

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10, SUPL. 2 ENERO-FEBRERO 2011 ISSN: 1665-9201

**Actualización de las Guías de Diagnóstico y  
Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos  
y Gastroenteropancreáticos del Grupo de  
Trabajo en NET-GEP de México**



**SM<sub>e</sub>O**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

Mesa directiva 2010 - 2011

**Dr. Rogelio Martínez Macías**

Presidente

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**

Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Secretario

**Dra. Sandra Sánchez Félix**

Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

**Coordinador de capítulos**

Dr. Rafael Medrano Guzmán

**Consejeros**

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

**Asistentes editoriales**

Yessica Pérez Montes de Oca

Guadalupe Palacios Viveros

**Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.**

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,

D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

[smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

**Alejandro González Peña**

Diciembre 2010, Vol. 9, Supl. 1

**Editores asociados**

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**Comité editorial**

**DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR**

DEL CUETO

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología molecular

**DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS**

Cabeza y cuello

**DR. ERICK SANTAMARIA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Coordinador de Consensos

**DRA. ARGELIA LARA SOLARES**

Cuidados paliativos

**DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO**

Editora Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO**

Endoscopia

**DR. PEDRO RIZO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN**

Fármaco-vigilancia

**DRA. SILVIA VIDAL**

Genética

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**

Ginecología

**DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR**

Inmunología

**DR. LUIS MEILLON**

Leucemias agudas y crónicas

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA**

CALVO

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y estadística

**DR. JORGE VELA**

Mieloma Múltiple

**DRA. VANESA FUCHS**

Nutrición

**DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**

Piel y melanoma

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA**

RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA**

Radioterapia

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. ADOLFO FUENTES ALBURO**

Relaciones Públicas

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA**

Sesiones académicas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía computarizada

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN**

Tumores mamarios

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### Editorial

- Neuroendocrine Tumore (NET) and Neuroendocrine, Gastroenteropancreatic tumors (NET-GEP): a Diagnostic and Therapeutic Challenge* 1  
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, et al.

- Updating the Guidelines for Diagnosis and Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and the Working Group on Mexico's NET-GEP* 3  
Dr. Rafael Medrano Guzmán, et al.

- Neuroendocrine Gastroenteropancreatic tumors* 17  
Dr. Rafael Medrano Guzmán.

- Long-Acting Release Somatostatin for the Treatment of Neuroendocrine Tumors* 25  
Dr. César R. Trujillo Lozoya.

## Contenido

### Editorial

- Los tumores neuroendocrinos (NET) y tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático (NET-GEP): Un reto diagnóstico y terapéutico 1  
*Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, et al.*

- Actualización de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos y Gastroenteropancreáticos del Grupo de Trabajo en NET-GEP de México 3  
*Dr. Rafael Medrano Guzmán, et al.*

- Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 17  
*Dr. Rafael Medrano Guzmán.*

- Somatostatina de liberación prolongada en el tratamiento de tumores neuroendocrinos 25  
*Dr. César R. Trujillo Lozoya.*

# Los tumores neuroendocrinos (NET) y tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático (NET-GEP): Un reto diagnóstico y terapéutico

## *Neuroendocrine Tumore (NET) and Neuroendocrine, Gastroenteropancreatic tumors (NET-GEP): a Diagnostic and Therapeutic Challenge*

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo\* Dr. Adolfo Fuentes Alburo\*\*

Los tumores neuroendocrinos y neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET y NET-GEP), son neoplasias poco frecuentes que, como algunas otras, han comenzado a llamar la atención de los clínicos, debido principalmente a que actualmente se cuenta con mejores recursos para comprenderlos, clasificarlos y, especialmente, tratarlos con eficacia. Existen pocos artículos publicados en la literatura en cuanto a casuística, debido a que la frecuencia de estos tumores es baja; sin embargo, la situación ha comenzado a cambiar desde que se entiende mejor su fisiopatología, se realizan más diagnósticos y se dispone de guías para su tratamiento.<sup>1-3</sup> A la fecha se han publicado lineamientos para el diagnóstico y tratamiento, a partir de los cuales los clínicos pueden sustentar y orientar el manejo de los NET y NET-GEP.<sup>4-6</sup>

En México, desde hace algunos años se han realizado diversas reuniones de especialistas en NET y NET-GEP, presentándose la experiencia en el manejo de tumores neuroendocrinos en diversos centros de atención del país.

Se han publicado tanto reportes de casos clínicos como guías emanadas de la experiencia mexicana, sustentadas en la información actualizada, año tras año, en la investigación internacional publicada. En este sentido, el *Grupo de Trabajo en NETs-GEPs de México*, ha contribuido invariablemente con la realización de reuniones de presentación de casos clínicos, discusión de guías de manejo adecuadas a la realidad nacional y publicación de los resultados de las mismas, lo que representa un esfuerzo considerable.<sup>7</sup>

Por otro lado, los recursos tecnológicos disponibles a nivel internacional hacen que cada día sea más factible compartir información sobre la investigación en este campo, gracias a los esfuerzos realizados por las sociedades

médicas para llevar a cabo, periódicamente, los congresos y demás eventos de actualización, que son el foro más importante a nivel global para conocer la información actual.

Respecto al diagnóstico, podemos decir que estos tumores deben catalogarse de acuerdo con la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se ubica a los NET-GEP en una de cuatro categorías basadas en una combinación de éstas según su tamaño e histología,<sup>8</sup> como se describe a continuación:

1. Tumor endocrino bien diferenciado de conducta probablemente benigna.
2. Tumor bien diferenciado de conducta incierta.
3. Carcinoma endocrino bien diferenciado.
4. Carcinoma endocrino pobremente diferenciado.

En Lineamientos para el manejo de tumores gastroenteropancreáticos neuroendocrinos incluyendo tumores carcinoides, publicados en *Gut*, en 2005,<sup>4</sup> Ramage y colaboradores señalan que en el diagnóstico clínico de un paciente con estas neoplasias se deben excluir otras condiciones tales como la neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1), realizando las pruebas correspondientes y un adecuado sondeo de la historia de la familia del paciente.

Cuando existe historia familiar de NET y NET-GEP, debe sospecharse el diagnóstico y buscar establecerlo con objetividad mediante pruebas de mutación para MEN1. En las pruebas basales deben incluirse las de cromogranina A (CgA) y ácido 5-hidroxi-indolacético. Se indican pruebas bioquímicas específicas para el síndrome sospechado.<sup>9</sup> Es común el uso de cintigrafía del receptor de somatostatina (SSRS) así como de diversas técnicas de imagen.<sup>10,11</sup>

Una vez establecido el diagnóstico de NET o NET-GEP, deberá valorarse cuidadosamente la extensión de la enfermedad, antes de determinar el tratamiento a seguir. Debe ofrecerse la cirugía a los pacientes en buenas condiciones físicas con enfermedad limitada (primaria) y compromiso linfático local.

También se abordan quirúrgicamente pacientes con metástasis hepáticas y enfermedad con potencial de resecabilidad. Las colecistectomías se llevan a cabo con tratamiento adyuvante a base de análogos de somatostatina.<sup>12</sup>

En pacientes con deterioro significativo se realiza sólo manejo dirigido a mantener la calidad de vida. Hay varias modalidades de tratamiento, las cuales no son económicas; por ello se recomienda discutir y manejar el caso dentro de un equipo multidisciplinario.

Los pacientes deben ser informados y participar en la selección del tratamiento entre varias opciones. La información está disponible en los centros especializados. La selección del tratamiento de NET y NET-GEP depende de la sintomatología, el estadio, el grado de recaptura de radionúclidos y las características histológicas del tumor. Las opciones de tratamiento para pacientes no operables incluyen a los ya señalados análogos de la somatostatina, las nuevas terapias biológicas o con blanco molecular, los radionúclidos, las terapias de ablación y la quimioterapia. La radioterapia se utiliza generalmente como paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis óseas.

Con respecto a los principios terapéuticos, pueden resumirse así:

- El tamaño del tumor, su condición metastásica y su perfil de secreción deben ser determinados en la medida de lo posible antes de planear el tratamiento.
- La cirugía debe ofrecerse a pacientes en buena condición física y con
- enfermedad limitada (primario con o sin metástasis).
- La cirugía debe considerarse en aquellos con metástasis hepáticas, así como con enfermedad potencialmente resecable.
- Debe considerarse colecistectomía cuando se realiza cirugía abdominal y se da terapia a largo plazo con análogos de somatostatina.
- Cuando la cirugía no es viable, se debe mejorar y mantener la calidad de vida.
- La selección de la terapia depende de los síntomas, estadio, grado y retoma de nucleósidos y características histopatológicas.

- La terapia para enfermedad no resecable incluye análogos de somatostatina, terapias biológicas, radionúclidos, terapias de ablación por radiofrecuencia y quimioterapia.
- La quimioterapia se usa en tumores pancreáticos y bronquiales; también en NET pobremente diferenciado.

Este documento es un esfuerzo más de La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. (SMEO) por mantener actualizada a la comunidad médica oncológica en un tema coyuntural y que representa todo un reto diagnóstico y terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-959.
2. US National Cancer Institute .SEER Database .<http://crisp.cit.nih.gov/accessed Nov 15,2007>
3. US National Cancer Institute CRISP Database. <http://crisp.cit.nih.gov/> (accessed Nov 15,2007).
4. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin A, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54:1-16
5. De Herder W , O'Toole D, Wiedenmann B. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors Part 1- Stomach, Duodenum and Pancreas *Neuroendocrinology* 2006;84:155-215
6. Plöckinger U, De Herder W, Wiedenmann B. Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;2:159-233
7. Medrano Guzmán R, Ochoa Carrillo FJ. Cols. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2009; 8 (Supl 1)1-8.
8. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90:162-166.
9. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194-202.
10. Kwekkeboom D, Kreening E, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Somatostatin receptor imaging with 111 In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90:184-189.
11. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Pröckinger U. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167-183.
12. Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge U, Taal B, Plöckinger U. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biotherapy. *Neuroendocrinology* 2009; 90:209-213.

\*Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología de México  
Av. San Fernando No.  
Col Sección XVI  
Delegación Tlalpan  
México, D.F.  
Email: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

\*\*Cirujano Oncólogo  
Hospital Ángeles del Pedregal  
México, D.F.

# Actualización de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos y Gastroenteropancreáticos del Grupo de Trabajo en NET-GEP de México

## *Updating the Guidelines for Diagnosis and Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and the Working Group on Mexico's NET-GEP*

Dr. Rafael Medrano Guzmán,<sup>1</sup> Dra. Aura Erazo Valle- Solís,<sup>2</sup> Dra. Isabel Alvarado Cabrero,<sup>3</sup> Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo,<sup>4</sup> Dra. Rocío Citlali Brom Valladares,<sup>5</sup> Dr. Rafael Barreto Zúñiga,<sup>6</sup> Dra. Claudia Ramírez Rentería,<sup>7</sup> Dr. Sergio Hernández García,<sup>8</sup> Dr. Teodoro Romero Hernández,<sup>9</sup> Dra. Rocío Ramírez Aceves,<sup>10</sup> Dr. Adrián Cravioto Villanueva,<sup>11</sup> Dr. Juan José Chávez Rodríguez,<sup>12</sup> Dr. Germán Calderillo Ruiz,<sup>13</sup> Dr. Juan Pablo Flores Gutierrez.<sup>14</sup>

### ▷ RESUMEN

En los últimos años, el abordaje clínico de los tumores neuroendócrinos (NET) y neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) (abreviaturas según las siglas en inglés) ha logrado proporcionar un mejor pronóstico a los pacientes debido a que se conoce mejor su biología de crecimiento y las características que favorecen un

### ▷ ABSTRACT

*The comprehensive understanding of the patterns of growth and histopathological features of the neuroendocrine (NET) and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NET-GEP), current developments in imaging and functional diagnostic strategies, surgical and pharmacological management, including the use of cellular receptors inhibitors (responsible for intracellular*

1. Jefe del Departamento de Oncología, Centro Médico Naval de la Secretaría de Marina; 2. Coordinadora Oncología CMN 20 Noviembre, ISSSTE; 3. Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, IMSS; 4. Cirujano Oncólogo, INCAN; 5. Radiología y Ultrasonido, Hospital Médica Sur; 6. Médico Adscrito al Departamento Endoscopia INCMNSZ. Profesor Asociado Curso Endoscopia Terapéutica UNAM; 7. Endocrinóloga, CMNSXXI, IMSS; 8. Cirujano Oncólogo Adscrito al Área de Tumores Mixtos, CMN 20 Noviembre, ISSSTE; 9. CMN Siglo XXI, IMSS; 10. Adscrito al Servicio de Patología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, IMSS. Servicio de Anatomía, Patología y Citopatología Hospital Universitario "Dr. José E. González", Monterrey, Nuevo León; 11. Médico Adscrito, Cirugía Oncológica, Hospital Oncología CMN SXXI, IMSS; 12. Jefe de la Unidad de Quimioterapia del Hospital de Especialidades del CMNO, IMSS; 13. Cirujía del Aparato Digestivo del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI; 14. Médico adscrito al servicio de Oncología de Gastroenterología, INCAN.

Correspondencia: Dra. Aura Erazo Valle  
Teléfono: 01.55.55.00.34.59  
Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx, auraer@prodigy.net.mx

diagnóstico histopatológico más certero. El diagnóstico y tratamiento incluyendo la cirugía y el uso de fármacos cada vez más específicos en la inhibición de los receptores celulares —encargados de las señales de crecimiento y proliferación— redundan en un mejor pronóstico y mayores tasas de supervivencia en estos pacientes con expectativas terapéuticas superiores.

En 2008, la Sociedad Mexicana de Oncología A. C. publicó los lineamientos para el abordaje clínico de NET y NET-GEP (*Grupo Mexicano de Trabajo en NET-GEP. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendócrinos y gastroenteropancreáticos. GAMO Vol. 8, Suplemento 1, 2009*).<sup>1</sup> Dicho documento fue el resultado de una reunión de consenso multidisciplinario entre los especialistas mexicanos que forman el Grupo de Trabajo en NET-GEP (GT- NET-GEP). Este trabajo tiene como fin actualizar dichos lineamientos.

**Palabras clave:** Reunión de consenso, lineamientos de manejo, tumores neuroendócrinos (NET) y tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP).

