

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 13, Supl 3, SEPTIEMBRE 2014

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

**Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y  
tratamiento de los tumores neuroendocrinos  
gastroenteropancreáticos 2014**



**SMeO**  
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

Mesa directiva 2014 - 2015

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Presidenta

**Dr. Samuel Rivera Rivera**  
Vicepresidente

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**  
Secretario

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Tesorero

## Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz  
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous  
Dr. Germán Calderillo Ruiz  
Dra. María de Lourdes Vega Vega  
Dr. Enrique Ávila Monteverde

## Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

## Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo  
Dr. Rogelio Martínez Macías

## Asistente editorial

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  
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:

Pedro Turbay Garrido

Septiembre 2014, Vol. 13, Supl. 3

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

## 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. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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"

### DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

### DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

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

## Comité editorial

### DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

### DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

### DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

### PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

### DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

### DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

### DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

### DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

### DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

### DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

### DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

### PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-Oncología

### DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

### DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

### DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

### DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

### DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

### DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

### ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y páncreas. Tubo digestivo

### DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

### QUELJEIRO

Radioterapia

### DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

### DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### EDITORIAL

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs), a diagnostic and therapeutic challenge 1

*F.J. Ochoa-Carrillo*

Clinical Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) 2014 4

*F.J. Ochoa-Carrillo, et al.*

## Contenido

### EDITORIAL

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, un reto diagnóstico y terapéutico 1  
*F.J. Ochoa-Carrillo*

Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014 4

*F.J. Ochoa-Carrillo, et al.*



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGIA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGIA**

www.elsevier.es



## EDITORIAL

# Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, un reto diagnóstico y terapéutico

## *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs), a diagnostic and therapeutic challenge*

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan del sistema endocrino gastrointestinal junto con aquellos originados en los islotes pancreáticos.

El primer documento sobre los TNE (carcinoides) fue publicado en 1907 por el patólogo Siegfried Oberndorfer. La primera resección de un insulinooma maligno en el páncreas se llevó a cabo, sin éxito, en 1926 por el cirujano William J. Mayo. En 1955, los cirujanos Robert Zöllinger y Edwin Ellison fueron los primeros en describir un gastrinoma pancreático funcionalmente activo. En 1966, Malcolm H. McGavran, Roger H. Unger y un grupo de cirujanos y patólogos realizaron la primera descripción de una lesión tumoral pancreática secretora de glucagón<sup>1</sup>.

En las últimas décadas, nuevas investigaciones han llevado al reconocimiento de los diferentes TNE del estómago, intestino delgado y páncreas, con algunos síndromes clínicos específicos. Su comportamiento clínico es variable y su pronóstico inconstante, y depende de la etapa y el grado de la enfermedad. Son los segundos tumores más frecuentes del tracto gastrointestinal y el páncreas. A nivel mundial, la incidencia de los TNE sigue en aumento y existen importantes diferencias geográficas y étnicas con respecto a la incidencia de los diferentes subgrupos de TNE. Se reporta una incidencia global ajustada por año de 2.5 a 5 casos por 100 000 personas. La incidencia bruta se ha incrementado significativamente en los últimos años y ahora se estima que se presentan 5.25 casos anuales de TNE por 100 000 personas. La prevalencia anual recientemente se ha calculado en 35 por 100 000. En Inglaterra se estima que la incidencia anual es de 0.32 casos por 100 000 habitantes, mientras que en Suecia es de 1.12. La incidencia

de los tumores de recto es de 0.86 casos anuales por 100 000, mientras que la de TNE pancreáticos y gástricos es de 0.32 y 0.30 respectivamente<sup>2</sup>.

En México se cuenta con los datos de un estudio retrospectivo, observacional y analítico realizado en un centro hospitalario, en el que se obtuvo una incidencia de TNE de 0.1% en pacientes atendidos por primera vez en el servicio de oncología, con una edad promedio de 52.4 años.

Aunque el aumento de la prevalencia de los TNE probablemente obedece a una mayor concienciación de los médicos o a las recientes mejoras en técnicas de diagnóstico, el tratamiento de pacientes con TNE avanzados ha evolucionado lentamente debido a los desafíos en la clasificación histopatológica uniforme, al retraso en el diagnóstico y a terapia limitada en las opciones de tratamiento. Esta visión general está cambiando a raíz de las recientes actualizaciones en la clasificación, las mejoras en el diagnóstico y la expansión de las opciones de tratamiento, tanto para el control de los síntomas como del tumor.

Los TNE-GEP pueden aparecer a cualquier edad, siendo su incidencia mayor a partir de la quinta década de la vida. La excepción es el carcinóide del apéndice, que se presenta con mayor frecuencia alrededor de los 40 años de edad. La incidencia global de los TNE es ligeramente superior en hombres (5.35) que en mujeres (4.76).

En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) o síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), el inicio clínico puede ocurrir entre 15 a 20 años antes que en aquellos con el tipo correspondiente a la presentación esporádica.

Estos tumores relativamente raros todavía presentan muchos retos clínicos a los médicos. Los TNE pueden ser no funcionantes - o no sindrómicos, o producir una variedad

de péptidos que conducen al desarrollo de distintos síndromes clínicos.

Debido a su heterogeneidad, el diagnóstico debe basarse en la presencia de síntomas clínicos y síndromes asociados, la medición de los niveles de hormonas como biomarcadores de la enfermedad, los estudios radiológicos y de imagen nuclear y la confirmación histológica con inmunohistoquímica. Además, en pacientes con sospecha de síndrome familiar deben considerarse las pruebas genéticas para MEN-1 o la enfermedad de VHL.

Infortunadamente los síntomas clínicos en pacientes con TNE funcionales suelen surgir después de la metástasis a hígado, y en la mayoría de los pacientes con TNE asintomáticos el diagnóstico se establece tarde durante un procedimiento no relacionado. Por lo tanto, la mitad de los pacientes tiene enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, encontrándose habitualmente con metástasis a los ganglios linfáticos regionales, el hígado y, finalmente, el hueso<sup>3</sup>. Al momento del diagnóstico, las manifestaciones pueden ser indolentes o reflejar un comportamiento agresivo, documentándose la presencia del tumor en forma localizada, o con metástasis a diferentes órganos y estructuras. Los TNE del tracto digestivo también pueden dar metástasis a algunas localizaciones muy poco comunes, como la mama, el miocardio, la órbita y el ovario, entre otras<sup>1</sup>. Tanto los tumores no funcionales como funcionales pueden secretar péptidos bioactivos que se pueden utilizar como biomarcadores bioquímicos y ayudar al diagnóstico y ofrecer información pronóstica<sup>4</sup>. La cromogranina A (CgA), secretada por los gránulos cromafines de las células neuroendocrinas, se puede medir en suero para diagnosticar tumores funcionales y no funcionales. Estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de CgA pueden correlacionar con la carga del tumor y se ha sugerido que la CgA debe ser el biomarcador elemental primario utilizado para el diagnóstico de los TNE<sup>5</sup>, dada su sensibilidad en comparación con otros biomarcadores<sup>6,7</sup>. Además, una respuesta temprana de la CgA (normalización a 0 o disminución) al 30% por semana, posterior al tratamiento puede estar correlacionada con una mejor supervivencia libre de progresión<sup>8</sup>.

Sin embargo, los niveles séricos de CgA pueden encontrarse elevados en padecimientos diferentes<sup>9</sup> y en condiciones no relacionadas con los TNE, tales como insuficiencia renal, artritis reumatoide, gastritis crónica atrófica y cáncer de próstata<sup>9</sup>. Además, los niveles elevados de CgA son comunes en los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones o histamina y bloqueadores de los receptores H2. Por lo tanto, la CgA puede ser sensible pero no específica para TNE como única forma de diagnóstico.

La piedra angular del tratamiento de estos tumores es la cirugía; no obstante, dado que frecuentemente se diagnostican con enfermedad metastásica, se precisan tratamientos múltiples con terapia sistémica como la quimioterapia, análogos de somatostatina (octreótida, lanreotida, pasireótida), terapia con interferón, terapias blanco (everolimus, sunitinib, bevacizumab), terapia con radionúclidos sola o en combinación, así como para enfermedad metastásica radiofrecuencia, embolización e incluso trasplante de hígado.

En general, se considera que un abordaje multidisciplinario es lo ideal para lograr un óptimo resultado clínico. En este grupo o clínica integral deben participar especialistas de diferentes disciplinas que trabajen activamente en

forma conjunta: gastroenterólogos, endocrinólogos, oncólogos médicos, internistas, radiólogos, médicos expertos en medicina nuclear, cirujanos oncólogos, cirujanos generales y genetistas clínicos; también es recomendable la participación de enfermeras especializadas. En varios países los grupos de apoyo a pacientes han jugado un papel determinante en el manejo integral de estos casos.

La importancia del tema radica en la dificultad y la demora en el diagnóstico debido a la presentación variable de los TNE; sin embargo, el pronóstico de los pacientes mejora con el abordaje terapéutico oportuno y adecuado. El objetivo de aplicar los parámetros de esta guía es mejorar la calidad de la atención de los pacientes con TNE-GEP a partir de la unificación de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento.

Estos parámetros de práctica clínica fueron realizados por un grupo multidisciplinario de 30 médicos especialistas en conformidad con su experiencia y juicio clínico en el área. Se establecieron recomendaciones en temas como patología y biología molecular, marcadores tumorales, descripción del síndrome carcinoide, estudios de laboratorio y gabinete. Además, se formularon algoritmos de diagnóstico y tratamiento locorregional de los diferentes TNE-GEP.

Las recomendaciones se fundamentaron en los criterios diagnósticos y en los niveles de evidencia de las guías estandarizadas de diagnóstico y tratamiento previamente establecidas, y en estudios clínicos controlados.

Durante el desarrollo de los parámetros de práctica clínica, cada grupo de trabajo estableció el nivel de la evidencia existente sobre los diferentes temas a tratar conforme a las guías revisadas, la escala utilizada y su campo de mayor experiencia clínica, que a su vez se enriqueció con la opinión de los restantes expertos del panel. Se concentró la evidencia, las decisiones tomadas y los algoritmos de diagnóstico y tratamiento, siendo todo ello unificado en el documento que aquí se expone.

Se presentan las recomendaciones establecidas por el panel de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con TNE-GEP y los algoritmos diagnósticos y terapéuticos desarrollados, estableciéndose su respectivo nivel de evidencia; también se abarcan los diferentes métodos para diagnosticar la enfermedad, manejar sus complicaciones e indicar un esquema de tratamiento integral.

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) reconoce el esfuerzo de los médicos que participaron en la elaboración de este documento, una estrategia más para que la comunidad médica se familiarice con este singular padecimiento y establezca protocolos que le permitan un abordaje óptimo para el diagnóstico y tratamiento.

## Referencias

1. De Herder WW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;689-690.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
3. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-1492.

4. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl. 4):iv1-iv16.
5. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, et al. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;89:296-301.
6. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-865.
7. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
8. Schnirer IL, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003;42:672-692.
9. Glinicki P, Jeske W, Chromogranin A. (CgA): the influence of various factors in vivo and in vitro, and existing disorders on its concentration in blood. *Endokrynologia Polska* 2010;61:384e387.

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Cirujano oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología de México

Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan, México, D. F. 14080

Tel: (52) 55 68 50 13

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx



## Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014

F.J. Ochoa-Carrillo<sup>a\*</sup>, I. Alvarado-Cabrero<sup>b</sup>, R. Barreto-Zúñiga<sup>c</sup>, R. Medrano-Guzmán<sup>d</sup>, C. Ramírez-Rentería<sup>e</sup>, C. Alberto-Ronquillo<sup>f</sup>, Grupo de trabajo TNEs-GEPs<sup>g</sup>, L.G. Alfaro-Fattel<sup>h</sup>, G. Calderillo-Ruiz<sup>i</sup>, G. Cervantes-Sánchez<sup>j</sup>, M.I. Enríquez-Aceves<sup>k</sup>, A.A. Erazo-Valle-Solis<sup>l</sup>, A. Espinoza-Velazco<sup>m</sup>, E. Estrada-Lobato<sup>n</sup>, J.P. Flores-Gutiérrez<sup>o</sup>, M. García<sup>p</sup>, M.A. González-Romo<sup>q</sup>, R.E. Herrera-Goepfert<sup>r</sup>, A. Juárez-Ramiro<sup>s</sup>, H. Medina-Franco<sup>t</sup>, A.P. Miranda-Aguirre<sup>u</sup>, L.F. Oñate-Ocaña<sup>v</sup>, C.A. Ortega-Valdéz<sup>w</sup>, J.P. Pantoja-Millán<sup>x</sup>, F. Pérez-Zincer<sup>y</sup>, M.A. Pluma-Jiménez<sup>z</sup>, C.E. Rojas-Marín<sup>a1</sup>, E.B. Ruiz-García<sup>b1</sup>, L. Torrecillas-Torres<sup>c1</sup>, A.M. Uribe-Díaz<sup>d1</sup>, R. Valencia-Cedillo<sup>e1</sup>

<sup>a</sup> Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología de México, México, D.F.

<sup>b</sup> Unidad de Patología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D. F.

<sup>c</sup> Unidad de Endoscopia. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>d</sup> Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto, Cirugía Oncológica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D.F.

<sup>e</sup> Endocrinología. Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, México, D.F.

<sup>f</sup> Departamento de Oncología Médica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente "Lic. Ignacio García Tellez", IMSS, Guadalajara, Jalisco.

<sup>g</sup> Grupo de trabajo TNEs-GEPs

<sup>h</sup> Unidad de Endoscopia. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F.

<sup>i</sup> Departamento de Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología de México. México D.F.

<sup>j</sup> Departamento de Oncología Médica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

<sup>k</sup> Departamento de Oncología Médica. Hospital Regional ISSSTE de León. Irapuato, Guanajuato, México.

<sup>l</sup> Departamento de Oncología. Enseñanza e Investigación. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. México, D.F.

<sup>m</sup> Departamento de Cirugía Oncológica. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, IMSS, Monterrey, N.L.

<sup>n</sup> Unidad de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Cancerología de México. México, D.F.

<sup>o</sup> Patología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.,

<sup>p</sup> Oncología Médica. ISSEMyM Toluca, Edo. Méx.

<sup>q</sup> Departamento de Patología. Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Juan Graham Casasús". Villahermosa, Tabs.

<sup>r</sup> Unidad de Patología. Instituto Nacional de Cancerología de México. México, D.F.

<sup>s</sup> Departamento de Oncología Médica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. México, D.F.

\*Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología de México. Av. San Fernando No. 22. Col. Sección XVI. Delegación Tlalpan. C.P. 14080. México, D.F. Teléfono: (52) 55 68 50 13. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

<sup>t</sup> Departamento de Cirugía Oncológica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D.F.

<sup>u</sup> Departamento de Cirugía Oncológica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D.F.

<sup>v</sup> División de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología de México. México, D.F.

<sup>w</sup> Departamento de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, IMSS. Monterrey, N.L.

<sup>x</sup> Departamento de Cirugía Endocrina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D.F.

<sup>y</sup> Departamento de Oncología Médica. Hospital Ángeles Interlomas. México D.F.

<sup>z</sup> Departamento de Oncología Médica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

<sup>a1</sup> Unidad de Radiología. Instituto Nacional de Cancerología de México. México, D.F.

<sup>b1</sup> Departamento de Oncología Médica y Laboratorio de Medicina Traslacional. Instituto Nacional de Cancerología de México. México, D.F.

<sup>c1</sup> Departamento de Oncología Médica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D.F.

<sup>d1</sup> Departamento de Endocrinología. Unidad Médica de Alta Especialidad No. 14 IMSS, Veracruz, Ver.

<sup>e1</sup> Departamento de Patología. Centro Médico Nacional “Siglo XXI”. IMSS. México, D.F.

