidad de estos nuevos fármacos. En base a los resultados obtenidos hasta el momento en varios estudios fase II, los fármacos con una actividad antitumoral más prometedora son los antiangiogénicos, principalmente bevacizumab, sunitinib y sorafenib, y los inhibidores de mTOR como everolimus. A pesar de esto, debemos ser cautelosos en la interpretación de los resultados, fundamentalmente en lo referente a las elevadas tasas de estabilización, puesto que en algunos estudios no era criterio de inclusión la progresión antes de iniciar el tratamiento. El futuro pasa por la realización de estudios multicéntricos fase III, con mayor número de pacientes, para incrementar el conoci-

miento acerca de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento, y también por intentar la combinación de varias de estas drogas, que podrían presentar mecanismos de actuación sinérgicos en distintas vías, e incluso su combinación con quimioterapia o análogos de la somatostatina. De igual forma, debemos seguir trabajando en la identificación de nuevas dianas, como podría ser IGF-1R, y de biomarcadores eficaces, así como en el desarrollo de nuevos tratamientos.

CORRESPONDENCIA:

Àlex Telué
Servicio de Oncología Médica
Hospital Duran i Reynals
Avda. Gran Via de L'Hospitalet, 201
08908 L'Hospitalet de Llobregat
e-mail: ateule@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: An overview. *Am J Clin Pathol* 2001; 115 (Supl.): S5-16.
- Falkmer S. Phylogeny and ontogeny of the neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (4): 731-52.
- Oberg K, Astrup L, Eriksson B, Falkmer SE, Falkmer UG, Gustafsen J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I-general overview. *Acta Oncol* 2004; 43 (7): 617-25.
- Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Supl. 2): p. S95-9.
- Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (6): 227-31.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9 (1): 61-72.
- Oberg K, Norheim I, Lundqvist G, Wide L. Cytotoxic treatment in patients with malignant carcinoid tumors. Response to streptozocin--alone or in combination with 5-FU. *Acta Oncol* 1987; 26 (6): 429-32.
- Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors. Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22): 4897-904.
- Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Oberg KE, Janson ET, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92 (5): 1101-7.
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326 (8): 519-23.
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22 (23): 4762-71.
- Durán I, Salazar R, Casanovas O, Arrazubi V, Vilar E, Siu LL, et al. New drug development in digestive neuroendocrine tumors. *Ann Oncol*, 2007.
- Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, Bregeaud L, Pepper MS, Ruzniewski P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology* 1998; 32 (2): 133-8.
- Casanovas O, Hicklin DJ, Bergers G, Hanahan D. Drug resistance by evasion of antiangiogenic targeting of VEGF signaling in late-stage pancreatic islet tumors. *Cancer Cell* 2005; 8 (4): 299-309.
- Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL, Hobday TJ, Erlichman C, Ames MM, et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2005; 18 (10): 1329-35.
- Höpfner M, Sutter AP, Gerst B, Zeitz M, Schertl H. A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD1839). *Br J Cancer* 2003; 89 (9): 1766-75.
- von Wichert G, Jehle PM, Hoeflich A, Koschnick S, Dralle H, Wolf E, et al. Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromogranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 2000; 60: 4573-81.
- Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. m-TOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol* 2005; 16: 525-37.
- Wang L, Ignat A, Axiotis CA. Differential expression of the PTEN tumor suppressor protein in fetal and adult neuroendocrine tissues and tumors: Progressive loss of PTEN expression in poorly differentiated neuroendocrine neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002; 10:139-46.
- de Gramont A, Van Cutsem E. Investigating the potential of bevacizumab in other indications: Metastatic renal cell, non-small cell lung, pancreatic and breast cancer. *Oncology* 2005; 69 (Supl. 3): 45-6.
- Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: A random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26 (8): 1316-23.
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. A Phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2006; 24: 4044.
- Bergsland EK, Ko AH, Tempero M, Uy J, Weber T, Korn WM., Venook AP. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. ASCO. Gastrointestinal Cancers Symposium; 2008.
- Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, Norton JA, Longacre TA, Ford JM, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: Preliminary results. ASCO. Gastrointestinal Cancers Symposium; 2008.

25. Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-37.
26. Kulke M, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 4008.
27. Bello CL, Deprimo SE, Friece C, Smeraglia J, Sherman L, Tye L, et al. Analysis of circulating biomarkers of sunitinib malate in patients with unresectable neuroendocrine tumors (NET): VEGF, IL-8, and soluble VEGF receptors 2 and 3. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 4045.
28. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R, Marschke R, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 18S: 4504.
29. Anthony LB, Kang T, Gandhok N. Phase II open-label clinical trial of vatalanib (PTK787) in patients with progressive neuroendocrine cancer. *ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2008.
30. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al., Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8 (10): 3034-8.
31. Gross DJ, Munter G, Bitan M, Siegal T, Gabizon A, Weitzen R, et al., The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 (2): 535-40.
32. Yao JC, Zhang JX, Rashid A, Yeung SC, Szklaruk J, Hess K, et al. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2007. 13 (1): p. 234-40.
33. Xu Y, et al. A phase II study of thalidomide in metastatic neuroendocrine tumors. In *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002: 30 b.
34. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al., Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 401-6.
35. Kulke MH, Bergsland EK, Ryan DP, Enzinger PC, Lynch TJ, Zhu AX, et al., Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (22): 3555-61.
36. Shah T, Hochhauser D, Frow R, Quaglia A, Dhillon AP, Caplin ME. Epidermal growth factor receptor expression and activation in neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol* 2006; 18 (5): 355-60.
37. Hobday TJ, Holen K, Donehower R, Camoriano J, Kim G, Picus J, et al. A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24 (18S): 4043.
38. Johannessen CM, Reczek EE, James MF, Brems H, Legius E, Cichowski K. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102 (24): 8573-8.
39. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006; 66 (3): 1500-8.
40. Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, Goss G, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006; 95 (9): 1148-54.
41. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Jacobs C, Mares JE, Rashid A, et al. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25 (18 S): 4503.