*growing and proliferation signaling) have significantly improved the prognosis and survival rates of patients suffering of these entities. In 2008, the Mexican Society of Oncology published guidelines for the clinical approach to NET and NET-GEP (Grupo Mexicano de Trabajo en NET-GEP. Guidelines for diagnosis and treatment of neuroendocrine and gastroenteropancreatic tumours. GAMO Vol. 8, Suppl 1, 2009)<sup>1</sup>. That paper has its root in a multidisciplinary consensus meeting among Mexican experts of the Grupo de Trabajo en NET-GEP (GT-NET-GEP). This paper aims to update those guidelines.*

**Key Words:** Consensus meeting, management guidelines, neuroendocrine tumours (NET), neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours (NET-GEP).

## ▷ METODOLOGÍA DE LOS LINEAMIENTOS ORIGINALES Y DE SU ACTUALIZACIÓN

Las guías originales, aquí actualizadas, fueron desarrolladas por un grupo de 23 médicos mexicanos especialistas en oncología, endocrinología, imagenología, cirugía oncológica, patología y medicina nuclear, representantes de las principales instancias hospitalarias del país donde se trata a pacientes con NET-GEP, con base en la metodología tipo “Panel DELPHI”. En las recomendaciones los niveles de evidencia fueron estimados de acuerdo con el sistema GRADE. El sistema GRADE clasifica la evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas. El *British Journal of Medicine* estima cuatro aspectos: el riesgo, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.<sup>2</sup>

La calidad de la evidencia se define como *alta* cuando realizar más investigación es poco probable que cambie la estimación del efecto ya establecida; *moderadamente alta* cuando más investigación podría mejorar los medios para calcular el efecto; como *baja* cuando más investigación es probable que cambie la percepción del efecto y, por

último, se califica como *muy baja*, cuando cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia como A, B, C y D para calidades *alta, moderada, baja y muy baja* respectivamente, y la fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte, débil para recomendar el uso, débil para desaconsejar el uso y fuerte para desaconsejar el uso*, respectivamente.<sup>3</sup>

## ▷ ANTECEDENTES

Los NET y los NET-GEP son neoplasias raras de las que se tenía un conocimiento muy limitado hasta hace poco. Los NET-GEP requieren de un abordaje multidisciplinario (cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos, expertos en medicina nuclear, gastroenterólogos y patólogos). En esta actualización recordamos los aspectos fundamentales de dichos lineamientos<sup>1</sup> y analizamos datos más recientes de la literatura.

El quirúrgico es el abordaje principal para pacientes con NET-GEP considerados con algún potencial para curación. La correcta selección de pacientes es trascendental para el resultado clínico. Los intentos previos de

consensuar el abordaje quirúrgico muestran que éste se realiza dentro de diversas políticas de manejo entre los diversos centros, lo cual también refleja la falta de información categórica obtenida de estudios controlados con diseño aleatorio. Aunque no hay un fármaco suficientemente efectivo que pueda ejercer el papel principal en el tratamiento de NET-GEP, los análogos de somatostatina han asumido un relevante papel en el manejo de tumores indolentes. El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) se sigue administrando, a pesar de no haber demostrado beneficios claros. Ciertos regímenes de quimioterapia son útiles en algunos tipos de NET-GEP. Es clara la necesidad de contar con mejores alternativas de manejo sistémico. Para lograrlo, debe realizarse más investigación en estudios de protocolos controlados.<sup>4,5</sup>

### ▷ ASPECTOS ETIOLÓGICOS

La fisiopatología de los NET-GEP es poco comprendida aún, y por ende no existe una definición categórica de su etiología. Estos tumores suelen ser esporádicos o bien formar parte de síndromes oncológicos endócrinos familiares: neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN1), la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y el complejo o síndrome de Carney. La incidencia de MEN1 en NET-GEP va de 0% en carcinomas intestinales, a 5% en insulinomas, y 30% en gastrinomas. Debe estudiarse cuidadosamente la concomitancia de MEN1, MEN2 y NF1, así como la historia familiar. Los NET inician en las células neuroendócrinas, poseen capacidad secretora y pueden formar parte de síndromes de hipersecreción, mientras que NET-GEP se originan en los islotes pancreáticos o células neuroendócrinas del tracto gastrointestinal (células neuroendócrinas en intestino), las células neuroendócrinas se originan en el epitelio bronquial y las células parafoliculares en la tiroides (carcinomas medulares de la tiroides). Las neoplasias pituitarias, paratiroides y adrenomedulares comparten características con NET-GEP.<sup>6-8</sup>

### ▷ EPIDEMIOLOGÍA

Se ha reportado un discreto aumento en la incidencia de NET-GEP, en especial de los carcinomas gastrointestinales. La incidencia se estimaba en menos de dos casos/100,000 personas/año, pero estudios recientes sugieren tres casos/100,000 habitantes/año, con predominio leve en mujeres (**Tabla 1**). Estudios *post-mortem* demuestran que los NET-GEP del tracto GI son mucho más comunes de lo que se pensaba. La historia familiar

**Tabla 1**

Frecuencia general de NET-GEP primarios con porcentajes de metástasis y su distribución en el momento del diagnóstico

Localización	% del total	Metástasis ganglionares	Metástasis hepáticas
Tráquea, bronquios y pulmón	15	15	5
Estómago	3	35	15
Duodeno <sup>±</sup>	3	60	30
Páncreas <sup>§</sup>	5	45	25
Yeyuno	2	60	30
Íleon	15	60	30
Apéndice <sup>¶</sup>	35	5	2
Colon derecho y transversal	4	70	40
Colon izquierdo	3	40	20
Recto	10	15	5
Otros	5	50	30

Incluye aquellos con metástasis hepática; <sup>±</sup> gastrinoma; <sup>§</sup> tumores de los islotes pancreáticos <sup>¶</sup> carcinoma.

Adaptado de: Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. Gut 2005; 54(suppl IV):iv1-iv16.

cuadruplica el riesgo en pacientes con familiares directos cursando con estas neoplasias.<sup>6</sup>

### ▷ DIAGNÓSTICO DE NET-GEP

#### ENDOSCOPIA

Los NET-GEP gástricos, duodenales y colónicos se diagnostican mediante endoscopia. Los gástricos tipo 1 se localizan predominantemente en fondo y cuerpo del estómago y típicamente son múltiples, < 1 cm de diámetro, rodeados de un margen regular y con discreto aumento en la vascularidad con técnicas de cromoendoscopia digital (NBI y FICE). Los NET gástricos tipo 3 son solitarios, lesiones grandes con un margen irregular, difícil de definir y en ocasiones, ulcerado. Los duodenales generalmente son pequeños y podrían ser múltiples. Los de intestino medio se encuentran con mayor frecuencia en íleon más que en yeyuno y generalmente son pequeños. En consecuencia, estos tumores solamente se pueden observar mediante técnicas especiales de endoscopia tales como video-cápsula y enteroscopia,<sup>9,10</sup> principalmente este último, el cual tiene acceso a lesiones de intestino medio y con toma de biopsia. Para NET de colon y recto, el papel de la endoscopia es la detección del tumor primario, generalmente de manera incidental y con toma de biopsia; a nivel rectal, el ultrasonido endoscópico nos permite apreciar el grado de invasión en la pared rectal.

**Ultrasonido endoscópico (USE).** El USE es un método de diagnóstico que depende en gran medida de la experiencia y acuciosidad de la persona que lo realiza y

se define como una metodología “operador dependiente” tanto para sensibilidad como para especificidad. En manos experimentadas, USE es el método más sensible para diagnosticar NET-GEP pancreáticos con una media de 90% (rango de 77-100%).<sup>11</sup>

El USE puede utilizarse en un detallado de imagen anatómico para evaluar el páncreas y en el diagnóstico preoperatorio de insulinomas, los cuales requieren tratamiento quirúrgico en todos los casos. La sensibilidad en el diagnóstico de insulinomas es de 94%; la definición de la localización topográfica del tumor y su relación con estructuras vecinas (estereotopografía): relación con el conducto biliar, pancreático, papila mayor y pared duodenal es muy precisa.<sup>12</sup> USE muestra un mejor grado de acuciosidad de diagnóstico y detecta con mucha precisión NET pancreáticos por medio de los patrones de eco: insulinomas de páncreas con diferentes ecotexturas (27.4% heteroecóica, 21% isoecóica, 50% hipoeecóica).<sup>13</sup>

El diagnóstico preoperatorio de NET-GEP en páncreas es importante. USE y biopsia por aspiración con aguja fina guiada por USE (EUS-FNA siglas en inglés) han demostrado ser útiles para la detección y diagnóstico citológico de lesiones pancreáticas; en un estudio multicéntrico<sup>14</sup> la sensibilidad y especificidad con aguja fina de masas pancreáticas en pacientes con sospecha de NET fue de 100%. La sensibilidad y especificidad de EUS-FNA en obtener un adecuado material para diagnóstico de patología de NET, fueron de 89% y 99.6%, respectivamente. En este estudio se concluye que la USE con aguja fina es un excelente método de diagnóstico en la evaluación de pacientes con NET del páncreas.<sup>14</sup>

En conclusión, USE-FNA es altamente seguro en el diagnóstico de lesiones NET-GEP en páncreas. Endoscopia es la modalidad más sensible en detectar y diagnosticar carcinoides menores de 1 cm. USE es una técnica relativamente buena para estadificar T de NET.<sup>15</sup>

## IMAGENOLÓGÍA

Las técnicas de imagen tienen un papel importante para la localización del tumor primario, identificar sitios de enfermedad metastásica y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Alrededor de 75% de pacientes es diagnosticado con enfermedad localizada. La estadificación preoperatoria está orientada a identificar evidencia de extensión tumoral y a optimizar el abordaje terapéutico. Las pruebas de imagen que pueden ayudar a localizar tumores en estómago, páncreas, apéndice y colon son la tomografía axial computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RM). El USE permite obtener imágenes de alta resolución en estómago, páncreas y duodeno, y es considerado uno de los métodos más seguros para el diagnóstico y

estadaje de enfermedad inflamatoria crónica y quística, así como de neoplasias del páncreas. Para lesiones de intestino medio se recurre a la enteroscopia mediante videocápsula o TC por enteroclis. <sup>16,17</sup> La endoscopia con videocápsula es un método altamente sensible para la evaluación del intestino delgado. <sup>9,10</sup>

Para la evaluación de la enfermedad metastásica en hígado se puede utilizar TC, RM o ultrasonido abdominal. La utilización de medios de contraste para ultrasonido eleva la detección de enfermedad neoplásica hepática, pero no ayuda en la diferenciación del tumor primario. <sup>16</sup>

En una proporción importante de casos, el tumor original es demasiado pequeño y poco sintomático para ser localizado por otros métodos de imagen anatómicos. Las modalidades de imagen funcional como la gammagrafía con receptores de somatostatina (SRS) se pueden utilizar para identificar tumores que expresan receptores de superficie tipo 2, 3 y 5. Esta técnica es útil para establecer una mejor etapificación de la enfermedad al identificar sitios tumorales no identificados por los métodos anatómicos. <sup>18</sup> En el caso de tumores con captación positiva del radiofármaco se puede considerar el tratamiento con análogos de la somatostatina. <sup>19,20</sup> La tomografía computada asociada a la tomografía por emisión de positrones, es útil en el seguimiento de tumores NET-GEP de alto grado de malignidad. <sup>21</sup>

En el caso de enfermedad fuera de tratamiento quirúrgico existen opciones de mínima invasión con propósitos paliativos (quimioembolización, embolización selectiva con 90Y-octreotato, ablación por radiofrecuencia). <sup>22</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

El estándar de oro para diagnóstico de NET-GEP es el estudio histopatológico realizado en tejido obtenido mediante biopsia endoscópica. En la gran mayoría de casos, el diagnóstico es sencillo con microscopio de luz. Se recomienda hacer un panel de inmunohistoquímica en las muestras de biopsia con duda diagnóstica de la naturaleza de la lesión (cromogranina A -CgA- y sinaptofisina) o cuando se necesite hacer el diagnóstico diferencial entre tumor neuroendócrino de bajo grado *vs* alto grado (Ki67). La calidad del reporte de patología depende de la calidad de tejido estudiado. El material de la biopsia debe ser suficiente y acompañarse de información clínica. Las biopsias con aguja gruesa se recomiendan sobre las de aguja fina. <sup>23,24</sup>

## ▷ GUIAS DE DIAGNÓSTICO 2010

- El estudio inicial depende de la sintomatología clínica del paciente. El seguimiento varía en función

de si los pacientes deben ser sometidos a cirugía o a tratamiento sistémico.<sup>4,5</sup>

Grado 2B

- Es necesario realizar una historia clínica familiar detallada de los pacientes con NET-GEP para detectar neoplasias endocrinas múltiples.<sup>4,5</sup>

Grado 2C.

- El diagnóstico de NET-GEP está basado en la sintomatología clínica, la evaluación endoscópica, en la imagenología anatómica y nuclear, en la concentración de hormonas y en la histología.

Grado 1A

- Siempre se requiere que el paciente firme un documento de consentimiento bajo información para realizar estudios invasivos diagnósticos y para cualquier tratamiento.

Grado 1A

- Con base en las diferentes guías mundiales, debe considerarse la necesidad de evaluar a los pacientes ante la posibilidad de otros tumores endocrinos secundarios o neoplasias intestinales, dependiendo de la historia familiar, tipo de tumor, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagen realizados previamente.<sup>6</sup>

Grado 2B

- Publicaciones recientes han ratificado el poder de la clasificación de NET-GEP en las guías de la OMS, sustentándose el concepto de que los varios tipos de NET-GEP también varían en su comportamiento clínico, y debido a dicha diferencia biológica, el tratamiento deberá ser más específico para cada tipo.<sup>4</sup>

Grado 1A

- En los pacientes con NET-GEP es necesario realizar las siguientes pruebas basales de cromogranina A (CgA) y ácido 5-hidroxi-indolacético séricos.

Grado 1B

- La determinación de CgA sérica es el marcador más recomendable para la respuesta al tratamiento y el seguimiento tumoral.