#### PALABRAS CLAVE

Tumores  
neuroendocrinos;  
Marcadores  
tumoraes; Análogos  
de somatostatina.

#### Resumen

**Antecedentes:** Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir del sistema endocrino gastrointestinal, junto con aquellos producidos en los islotes pancreáticos. Tienen un comportamiento clínico variable y un pronóstico inconstante.

Se reporta una incidencia global ajustada por año de 2.5 a 5 casos por 100 000 habitantes. En México se tienen los datos de un estudio retrospectivo, observacional y analítico realizado en un centro hospitalario, obteniéndose una incidencia de TNE de 0.1% en pacientes atendidos por primera vez en el servicio de oncología, con una edad promedio de 52.4 años.

La importancia de este tema radica en la dificultad y demora en el diagnóstico debido a la presentación variable de los TNE, cuyo abordaje terapéutico oportuno y adecuado mejora el pronóstico de los pacientes. El objetivo de aplicar los parámetros de esta guía es optimizar la calidad de la atención de los pacientes con TNE-GEP a partir de la unificación de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento.

**Objetivo:** Delinear los parámetros de práctica clínica basada en evidencia actualizada para el diagnóstico y tratamiento de los TNE-GEP en México.

**Método:** La guía estuvo a cargo de un grupo multidisciplinario de médicos (patólogos, endocrinólogos, endoscopistas, radiólogos, especialistas en medicina nuclear, cirujanos y oncólogos), con base en su experiencia y juicio clínico. Las recomendaciones se basaron en los criterios diagnósticos así como en niveles de evidencia de las guías de tratamiento previamente establecidas, estudios clínicos controlados y guías estandarizadas sobre TNE-GEP como tópico principal.

**Resultados:** Durante el desarrollo de la guía, cada grupo de trabajo estableció la evidencia existente sobre los diferentes temas a tratar según su campo de mayor experiencia clínica, que a su vez se enriqueció con la opinión de los restantes expertos del panel. Se concentró toda la evidencia, las decisiones fueron tomadas y los algoritmos de diagnóstico y tratamiento se unificaron en el documento que aquí se expone.

**Conclusiones:** Se presentan las recomendaciones establecidas por el panel de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con TNE-GEP, así como el nivel de evidencia de los diferentes métodos para diagnosticar la enfermedad y el manejo de sus complicaciones y se indica un esquema de tratamiento integral.

**KEYWORDS**

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; Tumor markers; Somatostatin analogs.

## Clinical Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) 2014

**Abstract**

**Background:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) constitute a heterogeneous group of tumors originating from neuroendocrine and gastrointestinal systems along with those originating from the pancreatic islets. Such tumors present many clinical challenges because of their variable clinical behavior and prognosis.

The reported global adjusted incidence is 2.5 to 5 cases per 100 000 inhabitants per year. In Mexico, data from a retrospective, observational, and analytical study undertaken at a hospital center are available, reporting an incidence of 0.1% among patients attended for the first time in the oncology area, with an average age of 52.4 years.

The importance of this topic lies in the difficulty and the delay in the diagnosis due the NETs' variable presentation; however, a prompt and appropriate therapeutic approach improves the prognosis of the patients. The objective of applying the parameters of this guideline is to improve the quality of the attention offered to the patients with GEP-NETs and to unify both diagnostic and therapeutic criteria and monitoring of the disease.

**Objective:** To present the parameters of clinical practice based on updated evidence in order to make a more accurate diagnosis and to determine the most appropriate treatment in patients with GEP-NETs in Mexico.

**Methods:** The guideline was created by a multidisciplinary group of 30 specialized physicians according to their field of expertise and clinical judgement. Recommendations regarding topics such as pathology and molecular biology, tumor markers, description of carcinoid syndrome, laboratory and imaging studies were established. Algorithms for diagnosis and locoregional treatment of different GEP-NETs were made. These recommendations were based on diagnostic criteria and the levels of evidence of previously established and standardized diagnostic and treatment guides, as well as on controlled clinical trials based in GEP-NETs.

**Results:** During the development of the guide, each working group established the level of the current evidence on different topics according to the previous guidelines, the scale used and their major field of expertise, which was enriched by the opinion of other panel experts. Finally, all of the evidence and decisions as well as the diagnostic and treatment algorithms were unified in the document presented here.

**Conclusions:** The established recommendations made by the expert panel for the diagnosis and treatment of patients with GEP-NETs are presented here. Diagnosis and treatment algorithms were developed and their level of evidence was established; different methods to diagnose the disease and to manage its complications as well as a comprehensive treatment scheme are also discussed.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

**GLOSARIO**

**ACTH:** hormona adrenocorticotropa

**AS:** análogos de la somatostatina

**BAAF:** biopsia por aspiración con aguja fina

**CgA:** cromogranina A

**CMT:** carcinoma medular de tiroides

**EII:** enfermedad inflamatoria intestinal

**ENETS:** Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos

**ESD:** disección endoscópica submucosa

**ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica

**EUS:** ultrasonografía endoscópica

**<sup>18</sup>F-DOPA:** 18F-dihidroxifenilalanina

**<sup>18</sup>F-FDG:** 18-fluorodesoxiglucosa

**5FU:** 5-fluorouracilo

**GHRH:** hormona liberadora de la hormona del crecimiento

**GRF:** factor liberador de hormona de crecimiento

**5-HIAA:** ácido 5-hidroxiindolacético

**IFN:** interferón

**IFNα:** interferón alfa

**IGF-1:** factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

**IT:** insuficiencia tricuspídea

**LAR:** fórmula de liberación prolongada

**NEM:** neoplasia endocrina múltiple

**MIBG:** metayodobencilguanidina

**mUI:** millones de unidades internacionales

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**NSE:** enolasa neuronal específica

**pTNE:** tumores neuroendocrinos pancreáticos

**PP:** polipéptido pancreático

**PTHrp:** proteína relacionada con la hormona paratiroidea  
**RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
**REM:** resección endoscópica de la mucosa  
**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and Results Program  
**SLP:** supervivencia libre de progresión  
**SPECT:** tomografía computarizada por emisión de fotón simple

**SSTR:** receptor de somatostatina  
**TNE:** tumores neuroendocrinos  
**TNE-GEP:** tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos  
**VHL:** síndrome de von Hippel-Lindau  
**VIP:** péptido intestinal vasoactivo

## Objetivo

Establecer los parámetros de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) en México con el objetivo de mejorar la práctica clínica y el cuidado apropiado del paciente con esta patología, teniendo como marco de referencia la mejor evidencia para la toma de decisiones clínicas a fin de realizar el diagnóstico oportuno, considerando criterios clínicos y de laboratorio de actualidad para así proporcionar el mejor tratamiento de acuerdo a las recomendaciones establecidas.

Las recomendaciones establecidas por el consenso de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de los TNE-GEP están dirigidas a oncólogos médicos, cirujanos oncológicos, radiooncólogos, endocrinólogos, patólogos, endoscopistas, radiólogos, médicos especialistas en medicina nuclear y médicos internistas. Podrían ser de utilidad para otros especialistas que eventualmente se involucren de manera interdisciplinaria en el manejo del paciente con TNE-GEP como nefrólogos, cardiólogos y gastroenterólogos, entre otros.

**Metodología:** El documento que se presenta a continuación fue desarrollado por un grupo de 30 médicos mexicanos especialistas en oncología médica, endocrinología, imagenología, cirugía oncológica, patología y medicina nuclear, todos ellos representantes de las principales instituciones hospitalarias del país donde se trata a pacientes con TNE-GEP. La metodología utilizada fue tipo “Panel DELPHI”<sup>1</sup>. Los niveles de evidencia de las recomendaciones fueron estimados de acuerdo con GRADE, un sistema utilizado para calificar la calidad de la evidencia tanto en revisiones sistemáticas como en guías y para graduar la fuerza de las recomendaciones que se obtienen en las guías.

La calidad de la evidencia se define como alta cuando de realizarse más investigaciones, es poco probable que cambie la estimación del efecto ya establecida; se califica como moderadamente alta cuando es probable que posteriores investigaciones tengan un impacto en la estimación del efecto; baja, cuando es probable que con posteriores investigaciones 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 como 1, 2, 2 y 1 para fuerte y débil para recomendar el uso, débil para desaconsejar el uso y fuerte para desaconsejar el uso, respectivamente<sup>1,2</sup>.

## A. Conformación del grupo de trabajo

Se invitó a participar en la elaboración de las guías a médicos especialistas en oncología médica, endocrinología, imagenología, cirugía oncológica, patología y medicina nuclear, expertos a nivel nacional en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con TNE-GEP, todos ellos líderes en las instituciones de salud pública y/o privada que se dedican a proporcionar atención especializada a estos pacientes. El 29 de marzo de 2014 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, se realizó el análisis crítico del documento conformado, la redacción de las recomendaciones y parámetros de diagnóstico y tratamiento del grupo de estudio, el establecimiento de niveles de evidencia y los grados de recomendación y, por último, la discusión de las mismas con sus respectivas conclusiones.

## B. Delimitación de las guías

Se abarcaron temas específicos, considerando los rubros de diagnóstico y tratamiento de los TNE-GEP, incluyendo subtemas importantes como características demográficas de los TNE, epidemiología en México, conceptos importantes de patología y biología molecular, marcadores tumorales, descripción del síndrome carcinoide, estudios de laboratorio y gabinete, así como algoritmos de diagnóstico y tratamiento locorregional de los diferentes TNE-GEP.

## C. Desarrollo de las guías

— Desarrollo de evidencias y recomendaciones:

Las recomendaciones provenientes de las guías de práctica clínica (GPC) utilizadas como documentos de referencia mantuvieron la gradación de acuerdo a la escala original empleada. En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las recomendaciones fueron elaboradas mediante el análisis crítico de la literatura científica (revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales) y la opinión de los expertos, para lo cual se utilizó la escala GRADE. Las evidencias fueron clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras.

## D. Exoneración

Este documento pretende ser una herramienta útil que agilice la toma de decisiones para el diagnóstico y tratamiento, considerando siempre las necesidades y preferencias individuales del paciente, así como la disponibilidad de los

recursos locales del consultorio y/o la institución. Es importante considerar que los nuevos resultados de la investigación clínica proporcionarán una constante actualización de las evidencias por lo que, de manera general, se recomienda llevar a cabo una actualización de la misma cada dos años.

## I. GENERALIDADES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, originados en las células distribuidas a través del sistema neuroendocrino difuso que produce y secreta hormonas activas con funciones reguladoras. Todos los TNE tienen potencial maligno. 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>3</sup>.

Los TNE son similares a las células de las cuales proceden y por lo común liberan al torrente circulatorio ciertos polipéptidos. Aunque los TNE pueden surgir casi de cualquier parte del cuerpo, los sitios donde más comúnmente se originan son:

- Tracto gastrointestinal (estómago, duodeno, intestino delgado, apéndice, colon y recto).
- Pulmón.
- Páncreas endocrino.

En los últimos años el abordaje terapéutico de los TNE y los TNE-GEP ha logrado mejorar el pronóstico de los pacientes.

Son muchos los factores que modifican el pronóstico de los pacientes con TNE. En México, el grupo del Dr. Rafael Medrano del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social<sup>4</sup> identificó varios factores que anticipan un pronóstico negativo para la supervivencia:

- Tamaño del tumor.
- Resecabilidad.
- Grados histológicos 2 y 3.
- Metástasis.

Muchos de estos tumores no causan síntomas por lo que el diagnóstico puede establecerse tardíamente.

El pronóstico de los TNE en general es bueno, ya que la mayoría corresponde a tumores bien diferenciados, y se registra una buena tasa de supervivencia general, incluso en presencia de metástasis o recurrencia. El hígado es la localización más frecuente de metástasis, que pueden ser susceptibles de resección quirúrgica.

En los últimos cinco años se han realizado esfuerzos centrados en la estandarización de la nomenclatura, sistemas de estadificación y clasificación de todos los TNE, y entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) y la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS), han elaborado las directrices actuales para su clasificación.

## Características demográficas de los TNE (Tabla 1)<sup>5</sup>

### Epidemiología de los TNE

Aunque los TNE son raros, su incidencia se ha incrementado seguramente debido a la disponibilidad de mejores métodos de diagnóstico.

En una serie de 13 715 pacientes con TNE, publicada en 2003 y basada en los datos del programa estadounidense Supervivencia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), se informó una incidencia anual ajustada por 100 000 hombres y mujeres blancos de 2.47 y 2.58, respectivamente<sup>6</sup>.

La serie más grande es la registrada por Yao, a partir de datos del SEER con 35 618 casos, durante el periodo de 1973 a 2004. La incidencia ajustada por año fue de 1.09 por 100 000 en 1973, la cual aumentó hasta 5.25 por 100 000 en 2004, con una prevalencia ajustada a este periodo de 103 312 casos, lo que demostró que los TNE son más comunes de lo que se pensaba, ya que al comparar esta prevalencia con la de otros tumores gastrointestinales en los Estados Unidos de América (EUA), los TNE fueron más comunes que los tumores de esófago, hígado y vías biliares, estómago y páncreas<sup>5</sup>.

En México se tienen los datos de un estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con TNE. La incidencia de TNE fue de 0.1% en pacientes atendidos por primera vez en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE en un periodo de 10 años. La edad promedio fue de 52.4 años, con rango de 30 a 73 años. El sexo más afectado fue el femenino. La media en el tiempo de evolución fue 25.72 meses (DE  $\pm$  16.08)<sup>7</sup>.

### Clasificación de los TNE

Los TNE son un grupo heterogéneo de neoplasias que se pueden dividir en diferentes categorías:

1. Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pTNE), denominados tumores de los islotes pancreáticos.
2. TNE gastrointestinales (GI), bien diferenciados, previamente conocidos como carcinoides.
3. TNE pulmonares, previamente conocidos como carcinoides.
4. TNE poco comunes:
  - Asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) o tipo 2 (NEM2).
  - Tumores de la médula suprarrenal (feocromocitomas).

**Tabla 1.** Datos demográficos de los TNE.<sup>5</sup>

| Análisis de 35 618 pacientes con TNE |                                              |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| Género                               | Hombres 18 614 (52%)<br>Mujeres 17 004 (48%) |
| Edad (media) al diagnóstico          | 63 años                                      |
| Intestino anterior                   | 41%                                          |
| Intestino medio                      | 26%                                          |
| Intestino posterior                  | 13%                                          |

- Carcinoma medular de tiroides (CMT).
- Paragangliomas.
- TNE poco diferenciados.

En la tabla 2 se presentan las principales características de los pTNE y TNE GI y en la tabla 3 se encuentra la clasificación de la OMS de los TNE-GEP.

## Patología y biología molecular

### Definición

Los TNE, definidos como neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, se originan en la mayoría de los órganos del cuerpo. Algunos de los hallazgos clínicos y patológicos son característicos del órgano de origen, pero otros atributos son compartidos con todos los TNE<sup>9</sup>. La familia de los TNE-GEP constituye un grupo heterogéneo; sin embargo, todos tienen el mismo fenotipo inmunohistoquímico<sup>5</sup>.

El diagnóstico histopatológico es obligado en todos los casos y se hace en biopsias endoscópicas, piezas quirúrgicas o biopsias guiadas por ultrasonido.

### Características morfológicas

Los patrones arquitectónicos que pueden presentar los TNE son islas, nidos, cordones, patrón organoide, trabecular, sólido y mixto (cualquier combinación de los anteriores). Las células son redondas, homogéneas, con núcleos redondos, con cromatina fina (en “sal y pimienta”).

Los carcinomas neuroendocrinos (células pequeñas y células grandes) muestran un patrón de crecimiento predominantemente sólido (94%), trabecular (18%) y tubular (6%), con alto grado nuclear y aumento de la relación núcleo:citoplasma<sup>10</sup>.

El término “carcinoide” no debe emplearse por dos motivos principales: primero, no refleja la conducta biológica del tumor y segundo, agrupa a todas las neoplasias neuroendocrinas como una única categoría<sup>8</sup>.

Actualmente se debe emplear el término de tumor neuroendocrino (o neoplasia) para las neoplasias de grado bajo o intermedio, y el término “carcinoma neuroendocrino”

para aquellas de alto grado (carcinoma de células pequeñas/carcinoma de células grandes). [Nivel de Evidencia A1]. Otro grupo de lesiones son las que combinan una neoplasia neuroendocrina con un adenocarcinoma.

### Marcadores de inmunohistoquímica

En la mayoría de los casos se deben determinar cuando menos dos marcadores neuroendocrinos para corroboración diagnóstica, siendo los mejores cromogranina, sinaptofisina y CD56.

MIB-1 es la proteína producto de Ki-67, un marcador de proliferación celular presente en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y ausente en las células en reposo (G0). Su expresión ha demostrado ser un factor pronóstico significativo en los TNE bien diferenciados<sup>11</sup>. El uso de Ki-67 (MIB-1) es obligatorio, ya que forma parte del sistema de grados propuesto por la OMS en 2010<sup>8</sup>. [Nivel de Evidencia A1].

Las tinciones para hormonas específicas como serotonina, gastrina, insulina y glucagón, pueden utilizarse para confirmar la causa de la sintomatología clínica; sin embargo, es importante hacer notar que puede haber producción de dichas hormonas sin secreción, por lo tanto la presencia de una de estas hormonas probada por inmunohistoquímica no indica funcionalidad del tumor. [Nivel de Evidencia B2]<sup>12</sup>.

### Tumores neuroendocrinos del páncreas

Estudios recientes demuestran que el mejor método de evaluación pronóstica en caso de pTNE bien diferenciados, es combinar el sistema de grados de Hochwald con el índice de proliferación celular (Ki-67) (tabla 4)<sup>13,14</sup>, lo que se relaciona con el pronóstico, en supervivencia libre de recurrencia<sup>8</sup>. [Nivel de Evidencia A2]. Es por eso que en la clasificación de la OMS se incluye también el índice de proliferación ki-67 (tabla 5).

### Biología molecular

Las alteraciones moleculares más comunes en este tipo de tumores se encuentran en genes relacionados con la regulación de la transcripción génica, del ciclo celular y en genes de mantenimiento de la estabilidad de genoma. Se

**Tabla 2.** Principales características de los TNE.

| Tumor                     | Características principales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pTNE                      | Proceden de diferentes estirpes celulares del páncreas endocrino productoras de diferentes polipéptidos.<br>La presentación clínica más frecuente es la correspondiente a la originada por el péptido producido por el tumor.                                                                                                                                                                                                              |
| TNE<br>gastrointestinales | Proceden de células troncales localizadas en el intestino anterior, medio y posterior.<br>La mayoría (66%) se origina en el intestino medio, siendo el intestino delgado la localización más común, seguido por el apéndice.<br>Se encuentra involucrada la secreción de varias hormonas como la adrenocorticotropa, gastrina, gonadotropina coriónica humana, polipéptido pancreático, somatostatina, serotonina, histamina y taquicinas. |

**Tabla 3.** Clasificación de los TNE-GEP según la OMS.<sup>8</sup>

| Clasificaciones de los TNE                     |                                                               |                                              |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| OMS 1980                                       | OMS 2000                                                      | OMS 2010                                     |
| Carcinoide                                     | Tumor neuroendocrino bien diferenciado                        | TNE G1                                       |
|                                                | Carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado           | TNE G2*                                      |
| Carcinoma neuroendocrino                       | Carcinoma neuroendocrino (células pequeñas) poco diferenciado | CNE G3<br>Células pequeñas o células grandes |
| Mucocarcinoide mixto carcinoide-adenocarcinoma | Carcinoma mixto exocrino-endocrino                            | Carcinoma adenoneuroendocrino mixto          |
| Lesiones pseudotumorales                       | Lesiones parecidas a tumor                                    | Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas      |

\*Si el índice de Ki-67 excede de 20%, este TNE puede graduarse como G3. CNE: carcinoma neuroendocrino.

**Tabla 4.** Sistema de clasificación de Hochwald.

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| TNE de bajo grado       | No necrosis < 2 mitosis/50 HPF   |
| TNE de grado intermedio | Necrosis o 2 a 50 mitosis/50 HPF |

HPF: Campos de alto poder

encuentran implicados diferentes genes si se trata de TNE del intestino o el páncreas. Por ejemplo, los TNE de intestino posterior expresan factor transformador de crecimiento alfa (TGF- $\alpha$ ) y receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los TNE de intestino anterior tienen frecuentemente delecciones y mutaciones del gen de NEM1. Alteraciones de este gen se han observado en gastrinomas (50% a 90%), insulinomas (15% a 50%), adenomas paratiroideos (10% a 35%), así como en glucagonomas, VIPomas e incluso en TNE no funcionantes (11% a 25%)<sup>15</sup>. Otras alteraciones moleculares que pueden encontrarse en TNE son delecciones en el cromosoma 3p25 (el 46% en los tumores no funcionantes, el 26% en gastrinomas y del 50% al 80% en insulinomas), mientras que en p16 o en el complejo promotor de anafase, pueden observarse metilaciones y delecciones específicas<sup>16</sup>.

## Características particulares por sitio de origen

### a. TNE de estómago

Los TNE de estómago se clasifican en tres tipos. Los de tipo 1 se asocian a hipergastrinemia por gastritis atrófica, los de tipo 2 se relacionan con hipergastrinemia causada por un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), que puede formar parte del síndrome NEM1 y, por último, los de tipo 3 no se relacionan con alteraciones funcionales; muchos de ellos presentan metástasis al momento del diagnóstico. Es por esto que desde el punto de vista patológico en estos

**Tabla 5.** Clasificación de la OMS 2010, para los TNE gastroenteropancreáticos<sup>8</sup> [Nivel de Evidencia B1].

|       |                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| OMS 1 | TNE G1, Ki-67 $\leq$ 2%                                                              |
| OMS 2 | TNE G2, Ki-67 3-20%                                                                  |
| OMS 3 | CNE G3, Ki-67 > 20%<br>Carcinomas mixtos (adenocarcinoma y carcinoma neuroendocrino) |

tumores, el tamaño (> 1 cm), el grado de infiltración a la pared muscular, además de la invasión linfática y sanguínea se deben incluir en el informe histopatológico. Las características clínicas y de manejo se describen en los apartados correspondientes.

### b. TNE de intestino delgado

Los TNE del intestino delgado se presentan habitualmente como grandes masas o como síndromes obstructivos; sin embargo, al momento del diagnóstico frecuentemente se encuentran fuera del intestino e incluso con metástasis ganglionares. Morfológicamente la neoplasia exhibe patrones trabeculares y escasa atipia. En estos tumores, las características histológicas representan los parámetros que normarán el comportamiento biológico.

### c. TNE colorrectales

Los TNE de colon y recto generalmente son asintomáticos. Procedimientos como las mucosectomías son cada vez más frecuentes; el manejo del espécimen es crítico en este tipo de resecciones, siendo la apropiada orientación de la pieza quirúrgica uno de los factores más importantes para una correcta evaluación de los parámetros histopatológicos y de estadificación.

#### d. TNE pancreáticos

Son un grupo heterogéneo de neoplasias, funcionantes y no funcionantes. Pueden ser enteramente quísticos y confundirse con la amplia gama de neoplasias quísticas que se presentan en este órgano. Las neoplasias de este tipo son de bajo grado y buen pronóstico de acuerdo con Singhi et al.; en su estudio de 491 casos, 53 (11%) fueron quísticos<sup>17</sup>. Los parámetros anatomopatológicos e histopatológicos son muy importantes para la correcta evaluación. Los tumores no funcionantes y los productores de insulina son los más frecuentes.

### Marcadores tumorales generales

Existen marcadores tumorales que ayudan a establecer el diagnóstico en general, mientras que otros dependen del origen del tumor. En el caso de los TNE, los marcadores son: Cromogranina A (CgA), Cromogranina B (CgB), enolasa neuronal específica (NSE), polipéptido pancreático (PP), gonadotropina coriónica humana subunidad alfa, antígeno carcinoembrionario, calcitonina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrp), hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), histaminas, insulinas, proinsulinas, glucagón, péptido intestinal vasoactivo (VIP), gastrina y somatostatina.

En los TNE-GEP se debe realizar la determinación de CgA sérica en ayunas [Nivel de Evidencia B1], y en los casos en los que se sospeche un tumor carcinoide clásico un examen en orina de 24 horas de 5-HIAA. Otros biomarcadores deben solicitarse de acuerdo a la evaluación clínica y la localización del tumor. [Nivel de Evidencia B1].

El diagnóstico de los TNE se apoya en la presentación clínica, la evaluación hormonal y la descripción patológica. La selección de los marcadores tumorales más útiles en cada caso debe estar guiada por la evaluación clínica, especialmente en aquellos en los que exista sospecha de hipersecreción hormonal.

Los marcadores tumorales generales, por ser los más comunes a varios tipos de TNE, pueden ser de utilidad en el escrutinio y diagnóstico diferencial con otras patologías.

La CgA es uno de los marcadores más importantes por estar aumentada en muchos tipos de TNE (entre 70% y 100% de los TNE-GEP) y es particularmente útil en tumores no funcionantes. Sin embargo, niveles elevados pueden estar relacionados con hiperplasia de células enterocromafines, secundaria al uso de inhibidores de la bomba de protones y gastritis atrófica, así como con falla renal.

En pacientes con tumores asociados a NEM1 en los que se desea hacer escrutinio de TNE-GEP, éste puede hacerse de manera anual con CgA y otros marcadores de acuerdo a la disponibilidad y la evaluación clínica, aunque debe considerarse que estos marcadores tienen menor sensibilidad y especificidad en estos casos y varían por la penetrancia del síndrome. [Nivel de Evidencia B1]. Por el contrario, en los pacientes con diagnóstico de TNE-GEP en los que se busque descartar otros tumores asociados a neoplasias endocrinas múltiples, el escrutinio puede realizarse de manera anual con la determinación de calcio, paratohormona, prolactina,

factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y calcitonina, a reserva de indicar otros después de una evaluación clínica amplia y conforme a los recursos disponibles. [Nivel de Evidencia B1].

La sensibilidad y especificidad de estos marcadores los hacen de utilidad para orientar el diagnóstico de un TNE, sin embargo deben realizarse bajo condiciones específicas para disminuir la posibilidad de falsos positivos y negativos. Los alimentos y medicamentos que pueden alterar la medición de estos marcadores son: Inhibidores de bomba de protones, expectorantes, relajantes musculares, fenacetina, clorpromazina, aguacate, plátano, ciruela, nueces, piña, berenjena, jitomates, alcohol, kiwi, chocolate, café, té y tabaco. Los alimentos mencionados deben evitarse por lo menos tres días antes de los estudios, mientras que los fármacos no se deben consumir por lo menos durante las dos semanas previas a la medición. Siempre que sea posible los marcadores tumorales deben solicitarse bajo condiciones de manejo dietético y farmacológico que disminuyan la probabilidad de falsos positivos o falsos negativos. [Nivel de Evidencia A1]. La NSE puede encontrarse elevada en algunos de estos tumores, pero su nivel sérico no guarda relación con la actividad secretora del tumor.

Durante la monitorización de los TNE, los marcadores tumorales son de utilidad para evaluar la progresión y el pronóstico de los TNE-GEP [Nivel de Evidencia B1], pero deben interpretarse con cuidado si el paciente está bajo un tratamiento que pueda modificar su determinación<sup>18</sup> (tabla 6)<sup>19-23</sup>.

### Características clínicas generales

Los TNE no producen síntomas específicos que los distingan de los otros padecimientos (tabla 7). Esto puede provocar que el diagnóstico sea difícil o que se retrase durante años (algunos TNE son encontrados de forma accidental, como por ejemplo durante una cirugía o una endoscopia). Algunos de los síntomas que se presentan son sudoración, diarrea, dolor abdominal intermitente, broncoconstricción, sangrado gastrointestinal o enfermedad cardíaca, todos los cuales dependen del tipo de tumor<sup>24-26</sup>.

### El síndrome y la crisis carcinoide

El síndrome carcinoide suele desarrollarse en la etapa tardía de TNE-GEP; no obstante, es muy importante detectarlo tempranamente. En presencia de metástasis hepáticas, la producción en exceso de serotonina, la presencia de taquicinas y otras sustancias bioactivas que pueden llegar a la circulación, causan este síndrome que se caracteriza por hiperemia cutánea, diarrea y dolor abdominal.

El síndrome carcinoide típico se presenta en 18% de los casos en forma global y del 20% al 50% cuando hay metástasis a hígado<sup>3</sup> (tablas 8 y 9)<sup>6</sup>. Se manifiesta como rubefacción en la parte superior del cuerpo, diarrea, fibrosis cardíaca, sibilancias, disnea, telangiectasias faciales y pelagra<sup>3</sup>. La crisis carcinoide se observa en 3% a 4% de todos los pacientes con un TNE y hasta en 50% de los pacientes con síndrome carcinoide. La presentación del atípico (5%) consiste en

**Tabla 6.** Marcadores tumorales específicos.<sup>19-23</sup>

| Estudio                           | S                                        | E                                        | Rango tumoral                                                       | Comentario                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cromogranina A (CgA)              | > 80%                                    | ~ 90%                                    | Según técnica<br>Sospecha si<br>> 100 ng/mL                         | La sensibilidad y especificidad del estudio diagnóstico dependen del tipo de ensayo y el punto de corte que se utilicen. Los ensayos son específicos debido a que detectan solamente cromogranina y no otras moléculas, aunque existen factores que los pueden alterar. |
| Serotonina urinaria (5-HIAA)      | 64% a 70%                                | 90% a 98%                                | > 10 ng/mL (plasma)<br>o > 450 ng/mL (suero)<br>> 450 ng/mL (orina) | Ejecución de la prueba en todos los tumores intestinales.<br>De utilidad para evaluar metástasis, especialmente en lo concerniente al intestino medio.<br>Correlación con síntomas, respuesta a tratamiento y pronóstico.<br>La dieta puede alterar los resultados.     |
| Enolasa neuronal específica (NSE) | 30% a 40%                                | 65% a 100%                               | < 12.5 ng/mL                                                        | Baja sensibilidad, buena especificidad.<br>Tumores de otra estirpe también la producen.<br>Útil en tumores poco diferenciados sin producción de CgA.                                                                                                                    |
| ACE, CA 19-9                      | ---                                      | ---                                      | No fumadores<br>< 5 ng/mL<br>Fumadores<br>< 7 ng/mL                 | Inespecífico, diagnóstico diferencial                                                                                                                                                                                                                                   |
| PP y HCG-a                        | 70% a 90%<br>cuando son<br>muy positivas | 50% a 80%<br>cuando son<br>muy positivas | > 100 pmol/L<br>> 5 mUI/L<br>> 1.6 mUI/mL (posmenopausia)           | Tumores como gastrinomas, TNE productor de serotonina.<br>Se usan en diagnóstico diferencial. Escasa especificidad a menos que sean fuertemente positivas y se usan en conjunto con otros marcadores.                                                                   |
| Gastrina                          | 90%                                      | 90%                                      | > 100 pg/mL<br>Suele encontrarse > 1000 pg/mL                       | Altamente sensible y específica con niveles altos, especialmente > 100 pg/mL. La prueba con secretina y un incremento > 120 pg/mL del nivel basal eleva la especificidad hasta 100%.                                                                                    |
| Prueba de ayuno de 72 horas       | 88.9%                                    | 100%                                     | Glucosa < 40 mg/dL,<br>insulina > 6 U/L                             | Se emplea solamente ante la sospecha de insulinoma.                                                                                                                                                                                                                     |

E: especificidad, S: sensibilidad.

rubefacción prolongada, cefalea, lagrimeo y broncoconstricción (tabla 10).