Grado 1A

- Una vez hecho el diagnóstico clínico/imagenológico/laboratorial inicial los pacientes se evalúan dependiendo de si la enfermedad es local/regional o metastásica.<sup>25</sup>

Grado 1A

- Otras pruebas para pacientes con NET-GEP que pueden considerarse son: las pruebas de función tiroidea, hormona paratiroidea, calcitonina, calcio, prolactina, alfa feto proteína, antígeno carcinoembrionario y gonadotropina coriónica humana beta, aunque guiadas por los datos clínicos y características del paciente.<sup>25</sup>

Grado 2C

- Se recomienda realizar estudios de imagen cuando no haya mejoría, o cuando exista empeoramiento de la sintomatología que sugiera progresión tumoral o la presencia de complicaciones asociadas.<sup>15-17</sup>

Grado 2A

## ▷ ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

- El estándar de oro para diagnóstico es la histopatología. Es importante realizar un panel inmunohistoquímico rutinario para los casos más difíciles.

Grado 1A

- Dependiendo de la disponibilidad y experiencia del endoscopista, el radiólogo, y el patólogo, la mejor opción en diagnóstico es biopsia.

Grado 1A

- Para realizar un diagnóstico histopatológico de NET-GEP es preciso que los patólogos cuenten con entrenamiento y experiencia en el área.

Grado 1A

- El diagnóstico de NET requiere de microscopia de luz y cuando hay duda en el diagnóstico, será necesario utilizar marcadores de inmunohistoquímica como CgA y sinaptofisina.

Grado 1A

- Hay dos tipos de clasificaciones mundialmente aceptadas y validadas, la emitida por la ENETS y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Tablas 2 y 3**).

Grado 1A

- Se aconseja el uso del Ki67 sólo en biopsias (escaso tejido) o en las metástasis, para evaluar el índice de proliferación del tumor (bajo *vs* alto grado). Ki 67 es un marcador de índice de proliferación que se usa con fines pronósticos.

Grado 1A

- En la enfermedad metastásica de primario no conocido, se aconseja el uso de marcadores de inmunohistoquímica que sugieran el origen de la neoplasia, tales como CDX2 (Intestino y páncreas) y TTF1 (pulmón).<sup>27, 28</sup>

Grado 1A

**Tabla 2**

Clasificación de NET-GEP según la OMS

Localización	Tumor bien diferenciado (comportamiento benigno)	Tumor bien diferenciado (comportamiento incierto)	Carcinoma bien diferenciado (maligno de bajo grado)	Carcinoma poco diferenciado (maligno de alto grado)
Páncreas	Confinado al páncreas < 2 cm. < 2 mitosis por 10 HPF. < 2% células positivas para Ki67. Sin invasión vascular.	Confinado al páncreas ≥ 2 cm. > 2 mitosis por 10 HPF. > 2% células positivas para Ki67 o invasión vascular.	Bien o moderadamente diferenciado, invasión local y/o metástasis. Índice mitótico 2-10 por 10 HPF. Índice Ki67 > 5%.	Carcinoma de células pequeñas, necrosis común. > 10 mitosis /10 HPF. 15% células Ki67 positivas. Invasión vascular y/o perineural prominentes.
Estómago	Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm, sin invasión vascular.	Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm o invasión vascular.	Bien o moderadamente bien diferenciado. Invasión a muscularis propia o más profunda. Metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
Duodeno, yeyuno proximal	Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm, sin invasión vascular.	Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm o invasión vascular.	Bien o moderadamente bien diferenciado. Invasión a muscularis propia o más profunda. Metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
	Confinado a mucosa-submucosa, ≤ 1 cm, sin invasión vascular (int. delgado). ≤ 2cm, sin invasión vascular (colon).	Confinado a mucosa-submucosa, > 1 cm (int. delgado). Confinado a mucosa-submucosa, > 2 cm o invasión vascular (colon).	Bien o moderadamente bien diferenciado. Invasión a muscularis propia o más profunda. Metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
Apéndice	No funcional, confinado a la pared apendicular ≤ 2cm, sin invasión vascular.	Productor de enteroglucagon, confinado a la subserosa > 2 cm o invasión vascular.	Bien o moderadamente bien diferenciado. Invasión a mesoapéndice o más. Metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.

Adaptado de: Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005;54(Suppl IV):1-16.

**Tabla 3.**

Clasificación de NET-GEP según ENETS

Grado	Cuenta mitótica, 10 HPF <sup>a</sup>	Índice Ki67, %*
G1	1	≤ 5
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

<sup>a</sup> HPF: campos de alto poder=2cm<sup>2</sup>, evaluar por lo menos 40 campos en las áreas de mayor densidad mitótica.

\* Anticuerpos anti MIB1; porcentaje de 2000 células en áreas de mayor captación celular del radiofármaco.

Adaptado de: National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumors V.1.2008. www.nccn.org

- Algunos casos de NET, en especial los poco diferenciados, no expresan marcadores característicos de inmunohistoquímica, lo cual no las excluye del grupo. En estos casos, la microscopía electrónica puede ayudar al diagnóstico.

Grado 1A

- Se enfatiza la necesidad de un procedimiento de estandarización morfológica que lleve a un más fácil diagnóstico, así como que indique el reconocimiento exacto y el tratamiento óptimo. En diciembre de 2007, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) presentó un protocolo de diagnóstico morfológico de NET-GEP.<sup>7</sup> En ese documento, la ENETS señala las sugerencias para valorar las biopsias, donde se estima como obligatorio realizar inmunotinción para marcadores neuroendócrinos como sinaptofisina, cromogranina A, Ki67 y MIB1, estimándose como opcional el realizar la inmunotinción para hormonas como insulina, gastrina, serotonina y otras, así como la inmunotinción para receptores de somatostatina (SSTR2, por ejemplo).

Grado 1B

- Los tumores de bajo grado muestran un índice de proliferación entre 1-20% y los de alto grado entre 50-95%.

Grado 1A

- Se desaconseja la aplicación de enolasa neuronal específica y de otros marcadores como CD56 y PGP9.5 para el reconocimiento de NET-GEP, por la falta de especificidad de los anticuerpos disponibles y de los mismos marcadores.<sup>4</sup>

Grado 1A

- Una vez establecida la naturaleza neuroendócrina del tumor, debe determinarse su diferenciación y actividad proliferativa de acuerdo con clasificación de la OMS, lo cual se realiza por conteo de mitosis o inmunotinción del antígeno marcador dependiente del ciclo celular Ki67.<sup>7</sup> El uso de Ki 67 no es necesario en tumores metastáticos.

Grado 1A

- Los adenocarcinomas gastrointestinales y pancreáticos con diferenciación mixta son un reto para la clasificación, ya que en la mayoría de estas neoplasias la tinción de sinaptofisina y cromogranina representa una proporción menor de la población celular del tumor. Los carcinomas mixtos deben, pues, ser bien diferenciados de NET-GEP.<sup>7</sup> El pronóstico lo dará el componente de adenocarcinoma.

Grado 1B

Se ha propuesto estratificar a NET-GEP en tres grupos de tratamiento, de acuerdo con 1) su crecimiento; 2) el estadio tumoral, metástasis en ganglios linfáticos y a distancia (TNM), y 3) el grado de diferenciación. Se debe incluir la extensión como *localizado o extenso* (desde muy bajo hasta alto riesgo) y la presencia de metástasis (desde *lento* hasta *rápido* crecimiento). Asimismo, se consigna el tipo histológico (pobre o bien diferenciado), el grado (G1 a G3), el estadio (T1, T2, T2-3 o T NIM1) y el tratamiento a emplear (cirugía, resección endoscópica, terapia adyuvante, quimioterapia).<sup>7</sup>

- Para tumores benignos, en caso de diagnóstico histopatológico inicial de NET-GEP es suficiente el seguimiento con estudios bioquímicos y de imagen (5-HIAA/CgA y SRS).

Grado 2C

Se propone utilizar una forma de informe histopatológico estandarizado para biopsias y para productos de resección, en términos generales, debe incluir:

- Tipo de material (biopsia o resección)
- Sitio anatómico del tumor
- Tamaño
- Profundidad de invasión
- Permeación vascular

- Características morfológicas poco comunes (células claras, oncocíticas o con diferenciación glandular)
- Grado histológico (reportar número de mitosis)
- Presencia de necrosis
- Presencia de otros componentes
- Marcadores de inmunohistoquímica

Grado 1A

## IMAGENOLOGÍA

- Los objetivos de los estudios de imagen anatómicos y funcionales son: detectar el tumor primario, definir la extensión local y su relación con las estructuras adyacentes, definir la presencia y densidad de receptores de somatostatina, monitorizar la respuesta a tratamiento y de persistencia/recurrencia de la enfermedad (**Tablas 4 y 5**).

Grado 1A

- El panel general de estudios por imagen para la evaluación de estos tumores no es muy claro. Los estudios de imagen deberán adecuarse dependiendo de la presentación clínica de cada caso, de la situación anatómica de cada tumor y de la producción hormonal (tipo de tumor).

Grado 2A

- La gammagrafía con análogos de somatostatina se considera y recomienda como el mejor estudio de imagen para la evaluación de NET-GEP (diagnóstico y seguimiento).<sup>17, 18</sup>

Grado 1C

- Los NET gástricos, duodenales, rectales y colónicos se diagnostican por endoscopia. El papel de la TC en estos pacientes es detectar metástasis locales y distantes para la estadificación del tumor.<sup>16, 17</sup>

Grado 1A

- La imagen de enfermedad metastásica de NET-GEP en la TC es similar a la de otros tumores malignos; sin embargo, es frecuente que exista un marcado aumento en la captación del contraste arterial temprano.<sup>16</sup>

Grado 1A

- La literatura sobre el estudio con imágenes de RM en NET-GEP es aún menor que aquella sobre el uso de TC. De cualquier modo, la RM ha demostrado ser eficaz para ciertos diagnósticos (pequeños NET-GEP y pequeñas metástasis) no detectados por TC.<sup>16,17</sup>

Grado 1B

**Tabla 4.**

Utilidad de los estudios de imagen (funcionales, TC y RM) en la evaluación de NET-GEP

Sitio anatómico	SRS		TC			RM		
	S	E	S	E	FD	S	E	FD
Páncreas			73	96	73	93	88	45-73
Insulinomas	55-88							
Estómago	72							
Intestino delgado, TC enteroclis			50-85	25-97				
Metástasis hepáticas	81-97	96	54-88	92	81	56-90		82-95
Tejidos blandos y abdomen			75	99	81	89	100	68
Otros tumores de tórax y abdomen			83	76	76			

S: sensibilidad, E: especificidad. FD: frecuencia diagnóstica  
 SRS: gammagrafía con análogos de las somatostatina, TC: tomografía axial computarizada, RM: resonancia magnética  
 Datos expresados en porcentajes.

Adaptada de: Sundin A, Vullierme MP et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Radiol Exam Neuroendoc 2009;90(2):167-183 y Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine tumors: Role of interventional radiology in therapy. RadioGraph 2008;28:1131-1145.

- En lesiones menores de 2 cm, el USE aporta una mejor sensibilidad en la mayoría de lesiones en NET-GEP sobre todo pancreáticas y nos permite obtener material para estudio citopatológico.<sup>11</sup>  
Grado 2A
- La información aportada por el ultrasonido abdominal (US) en las metástasis hepáticas es similar a la aportada por TC y RM. En la monitorización de la enfermedad, la información sobre el tamaño tumoral es mejor estimada con TC y RM. De cualquier modo, el uso de US y TC juntos puede ser una buena opción para la vigilancia, principalmente en pacientes con buen pronóstico a largo plazo en que es particularmente importante reducir la exposición a radiación ionizante.<sup>16, 17, 22</sup>  
Grado 2B
- El diagnóstico multidisciplinario de NET-GEP puede incluir SRS, endoscopia, USE y determinación de péptidos y aminos específicas en sangre y orina, TC o RM.<sup>16</sup>  
Grado 1A
- La SRS es la mejor opción de vigilancia por imagen en tumores positivos para receptores, posterior a resección completa del primario o de metástasis.  
Grado 1C

**Tabla 5.**

Utilidad de diversas modalidades de ultrasonido en la evaluación de NET-GEP

Sitio anatómico	US			USE			USI
	S	E	FD	S	E	FD	FD
Páncreas			39	93	95	90	92
Insulinomas	27			88-92			92
Estómago (carcinoide, gastrinoma)	23			80-100			
Duodeno, adenomegalias de encrucijada			18			63	
Intestino delgado, TC enteroclis							
Metástasis hepáticas	50-88	95					
US contrastado (microburbujas)	82						

S: sensibilidad E: especificidad. FD: frecuencia diagnóstica.  
 US: ultrasonido abdominal, USE: ultrasonido endoscópico, USI: ultrasonido intraoperatorio.  
 Datos expresados en porcentajes.

A Adaptado de: Sundin A, Vullierme MP et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Radiol Exam Neuroendoc 2009;90(2):167-183; Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine Tumors: Role of Interventional Radiology in Therapy. RadioGraph 2008, 28:1131-1145 y Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005;54(Suppl IV):1-16.

- Es más fácil diagnosticar tumores neuroendócrinos primarios de estómago, duodeno, colon y recto mediante endoscopia. La TC y RM evalúan la extensión de la enfermedad y la reseabilidad.<sup>8,15</sup>

Grado 1A

- Un NET-GEP primario en el intestino medio no es fácil de identificar, por lo que un paciente con dolor abdominal y cambios en hábitos intestinales por muchos años, suele ser estimado como paciente con síndrome de intestino irritable. Las pruebas de bario y la TC pueden ser normales en masas pequeñas, pero mostrarán las lesiones de mayor tamaño y engrosamiento de la mucosa. Los estudios de enteroscopia, videocápsula, SRS y la angiografía mesentérica pueden ayudar en estos casos, aunque no son prácticas frecuentes.<sup>9,10</sup>

Grado 1C

- En pacientes con sospecha de NET-GEP con SRS y USE negativos, el estudio a realizar es la TC de tórax y abdomen contrastada en tres fases.<sup>17</sup>

Grado 1B

- La SRS alcanza un potencial de 90% de detección en tumores intestinales y su sensibilidad puede incrementarse con el uso de tomografía computada asociada a tomografía por emisión de positrones (PET-TC), siempre y cuando se utilice el Galio 68 como trazador.<sup>18,21</sup>

Grado 1C

- El PET-CT tiene valor en el diagnóstico y seguimiento de tumores de alto grado de malignidad.<sup>29</sup>

Grado 3B

- Se recomienda realizar estudios de imagen cuando no haya mejoría, o cuando exista empeoramiento de la sintomatología que sugiera progresión tumoral o la presencia de complicaciones asociadas.