El síndrome carcinoide puede aparecer espontáneamente o ser provocado por la anestesia, la manipulación del tumor y la quimioterapia. El empleo de análogos de la somatostatina (AS) es obligado para atenuar los síntomas asociados a la liberación de serotonina.

Los análogos de somatostatina octreótida, fórmula de liberación prolongada (LAR) 20 mg cada 28 días y lanreotide autogel 90 a 120 mg cada 28, 42 o 56 días, son el tratamiento de primera línea aprobado para el control de los síntomas relacionados con TNE-GEP funcionantes. [Nivel de Evidencia A1]<sup>27-30</sup>. Estos medicamentos inhiben la secreción de péptidos a partir de las lesiones tumorales, efectos antiseoretos que son mediados principalmente a través de SSTR-2 y SSTR-5, respectivamente. Lanreotide ha sido aprobada en México sólo para el control de los síntomas.

Otro fármaco utilizado para el control del síndrome carcinoide es el interferón alfa (IFN $\alpha$ ) a dosis de 3-5 MIU subcutánea (SC) por tres semanas, pero se asocia a efectos secundarios relevantes. [Nivel de Evidencia A2]<sup>31,32</sup>. El IFN pegilado a dosis de 0.5 mcg/kg subcutáneo una vez por semana puede ser utilizado para el control de los síntomas. [Nivel de Evidencia D2]<sup>33</sup>.

## Estudios de gabinete en los TNE

Los métodos actuales de detección por imagen pueden ser tan variados como lo es la sensibilidad para el diagnóstico (50% a 70% en forma global). Los gastrinomas y los tumores de intestino delgado son particularmente difíciles de localizar. En general, el porcentaje de detección por imagen de resonancia magnética nuclear (IRM) o tomografía axial computarizada (TAC) es de 22% a 45% y por ultrasonido (US)

**Tabla 7.** Caracterización general de los TNE.

| Basada en                          | Dificultades                                |
|------------------------------------|---------------------------------------------|
| – Manifestaciones clínicas         | – Escasa frecuencia <sup>a</sup>            |
| – Pruebas de laboratorio           | – Variabilidad clínica                      |
| – Estudios de imagen               | – Síntomas inespecíficos                    |
| – Historia familiar                | – Diagnóstico difícil y tardío <sup>b</sup> |
| – Características histopatológicas |                                             |

<sup>a</sup> Incidencia entre 2-5/100 000 habitantes por año.<sup>5</sup>
<sup>b</sup> El diagnóstico apropiado requiere alto índice de sospecha, colaboración de múltiples especialistas y pruebas diagnósticas. Un diagnóstico precoz condiciona una mejor supervivencia.

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<sup>34,35</sup>.

Los TNE 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.

La RM ha demostrado ser eficaz para ciertos diagnósticos (pequeños TNE-GEP y metástasis no detectados por TC).

La medicina nuclear tiene particular utilidad en el diagnóstico de los TNE. La gammagrafía con AS tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y estudio de TNE-GEP bien diferenciados. También permite conocer qué

pacientes podrían beneficiarse de tratamientos con AS ligados o no a radionúclidos<sup>3</sup>.

La tomografía por emisión de positrones (PET)-TC con galio-68 DOTATOC es en la actualidad el método más específico para diagnosticar los TNE-GEP, mientras que la PET-TC con FDG se recomienda en TNE grado 3 (altamente agresivos).

La gammagrafía con MIBG 131 es muy sensible y específica para feocromocitomas y paragangliomas.

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es el método más sensible para detectar metástasis hepáticas (81% a 96%), seguida de IRM o TAC (55% a 70%) y US (14% a 63%)<sup>34,35</sup> (tablas 11 y 12) (fig. 1).

Ante la sospecha de TNE, la endoscopia se ha utilizado para detectar lesiones por sus características morfológicas; se identifican por un incremento en el patrón vascular y/o glandular en la mucosa.

Es útil en endoscopia terapéutica, considerar macrobiopsia con resección endoscópica de la mucosa (REM) y la submucosa (ESD). Se utiliza para estadiaje de lesiones incipientes en tubo digestivo y páncreas (ultrasonido endoscópico) así como para vigilancia del TNE posterior a REM y/o resección en bloque (REM, ESD).

Existen avances tecnológicos para el abordaje diagnóstico en las lesiones proximales y distales del tubo digestivo, utilizando enteroscopia, cápsula endoscópica y en páncreas el ultrasonido transendoscópico (USTE). [Nivel de Evidencia C1]<sup>36</sup>.

**Diagnóstico endoscópico.** La esofagogastroduodenoscopia (endoscopia superior) detecta TNE en el esófago, estómago, duodeno y en la región del ámpula duodenal. La colonoscopia detecta lesiones colorrectales y en íleon terminal. La

**Tabla 8.** Datos clínicos iniciales de los TNE-GEP y frecuencia de los síntomas generales.<sup>6</sup>

| Órgano                    | Porcentaje de pacientes                                  |                                                        |                                                                          |                                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                           | > 50%                                                    | 10 a 50%                                               | < 10%                                                                    |                                                                              |
| Estómago                  | Asintomático (asociado a síntomas de gastritis atrófica) | Dolor abdominal<br>Vómito                              | Síndrome carcinoide<br>Estreñimiento<br>Masa palpable<br>Pérdida de peso | Obstrucción intestinal<br><br>Hemorragia                                     |
| Intestino delgado         | Obstrucción intestinal <sup>a</sup>                      | Asintomático<br>Dolor/malestar abdominal               | Síndrome carcinoide<br>Hemorragia<br>Masa palpable                       | Pérdida de peso                                                              |
| Apéndice                  | Asintomático                                             | Dolor abdominal                                        | Síndrome carcinoide<br>Estreñimiento<br>Obstrucción<br>Pérdida de peso   | Vómitos<br>Hemorragia<br>Masa palpable                                       |
| Colon/recto               | Dolor/malestar abdominal<br>Pérdida de peso              | Asintomático<br>Masa palpable                          | Hemorragia                                                               | Síndrome carcinoide (muy inusual)<br>Vómito (muy inusual)<br><br>Obstrucción |
| Páncreas (no funcionante) | Dolor/malestar abdominal<br>Pérdida de peso              | Asintomático<br>Masa palpable<br>Ictericia obstructiva | Obstrucción<br>Hemorragia                                                |                                                                              |

**Tabla 9.** Presentación clínica de los TNE y síntomas característicos.

| Tumor                        | Péptido                                | Datos clínicos                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrinoma                   | Gastrina                               | Dolor abdominal, <i>úlcer</i> a péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea<br>Asociación a NEM1                                                                                                             |
| Insulinoma                   | Insulina                               | Hipoglucemia<br>Triada de Whipple: síntomas característicos, glucemia < 40 mg/dL y desaparición de síntomas con la administración de glucosa                                                                              |
| Glucagonoma                  | Glucagón                               | Síndrome de las 4 D (Dermatosis + Diarrea + Depresión + trombosis venosa profunda. Se presenta completo en un porcentaje pequeño de pacientes. Diabetes. Pérdida de peso. Queilitis. Eritema necrolítico migratorio (80%) |
| Vipoma                       | Péptido intestinal vasoactivo          | Diarrea secretora. Síndrome de Verner-Morrison                                                                                                                                                                            |
| Somatostatinoma              | Somatostatina                          | Diabetes (75%), coleditiasis (60%), diarrea (60%), hipoclorhidria, pérdida de peso                                                                                                                                        |
| Paraganglioma/feocromocitoma | Catecolaminas<br>Metanefrinas          | Hipertensión arterial<br>Crisis hipertensivas                                                                                                                                                                             |
| Otros                        | Ácido vanidilmandélico<br>ACTH<br>GHRH | Corticotropinoma: síndrome de Cushing<br>GHRHoma: acromegalia                                                                                                                                                             |

**Tabla 10.** Principales manifestaciones clínicas del síndrome carcinoide.

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rubefacción (90%)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior</li> <li>• Segundos a minutos de duración</li> <li>• Puede asociarse a disnea-broncoconstricción, sudoración profusa</li> <li>• Aparición espontánea o provocada (alcohol, estrés, alimentos ricos en tiramina, fármacos)</li> <li>• Sustancia implicada: serotonina, histamina, sustancia P, prostaglandinas</li> </ul> |
| Diarrea (70%)                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede ocurrir independientemente de la rubefacción</li> <li>• Secretora. Se puede acompañar de dolor abdominal</li> <li>• Sustancias implicadas: serotonina, histamina, VIP y prostaglandinas</li> </ul>                                                                                                                                                                        |
| Cardiopatía carcinoide (30%) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complicaciones cardíacas valvulares consistentes en insuficiencia tricuspídea o estenosis pulmonar. Provocan disnea por falla cardíaca derecha</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       |
| Manifestaciones cutáneas     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telangiectasias (15%). Causa no conocida</li> <li>• Pelagra (5%): dermatitis por déficit de niacina</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                  |

cápsula endoscópica y la enteroscopia asistida por balón (enteroscopia de doble balón, balón único y espiral) permiten detectar lesiones en el intestino delgado. [Nivel de Evidencia B1]<sup>36</sup>.

**Características morfológicas de los TNE gástricos.** Macroscópicamente presentan aspecto diverso de acuerdo con su etapa evolutiva, desde los denominados “microcarcinoides” hasta lesiones en placa que muestran incremento del patrón glandular y vascular en una mucosa atrófica (adelgazamiento

de la mucosa con pérdida de pliegues gástricos), de predominio en cuerpo gástrico y con frecuencia asociadas con lesiones en placa de tipo inflamatorio crónico. [Nivel de Evidencia C1]. Cuando se aplican técnicas especiales de endoscopia como cromoendoscopia vital con índigo carmín y/o cromoendoscopia digital con sistema de banda estrecha NBI y FICE se identifican más fácilmente [Nivel de Evidencia B2]; sin embargo, lesiones mayores a 15 mm pueden ser únicas o múltiples y sugieren lesiones de tipo subepitelial (con

**Tabla 11.** Estudios de gabinete útiles para el diagnóstico de los TNE.

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ecografía abdominal         | Técnica muy útil para visualizar metástasis hepáticas, menos útil para lesiones pancreáticas, salvo lesiones grandes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ecografía intraoperatoria   | Muy alta sensibilidad (80% a 95%) para detectar lesiones pancreáticas y hepáticas durante el acto quirúrgico, incluso siendo de pequeño tamaño, en torno a 3 mm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ecografía endoscópica       | Técnica de mayor sensibilidad (85% a 95%) para TNE de páncreas, fundamentalmente los localizados en la cabeza. Presenta la ventaja de poder realizar BAAF y obtener material histológico. En el caso de tumores gástricos o rectales, orienta sobre la profundidad alcanzada por las lesiones.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ecocardiograma              | Detecta la afectación cardíaca, fundamentalmente a nivel de la válvula tricúspide y pulmonar secundaria al síndrome carcinoide.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Tomografía computarizada    | Actualmente se utiliza la TC helicoidal, con obtención rápida de imágenes; reduce los artefactos por movimientos y presenta una captación muy precisa de las imágenes en fase arterial. Esto es importante porque la mayoría de los TNE son pequeños y muy vascularizados, y se localizan mejor en fase arterial, aunque se aconsejan las imágenes en tres fases: arterial, parenquimatosa y venosa, sobre todo en tumores abdominales.<br>La sensibilidad con estos métodos puede alcanzar hasta 90%, aunque depende del tamaño y la localización (mejor a mayor tamaño y para aquellos localizados en la cabeza del páncreas, las metástasis hepáticas y pulmonares). Las lesiones realzan tras contraste. |
| Resonancia magnética        | Sensibilidad levemente superior a la TC, mejor para la detección de metástasis hepáticas (no es superior para metástasis óseas). Deben incluirse secuencias T1 y T2. Se muestran hiperintensos en T2 y STIR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Entero-TC                   | TC con doble contraste intestinal, helicoidal y de alta resolución; permite visualizar tumores carcinoides intestinales pequeños, no visibles por TC, RM ni tránsito intestinal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Arteriografía               | Compleja técnica de radiología vascular actualmente muy poco utilizada, no accesible en muchos centros; se basa en la alta vascularización de estos tumores para su localización.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Enteroclis                  | Tránsito intestinal completo mediante radiología convencional.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Broncoscopia                | Detección de tumores carcinoides bronquiales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Gastroscofia                | Diagnóstico y resección de algunos tumores carcinoides gástricos. En estos casos es igualmente útil la ecoendoscopia para determinar la afectación local/locorregional; también en tumores pancreáticos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Colonoscopia                | Detección de tumores carcinoides rectales y de colon; junto a la ileoscopia se utiliza en los localizados en el íleon terminal.<br>Igualmente es útil la ecoendoscopia para el grado de extensión del tumor rectal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Cápsula endoscópica         | Mediante la ingesta de una cápsula se permite el registro de imágenes, llegando a zonas del intestino delgado que no son accesibles por otros métodos endoscópicos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Enteroscopia de doble balón | Mediante un enteroscopia se explora el intestino delgado. Presenta la ventaja de que permite tomar material para biopsia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| EBUS                        | Ecoendoscopia bronquial por ultrasonido.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

cubierta mucosa normal), con frecuencia ulceradas y generalmente requieren ultrasonido endoscópico previo a REM. En el USTE se presentan como una masa hipoecoica localizada en la submucosa.

El diagnóstico definitivo se establece mediante histología de muestras de biopsia (se recomienda tipo Jumbo) y en algunos casos se precisa manejo de REM como prueba diagnóstica y/o tratamiento. [Nivel de Evidencia A1]<sup>37</sup>.

**REM.** Dos tratamientos endoscópicos que resultan en la total resección de TNE gastroduodenales son la REM y la ESD. Este tratamiento podría aplicarse en lesiones benignas y malignas que se encuentren limitadas a la pared superficial (mucosa), menores de 15 mm. Las lesiones mayores de 20 mm presentan alta probabilidad de

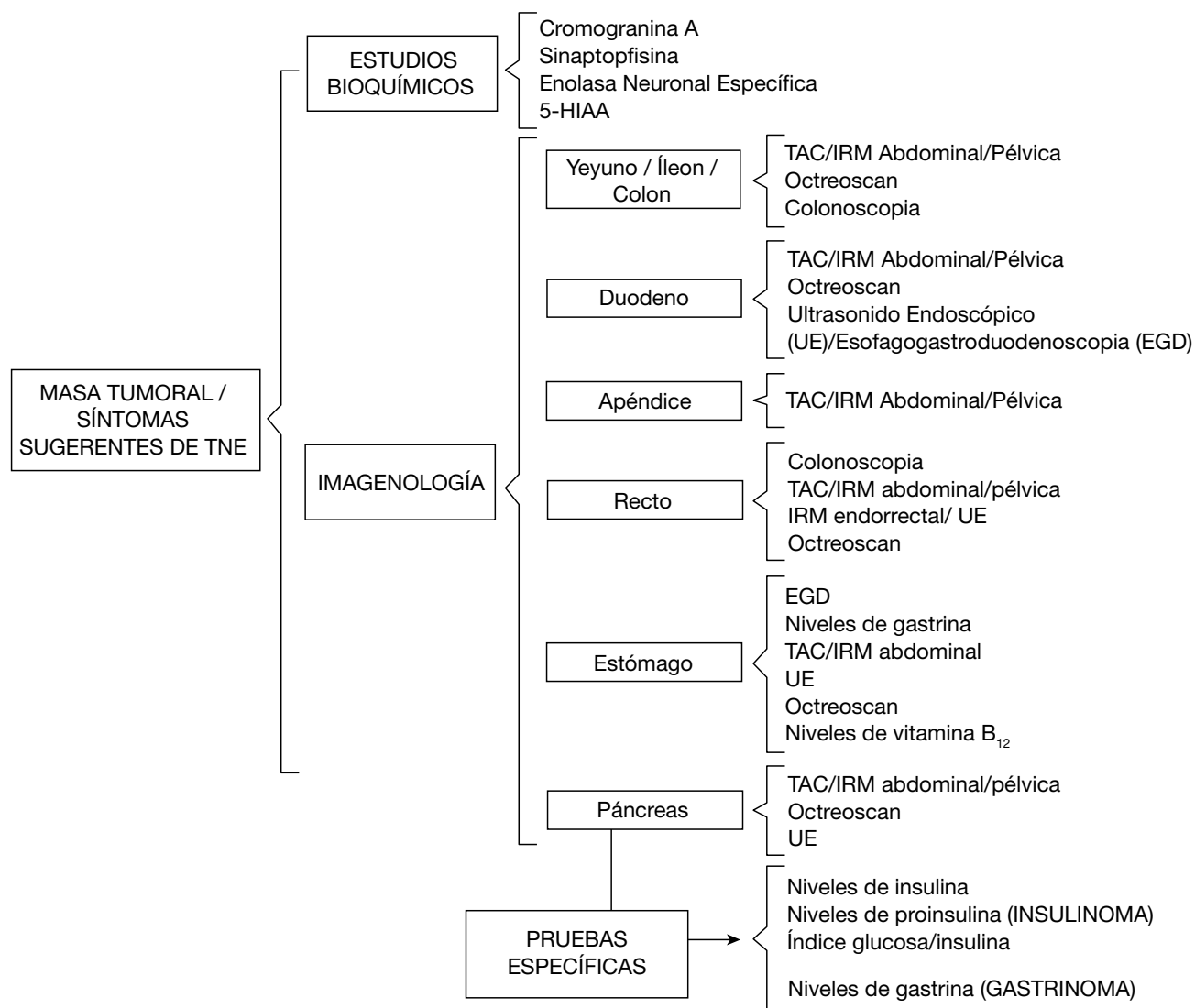
metástasis. [Nivel de Evidencia C2]<sup>38,39</sup>. Las lesiones en ampulla duodenal (segunda porción), intestino delgado y recto, aun menores de 10 mm, presentan un riesgo alto de infiltración profunda y metástasis. [Nivel de Evidencia C1]<sup>40</sup>. En casos seleccionados de duodeno con lesiones menores de 10 mm se pueden resecar completamente mediante REM. [Nivel de Evidencia D1]. La decisión del tratamiento endoscópico de TNE depende del tamaño, sitio, localización y profundidad. La REM se utiliza para lesiones menores de 10 mm y la ESD para lesiones menores de 20 mm. [Nivel de Evidencia B1]<sup>41</sup>.

Cuando se maneje de manera endoscópica con polipectomía, REM o ESD, los especímenes resecados deberán ser evaluados minuciosamente por el patólogo para investigar

**Tabla 12.** Sensibilidad de las diferentes técnicas de medicina nuclear.<sup>3</sup>

| Tipo de tumor                         | Octreoscan | PET <sup>18</sup> F-FDG | PET <sup>18</sup> F-DOPA | PET <sup>68</sup> Ga-DOTATOC | <sup>11</sup> C-5 triptofano |
|---------------------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|
| TNE gastrointestinal                  | 78%        | 87% a 97%               |                          | > 80%                        | 87%                          |
| Carcinoma de los Islotes Pancreáticos | 67%        | 41% (80% PET + TC)      |                          | 70%                          | 67% (90% PET + TC)           |
| Insulinoma                            | 50%        | 90%                     |                          |                              |                              |
| Carcinoma medular de tiroides         | 48%        | 66% a 90%               | 58% a 75%                |                              |                              |
| Carcinoma bronquial                   | 71%        |                         |                          | 90%                          |                              |
| CNECP                                 | 56%        |                         | 95%                      |                              |                              |
| TNE bien diferenciado metastásico     | >70%       | 56%                     |                          | 80%                          |                              |
| TNE oculto                            |            | 53%                     |                          |                              |                              |

CNECP = Carcinoma Neuroendocrino de Células Pequeñas

**Figura 1** Flujograma general para el diagnóstico de los TNE.

invasión vascular así como márgenes laterales y profundidad. Si los márgenes se reportan positivos se tendrá que evaluar otra opción terapéutica (gastrectomía parcial o resección local). Hasta el momento no se han publicado estudios con ESD. [Nivel de Evidencia C2]<sup>42,43</sup>.

Como complicaciones se ha reportado sangrado (entre 1% y 4%) y perforación (ESD 4% a 10%; REM 0.3% a 0.5%). El riesgo de perforación es mayor en intestino delgado y colon; el tratamiento es la aplicación de clips, y si no funciona se indica la cirugía de urgencia. [Nivel de Evidencia C2]<sup>44</sup>.

Los TNE son neoplasias de crecimiento lento y cuya recurrencia, muchos años después, es alta; por lo tanto, es necesario efectuar un seguimiento endoscópico (aún no establecido) que usualmente se hace a los tres, seis y 12 meses y posteriormente de manera anual. En el sitio de resección se realiza un tatuaje con tinta china, que se puede encontrar años después, de donde se toman biopsias de control. [Nivel de Evidencia C1]<sup>36</sup>.

## Panorama general del tratamiento de los TNE

Las decisiones terapéuticas para los pacientes con TNE deberán realizarse a través de un comité multidisciplinario que incluya las especialidades involucradas en el manejo de esta enfermedad.

La cirugía continúa siendo la piedra angular para el tratamiento de los TNE, dado que es la única terapia con el potencial de ofrecer la curación a pacientes en quienes fue posible la escisión quirúrgica completa de la lesión, con márgenes negativos. Las cuatro categorías del tratamiento quirúrgico son: Resección del tumor primario y los nódulos linfáticos regionales, resección de la enfermedad metastásica regional o a distancia con intento citorreductorio, resección de la enfermedad con intento paliativo sin citorreducción y resección para el tratamiento de tumores asociados a NEM. Muchos pacientes requerirán alguna o todas estas modalidades de tratamiento quirúrgico durante el

transcurso de la enfermedad, dada la evolución indolente característica de los TNE-GEP. [Nivel de Evidencia A1]<sup>45</sup> (tabla 13)<sup>34</sup>.

El tratamiento médico fundamentalmente es paliativo; tiene como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de la estabilización del crecimiento tumoral y, en algunos casos, de la regresión de la actividad neoplásica. La elección del tratamiento depende de la sintomatología, la estadificación de la enfermedad, el grado de captación de radionúclidos, las características histológicas del tumor (grado), la localización y el volumen tumoral.

Las opciones de tratamiento para enfermedad con tumor no resecable incluyen los AS, inhibidores de la vía mTOR y otras terapias biológicas como inhibidores de tirosina cinasa (TKI), radionúclidos, terapias de ablación y quimioterapia tanto intravenosa como intraarterial.

La decisión del uso de la quimioterapia depende principalmente de la condición histológica. Los tumores bien diferenciados no son candidatos a recibirla, en tanto que los carcinomas poco diferenciados y los indiferenciados son los tipos histológicos que sí podrían ser considerados candidatos.

Más de 80% de los TNE-GEP expresan SSTR; por ello, la bioterapia en el manejo incluye esencialmente al tratamiento con AS, los cuales son de utilidad como coadyuvantes en el control de los síntomas y la progresión tumoral. [Nivel de Evidencia A1].

Ocreótida es un agonista de los SSTR-2 y SSTR-5 que inhibe las vías secretoras y proliferativas tumorales neuroendocrinas, y se ha empleado con éxito en distintas patologías.

Diversos estudios con ocreótida y lanreotide han demostrado que ambos fármacos controlan los síntomas entre un 60% y 70%, además de asociarse a disminución de “biomarcadores” como el 5-HIAA o péptidos específicos (en la tabla 14 se muestran los resultados de más de 25 estudios en los que participaron más de 550 pacientes)<sup>46</sup>.

Se ha evidenciado que los AS intervienen en el control tumoral, encontrando en TNE intestinales y pancreáticos

**Tabla 13.** Modalidades de tratamiento de los TNE.<sup>34</sup>

| Radionúclidos                                                                                                                                     | Análogos de somatostatina          | Quimioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Terapias biológicas                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Itrio 90 (90Y)</p> <p>Litio 177</p> <p>Itrio 90 DOTA-TOC</p> <p>177 Lu-DOTA - octreotato</p> <p>131 I - MIBG (131 metayodobencilguanidina)</p> | <p>Ocreótida</p> <p>Lanreotide</p> | <p>Estreptozocina y combinaciones + 5FU/Dox, + RAD001</p> <p>Combinaciones con S platino + etopósido/ irinotecan</p> <p>Platinos + etopósido/ irinotecan</p> <p>Dacarbacina</p> <p>Temozolamida</p> <p>Combinaciones con temozolamida: Talidomida, bevacizumab, everolimus, capecitabina</p> <p>Combinaciones con flupirimidinas</p> | <p>Everolimus (+ AS)</p> <p>Sunitinib (+ AS)</p> <p>IFNα (+ AS)</p> <p>En investigación: Bevacizumab (+ AS), sorafenib, pazopanib, temsirolimus, gefitinib, bortezomib, vatalanib</p> |

**Tabla 14.** Respuesta sintomática y bioquímica a los AS.

|                    | Respuesta media sintomática | Respuesta media bioquímica (RC + RP) |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Octreótida         | 71%                         | 45%                                  |
| Octreótida LAR     | 75%                         | 37%                                  |
| Lanreotide         | 63%                         | 55%                                  |
| Lanreotide autogel | 63%                         | 41%                                  |

RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial

**Tabla 15.** Efecto antiproliferativo de los AS en pacientes con enfermedad progresiva.

|                                 | N  | RC + RP + EE |
|---------------------------------|----|--------------|
| Lanreotide 3000 µg/d            | 22 | 8 (37%)      |
| Lanreotide 30 mg cada 2 semanas | 35 | 21 (60%)     |
| Lanreotide 15000 µg/d           | 24 | 13 (54%)     |
| Octreótida 600-1500 µg/d        | 52 | 19 (38%)     |
| Octreótida 1500-3000 µg/d       | 58 | 29 (50%)     |
| Octreótida 600 µg/d             | 10 | 5 (50%)      |

RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial; EE = Enfermedad Estable

**Tabla 16.** Efecto antiproliferativo de los AS en pacientes sin enfermedad progresiva.

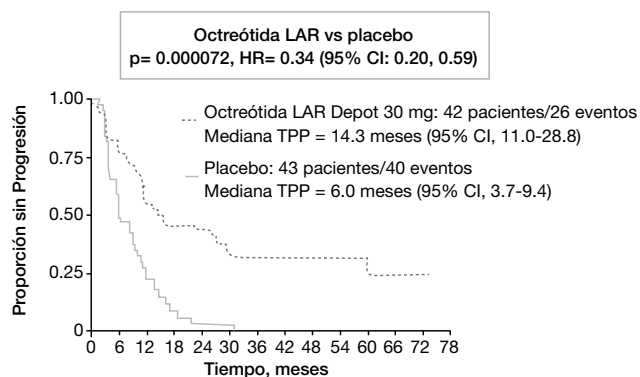
|                          | N  | RC+RP+EE |
|--------------------------|----|----------|
| Lanreotide 30 mg/14 d    | 31 | 27 (87%) |
| Lanreotide 30 mg/14 d    | 39 | 23 (59%) |
| Lanreotide 750-1200 µg/d | 19 | 13 (68%) |
| Lanreotide 30 mg/10 d    | 18 | 14 (78%) |
| Octreótida 20 mg/ 28 d   | 16 | 14 (88%) |
| Octreótida 20 mg/28 d    | 15 | 7 (47%)  |

RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial; EE = Enfermedad Estable

remisiones tumorales menores hasta en un 10%. El fundamento del efecto antiproliferativo de los AS está relacionado con su unión al SSTR presente en la superficie de las células de los TNE, produciendo inhibición del ciclo celular y de algunos efectos de los factores de crecimiento e induciendo apoptosis. Además, hay efectos antiproliferativos indirectos como inhibición de liberación de factores de crecimiento, hormonas trópicas e inhibición de la angiogénesis. Se cree incluso que puede ejercer un efecto modulador del sistema inmunológico (tablas 15 y 16).

En el estudio PROMID se incluyeron 85 pacientes con TNE metastásico o inoperable localmente, tumor primario del intestino medio o de origen desconocido con posibilidades de haberse originado en el intestino medio una vez descartado tumor de páncreas, tórax o de cualquier otro sitio mediante

TAC o IRM. El 61% de los pacientes tenían un NET asintomático o no funcionante y el 39% un NET funcionante o sintomático. El 18.8% de los pacientes tenía una carga tumoral  $\geq 25\%$ . Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir octreótida LAR 30 mg o placebo cada 28 días. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 4.3 meses. La mediana del SLP para el grupo que recibió octreótida LAR fue de 14.3 meses comparada con seis meses para el grupo que recibió placebo, con una reducción hasta del 66% en el riesgo de progresión tumoral. Al hacer el análisis del subgrupo de pacientes con tumores no funcionantes, la mediana de SLP para el grupo que recibió octreótida LAR fue de 28.8 meses comparada con 5.9 meses en el grupo que recibió placebo. Después de seis meses de tratamiento,



**Figura 2** Supervivencia libre de progresión.<sup>47</sup>

66.7% de los pacientes que recibieron octreótida LAR tuvieron enfermedad estable comparados con 37.2% de aquellos que recibieron placebo (figs. 2 y 3)<sup>47</sup>.

El uso de octreótida LAR a dosis de 30 mg cada 28 días ha demostrado un mayor tiempo para la progresión tumoral (mediana del SLP de 14.3 meses) y un mejor control de los síntomas de los TNE funcionantes y no funcionantes del intestino medio. [Nivel de Evidencia B1]<sup>47</sup>.

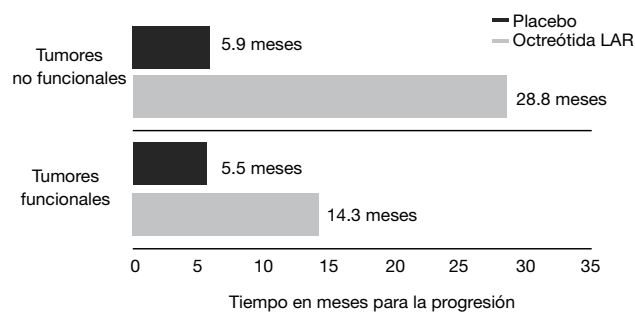
Asimismo, en TNE bien diferenciados de intestino medio, con el uso de octreótida LAR a dosis de 30 mg cada 28 días se ha demostrado una supervivencia global que excede de 80.5 meses en el subgrupo de pacientes con una carga hepática  $\leq 10\%$ . [Nivel de Evidencia B1]<sup>48</sup>.

En el tratamiento de estos tumores se están utilizando también otros AS.

Lanreotide exhibe igualmente afinidad por los SSTR-2 y SSTR-5. La formulación de liberación prolongada actualmente sólo cuenta con la aprobación para su uso en el control de síntomas de TNE; no obstante, el efecto antiproliferativo de este análogo recientemente ha sido confirmado en el estudio clínico CLARINET<sup>49</sup>, del cual se han publicado hasta el momento únicamente los resúmenes del estudio principal y del estudio de extensión.