Grado 2A

## GASTROENTEROLOGÍA

- En pacientes con tumores neuroendócrinos gástricos el abordaje depende del tipo de tumor. Existen tres clases diferentes:
  - ◻ Tipo 1. Asociado con hipergastrinemia y gastritis crónica atrófica.
  - ◻ Tipo 2. Asociado con el síndrome de Zollinger-Ellison y NEM1.
  - ◻ Tipo 3. Esporádico.

Grado 1A

- Dependiendo de su localización, la gran mayoría de tumores de intestino delgado proximal incluyendo apéndice cecal se consideran benignos o de potencial maligno incierto; los distales se consideran de conducta biológica desfavorable, debido a la frecuencia con que metastatizan a ganglios linfáticos regionales e hígado.

Grado 1A

## CARDIOLOGÍA

- La enfermedad carcinoide se observa en 3-4% de todos los pacientes con un tumor neuroendócrino, y hasta en 40-50% de los pacientes con síndrome carcinoide. La ecocardiografía es el estándar dorado para la detección de afección cardíaca.<sup>30</sup>

Grado 1A

- El síndrome carcinoide suele desarrollarse hacia la etapa tardía de NET-GEP pero es importante documentarle oportunamente.<sup>30</sup>

Grado 2A

## ▷ GUÍAS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 2010

La principal forma de tratamiento de los NET-GEP es la cirugía.

- La elección terapéutica depende de la sintomatología, el estadio de la enfermedad, el grado de captación de radionúclidos y las características histológicas.

Grado 1A

- Una opción de tratamiento en NET-GEP gástricos es la mucosectomía endoscópica en lesiones menores de 1 cm (tipo I).

Grado 2B

- En presencia de síndrome carcinoide, el paciente debe ser tratado con octreótida antes, durante y después de la intervención quirúrgica, para prevenir el desarrollo de una crisis carcinoide.

Grado 1A

- En los tumores NET-GEP es indispensable conocer el tipo histológico, conducta biológica, localización y condiciones generales del paciente para determinar el tipo de cirugía.

Grado 1B

- El tratamiento de los NET-gástricos es variado, incluye desde la observación, mucosectomía endoscópica, antrectomía, segmentectomía, gastrectomía total o bioterapia, en el tipo I. En el tipo II y III gastrectomía

**Tabla 6.**

Tipos histológicos de tumores duodenopancreáticos más frecuentes, frecuencias de recurrencia, supervivencia y metástasis

Tipo	Recurrencia	Supervivencia	Metástasis
Insulinoma	2-10	90	10
Gastrinoma	43	85	25-90
Duodeno	30-45	65	48-75
Vipomas	55	80	30-70
Somatostatina	48	70	80-90

Adaptado de: Hepatic Surgery for metastases from neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:231-42; Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? Ann Surg 2004;239:617-25. Y Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. J Am Coll Surg 1999; 189: 368-73.

total con disección linfática de los primeros relevos ganglionares. Con respecto a la conducta biológica de los diferentes tipos histológicos, el tipo I se considera el más indolente por la baja frecuencia de penetración metástasis ganglionares y hepáticas, el tipo III y IV se consideran altamente linfocíticos y probabilidad de metástasis hepáticas hasta 70%, lo cual justifica un tratamiento más radical.

Grado 1B

Los NET duodenopancreáticos son el grupo más variado de tipos histológicos. El tratamiento quirúrgico depende de la localización y la conducta biológica del tumor (**Tabla 6**).

El tratamiento quirúrgico incluye pancreatoduodenectomía, pancreatectomía distal, resección marginal, enucleación y en casos seleccionados, resección del ampulla.

- La resección marginal es suficiente para los NET-GEP de conducta benigna.

Grado 1B.

- La linfadenectomía de primeros relevos está indicada en la resección primaria de los tumores NET-GEP malignos y de comportamiento incierto.

Grado 1B.

El tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendócrinos de intestino delgado y colorrectales, depende de la localización, tamaño tumoral y conducta biológica. Las posibilidades quirúrgicas incluyen mucosectomías endoscópicas, resecciones transanales locales, resecciones parciales, hemicolectomía, resección anterior baja, abdominoperineal y exenteración pélvica (**Tabla 7**).

- La mejor forma de controlar el síndrome carcinoide es la cirugía, cuando es posible.

Grado 1B

Actualmente se recomienda cirugía laparoscópica para tumores bien diferenciados, benignos, menores de 3 cm y de comportamiento incierto. La experiencia del equipo quirúrgico es fundamental para esta posibilidad de tratamiento.

- Entre 20 y 40% de las metástasis hepáticas son funcionales.

Grado 1B

- La cirugía debe considerarse ante presencia de metástasis hepáticas resecables.

Grado 1B

- En la mayoría de los NET-GEP de yeyuno e íleon, con o sin presencia de metástasis, la resección del primario y la resección de nódulos linfáticos mesentéricos asociados, está indicada.

Grado 1B

- En el momento actual no existe evidencia suficiente para recomendar el trasplante hepático, en los pacientes con metástasis hepáticas no resecables.

Grado 2D

- El papel de la cirugía paliativa en NET es realizar la resección quirúrgica de las metástasis nodulares que causan esclerosis con compromiso vascular para el intestino delgado, que promueven dolor, mala absorción y muerte. La resección de metástasis mesentéricas puede aliviar los síntomas dramáticamente y probablemente aumentar también la sobrevida.

Grado 1B

- La embolización de la arteria hepática induce isquemia de las células tumorales para reducir la secreción

**Tabla 7.**

Tratamiento quirúrgico

NET-GEP Localización del tumor	Tratamiento quirúrgico	
	Tamaño tumoral ≤ 2 cm	Tamaño tumoral ≥ 2 cm
Intestino delgado	Resección de intestino delgado con mesenterio, colecistectomía	Resección con mesenterio
Apéndice derecha	Apendectomía, tumor de 1-2 cm, hemicolectomía derecha	Hemicolectomía
Colon	Resección con mesenterio	
Recto	Excisión local	Resección anterior baja o abdominoperineal

Adaptado de: Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2009 May;20(Suppl 4):150-3

hormonal e incrementar la respuesta a la terapia. Está indicada en pacientes con tumores no resecables y múltiples, secretores de hormonas.

Grado 2C

- La determinación de CgA sérica es el marcador más recomendable para la respuesta al tratamiento quirúrgico y el seguimiento tumoral.

Grado 1A

#### ▷ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- El objetivo del tratamiento debe ser siempre paliativo.

Grado 2B

- Para los pacientes que no son candidatos para el tratamiento quirúrgico por falta de condiciones generales, el objetivo de la terapia deberá ser mejorar los síntomas y mantener la calidad de vida.

Grado 2C

- La elección del tratamiento depende de la sintomatología, en la etapificación de la enfermedad, el grado de captación de radionúclidos y las características histológicas del tumor.

Grado 2B

- Las opciones de tratamiento para enfermedad con tumor no resecable incluyen los análogos de somatostatina y otras terapias biológicas, los radionúclidos, las terapias de ablación y la quimioterapia tanto sistémicas como transcatéter.

Grado 2B

- La radioterapia con radiación externa y bisfosfonatos pueden aliviar el dolor óseo asociado con metástasis.

Grado 2C

- La quimioterapia puede utilizarse para tumores NET-GEP metastásicos, recurrentes o irresecables e inoperables.

Grado 2B

- La quimioterapia para NET incluye combinaciones de estreptozotocina (STZ) y doxorubicina y/o 5-fluororacilo (5-FU), cisplatino, etopósido, oxaliplatino y capecitabina.<sup>35</sup>

Grado 1B

- La decisión del uso de la quimioterapia, depende principalmente del grado histológico. Los tumores bien diferenciados NO son candidatos a recibirlo, los carcinomas poco diferenciados y los indiferen-

ciados son los tipos histológicos que sí pudiesen ser considerados candidatos a recibirlo. Deben tener enfermedad irresecable y/o inoperable.<sup>36</sup>

Grado 1B

- La bioterapia en el manejo de NET-GEP incluye esencialmente al tratamiento con análogos de somatostatina e interferón alfa.<sup>37</sup> El uso de los inhibidores de m-TOR y del receptor responsable de señalar la angiogénesis han demostrado actividad antitumoral, sin embargo, sólo está indicado en pacientes con enfermedad avanzada y que han recaído después de la quimioterapia.<sup>38</sup>

Grado 2C

- En tumores no susceptibles de tratamiento quirúrgico con captación positiva para análogos de somatostatina, es factible utilizar materiales radiactivos con fines terapéuticos, como el Itrio 90 y el Lutecio 177. El uso de radionúclidos como terapia ha reportado estabilización de la enfermedad en 50-70% de los casos y mejoría de la sintomatología en 70%.<sup>5</sup>

Grado 2C

- Las tasas de respuesta bioquímica (inhibición hormonal con análogos de somatostatina) se observan en 30%-70% de los pacientes y ejercen control sintomático en la mayoría de éstos; el tamaño del tumor puede estabilizarse hasta 50% y en raras ocasiones reducirse.

Grado 2B

- En pacientes con síndrome carcinoide, los análogos de somatostatina pueden disminuir síntomas como diarrea y rubor. Entre 30 y 60% de estos pacientes presentan enfermedad carcinoide. En ellos, el uso de análogos de somatostatina reduce la sintomatología cardíaca e incluso prolonga la supervivencia.

Grado 2B

- No se recomienda uso de octreótida de acción prolongada de manera rutinaria, sin embargo, está indicado en pacientes con NET-GEP independientemente de la sintomatología, ya que aumenta el tiempo a la progresión, en comparación con placebo en pacientes con tumores.<sup>20, 25, 39</sup>

Grado 1A

- De acuerdo con el grupo de estudio PROMID, los análogos de la somatostatina tienen efectos adversos mínimos y actividad antiproliferativa *in vitro* en enfermedad metastásica e imposibilidad quirúrgica.

**Tabla 6.** Recomendaciones para el seguimiento clínico, bioquímico e imagenológico de NET-GEP

Clasificación	Tipo	¿Requiere seguimiento?	Tiempo entre visitas de seguimiento	Endoscopia	USG/TAC/RM <sup>(2)</sup>	Rastreo con octreótida marcado	Serologías/marcadores/estudios o PET-CT con galio <sup>(2)</sup>
Benigno	Insulinoma	No	NA	NA	NA	NA	Si hay masa tumoral visible
	Carcinoma gástrico, duodeno, y recto	Sí	6-12 meses	NA	Anual		CgA o 5HIAA según disponibilidad
	Carcinoma de apéndice (< 2 cm)	No	NA	NA	NA	NA	
Resecable benigno o probablemente maligno	Carcinoma rectal	No (si hubo resección completa)	6-12 meses	NA	NA	NA	
	Tumores de duodeno o yeyuno, limitados al páncreas, muscularis propia o subserosa > 1 cm	Sólo si hubo ganglios positivos	6-12 meses	6-12 meses	Cada 6 meses en el primer año, después anual	Basal y luego cada dos años	Si hay masa tumoral visible, CgA o 5HIAA según disponibilidad. Otras hormonas se solicitan según cada caso. La enolasa neuronal sólo podría ser útil en el seguimiento de algunos casos de tumores poco diferenciados
Maligno resecable	Carcinoma apéndice 1 cm <sup>(3)</sup>	Sólo si hubo ganglios positivos	6-12 meses	6-12 meses	Cada 6 meses en el primer año, después anual	Basal y luego cada dos años	
	Comportamiento incierto (> 1 cm) con Ki-67 < 2%	Sí	6-12 meses	6-12 meses	Cada 6 meses en el primer año, después anual	Basal y luego cada dos años	
	Gastrónomas duodenales T1, T2, tumores en duodeno distal, íleon. Apéndice > 2 cm, estómago, duodeno, colon y recto en T2 y T3 Ki-67 < 2% Ki-67 Ki-67	Sí Sí Sí	3 meses 3 meses 3 meses	6-12 meses 6 meses 6 meses			2 años anual anual
Maligno no resecable	Cualquier tipo de tumor	Sí		6-12 meses		2 años anual anual	
	Ki-67	Sí		6 meses			
	Ki-67	Sí		3 meses			

<sup>(1)</sup> Clasificación basada en la utilidad clínica, de acuerdo a los lineamientos de la OMS y ENETS 2009. En todos los casos se recomienda que la evaluación se individualice en cada paciente

<sup>(2)</sup> La selección del estudio de imagen para el seguimiento, dependerá del análisis de cada caso, la disponibilidad de los estudios y los resultados obtenidos en los estudios iniciales.

<sup>(3)</sup> El tratamiento adecuado y seguimiento de estos tumores es aun controversial, se recomienda evaluar cada caso de manera particular

<sup>(4)</sup> El tiempo de seguimientos endoscópico se valorará dependiendo de la posibilidad de biopsia o resección por este medio.