En el estudio principal se incluyeron 204 pacientes, de los cuales 45% tenían TNE de páncreas y 36% de intestino medio, todos ellos de tipo no funcionante. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir lanreotide 120 mg o placebo cada cuatro semanas. La mediana del tiempo desde el diagnóstico fue de 2.8 años y la población tenía un tumor bien diferenciado (78%) o moderadamente diferenciado (22%), con una carga hepática  $> 25\%$  en 33% de los casos y la mayoría (96%) con enfermedad estable al inicio del estudio.

De acuerdo con los resultados preliminares, el grupo de pacientes que recibió placebo alcanzó una mediana de 18 meses a la progresión y el grupo manejado con 120 mg de lanreotide aún no ha alcanzado la mediana, con una reducción del riesgo a la progresión o muerte del 53%, ya que al cabo de dos años de tratamiento 62% de los pacientes de



**Figura 3** SLP en tumores funcionantes y no funcionantes.<sup>47</sup>

lanreotide (vs. 22% del grupo placebo) no había progresado o muerto (cociente de riesgo [HR] 0.47; intervalo de confianza [IC] 95% 0.30-0.73;  $p = 0.0002$ )<sup>49</sup>. Éste es el primer estudio prospectivo aleatorizado que demuestra el beneficio en SLP con AS en pacientes con pTNE y TNE-GEP grado 2 (Ki-67  $< 10\%$ )<sup>50</sup> (fig. 4)<sup>49</sup>.

Lanreotide autogel a una dosis de 120 mg cada cuatro semanas es eficaz en el control tumoral de TNE-GEP no funcionantes, grados 1 y 2, con enfermedad estable, demostrando una mediana de la SLP que excederá los 18 meses. (Nivel de Evidencia B1)<sup>49</sup>.

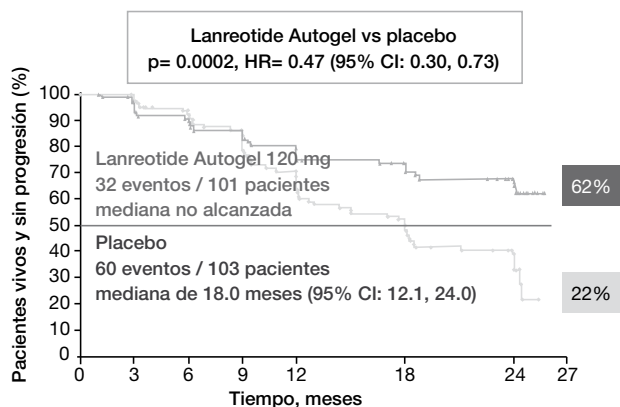
Adicionalmente, el estudio de extensión enroló a 88 pacientes del estudio CLARINET (lanreotide 41 pacientes, placebo 47 pacientes), de los cuales al momento de la inclusión 96% no tenían enfermedad progresiva, 38% tenían tumores pancreáticos primarios, 39% TNE de intestino medio y 8% de intestino posterior. Todos los pacientes recibieron lanreotide autogel 120 mg cada 28 días. La mediana de SLP alcanzada en el grupo que recibió lanreotide fue de 32.8 meses; para aquellos pacientes tratados con lanreotide que sí tenían enfermedad progresiva o tratados con placebo durante el CLARINET, la mediana de SLP fue de 14.0 meses. [Nivel de Evidencia B1]<sup>50</sup>.

Lanreotide no cuenta con estudios clínicos diseñados para evaluar la supervivencia global como objetivo primario en TNE-GEP no funcionantes. El estudio CLARINET evaluó la supervivencia global como objetivo secundario, y el resultado no fue estadísticamente significativo vs. placebo<sup>49</sup>.

Por otra parte, pasireótida, un inhibidor de los receptores de somatostatina 1, 2, 3 y 5, se está empleando también en pacientes con TNE, aunque aún únicamente en el contexto de protocolos de investigación clínica por lo que los resultados a largo plazo están por demostrarse<sup>51</sup>.

El tratamiento con AS en TNE-GEP grado 1 asintomáticos, no resecables o metastásicos, puede diferirse hasta que exista evidencia clínica, radiológica o bioquímica de progresión. [Nivel de Evidencia D2].

El conocimiento de la biología molecular de los TNE ha permitido el empleo de fármacos de blanco molecular. Entre ellos se encuentran los inhibidores de receptores con actividad tirosina cinasa y efecto antiangiogénico (sunitinib),



**Figura 4** Pacientes libres de progresión en TNE no funcionantes.<sup>49</sup>

así como los inhibidores de la proteína mTOR (everolimus), los cuales han logrado demostrar su actividad en TNE de origen pancreático y cuya eficacia en otras localizaciones tumorales se está estudiando en la actualidad.

De acuerdo al estudio RADIANT 2, de diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 429 pacientes con TNE avanzados grados 1 y 2, asociados a síndrome carcinoide (la mayoría de ellos previamente tratados con octreótida), el grupo de pacientes que recibió everolimus a dosis de 10 mg/día vía oral en combinación con octreótida LAR 30 mg cada 28 días alcanzó una mediana de SLP de 16.4 meses comparada con 11.3 meses en el grupo de pacientes que sólo recibió octreótida LAR 30 mg cada 28 días, con una reducción de 23% en el riesgo de progresión tumoral<sup>52</sup> (fig. 5).

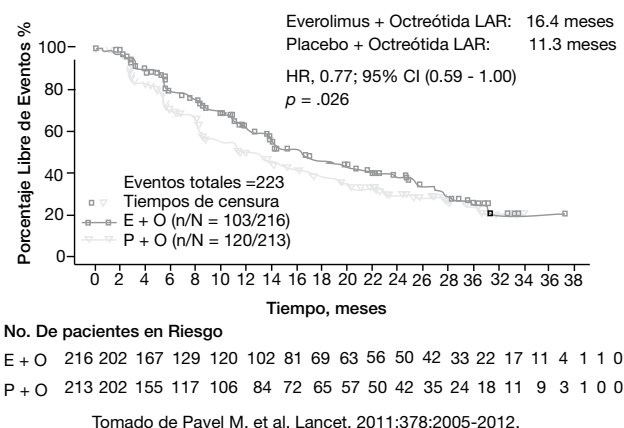
Para lograr un efecto importante sobre la progresión tumoral en la mayoría de los casos se requieren dosis de los AS superiores a las habituales y combinaciones con otras familias terapéuticas. [Nivel de Evidencia B2].

Everolimus a dosis de 10 mg/día en combinación con octreótida LAR 30 mg cada 28 días en TNE gastrointestinales incrementa la SLP, con una mediana de 16.4 meses. [Nivel de Evidencia B1]<sup>52</sup>.

De acuerdo con el estudio RADIANT 3, aleatorizado y doble ciego, en el que participaron 410 pacientes con pTNE avanzados grados 1 y 2, el grupo de pacientes que recibió everolimus a dosis de 10 mg/día vía oral alcanzó una mediana en la SLP de 11.4 meses comparada con 5.4 meses del grupo de pacientes que sólo recibió placebo, con una reducción del 66% en el riesgo de progresión<sup>53</sup> (fig. 6).

El uso de everolimus a dosis de 10 mg/día en pTNE bien y moderadamente diferenciados incrementa la SLP, con una mediana de 11.4 meses [Nivel de Evidencia A1]<sup>53</sup>.

Sunitinib se ha evaluado en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 171



**Figura 5** Supervivencia libre de progresión con terapia combinada.<sup>52</sup>

pacientes con pTNE, bien diferenciado, avanzado, metastásico o ambos, no candidatos para cirugía, de los cuales 50% tenían tumores no funcionantes y 50% funcionantes. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de sunitinib a dosis de 37.5 mg/día o al grupo placebo. El objetivo primario fue la SLP. De acuerdo a los resultados de este estudio, la mediana en la SLP para el grupo que recibió sunitinib fue de 11.4 meses comparada con 5.5 meses en el grupo placebo, con una reducción del 58% en el riesgo de progresión tumoral<sup>54</sup> (fig. 7).

Sunitinib a dosis de 37.5 mg/día en pTNE bien diferenciados avanzados, metastásicos o ambos, incrementa la SLP con una mediana de 11.4 meses. [Nivel de Evidencia A1]<sup>54</sup>.

Otras terapias biológicas están aún en desarrollo. En estudios fase II, pazopanib, bevacizumab y sorafenib han mostrado ser activos en TNE.

El IFN $\alpha$  a dosis de 3 a 9 mUI SC por día o cada tercer día en TNE-GEP funcionantes y no funcionantes grado 1, se correlaciona con una tasa de respuesta bioquímica del 44% y estabilización de la enfermedad en 35% de los pacientes. [Nivel de Evidencia C2]<sup>55</sup>.

En la práctica clínica la quimioterapia es comúnmente usada en los pTNE pero con eficacia moderada (tasas de respuesta raramente completas) y un extenso perfil de toxicidad. Los agentes empleados incluyen estreptozocina (STZ), doxorubicina, 5FU, dacarbazina, capecitabina y temozolamida.

La decisión del uso de la quimioterapia dependerá del grado de diferenciación celular y de si los tumores son irresecables o metastásicos. Los pacientes con TNE bien diferenciados no son candidatos a recibirla, mientras que aquellos con carcinomas poco diferenciados y los indiferenciados sí podrían serlo. Deben además tener enfermedad irresecable y/o inoperable. Se prefiere el uso de quimioterapia en el tipo de tumores que además presentan un rápido

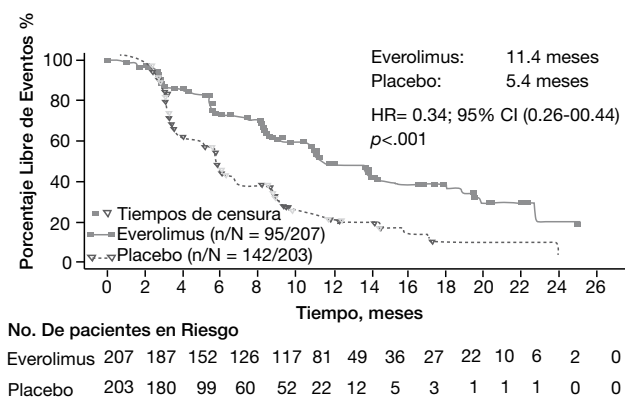


Figura 6 Mediana en supervivencia libre de progresión.<sup>53</sup>

crecimiento. Se ha demostrado una tasa de respuesta hasta de 70% y una mediana de supervivencia global de 2.2 años con el empleo de combinaciones de estreptozocina a dosis de 500 mg IV + 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> SC con clorozotocina IV 150 mg/m<sup>2</sup> SC<sup>56</sup>; sin embargo, los resultados de este estudio no se han reproducido pues en uno retrospectivo más reciente la tasa de respuesta fue de 39%<sup>57</sup>. El esquema es poco empleado debido a la complejidad de su aplicación, la limitada disponibilidad y la toxicidad relevante. [Nivel de Evidencia C1].

Para TNE de grado alto en otras localizaciones, el empleo de quimioterapia es similar a los esquemas utilizados en tumores de células pequeñas sin que exista un estudio que sustente esta recomendación.

El esquema con etopósido (130 mg/m<sup>2</sup>/d por tres días) y cisplatino (45 mg/m<sup>2</sup>/d en los días 2 y 3) ha mostrado una tasa de respuesta del 67% con una duración de la respuesta de ocho meses, un tiempo para la progresión de 11 meses y una supervivencia global de 19 meses<sup>58</sup>.

Se recomiendan las combinaciones con platino para TNE pobremente diferenciados. [Nivel de Evidencia B1].

Un estudio fase II con temozolamida (150 mg/m<sup>2</sup> por siete días alternando cada semana) y talidomida (50 a 400 mg diarios), refiere tasas de respuesta bioquímica (CgA) del 40% en tumores pancreáticos, feocromocitomas y tumores carcinoides<sup>59</sup>. [Nivel de Evidencia C2].

La quimioterapia está recomendada en TNE metastásicos grado 2 de rápido crecimiento, y grado 3 de cualquier localización. [Nivel de Evidencia A1]. Es importante señalar que los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva metastásica a hígado e inoperable, independientemente del grado, pueden beneficiarse de quimioterapia<sup>56-59</sup>.

A. Supervivencia libre de progresión

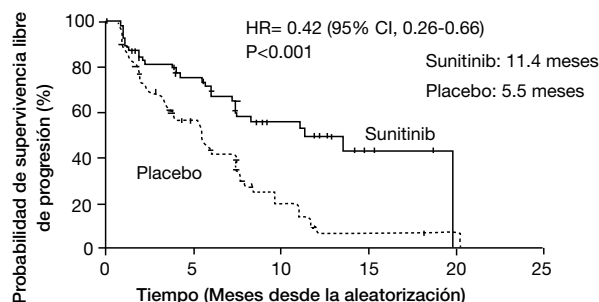


Figura 7 Supervivencia libre de progresión.<sup>54</sup>

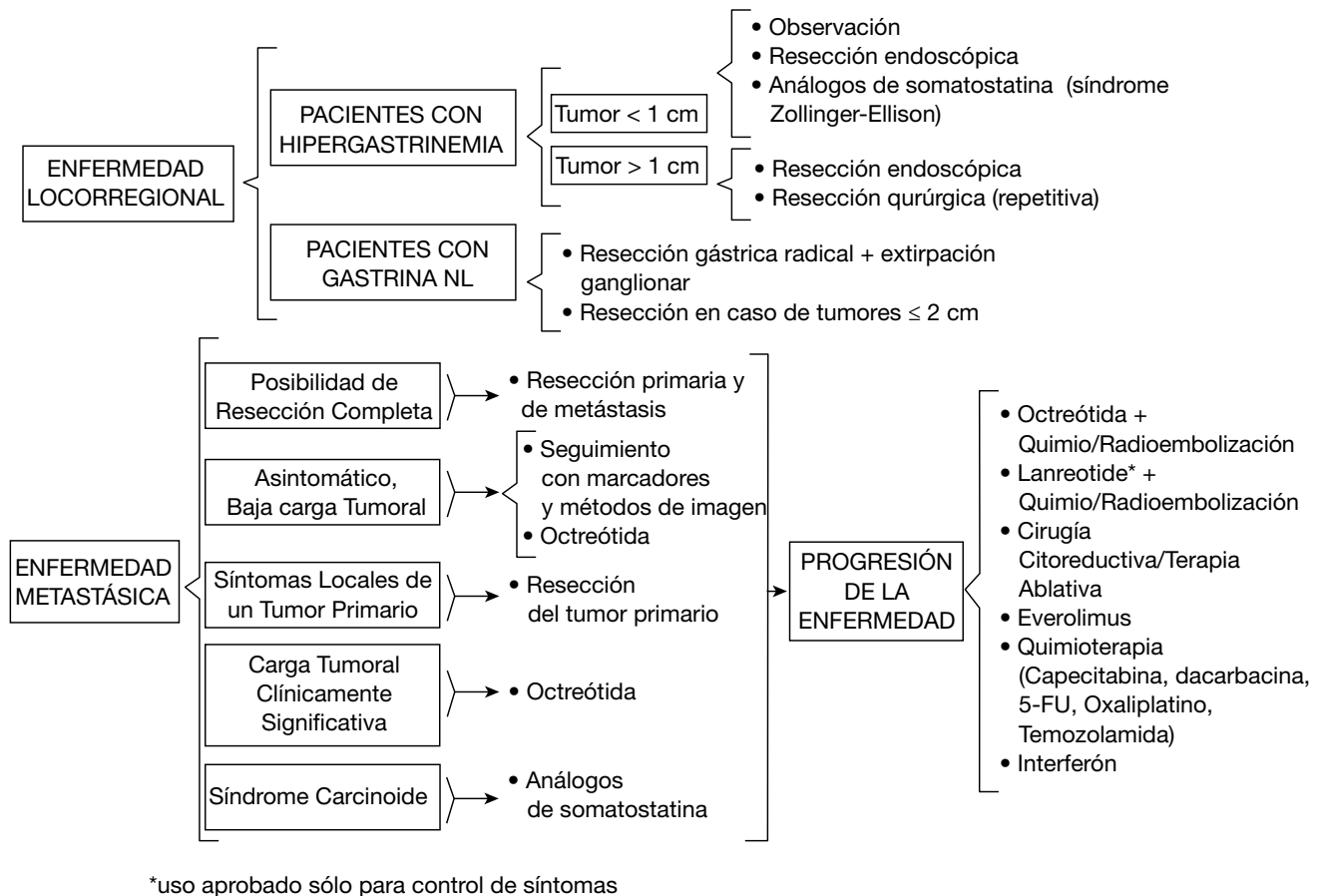
## II. TNE GÁSTRICOS

En su mayoría, los TNE gástricos son múltiples, pequeños y relacionados con hipergastrinemia secundaria a gastritis crónica atrófica (tipo 1) o síndrome de Zöllinger-Ellison (tipo 2), que condicionan secreción descontrolada de gastrina y ocasionan hipersecreción ácida, ulceración duodenal, esofagitis y diarrea; los tipo 3 no están asociados a hipergastrinemia.

Por su parte, la mayoría de los TNE duodenales secreta gastrina, lo que condiciona el síndrome de Zöllinger-Ellison característico de la NEM1<sup>60,61</sup>.

Los tumores tipo 1 menores a 1 cm presentan un riesgo mínimo de invasión y se pueden tratar mediante REM cuando no se afecta la muscularis propia. [Nivel de Evidencia B1]. En tumores tipo 1 mayores a 1 cm o invasivos se recomienda la escisión quirúrgica local y en los casos de tumores múltiples puede ser necesaria la resección gástrica. [Nivel de Evidencia B1]. La antrectomía para evitar la estimulación crónica y repetida de las células enterocromafines es efectiva para producir la regresión de la displasia de éstas y de los pequeños carcinoides en el 80% de los tumores tipo 1, pero generalmente no se recomienda, ya que las lesiones clínicamente significativas no suelen modificarse. [Nivel de Evidencia C2]<sup>60</sup>.

En los tumores tipo 2 el tratamiento debe ir dirigido a eliminar el origen de la hipergastrinemia, mediante la extirpación de los gastrinomas duodenales en los pacientes con NEM1 mediante duodenotomía, enucleación de los tumores pancreáticos y linfadenectomía. [Nivel de Evidencia C1]<sup>60</sup>. El tratamiento de los TNE gástricos *per se* es semejante a los de tipo 1, con REM en lesiones < 1 cm y resección local o gastrectomía en tumores de mayor tamaño, multifocales, con invasión profunda de la pared o angioinvasión. [Nivel de Evidencia C2]<sup>60</sup>.



**Figura 8** Flujograma de tratamiento de los TNE gástricos, incluye algoritmo de tratamiento locorregional.<sup>47,52,62-73</sup>

En los TNE gástricos esporádicos tipo 3, el tratamiento debe ser igual al del adenocarcinoma gástrico con gastrectomía y linfadenectomía. [Nivel de Evidencia B1]. La supervivencia a cinco años es de alrededor del 50%, pero cuando existen metástasis distantes es sólo del 10%. Los tumores tipo 4 o pobremente diferenciados (células pequeñas) son de alta malignidad, con invasión local extensa y metástasis diseminadas al momento del diagnóstico. Existe gastritis atrófica en la mitad de los casos y los tumores son generalmente ulcerados y grandes, con un tamaño medio de 4 a 5 cm. El pronóstico es malo, con supervivencia media de ocho meses. Normalmente no son susceptibles de cirugía, aunque ocasionalmente puede plantearse una intervención citorreductora con quimioterapia en pacientes con coexistencia de tumores bien y pobremente diferenciados (fig. 8)<sup>47,52,62-73</sup>.

El seguimiento de los TNE gástricos se hará conforme a la tabla 17<sup>34</sup>.

### III. TNE DUODENALES

La mayoría de los TNE duodenales secreta gastrina, lo que condiciona el síndrome de Zollinger-Ellison característico de la NEM1.

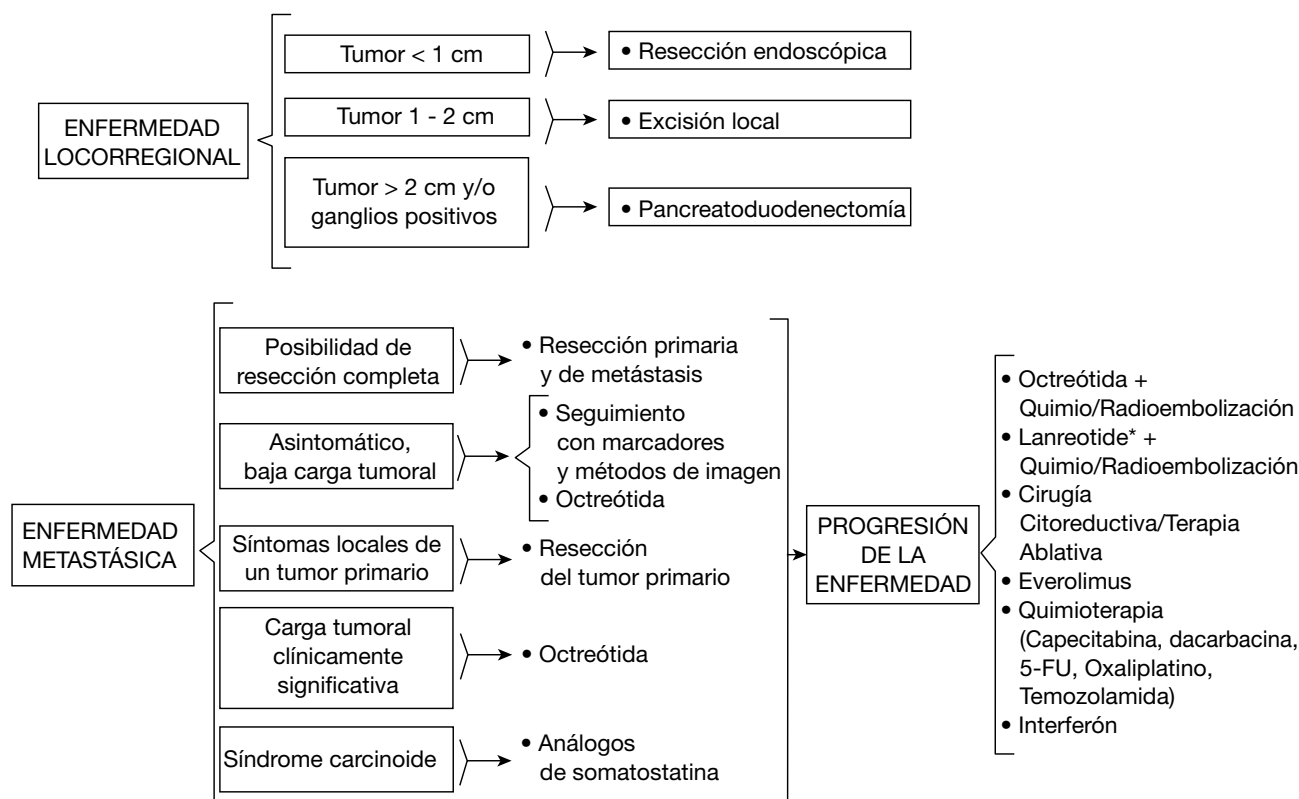
El tratamiento y seguimiento de los TNE duodenales está regido por la determinación de tamaño del tumor.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de los TNE duodenales, se ha establecido lo siguiente<sup>34,74</sup>:

- Si el tumor es < 1 cm de localización periampular, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica; cuando se trata de tumores no periampulares, el tratamiento de elección es la resección endoscópica. [Nivel de evidencia B1].
- Cuando la tumoración detectada tiene un tamaño > 1 pero < 2 cm se realiza una valoración entre resección quirúrgica vs. resección endoscópica. [Nivel de Evidencia B1].
- Cuando encontramos un tumor neuroendocrino > 2 cm, el tratamiento a elegir es la resección quirúrgica

**Tabla 17.** Seguimiento de los TNE gástricos.<sup>34</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroscopia y/o ecoendoscopia cada dos años</li> <li>Resección endoscópica si los tumores son &gt; 10 mm</li> <li>Biopsias de mucosa (cuatro cuadrantes) cada dos años en pacientes con gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal por el riesgo de adenocarcinoma gástrico</li> </ul> |
| Tipo 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroscopia cada año</li> <li>Resección endoscópica si los tumores son &gt; 10 mm</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| Tipo 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>CgA</li> <li>TC/RM</li> </ul> <p>Tras la resección quirúrgica o tumores metastásicos: cada tres a seis meses en los dos primeros años y posteriormente anual durante tres años más</p>                                                                                                            |



\*uso aprobado sólo para control de síntomas

**Figura 9** Tratamiento y seguimiento de los TNE duodenales.<sup>47,52,62,64-73</sup>

con linfadenectomía. [Nivel de Evidencia B1] (fig. 9)<sup>47,52,62,64-73</sup>.

#### IV. TNE DE YEYUNO E ÍLEON

Los TNE de yeyuno e íleon se manifiestan con frecuencia con obstrucción intestinal y/o metástasis hepáticas. Suelen ser pequeños, múltiples y siempre malignos. Los tumores que se originan en el yeyuno distal y el íleon a menudo metastatizan en el hígado.

En la mayoría de los TNE-GEP de yeyuno e íleon, con o sin presencia de metástasis, está indicada la resección del primario y de nódulos linfáticos mesentéricos asociados [Nivel de Evidencia B1], aunque la conducta terapéutica a seguir se encuentra determinada por el tamaño y la localización del tumor.

La cirugía con intención curativa (enfermedad localizada) consiste en la resección segmentaria con linfadenectomía. El tratamiento adyuvante no está indicado. En caso de metástasis se recomienda la resección del tumor primario,

incluso cuando aquellas sean irresecables, para prevenir problemas secundarios a reacción desmoplásica. [Nivel de Evidencia B1]. El objetivo de la cirugía paliativa es el control de síntomas, facilitar otras modalidades terapéuticas y evitar complicaciones tardías (obstrucción intestinal o complicaciones isquémicas secundarias a reacción desmoplásica). La resección paliativa del tumor primario puede incrementar la mediana de supervivencia de 69 a 130 meses. Se debe valorar la colecistectomía profiláctica en previsión de tratamiento con AS. [Nivel de Evidencia B1]<sup>34,74</sup> (fig. 10)<sup>47,49,52,62,64-73</sup>.

## V. TNE DE COLON

Los TNE de colon casi siempre son tumores de gran tamaño y muy agresivos; por lo general tienen metástasis hepáticas en el momento de su diagnóstico.

En esta localización la incidencia de tumores funcionantes es muy baja.

El tratamiento de los TNE de colon dependerá de la localización y de la presencia de metástasis hepáticas. Entre 20% y 40% de las metástasis hepáticas son funcionales y no se recomienda el trasplante hepático en presencia de éstas<sup>34,61</sup> (fig. 11)<sup>47,49,52,62,64-73</sup>.

## VI. TNE DE RECTO

Los TNE de recto suelen encontrarse de manera incidental durante una colonoscopia de control (18% a 40%); se trata

de tumores pequeños, localizados, no funcionantes y que rara vez producen metástasis.

El 5-HIAA generalmente es negativo; se realizará ante la sospecha de síndrome carcinoide. La colonoscopia debe ser completa para descartar multifocalidad y adenocarcinoma sincrónico.

El tratamiento está determinado por el tamaño de la tumoración y por la presencia de metástasis (generalmente óseas), que en ocasiones pueden ser radiosensibles<sup>34,61</sup> (fig. 12)<sup>51,64-73,75</sup>.

## VII. TNE APENDICULARES

La presentación de los TNE de apéndice es comúnmente asintomática. Por lo general se encuentran de manera incidental durante una apendicectomía u otra cirugía abdominal.

El tratamiento está basado en el tamaño del tumor, su localización (tabla 18) y su grado histológico<sup>34,61</sup> (fig. 13)<sup>47,49,52,64-73,76-78</sup>.

## VIII. TNE PANCREÁTICOS

Los pTNE representan del 3% al 5% de los tumores malignos de páncreas con una incidencia de alrededor de 1 000 casos por año en EUA; sin embargo, la incidencia parece estar aumentando, en parte debido a la detección temprana de lesiones asintomáticas. Se trata de un grupo heterogéneo de tumores con diferente biología, cuyo comportamiento

**Tabla 18.** Presentación clínica de los TNE intestinales.

|                      | Asintomático                                                 | Enfermedad locorregional                                                                                                                                                 | Enfermedad metastásica                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Intestino delgado    | Efecto masa (tumor primario)<br>Hallazgo casual (endoscopia) | Malestar abdominal<br>Obstrucción intestinal<br>Íleo paralítico<br>Reacción desmoplásica (puede conducir a una isquemia de intestino delgado o hidronefrosis)<br>Diarrea | Síndrome carcinoide (hasta 18%) en pacientes con metástasis hepáticas             |
| Colon                | Hallazgo casual (colonoscopia)                               | Malestar abdominal<br>Hemorragia digestiva<br>Síndrome constitucional<br>Obstrucción intestinal                                                                          | Síndrome carcinoide                                                               |
| Recto                | Hallazgo casual en colonoscopia                              | Rectorragia<br>Alteración del ritmo deposicional                                                                                                                         | Síndrome carcinoide (muy raro)                                                    |
| Apéndice             | Hallazgo incidental (apendicectomía)                         | Síntomas de apendicitis aguda<br>Plastrón apendicular<br>Masa en fosa ilíaca derecha                                                                                     | Síndrome carcinoide (muy infrecuente)                                             |
| pTNE no funcionantes | Hallazgo incidental (10 a 50%)                               | Dolor abdominal (> 50%)<br>Ictericia obstructiva (10% a 50%)<br>Tumor abdominal (10% a 50%)<br>Hemorragia digestiva (< 10%)                                              | Hepatomegalia/hepatalgia<br>Otros síntomas relacionados con un inicio metastásico |

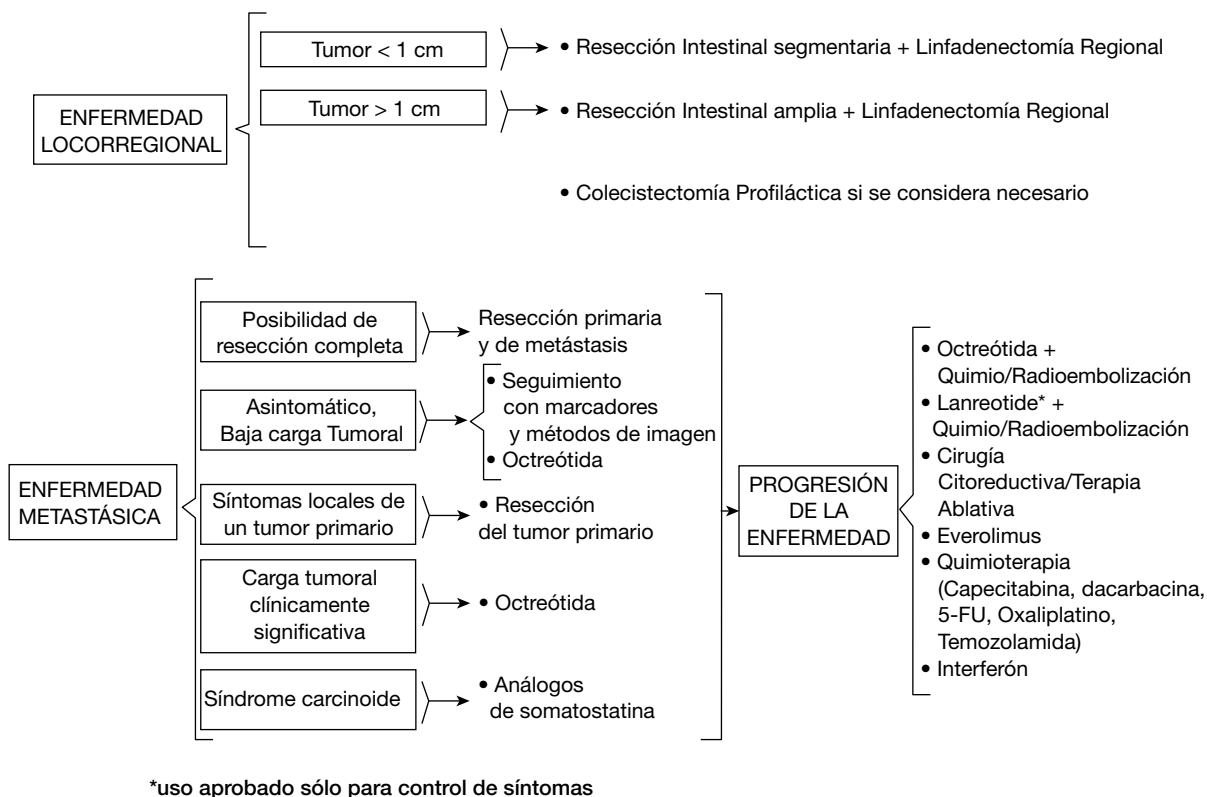


Figura 10 Tratamiento y seguimiento de los TNE duodenales.<sup>47,52,62,64-73</sup>