Adaptada de: Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Follow-Up and Documentation. Neuroendoc 2009;90:227-233

Los hallazgos de estudios no controlados en 90 pacientes mostraron que la octreótida LAR tiene actividad antitumoral en pacientes con NET-GEP metastásico bien diferenciado en intestino medio, a pesar de no poderse confirmar regresión completa y de que los pacientes no habían sido sometidos a terapia previa. Para carcinoma poco diferenciado o indiferenciado, el beneficio es limitado.<sup>39</sup> El paciente debe iniciar con octreótida subcutáneo 100 mcg c/8 horas por 1 a 2 semanas para evaluar tolerancia y continuar con octreótida de depósito 30mg cada 4 semanas.<sup>40</sup>

#### Grado 1A

- El seguimiento de los tumores neuroendócrinos, debe realizarse con marcadores bioquímicos e imagenología, dependiendo del tipo de tumor, clasificación inicial de riesgo, y características de la paciente. Se recomienda repetir los estudios basales por lo menos cada seis meses, el octreoscan por lo menos de manera anual y ajustar según la evolución del paciente y las recomendaciones de la **Tabla 8**.<sup>41</sup>

#### Grado 1B

## REFERENCIAS

- Grupo Mexicano de Trabajo en NET-GEP (GT-NET-GEP). Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuro endócrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2009;8 (Supl 1).
- Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter, Y, Alonso-Coello P, et al., Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-998.
- Schünemann A, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-1173.
- Klöpel G, Couvelard A, Perren A et al. ENET Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendoc* 2009;(2): 162-165.
- Massironi S, Sciola V. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008 September 21; 14(35): 5377-5384.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54(Suppl IV):iv1-iv16.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology, *Neuroendocrine tumors* V.1.2008. www.nccn.org
- Öberg K. Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours: Current Views on Diagnosis and Treatment. *Eur Oncol Rev* 2005; 1-6.
- Johanssen S, Bolvin M, Iochs H, et al. The yield of wireless capsula endoscopy in the detection of neuroendocrine tumor in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2006;241:796-801
- Barreto-Zuñiga R, Tellez-Avila FI, Chavez-Tapia NC, Ramirez-Luna MA, Sanchez-Cortes E, Valdovinos-Andraca F, Zepeda-Gomez S. Diagnostic yield, therapeutic impact, and complications of double-balloon enteroscopy in patients with small-bowel pathology. *Surgical Endoscopy*; 2008 May 22; 5:1223-1226.
- Zimmer T, Scherbul H, Stolzel U, et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62(suppl 1):45-50
- Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, et al. Endoscopic ultrasonography of the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996;13:55-60
- Sillina T, Gurevich L, Britvin T, et al. Endoscopic Ultrasound of 66 insulinomas 7<sup>th</sup> Annual ENETS Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease. 11-12 March 2010 Berlin, Germany. (C91): 132
- Sheriff A, Goodman A, Lee Y, et al. The Clinical Utility of EUS-FNA in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Multicenter Experience. *Digestive Disease Week DDW, New Orleans Abstract USA*, T1399.
- Lee H, Dasari Ch., Harvinder S, et al. Neuroendocrine Tumors of Gastrointestinal Tract and the Pancreas: Diagnostic Modalities, Accuracy, and Outcomes. *Digestive Disease Week DDW, New Orleans Abstract USA*, T1468.
- Sundin A, Vullierme MP et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. *Radiol Exam Neuroendoc* 2009;90(2):167-183.
- Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Classification, Pathologic Basis, and Imaging Features. *RadioGraph* 2007; 27:1667-1679.
- Kwekkeboom J, Krennong E, et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Somatostatin Receptor Imaging with 111In-Pentetreotide. *Neuroendoc* 2009; 90(2):184-187.
- Kwekkeboom J, Krenning E, et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendoc* 2009;90(2):221-224.
- Rinke A, Müller HH, et al. Placebo controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumour growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumours: A report from the PROMID study group. *Jo Clin Oncol*; 2009 October 1;28:4656-4663.
- Ambrosini V, Tomassetti P, et al. Imaging of NETs with PET radiopharmaceuticals. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2010;54:16-23.
- Steward MJ, Warbey VS, Malhotra A, et al. Neuroendocrine Tumors: Role of Interventional Radiology in Therapy. *RadioGraph* 2008, 28:1131-1145.
- Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: An analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2633-2642.
- Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36 (5):421-432.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Flash Update. [http://www.nccn.org/NETwork/business\\_insights/flash\\_updates/2009-05-28.asp](http://www.nccn.org/NETwork/business_insights/flash_updates/2009-05-28.asp). Last accessed July 2009. Consulted on January 24<sup>th</sup>, 2010.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl IV):1-16.
- Jafee IM, Rahmani M, Singhal MG, Younes M. Expression of the intestinal transcription factor CDX2 in carcinoid tumors is a marker of midgut origin. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(10):1522-1526.
- Srivastava, A. Hornick JL. Immunohistochemical Staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 Can Help Distinguish Gastrointestinal Carcinoid Tumors From Pancreatic Endocrine and Pulmonary Carcinoid Tumors. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:626-632.
- Putzer D, Gabriel M, et al. Comparison of 68 Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide and 18F-Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2010;54:68-75.
- Plöckinger U, Gustafsson B. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours: Echocardiography. *Neuroendoc* 2009;90(2):190-199.
- Hepatic Surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-42.
- Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Does the use of routine duodenotomy affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004;239:617-25.

33. Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 368-73.
34. Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20(Suppl 4):150-3.
35. Akerström G, Falconi M, et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Pre- and Perioperative therapy in patients with NET. *Neuroendoc* 2009;( 90): 204-207.
36. Eriksson B, Annibale B, et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Chemotherapy in patients with NET. *Neuroendoc* 2009;90(2): 215-218.
37. Öberg K, Ferone D, et al. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. Biotherapy. *Neuroendocr* 2009;90(2):210-214.
38. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 69-76.
39. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Estudio Aleatorizado, Prospectivo, Controlado con Placebo y Doble Ciego Sobre el Efecto de Octreotida LAR en Términos del Control del Crecimiento Tumoral en Pacientes con Tumores Neuroendocrinos Metastásicos del Intestino Medio: Un Reporte del Grupo del Estudio PROMID. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
40. Arnold R, et al. Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. Abstract # 4508. American Society of Clinical Oncology 2009 Annual Meeting, Orlando, FL.
41. Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Follow-Up and Documentation. *Neuroendoc* 2009;90:227-233.

# Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

## *Neuroendocrine Gastroenteropancreatic tumors*

Dr. Rafael Medrano Guzmán\*

### ▷ RESUMEN

Se revisan de manera sucinta los aspectos más relevantes de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. La revisión aborda aspectos generales, como los síndromes relacionados, su heterogeneidad y problemas de manejo. En el aspecto epidemiológico, el análisis comprende desde los trabajos de Oberndorfer hasta la supervivencia. En el tema de biología molecular, se estudia la identificación de las células neuroendocrinas y enterocromafines en el tubo digestivo. En relación con la patología, se trata la necesidad de contar con una definición uniforme de hiperplasia y displasia para lesiones localizadas en intestino delgado o grueso. En la genética molecular, se revisan los genes productores de los tumores neuroendocrinos. Con respecto al cuadro clínico, se abordan los síndromes de los tumores funcionales y de los tumores tipos 1 y 2. En referencia a los marcadores bioquímicos y tisulares, se analizan los valores pronósticos que pueden predecir conductas biológicas. En el diagnóstico por imagen, se revisan los porcentajes de detección y los nuevos métodos de imagenología. En el tratamiento, se estudian la opción

### ▷ ABSTRACT

*The most distinguishing aspects of the gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours are reviewed succinctly, including their related syndromes, heterogeneity, and treatment challenges. They are also analysed on the grounds of epidemiological characteristics from the Oberndorfer's work to survival. In terms of molecular biology, the neuroendocrine cells and the enterochromaffin ones at the gastrointestinal tract are identified. Likewise, in order to outline the pathology, it is necessary to coin a more uniform definition of hyperplasia and dysplasia for lesions at the small or large intestine. Molecular genetics examines the genes which lead to the development of NET tumours. To establish the clinical features, the syndromes of functional tumours as well as the tumours type 1 and 2 are studied. With respect to the tissue and biochemical markers, the prognostic values which may determine the biological behaviour are checked. About diagnosis by means of imaging, both detection percentages and new imaging methods are analysed. Relating to treatment, the surgical approach, endoscopy, and metastases treatment are pondered. With reference to the systemic management, the treatment with somatostatin analogues,*

\*Cirujano oncólogo adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Médico adscrito al Departamento de Oncología del Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina Armada de México.  
Correspondencia: Dr. Rafael Medrano.

Tel. 56-27-69-00 ext. 22680, cel. 04455-26-53-60-10.  
Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy-net.mx

quirúrgica, la endoscopia y el manejo de las metástasis. En relación con el manejo sistémico, se discute el tratamiento con análogos de somatostatina, interferón y quimioterapia. Debe mejorarse la técnica diagnóstica y la difusión de su conocimiento a la comunidad médica; también deben crearse centros de referencia con la colaboración multidisciplinaria de expertos.

**Palabras clave:** NET-GEP, metástasis, tumores funcionales, genética molecular, marcadores.

*interferon and chemotherapy are considered. The diagnostic technique and its diffusion within the medical community must be improved. Correspondingly, reference centres must be created with the assistance of multidisciplinary experts.*

**Key words:** metastases, functional tumours, molecular genetics, biomarkers

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son neoplasias poco frecuentes con diferentes presentaciones clínicas que constituyen un reto diagnóstico. Estos tumores sintetizan y secretan un gran número de péptidos y neuroaminas vasoactivas, las cuales pueden ocasionar una amplia variedad de síndromes, inclusive el síndrome carcinoide clásico; sin embargo, muchos de los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta que el volumen tumoral aumenta y causa síntomas inherentes a compresión u oclusión, o aun síndromes peritoneales irritativos.

Los NET-GEP pueden tener diversas localizaciones dentro del tubo digestivo. Los pacientes pueden debutar con enfermedad metastásica, con un promedio de 20% a 40% al momento del diagnóstico. El sitio más frecuente de metástasis es el hígado. La probabilidad de presentar síndrome carcinoide con un tumor primario sin metástasis es de 10% a 20% y de 20% a 50% cuando hay enfermedad metastásica.<sup>1</sup>

La evaluación y tratamiento de este tipo de neoplasias generalmente son individualizados y requieren un equipo multidisciplinario que incluye cirujano oncólogo, oncólogo médico, endocrinólogo, radioterapeuta, radiólogo intervencionista, gastroenterólogos, expertos en medicina nuclear, patólogos con experiencia en este tipo de tumores y endoscopistas.

Aunque la cirugía es la principal forma de control de los NET-GEP, la posibilidad de curación es baja, por

lo que se requiere un manejo multidisciplinario que permita evaluar la aplicación de quimioterapia, radioterapia, ablación por radiofrecuencia y resecciones endoscópicas.

Una estrategia sumamente relevante es el control de los síntomas por bioterapia, basada en análogos de somatostatina. En la actualidad se dispone de las nuevas terapias blanco y en fecha reciente se introdujo la terapéutica con agentes radioactivos unidos a los análogos de somatostatina, como lutecio 177.

Los pacientes pueden fallecer por complicaciones relacionadas con los síndromes funcionales y no necesariamente por las inherentes a la progresión tumoral.

Tanto la complejidad y heterogeneidad de los NET-GEP como su baja incidencia son las causas del desconocimiento de este tipo de tumor, el bajo interés en el mismo y la carencia sustancial de estudios prospectivos y aleatorizados que permitan un mayor avance en este campo de la oncología moderna.<sup>2,3</sup>

Es necesario diseñar más estrategias que posibiliten un mejor entendimiento de la conducta biológica de esta enfermedad, con énfasis en la genética molecular, así como mejores modelos de experimentación. En la práctica clínica es imperativo disponer de un mayor número de marcadores tumorales que permitan mejorar el diagnóstico y detectar neoplasias con mayor precisión y en etapas más tempranas.

Puesto que las clasificaciones histopatológicas han sido ampliamente debatidas, resulta conveniente tanto su unificación como contar con un mejor sistema de graduación y mayor uniformidad a nivel mundial.<sup>4,5</sup>

Los estudios multiinstitucionales son escasos en este campo y las comparaciones entre las distintas modalidades terapéuticas resultan difíciles. Es necesario, por lo tanto, establecer centros de concentración que permitan desarrollar la investigación de estas neoplasias, crear bases de datos y, sobre todo, evaluar constantemente de los mismos, dentro de un panorama mundial.

Desafortunadamente, en nuestro país carecemos de estadísticas confiables que nos permitan tener una mejor referencia de estas neoplasias. Asimismo, la apatía y desinformación acerca de lo que son los NET-GEP a menudo lleva a confundirlos con otro tipo de neoplasias que se consideran no susceptibles a tratamiento oncológico.<sup>6</sup>

### ▷ EPIDEMIOLOGÍA

Los NET-GEP se derivan del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal. Constituyen neoplasias hasta cierto punto raras, comparten características clínicas, tienen una conducta biológica inusual, a menudo se manifiesta en forma tardía y el retraso en el diagnóstico es significativo a causa de la confusión de síntomas.

El conocimiento de estos tumores inicia con los primeros estudios de Siegfried Oberndorfer en 1907, quien observó a pacientes con una gran cantidad de pequeños tumores intestinales con ciertas características y acuñó el término “tumores carcinoides”. Esta descripción ha llevado a grandes confusiones en el siglo XX.

Ahora la designación de carcinoides se aplica básicamente a tumores que se originan en el sistema broncopulmonar. Con la finalidad de evitar confusiones y estandarizar criterios, se acepta la denominación de “tumores neuroendocrinos” para los que se localizan en el tubo digestivo independientemente del órgano de origen.<sup>7</sup>

Los NET-GEP son menos frecuentes que los adenocarcinomas; su incidencia se aproxima a 2.5 a 5 casos por 100 000 y conforman 1% a 2% de todas las neoplasias malignas. Sin embargo, es claro que la incidencia y prevalencia han aumentado de forma sustancial en las últimas décadas, tal vez por una mayor referencia diagnóstica o por factores de riesgo asociados.

Los cambios en cuanto a localización también son evidentes; mientras que hace una década el principal sitio dentro del tubo digestivo era el apéndice, ahora los tumores neuroendocrinos de páncreas, estómago e intestino delgado han repuntado y cada vez son más frecuentes. La conducta biológica de estas neoplasias varía con amplitud de acuerdo con su localización.

La supervivencia global para todos los NET-GEP es de 67.2%, excepto para los neuroendocrinos del

páncreas, que oscila entre 97% en caso de insulinomas benignos y 30% en los demás tipos histológicos.<sup>8</sup>

### ▷ BIOLOGÍA CELULAR DE LOS NET-GEP

Las células neuroendocrinas se localizan a lo largo del tubo digestivo y constituyen el mayor grupo de células productoras de hormonas dentro del cuerpo humano. Se derivan de las células madre gastrointestinales que migraron de la cresta neural y tienen amplia capacidad multipotencial. El mecanismo de diferenciación de estas células es poco comprendido. Los factores de transcripción que recién se implicaron en la diferenciación de células neuroendocrinas incluyen Math 1, neurogenina 3 (Ngn 3) y beta 2/NeuroD.

Se identifican al menos 13 diferentes clases de células productoras de aminas y péptidos vasoactivos al interior del tracto gastrointestinal; incluyen serotonina (5HT) de las células enterocromafines, somatostatina de las células D, histamina (ECL) y gastrina de las células G.

Entre las aminas más frecuentemente secretadas, con independencia de la localización, están la cromogranina A y la sinaptofisina. Estas aminas son dos de los marcadores con aplicación clínica más utilizados.

En el estómago, las células enterocromafines interactúan de manera amplia con las células G del antro. Estas últimas secretan gastrina, la cual activa las células enterocromafines para producir histamina, sustancia que se dirige a las células parietales gástricas fúndicas y determina la producción de ácido. La pérdida de células parietales, secundaria a gastritis atrófica; incrementa la secreción de gastrina y la proliferación de células enterocromafines y; por último, da lugar a un tumor neuroendocrino gástrico.

En el intestino delgado se secretan más 5HT, guanilina y sustancia P SP en respuesta a estímulos neurógenos y luminales. Los efectos de 5HT se traducen en una rápida proliferación de células epiteliales y contracción del músculo liso. La inactivación de 5HT es crucial para limitar sus acciones.

A nivel de las células enterocromafines se realiza la conversión de serotonina en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta amina también es uno de los marcadores más útiles para el diagnóstico y seguimiento de los NET-GEP, cualquiera que sea su localización.<sup>9</sup>

### ▷ MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TISULARES

El diagnóstico de los NET se apoya en la presentación clínica, la evaluación hormonal y la descripción patológica. Algunos marcadores bioquímicos detectables en líquidos

corporales pueden sugerir tumores específicos, mientras que otros son comunes para varios tipos de NET.<sup>10, 11</sup>

Un marcador urinario importante para los NET del tracto gastrointestinal es el 5-HIAA, el cual puede medirse en la orina de 24 horas. En el caso de los insulinomas se requiere medir los niveles de insulina, péptido C y proinsulina. Casi todos los pacientes con gastrinomas tienen elevados los niveles de gastrina y la sensibilidad aumenta con la infusión de calcio.<sup>11</sup>

La cromogranina A es uno de los marcadores más importantes porque está incrementada en muchos tipos de NET; los niveles de cromogranina A son altos en 60% a 80% de los NET-GEP. Aunque este marcador tiene particular utilidad en tumores no funcionales, la elevación de los niveles puede relacionarse con hiperplasia de células enterocromafines secundaria al uso de inhibidores de la bomba de protones y gastritis atrófica, así como con insuficiencia renal.<sup>10, 12, 13</sup> Otros marcadores que suelen incrementarse incluyen enolasa neuronal-específica y gonadotropina coriónica humana. El polipéptido pancreático, producido por los islotes del páncreas, está elevado en 40% a 80% de los tumores de páncreas. El marcador de proliferación celular Ki-67 es importante para determinar el grado del tumor y su pronóstico.

Si bien existen muchos marcadores bioquímicos y tisulares para los NET, la sensibilidad y especificidad para predecir su conducta biológica son bajas. Es necesario desarrollar mejores marcadores que determinen la biología tumoral y permitan diseñar mejores estrategias de detección y tratamiento.<sup>14</sup>

## ▷ PATOLOGÍA

Los tumores neuroendocrinos exigen un sistema de evaluación histopatológico estandarizado que posibilite establecer un diagnóstico preciso y confiable.

Un punto importante es la disponibilidad de marcadores específicos que contribuyan al diagnóstico y tengan un valor pronóstico, como la cromogranina A o el índice de proliferación celular (Ki-67).<sup>15, 16</sup> En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicaciones posteriores se definieron claramente los fenotipos de los NET y su relación con las condiciones clínico-patológicas, lo que proporciona información histopatológica pronóstica relevante de estómago, duodeno, intestinos delgado y grueso, páncreas, apéndice y recto.<sup>17, 18</sup>

Por desgracia no existe una definición uniforme de hiperplasia y displasia para las lesiones que se localiza en intestino delgado o grueso y no se han unificado los criterios de las distintas asociaciones dedicadas al estudio de

estas neoplasias. Si bien es cierto que la complejidad de estas neoplasias dificulta el empleo de los criterios propuestos por la OMS, es indispensable formar equipos de expertos que puedan reproducir estos parámetros.

Existe también la necesidad de desarrollar marcadores tumorales específicos para los distintos tipos histológicos, órganos y localizaciones que conduzcan a una mejor definición de este tipo de tumores. La aplicación de la genómica y la proteómica favorecerá una evaluación molecular más extensa y con criterios útiles en la práctica clínica.<sup>19</sup>

## ▷ DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La evaluación de la localización y extensión de los NET-GEP es crucial para su tratamiento. Los métodos de estudio por imagen más frecuentes incluyen estudios radiológicos convencionales como ultrasonido (US) transabdominal, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), angiografía selectiva con y sin infusiones hormonales, gammagrafía, ultrasonido endoscópico (USE) y diversos métodos intraoperatorios.

Los métodos actuales de detección por imagen pueden ser tan variados como lo es la sensibilidad para el diagnóstico (50%-70% en forma global). Los gastrinomas y tumores de intestino delgado son particularmente difíciles de localizar. En general el porcentaje de detección por RMN o TAC es de 22% a 45% y por US transabdominal de 13% a 27%. La angiografía detecta 40% a 75% de las lesiones del páncreas. El US endoluminal tiene una sensibilidad de 45% a 60% para lesiones duodenales y de 90% a 100% para lesiones del páncreas. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es el método más sensible para detectar metástasis hepáticas (81%-96%), seguida de RMN o TAC (55%-70%) y US (14%-63%).<sup>20, 21</sup>

Los sistemas híbridos de detección tomografía por emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-CT) y tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT), de reciente introducción, incrementan la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y localización de los NET-GEP.

Es importante enfatizar que el estudio de PET-CT debe ser marcado con galio y que en la actualidad es el más específico para diagnosticar los NET-GEP.<sup>22, 23</sup>

En la evaluación integral de los pacientes con NET-GEP es importante la revisión endoscópica, la cual brinda la oportunidad de toma de biopsia directa. En casos de lesiones de intestino delgado, la videocápsula permite establecer el diagnóstico oportuno a este nivel.<sup>24-26</sup>

## ▷ GENÉTICA MOLECULAR DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los estudios de genética molecular han demostrado que en el desarrollo de los NET de intestino anterior, medio y posterior participan diferentes genes, cada uno de los cuales puede relacionarse con diferentes anomalías, que incluyen mutaciones puntuales, deleciones genéticas, metilación del ADN y pérdida o ganancia de cromosomas.<sup>27-29</sup> Por ejemplo, los NET-GEP de intestino posterior expresan factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- $\alpha$ ) y receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los NET de intestino anterior a menudo tienen deleciones y mutaciones del gen *menin*, el cual codifica 610 aminoácidos. Menin es una proteína predominantemente nuclear que en células en división se encuentra sobre todo en el citoplasma interactuando con varias proteínas involucradas en la regulación transcripcional, la estabilidad del genoma y la división celular.<sup>30</sup> A pesar de la amplia información sobre *menin*, aún se desconocen los genes que participan en la tumorigénesis, la función de sus proteínas en la proliferación celular y las vías de apoptosis.<sup>31</sup>

## ▷ CUADRO CLÍNICO

Los NET-GEP se caracterizan por sintetizar, almacenar y secretar una variedad de péptidos y neuroaminas que pueden influir en el desarrollo de diversos síndromes clínicos.

Los tumores capaces de ocasionar estos síndromes se conocen como tumores funcionales. La probabilidad de tener un tumor funcional en las lesiones primarias oscila entre 10% y 20%, mientras que en la enfermedad metastásica, en especial en el hígado, alcanza 20% a 50%.<sup>10, 28</sup> Por lo tanto, 80% de los tumores primarios no es funcional y su presentación clínica suele ser tardía; se manifiesta por síntomas resultantes de la compresión u oclusión intestinal, o inherentes a las metástasis hepáticas.<sup>10, 28</sup>

Los NET-GEP, al ser relativamente raros, requieren una acuciosidad diagnóstica extrema que permita al médico sospecharlos. Si bien los tumores funcionales pueden presentarse con una gran variedad de síndromes clínicos, es posible que los síntomas individuales no sean evidentes al momento de la evaluación. El retraso en el diagnóstico es frecuente —de cinco a siete años en promedio—, lo que da como resultado morbilidad y mortalidad excesivas e incrementa la probabilidad de metástasis.

Aunque casi todos los NET-GEP son esporádicos, pueden ser múltiples y formar parte de un síndrome fa-

miliar como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo I, el síndrome de von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo I.

Los tumores neuroendocrinos se derivan de las células enterocromafines del sistema neuroendocrino difuso y por lo general son no funcionales.<sup>28</sup> El intestino delgado y el apéndice son las localizaciones más comunes.

En presencia de metástasis hepáticas, la 5HT, las tacininas y otras sustancias bioactivas pueden llegar a la circulación y causar un síndrome carcinoide caracterizado por hiperemia cutánea, diarrea y dolor abdominal.<sup>10, 28</sup> La mayoría de neuroendocrinos gástricos son múltiples, pequeños y relacionados con hipergastrinemia secundaria a gastritis crónica atrófica (tipo 1) o síndrome de Zollinger-Ellison (tipo 2), que condicionan secreción descontrolada de gastrina y ocasionan hipersecreción ácida, ulceración duodenal, esofagitis y diarrea.

Los tumores de los tipos 1 y 2 suelen ser lesiones pequeñas, múltiples, de conducta biológica benigna o hasta de bajo grado de malignidad, con escasa probabilidad de producir metástasis (menos de 2%). En contraste, los tumores neuroendocrinos (tipo 3) son lesiones grandes, por lo regular únicas, no relacionadas con hipergastrinemia y con frecuencia originan metástasis.<sup>10, 28</sup> La mayoría de los NET duodenales secreta gastrina, lo que condiciona el síndrome de Zollinger-Ellison característico de la NEM tipo I.<sup>10</sup> Los tumores que se originan en el yeyuno distal y el íleon a menudo envían metástasis al hígado.

El tamaño del tumor en sí mismo no es un factor predictor de metástasis, por lo que es posible que los menores de 1 cm de diámetro tengan un alto potencial para producir metástasis. Una característica relevante de los NET es su capacidad de fibrosis mesentérica difusa y ocasionalmente isquemia mesentérica. La fibrosis puede afectar tanto el endocardio del ventrículo derecho como las válvulas tricúspide y pulmonar, y ocasionar disfunción cardíaca y, en 10% a 20% de los pacientes, síndrome carcinoide cardíaco.<sup>32</sup>

El síndrome carcinoide típico se presenta en 18% de los casos en forma global y en 20% a 50% cuando hay metástasis hepática. Los neuroendocrinos del apéndice suelen ser pequeños y confinados a la pared de ese órgano; es frecuente su diagnóstico incidental durante una cirugía por apendicitis aguda u otra causa. Los NET de colon casi siempre son tumores de gran tamaño y muy agresivos; por lo general tienen metástasis hepáticas en el momento de su diagnóstico. Los NET de recto a menudo se diagnostican de manera incidental durante la colonoscopia; típicamente son pequeños, localizados, no funcionales y rara vez producen metástasis.<sup>10, 28</sup>

Los NET del páncreas tienden a ser grandes, funcionales y alrededor de 50% tiene metástasis hepáticas cuando se diagnostica. Los tumores funcionales pueden secretar una gran variedad de aminas y péptidos, lo que ocasiona una sintomatología diversa. Los insulinomas son, por lo regular, tumores pequeños, benignos y funcionales; producen hipoglucemia e hiperinsulinemia.<sup>10,33</sup> Los gastrinomas pancreáticos son menos frecuentes que los duodenales, casi siempre malignos y 25% se relaciona con NEM tipo I.<sup>10,33</sup>

Los glucagonomas causan diabetes y un exantema característico (eritema migratorio necrolítico). Los vipomas se acompañan de diarreas intensas, son tumores de gran tamaño y con alta frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico.<sup>33</sup> Otros tipos de tumores más raros secretan una gran variedad de hormonas, como adrenocorticotropina, hormona del crecimiento y hormona paratiroidea. Pueden tener un curso incierto, con síntomas inusuales e intermitentes, y niveles plasmáticos fluctuantes que dificultan el diagnóstico.<sup>35,37</sup>

## ▷ TRATAMIENTO DE LOS NET-GEP

La terapéutica para este tipo de tumores se caracteriza por ser multidisciplinaria; es necesario individualizar los casos con el objetivo de ser más específicos en su manejo.

La cirugía es el tratamiento más efectivo para el control de la enfermedad y la única modalidad de curación en lesiones localizadas. En enfermedad locoregional avanzada o metastásica, está indicada la citorreducción como paliación y para obtener una mayor supervivencia.<sup>34,35</sup> La linfadenectomía de los primeros relevos es conveniente porque 20% a 50% de los pacientes puede tener metástasis linfáticas funcionales.

Es importante definir la conducta biológica del tumor antes de la cirugía; 90% de los insulinomas es benigno y una intervención quirúrgica limitada como la enucleación es suficiente para su manejo.

La resección en bloque está indicada cuando el compromiso es multiestructural, el tumor es potencialmente reseccable y el paciente puede ser sometido a una intervención.<sup>36,37</sup>

Puesto que en 60% a 80% de los casos los gastrinomas se localizan en la región duodenal, la duodenectomía es una opción quirúrgica adecuada; la enucleación está indicada en lesiones menores de 1 cm. El tratamiento quirúrgico ofrece una supervivencia de 35% a cinco años y 45% a 65% de periodo libre de enfermedad.<sup>36,37</sup>

Los tumores neuroendocrinos gástricos pueden tratarse mediante endoscopia en la mayor parte de los casos

(tumores tipo 1); en lesiones tipo 3, es imperativa una resección más radical o en bloque.<sup>24</sup>

Las lesiones de intestino delgado y colon a menudo se presentan con enfermedad localmente avanzada y metastásica, lo que limita las opciones quirúrgicas. Las lesiones reseccables deben someterse a resección multiestructural.<sup>37</sup>

Con respecto a la enfermedad metastásica, la diseminación al hígado se presenta en 50% a 75% de los NET de intestino delgado, 5% a 70% de los neuroendocrinos de intestino anterior y 14% de los de intestino posterior.<sup>4,37</sup> Treinta a 85% de las lesiones pancreáticas presenta metástasis hepáticas al momento de su diagnóstico;<sup>37,38</sup> 7% a 15% de estas lesiones es potencialmente reseccable.<sup>39,40</sup> La resección segmentaria en todas sus modalidades y la radiofrecuencia son las opciones quirúrgicas más comunes. El trasplante hepático es excepcional y exige una selección muy precisa de los casos.<sup>41</sup>

Las metástasis hepáticas suelen ser hipervasculares y la embolización con o sin citotóxicos ha sido eficaz para generar necrosis tumoral y una buena paliación. Las contraindicaciones para este procedimiento incluyen trombosis de la vena porta, insuficiencia hepática y cirugía de Whipple previa.<sup>42,43</sup>

## ▷ MANEJO SISTÉMICO DE LOS NET

Los objetivos fundamentales son ofrecer una adecuada paliación, suprimir la proliferación celular del tumor y evitar la diseminación.

El tratamiento con análogos de somatostatina (bioterapia) se mantiene como la mejor opción para control de los síntomas, entre ellos el síndrome carcinoide en todas sus formas. Los fármacos más utilizados a la fecha son análogos de la somatostatina de depósito como octreotida (10, 20 y 30 mg) y lanreótida en gel (60, 90 y 120 mg); con ellos se obtiene un control global de los síntomas de 75% y una reducción de los marcadores tumorales. Estos fármacos son bien aceptados por el paciente; sin embargo, el efecto en la supresión tumoral es limitado (10%).<sup>44-47</sup>

Aunque el interferón logra el control de los síntomas en un alto porcentaje (80%), su aplicación es más limitada porque produce mayores efectos adversos.<sup>48</sup>

La quimioterapia se considera la primera línea de tratamiento de NET-GEP mal diferenciados o con progresión rápida. Las combinaciones de etopósido más cisplatino y estreptozotocina con 5-fluorouracilo o doxorubicina son los esquemas que más se utilizan, con tasas variables de respuesta.

El problema de este tipo de terapias es la falta de estudios estandarizados, multiinstitucionales, prospectivos

y aleatorizados que reflejen la experiencia y los resultados más consistentes, por lo que este tipo de tratamiento debe individualizarse.<sup>49, 50</sup>

Actualmente están en fase de evaluación terapéuticas dirigidas a los factores específicos de proliferación celular; entre estos agentes, everolimus es una de las terapias más activas en los NET.

El manejo con radionúclidos en combinación con análogos de somatostatina en NET-GEP con mayor porcentaje de receptores de somatostatina subtipo 2 es un tratamiento atractivo para el control de la enfermedad. La combinación con lutecio 177 es la que logra el mayor porcentaje de control de la enfermedad (25 a 30% de los casos); sin embargo, aún no se realizan estudios aleatorizados que brinden mayor información sobre este tratamiento.<sup>51</sup>

## ► CONCLUSIONES

Los NET-GEP son neoplasias malignas poco frecuentes. Aunque se detectaron hace un siglo, aún se considera neoplasias huérfanas. Por desgracia, la supervivencia no ha mejorado sustancialmente a la fecha. La falta de uniformidad en la clasificación histopatológica dificulta los estudios multiinstitucionales. La comparación de los tratamientos es difícil por no tener estudios aleatorizados y poblaciones más heterogéneas. No obstante, el problema principal es la falta de diagnóstico oportuno y la confusión diagnóstica de los casos. Muchos pacientes fallecen por las complicaciones del síndrome carcinoide mal tratado o no identificado más que por la propia actividad tumoral. Las estrategias actuales deben encaminarse a la mayor difusión del conocimiento de esta clase de tumores entre la comunidad médica en general a través de un programa de actualización continua en esta área de la medicina, así a como la creación de centros de referencia especializados en el manejo multidisciplinario de los tumores neuroendocrinos.

## REFERENCIAS

- Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
- Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünnndarms. *FrakZ Pathol.* 1907;1:426-432.
- Modlin IM, Iye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139-161.
- Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *J Surg Res* 2004;120:139-161.
- Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998;76:637-647.
- Wang J, Cortina G, Wu SV. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006;355:270-280.
- Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cell. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2340-2348.
- Yang HW, Kutok JL, Lee NH, Piao HY, et al. Targeted expression of human MYCN selectively causes pancreatic neuroendocrine tumors in transgenic zebrafish. *Cancer Res* 2004;64:7256-7262.
- Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, et al. Precursor Lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128(25):1187-1198.
- Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumours of the pancreas. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology 1997:27.
- Dellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 2004:26.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000:28.
- Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. Berlin: Springer-Verlag, 2000:176.
- Leotela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, thakker RV. Genetics of neuroendocrine an carcinoid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:437-450.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka, MN, Shaphiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
- Tonnies H, Toliat MR, Ramel C, Pape UF, et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumors of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. *Gut* 2001;148:536-541.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type I. In: DeGroot LJ, Jammeson JL, eds. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006:3509-3521.
- Lollgen RM, Hessman O, Westin G, Akerstrom G. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 2001;92:812-815.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
- Moller JE, Pellikka PA, Chaff HV, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112:3320-3327.
- Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumors of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-781.
- Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumour markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33-38.
- Berna MJ, Hoffman KM, Long SH, Serano J, et al. Serum gastrin Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative test in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnosis criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:331-364.
- Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Eriksson B, Lundquist G, Skogseid B. Measurement of chromogranin A, chromogranin B, (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II), and pancreatic in plasma and urine from patients with carcinoid tumors and endocrine pancreatic tumors. *J Endocrinol* 1995;144:49-59.
- Saqui A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123:394-404.
- Gibril F, Jensen RT. Diagnosis uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004;36(suppl 1):S106-120.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastasis gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
- Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsiewicz P, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-1462.

30. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Schuhmacher J, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors scheduled for <sup>90</sup>Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2006;33:460-466.
31. Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsourkas A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.
32. vanTuijl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:66-72.
33. Yamaguchi T, Manabe N, Tanaka S, Fukumoto A, et al. Multiple carcinoid tumors of the ileum preoperatively diagnosed by enteroscopy with the double balloon technique. *Gastrointest Endosc* 2005;62:315-318.
34. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10:327-331.
35. Norton JA. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:577-583.
36. Norton JA, Jensen RT. Resolved an unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger- Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-773.
37. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Eng Med* 1999;341:635-644.
38. Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombe IF, eds. *Recent advances in pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors*. Paris, France: John Libbey Eurotext Publishing Co., 1999:192-219.
39. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World J Surg* 2002;26:1267-1271.
40. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger- Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004;239:617-625 (discussion 626).
41. van Vilsteren FG, Basking- Bay ES, Nagorney DM, Sanderson SO, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transp* 2006;12:448-456.
42. Roche A, Girish BV, Baere T, Ducreux M, et al. Prognostic for chemembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2004;51:1751-1756.
43. Chung JW, Park JH, Choi BI, Han MC, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
44. Shojamanesh H, Gibril F, Loui A, Ojeaburu JV, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive gastrinoma. *Cancer* 2002;94:331-343.
45. Aparicio T, Ducreux M, Baudine E, Saoburin JC, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer* 2001;37:1014-1019.
46. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Scuito R, et al. Long term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:461-466.
47. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, Mantovani W, et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Related Cancer* 2006;13:1213-1221.
48. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. *Br J Surg* 2003;90:687-693.
49. Kouvaraki MA, Ajani JA, Holf P, Evans DB, et al. Fluoracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
50. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluoracil compared with streptozocin with fluoracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E 1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
51. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111-129.

# Somatostatina de liberación prolongada en el tratamiento de tumores neuroendocrinos

## *Long-Acting Release Sandostatin for the Treatment of Neuroendocrine Tumors*

Dr. César R. Trujillo Lozoya\*

### ▷ RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias raras y de comportamiento heterogéneo poco conocidas por los clínicos hasta hace pocos años dada la poca casuística y publicaciones que existían en la bibliografía. Tanto los avances en su clasificación como la disponibilidad de un tratamiento eficaz han cambiado significativamente su manejo clínico, gracias al cual se ha logrado aumentar de manera sustancial la supervivencia. Por desgracia, tanto los tumores funcionales como los no funcionales no presentan sintomatología temprana y la mayoría de los diagnósticos se establece en la enfermedad avanzada. Se ha demostrado que octreotida, un análogo de la hormona somatostatina, puede incrementar la supervivencia tanto mediante su administración subcutánea diaria como con la más reciente formulación de liberación prolongada o LAR (*long acting release*). En este artículo se comentan las características generales de los NET y los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP), así como las observaciones emanadas de su manejo con octreotida con el sustento de los informes de la bibliografía internacional, ahora más abundantes gracias al trabajo de las diferentes asociaciones y sociedades de

### ▷ ABSTRACT

*Neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasms with heterogeneous behaviour and barely known by the clinicians for a long time, given the scarcity of statistics and data from main oncologic journals until a few years ago. Currently, a greater knowledge of their overall characteristics and classification as well as the availability of an effective drug for their treatment, have significantly improved their clinical management, since survival rates have increased markedly. Unfortunately, neither functional nor non-functional NETs develop symptoms promptly, for which reason most cases are diagnosed late at a time of advanced disease. Octreotide – a somastatin hormone analog – is a drug that has been shown to increase survival rates, both through subcutaneous daily administration and by means of the newer long acting release (LAR) formulations. This paper discusses the overall features of NET as well as gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (NET-GEP), in addition to the observations resulting from their treatment with octreotide, with a rationale derived from international literature reports, which nowadays are readily available, thanks to the efforts from several leading oncologic societies and associations in America and the European Union, which are already updating their guidelines.*

\*Gerente Médico, Tumores Sólidos, Novartis Oncología México.

Correspondencia: Calzada de Tlalpan 1779, San Diego Churubusco, CP 04120, México, D. F. Tel +(55) 54 84 43 49.  
Correo electrónico: cesar.trujillo@novartis.com

investigación oncológica en América y la Unión Europea, las cuales han estructurado ya lineamientos actualizados para el tratamiento de estas neoplasias.

**Palabras clave:** octreotida, análogos de somatostatina, tumores neuroendocrinos (NET), tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP).

**Key words:** Octreotide, somatostatin analogs, neuroendocrine tumors (NET), neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours (NET-GEP).

## ▷ ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos (NET) conforman un grupo de diversos tumores sólidos, malignos y de incidencia rara, que se originan en células neuroendocrinas de diferentes partes del organismo; por ejemplo, células neuroendocrinas del epitelio respiratorio, células de islotes pancreáticos, células parafoliculares de la glándula tiroidea y células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal (GI). Por su parte, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son aquellos que se originan en células neuroendocrinas del tracto GI y el páncreas. En cualquier caso, en general las neoplasias neuroendocrinas suelen acompañarse de una sintomatología peculiar, grave, debilitante y potencialmente mortal. Aunque la incidencia de NET es baja (~5/100 000), se registra un aumento asociado quizás al mayor conocimiento clínico y la mejor capacidad diagnóstica actuales, así como a la disponibilidad de más y mejores herramientas diagnósticas. Los resultados de la base de datos de supervisión, epidemiología y resultados finales del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos muestran que en 2004 se diagnosticaron 5.25 nuevos casos de NET por cada 100,000 habitantes (población estándar ajustada por edades) en comparación con sólo 1.09 casos diagnosticados por 100,000 habitantes en ese país en 1973.<sup>1</sup>

De acuerdo con el sitio donde se originan durante el desarrollo embrionario, los NET se han clasificado tradicionalmente como tumores neuroendocrinos derivados del intestino proximal, del intestino medio y del intestino caudal o distal. El intestino embrionario proximal comprende timo, pulmón, estómago, duodeno proximal y páncreas; el intestino embrionario medio incluye duodeno distal, yeyuno, íleo, ciego, apéndice,

colon ascendente, ángulo cólico derecho y colon proximal. Finalmente, el intestino embrionario distal o caudal comprende el colon distal y el recto. En los últimos años se han usado tanto la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la propuesta en 2006, conocida como TNM porque toma en consideración el tumor, los nódulos y las metástasis, y analiza la diferenciación tumoral y la diseminación metastásica para estadificar y clasificar los tumores.<sup>2</sup> La mayoría de clínicos utiliza la clasificación de la OMS, en la que se advierte que el término tumor neuroendocrino (*neuro endocrine tumor*) (NET) sólo se aplica a tumores y carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados.<sup>3</sup> Esta designación de la OMS ha ganado aceptación porque al parecer tiene mayor relevancia pronóstica.

Los NET representan un desafío en la clínica tanto por los disímiles comportamientos biológicos que los subtipos exhiben, como por la diversa sintomatología que son capaces producir. Pueden ser clínicamente sintomáticos (*funcionales*) o asintomáticos (*no funcionales*). Aunque tanto los NET funcionales como los no funcionales segregan con frecuencia uno o más péptidos,<sup>4</sup> en la mayoría de los casos dichos péptidos no dan lugar a un síndrome clínico específico. Los NET no funcionales suelen diagnosticarse en fases avanzadas de la enfermedad, cuando la masa tumoral o las metástasis producen síntomas y signos clínicos. Los NET funcionales liberan a la circulación sanguínea diversos péptidos y aminas que promueven sintomatología clínica, por ejemplo, de síndrome carcinoide, el cual se caracteriza por rubefacción, diarrea intensa y debilitante, dolor abdominal, trastornos metabólicos, sibilancias y síntomas asmáticos. Sin embargo, ya que la mayoría de estos péptidos y aminas se libera en el sistema de la vena porta, el hígado los depura antes de que entren en la circulación sistémica y los síntomas

sólo se manifiestan cuando las metástasis han invadido el hígado. En consecuencia, en la mayoría de estos pacientes el NET funcional se diagnostica también en fases avanzadas de la enfermedad, cuando ya cerca de 50% de ellos muestra metástasis regionales o distantes.<sup>1</sup>

Las metástasis suelen desarrollarse inicialmente en ganglios linfáticos regionales, después en el hígado y más tarde en localizaciones distantes, como el hueso.<sup>5</sup> Hasta 75% de pacientes con NET derivado del intestino embrionario medio o caudal y alrededor de 60% de aquellos con NET pancreáticos (NETp) cursan con metástasis hepáticas.<sup>6</sup> La supervivencia se ve afectada por el grado de diseminación metastásica. En pacientes con NET de anatomopatología diferenciada o moderadamente diferenciada, la mediana de supervivencia se ha estimado en ~33 meses en aquellos con metástasis a distancia, en comparación con una mediana de hasta 223 meses en individuos con enfermedad localizada.<sup>1</sup>

#### ▷ TRATAMIENTO ACTUALIZADO DE NET y NET-GEP

La información sobre estas neoplasias en la bibliografía especializada era mínima hasta hace unos años y sólo en la última década se ha incrementado de manera notable. Esto ocurre a menudo con todas las enfermedades de muy baja incidencia, en especial cuando no se dispone de opciones terapéuticas eficaces. Tal es el caso de los NET y NET-GEP, ya que la introducción de octreotida revolucionó su abordaje clínico e incrementó su detección y atención. Octreotida, un análogo de la hormona natural somatostatina, es un octapéptido sintético de acción prolongada.<sup>7</sup> Como la somatostatina endógena, octreotida inhibe la liberación de las hormonas/aminas pituitarias y gastroenteropancreáticas como somatotropina (GH), tirotropina (TSH), insulina, glucagón, colecistocinina (CCc), péptido vasoactivo intestinal (PVI), serotonina y gastrina.

Octreotida también inhibe la producción de ácido gástrico, la secreción de enzimas pancreáticas y el flujo de bilis, prolonga el tiempo de tránsito intestinal y disminuye la contractilidad de la vesícula biliar. Los análogos de la somatostatina han sido la piedra angular en el tratamiento de los síntomas relacionados con NET funcionales. No obstante, aún se requieren terapéuticas que modifiquen la progresión de la enfermedad en pacientes con NET, incluidos aquellos con enfermedad inactiva. Los datos presentados demuestran que, además de controlar los síntomas que acompañan a los tumores neuroendocrinos, Sandostatina LAR también es eficaz para prolongar el tiempo que transcurre hasta la progresión de la enfermedad en los NET funcionales y no funcionales.

Octreotida se ha comercializado desde hace más de dos décadas y hoy está disponible en dos formulaciones, Sandostatina S.C. y Sandostatina LAR. La forma inyectable original de octreotida (Sandostatina S.C.) tenía un régimen posológico de dos o tres inyecciones subcutáneas diarias. En contraste, el preparado de liberación prolongada Sandostatina LAR se administra por vía intramuscular (IM) cada cuatro semanas; esta presentación fue concebida para pacientes que necesitan tratamiento a largo plazo con octreotida.

Sandostatina LAR está indicada para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario, así como para aquellos con sintomatología de NET-GEP funcional cuyas manifestaciones se controlan adecuadamente con tratamiento subcutáneo a base de Sandostatina S.C.; tal es el caso de NET con características de síndrome carcinoide, VIPomas, glucagonomas, gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison, insulinoomas y GRFomas. Está indicada también para el control preoperatorio de la hipoglucemia y como terapéutica de mantenimiento, así como en el tratamiento de pacientes con acromegalia adecuadamente controlados con Sandostatina S.C., en quienes la cirugía o la radioterapia son inapropiadas o ineficaces, o bien en el periodo intermedio hasta que la radioterapia alcance la eficacia total.<sup>7</sup>

#### ▷ MECANISMO DE ACCIÓN DE OCTREOTIDA

Octreotida muestra una elevada afinidad para unirse al subtipo 2 del receptor de somatostatina ( $ss_2$ ) y afinidad moderada por los subtipos 3 ( $ss_3$ ) y 5 ( $ss_5$ );<sup>8</sup> la mayoría de los NET expresa estos subtipos del receptor. La actividad antitumoral de octreotida está mediada por mecanismos de acción directos e indirectos; los primeros incluyen activación de receptores de somatostatina en células tumorales, lo cual da lugar a la modulación de vías intracelulares de transducción de señales.<sup>9</sup> Múltiples estudios *in vitro* que han utilizado estirpes celulares transfectadas con receptores de somatostatina indican que los cinco subtipos del receptor de somatostatina ( $ss_{1-5}$ ) se encargan de mediar la inhibición de la proliferación celular, mientras que sólo algunos subtipos específicos, como  $ss_2$  y  $ss_3$ , intervienen en la apoptosis o muerte celular programada.<sup>10</sup> Al parecer estas acciones están reguladas principalmente por la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno (PAM-cinasa), al activar fosfotirosina fosfatasas. Los mecanismos antiproliferativos indirectos incluyen inhibición de factores de crecimiento mitógenos (factor insulinoide del crecimiento 1 o FIC 1) e inhibición de la angiogénesis tumoral por interacción

con receptores de la somatostatina en células endoteliales y monocitos.<sup>11</sup>

En estudios de NET en modelos animales se ha demostrado que la octreotida inhibe de forma significativa el crecimiento de insulinomas pancreáticos en ratas, y que también inhibe la angiogénesis e induce la apoptosis en carcinomas neuroendocrinos rectales en ratones.<sup>12</sup>

En su presentación como Sandostatina LAR, octreotida ha demostrado inhibir de manera importante la función basal y el crecimiento de las células enterocromafinoides,<sup>13</sup> y prevenir el desarrollo de carcinomas de células enterocromafinoides en ratas Cotton (*Sigmodon hispidus*) hipergastrinémicas.<sup>14</sup> En estos mismos animales, octreotida de acción prolongada indujo un efecto negativo sobre el crecimiento mucoso oxíntico en ratas y un cambio significativo en la expresión génica, trascendental para la regulación del crecimiento, lo que dio lugar a una disminución significativa del número de glándulas gástricas, de células por glándula y de la longitud de las glándulas, con una tendencia al aumento de la apoptosis y a la disminución de la proliferación.<sup>15</sup>

#### ▷ ESTUDIO PROMID EN NET DEL INTESTINO MEDIO TRATADOS CON OCTREOTIDA

Los estudios clínicos publicados sobre el tratamiento de NET y NET-GEP eran pocos y muy heterogéneos dada la muy escasa casuística disponible de estos tumores. El panorama cambió cuando se comenzó usar octreotida y se observaron resultados no sólo promisorios, sino de una inesperada eficacia; entonces se realizaron más trabajos clínicos. El primero debidamente protocolizado lo llevó a cabo el grupo PROMID (acrónimo de Estudio controlado con placebo, doble-ciego, prospectivo y aleatorizado de los efectos de octreotida LAR en el crecimiento tumoral en pacientes con NET metastáticos) en la Unión Europea.<sup>16</sup> Este estudio contó con el apoyo de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y en él se valoró el efecto antiproliferativo del fármaco en una población de 42 pacientes tratados con octreotida LAR, a los que se comparó con 43 pacientes que recibieron placebo. La media de edad de los pacientes fue 63.5 años (40.5 % con síntomas de síndrome carcinoide, 69% con tumor ya extirpado y 83 % con metástasis hepáticas) y provenían de 18 centros universitarios hospitalarios alemanes.<sup>16</sup>

Los resultados del estudio PROMID demostraron categóricamente la eficacia de octreotida LAR en el manejo de NET del intestino medio. El tiempo medio para la progresión en el grupo tratado con octreotida fue de 14.3 meses, contra seis meses para placebo, con un

valor estadístico significativo ( $p = 0.000072$ ). Después de seis meses de tratamiento con octreotida, se observó *enfermedad estable* en 66.7% de los pacientes. El efecto antiproliferativo del fármaco fue evidente. Los tumores funcionales y no funcionales respondieron al tratamiento. El mayor efecto terapéutico se observó en los individuos con carga tumoral baja en hígado y sometidos a resección del tumor primario. Los autores concluyeron que en comparación con placebo, octreotida es un tratamiento que prolonga de modo importante el tiempo para la progresión del tumor en pacientes con NET funcionales, activos o inactivos, del intestino medio.

#### ▷ SEGURIDAD MOSTRADA POR OCTREOTIDA EN EL ESTUDIO PROMID

Los datos de eficacia tendrían sólo una importancia marginal si no estuvieran acompañados por un adecuado perfil de seguridad. Octreotida no es un fármaco citotóxico sino el análogo de una hormona endógena, cuyo mecanismo de acción es bastante inocuo en términos de efectos adversos mayores. En el estudio PROMID no ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento. Se observaron eventos adversos (EA) graves en 11 pacientes tratados con octreotida y en 10 de los que recibieron placebo.

Los EA graves documentados con mayor frecuencia en el estudio PROMID afectaron el tracto gastrointestinal (octreotida  $n=6$ , placebo  $n=8$ ), el sistema hematopoyético (octreotida  $n=5$ , placebo  $n=1$ ) y el estado general de la salud (cansancio y fiebre; octreotida  $n=8$ , placebo  $n=2$ ). Los EA de grados 2 a 4 de la OMS, independientemente de su relación causal con la terapéutica, se observaron más a menudo en el grupo tratado con octreotida e incluyeron diarrea y flatulencia. Se detectó litiasis biliar en seis pacientes, cinco de ellos tratados con octreotida. La interrupción del tratamiento.

**Tabla 1.** Número de pacientes que fallecieron, presentaron efectos adversos graves o retiro<sup>16</sup>

	Sandostatina LAR $n=42$	Placebo $n=43$
Número de pacientes (%) con eventos significativos	11	10
Tipo de acontecimiento	n (%)	
Muerte	0	0
EA grave, pero no mortal	11	10
Cambios en el tratamiento debidos a EA		
Interrupción del tratamiento	5	0
Reducción de la dosis	0	0

## ▷ COMENTARIO

Antes de la publicación de los resultados del estudio PROMID en agosto de 2009,<sup>16</sup> las guías para tratamiento de los NET de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) de Estados Unidos se actualizaron con base en los resultados del PROMID presentados en el simposio ASCO-GI en enero de ese mismo año. Desde la inclusión previamente recomendada en un ensayo clínico, la NCCN recomienda el uso de octreotida de liberación prolongada como terapia de primera línea para tumores carcinoides metastásicos no resecables, asintomáticos, bien diferenciados o moderadamente diferenciados (NET de intestino delgado, colon, recto, apéndice, pulmón, timo, estómago, bronquios).<sup>17</sup> Además, sociedades médicas de todo el mundo (Redes Canadiense y Nórdica de NET) han actualizado sus directrices en ese sentido. La Sociedad Norteamericana NET (NANETS) y la Sociedad Europea NET (ENETS) han mostrado su interés con en publicaciones de próxima aparición.

A partir de la introducción de octreotida hace más de 20 años, diversos estudios prospectivos y no comparativos y algunas series retrospectivas habían mostrado que cerca de 50% de los pacientes con NET experimenta una fase prolongada de estabilización de la enfermedad durante el tratamiento. No obstante, faltaban los datos que sólo proporcionaría un estudio prospectivo comparativo con un diseño estadístico robusto. El estudio PROMID es el primer ensayo comparativo aleatorizado y controlado con placebo que ha demostrado un efecto antitumoral estadística y clínicamente significativo de octreotida administrado a dosis de 30 mg cada 28 días a pacientes con tumores neuroendocrinos localmente inoperables o metastásicos (avanzados), bien diferenciados, funcionales o no funcionales del intestino medio o con un tumor primario de origen desconocido. Los pacientes reclutados en el estudio PROMID carecían de opciones terapéuticas curativas, lo cual pone de manifiesto la necesidad médica que afecta a esta población.

La indicación propuesta para octreotida LAR es el tratamiento de NET avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario. La dosis recomendada para esta población es 30 mg administrados cada cuatro semanas. El tratamiento con octreotida de liberación prolongada (Sandostatina LAR) para el control del tumor debe proseguir aunque el crecimiento de éste se detenga. Esta recomendación coincide con las directrices terapéuticas de NCCN correspondientes a 2009/2010, que recomiendan octreotida LAR como tratamiento

de tumores carcinoides metastásicos no resecables, bien diferenciados o moderadamente diferenciados y asintomáticos (NET del intestino delgado, colon, recto, apéndice, pulmón, timo, estómago, bronquios), la cual se suma a la indicación previa de Sandostatina LAR para el tratamiento de los síntomas del síndrome carcinoide y de los tumores con carga tumoral significativa, progresión o efectos locales.

## REFERENCIAS

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-3072.
2. Ulrich-Frank P, Henning J, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Bemdt U, Willich SN, et al. Prognostic Relevance of a Novel TNM Classification System for Upper Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008;113(2):256-265.
3. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
4. 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.
5. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-1492.
6. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Körner M, Kvols L, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:196-211.
7. Battershill PE, Clissold SP. Octreotide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in conditions associated with excessive peptide secretion. *Drugs* 1989;38(5):658-702.
8. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-198.
9. Florio T. Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors. *Front Biosci* 2008;13:822-840.
10. Weckbecker G, Lewis I, Albert R, Schmid HA, Hoyer D, Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:999-1017.
11. Florio T, Morini M, Villa V, Arena S, Corsaro A, Thellung S, et al. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. *Endocrinology* 2003;144(4):1574-1584.
12. Reubi JC. A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:108-114.
13. Bakke I, Sandvik AK, Waldum HL. Octreotide inhibits the enterochromaffin-like cell but not peroxisome proliferator-induced hypergastrinemia. *J Mol Endocrinol* 2000;25:109-119.
14. Fossmark R, Martinsen TC, Torp SH, Kawase S, Sandvik AK, Waldum HL. Spontaneous enterochromaffin-like cell carcinomas in cotton rats (*Sigmodon hispidus*) are prevented by a somatostatin analogue. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:149-160.
15. Erlandsen SE, Fykse V, Waldum HL, Sandvik AK. Octreotide induces apoptosis in the oxyntic mucosa. *Mol Cell Endocrinol* 2007;264:188-196.
16. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.

# Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

---

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: \_\_\_\_\_



SM<sub>e</sub>O

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

## EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
  - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
  - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
  - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

#### ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

##### Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

##### Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

[www.icmje.org](http://www.icmje.org);

[www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

*Editor en Jefe*

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología

Tuxpan No. 59 PH

Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)



SMEO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
  2. Articles can be sent via e-mail to [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx) or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
  3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
  4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
  5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
  - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
  - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
  - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
    - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
    - Material and methods (ethic issues and statistical tests) or clinical case (as needed) • Outcomes
    - Discussion (main features of the article) • Conclusions
    - Acknowledgments
    - References
    - Tables and/or Figures. The word *imagen* will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word *tabla* will be used for both numeric and text tables.
  6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
  7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
  - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
  - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
  - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

#### REFERENCES EXAMPLES:

##### **Regular publication:**

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

##### **Book:**

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

##### **Book chapter:**

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

##### **Data base or Internet data recuperation systems:**

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

##### **Magazine articles published in Internet:**

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

##### **Information obtained from an Internet site:**

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: [www.icmje.org](http://www.icmje.org); [www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

*Editor en Jefe*

Gaceta Mexicana de Oncología  
Sociedad Mexicana de Oncología  
Tuxpan No. 59 PH  
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: [smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)