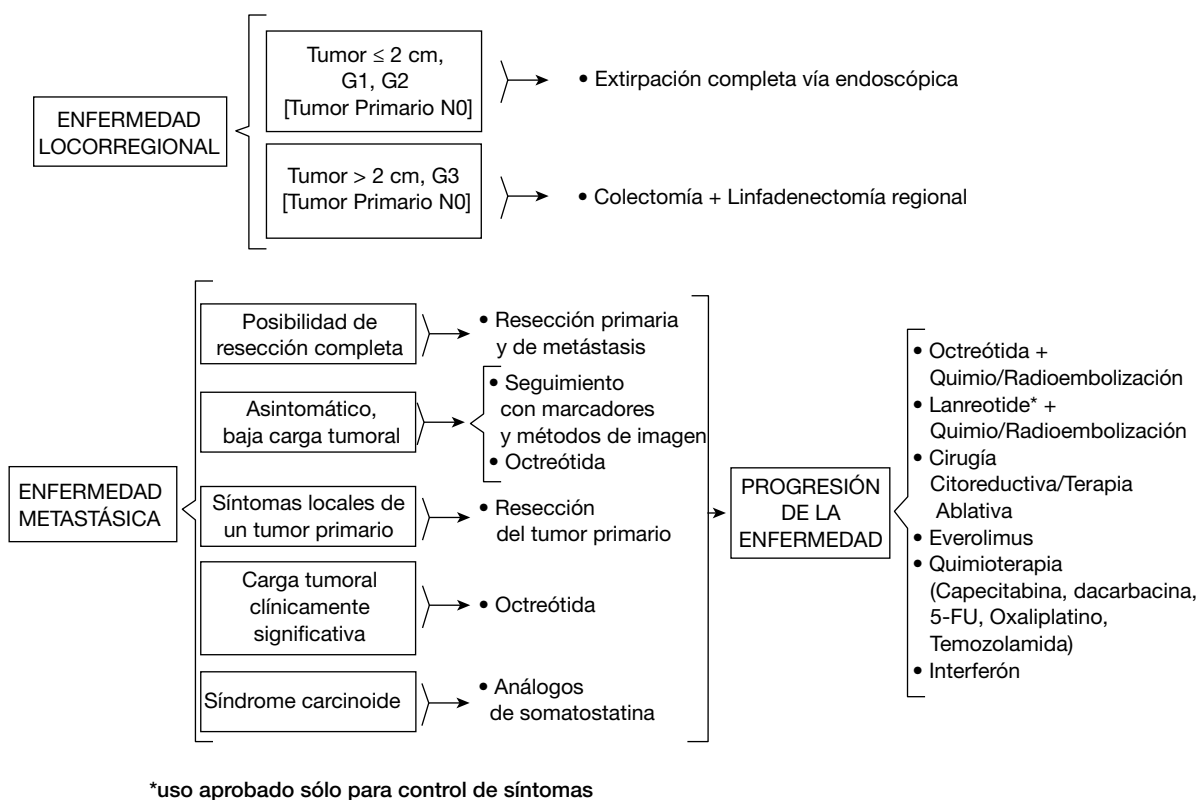


Figura 11 Tratamiento de los TNE de colon [Nivel de Evidencia B1].<sup>47,49,52,62,64-73</sup>

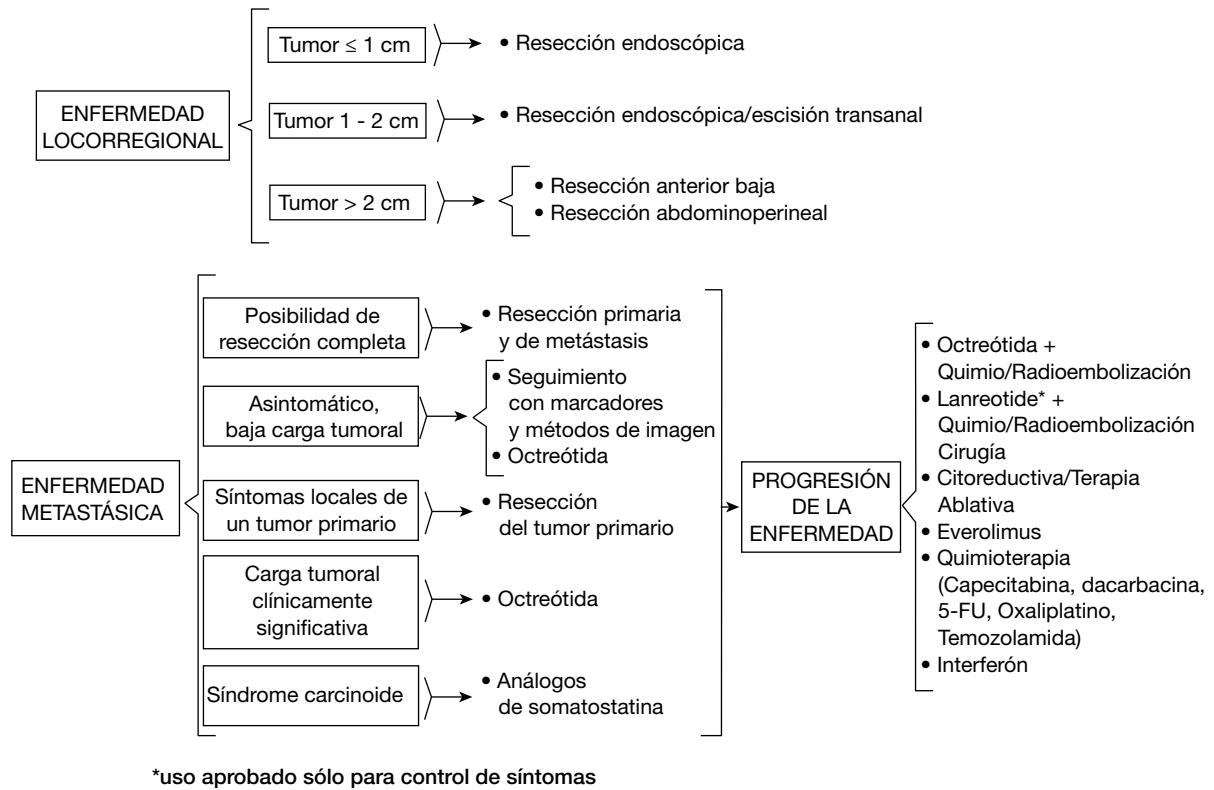


Figura 12 Tratamiento de los TNE de recto [Nivel de Evidencia B1].<sup>51,64-73,75</sup>

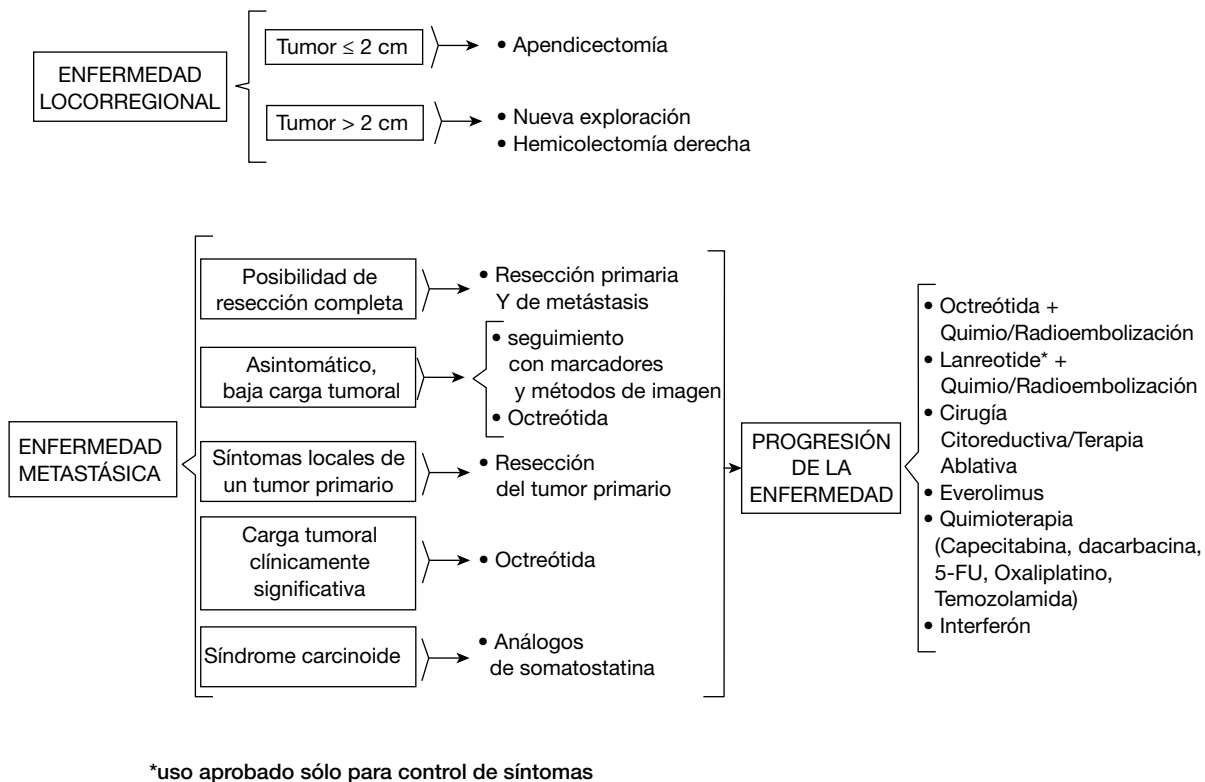


Figura 13 Tratamiento de los TNE apendiculares [Nivel de Evidencia B1].<sup>47,49,52,64-73,76-78</sup>

**Tabla 19.** Características generales de los TNE pancreáticos.

| pTNE            | Epidemiología                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pronóstico                                                                                                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insulinoma      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Representan entre 20% y 30% del total de pTNE</li> <li>10% son múltiples</li> <li>Suelen presentarse a los 50 años de edad</li> <li>Predominio en género femenino</li> <li>Constituyen 15% a 20% del total de pTNE</li> <li>75% son esporádicos</li> <li>25% se presentan asociados a NEM1</li> <li>Son de predominancia femenina</li> </ul> | Benignos: 100% curación<br>Malignos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Supervivencia a cinco años: 80%</li> <li>Supervivencia a 10 años: 29%</li> </ul> |
| Gastrinoma      | <ul style="list-style-type: none"> <li>10% son malignos</li> <li>4% a 7% están asociados a NEM1</li> <li>70% a 80% presentan metástasis al diagnóstico</li> <li>Suelen aparecer en la sexta década de la vida</li> </ul>                                                                                                                                                            | Supervivencia a cinco años: 50% a 70%                                                                                                                        |
| Glucagonoma     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Representan 1% a 3% del total de pTNE</li> <li>5% a 17% están asociados a NEM1</li> <li>Suelen aparecer en la quinta década de la vida</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | Supervivencia a cinco años: 50% a 60%                                                                                                                        |
| Vipoma          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Representan 2% a 4% del total de pTNE</li> <li>Aparecen en la cuarta o quinta década de la vida</li> <li>Son de predominancia femenina</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | Supervivencia a cinco años: 40% a 50%                                                                                                                        |
| Somatostatina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Representan sólo 0% a 1% del total de pTNE</li> <li>Aparecen en la sexta década de la vida</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        | Supervivencia a cinco años: 20% a 40%                                                                                                                        |
| No funcionantes | <ul style="list-style-type: none"> <li>Constituyen 10% a 50% del total de pTNE</li> <li>Aparecen en la cuarta o quinta década de la vida</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                 | Supervivencia a cinco años: 30% a 50%                                                                                                                        |

<sup>a</sup> La CgA, una glucoproteína contenida en los gránulos de las células neuroendocrinas, es el marcador sérico más importante para el diagnóstico y seguimiento de los TNE. La CgA se encuentra elevada del 60% a 80% de los TNE, tanto funcionantes como no funcionantes. Otros marcadores bioquímicos, como la enolasa neuronal específica (NSE) o el polipéptido pancreático (PP) son menos sensibles.

<sup>b</sup> No son excluyentes y siempre será preferible una biopsia a una punción en tumores no resecables.<sup>79</sup>

clínico está relacionado con la producción hormonal y la diferenciación<sup>5,35</sup> (tablas 19 y 20). Los pTNE inoperables tienen una supervivencia media de 24 meses con metástasis a distancia. Recientemente se han desarrollado y se dispone de nuevos agentes para disminuir la mortalidad relacionada con esta enfermedad<sup>79</sup>.

En su mayoría estos tumores son esporádicos, aunque a veces exhiben un vínculo con síndromes hereditarios, incluyendo NEM1, el síndrome de VHL, la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa que merece mención, ya que sugiere la patogénesis subyacente.

Los pTNE bien diferenciados tienen un comportamiento más benigno que los pobremente diferenciados, por lo que es esencial conocer precozmente la condición funcional.

El cuadro clínico de los pTNE es inespecífico, particularmente en los no funcionantes. No es muy claro y por ello rápidamente debe recurrirse a los estudios de imagen y las

determinaciones que informen la no funcionalidad tumoral (fig. 14)<sup>49,53-59,70,72,80-100</sup>.

En este grupo de tumores no sólo deben precisarse el tamaño y la invasividad de la neoplasia, sino la naturaleza y el tipo de secreciones hormonales producidas. No es raro que los pacientes acudan anticipadamente por las complicaciones asociadas a las secreciones de estas neoplasias, que los pacientes acudan anticipadamente por las complicaciones asociadas a las secreciones de estas neoplasias (tabla 20) (figs. 15 y 16)<sup>53-56,59,70,72,84-100</sup>.

## IX. MANEJO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA/METASTÁSICA

La cirugía citorreductiva debe ser considerada cuando la enfermedad metastásica esté localizada o sea posible resecar más del 70% de la carga tumoral, lo cual puede reducir los

Tabla 20. Diagnóstico de pTNE funcionantes.

|                 | Diagnóstico clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Diagnóstico bioquímico                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glucagonoma     | Síndrome de las cuatro D (Dermatosis + Diarrea + Depresión + <i>Deep vein thrombosis</i> , trombosis venosa profunda)<br>Eritema necrolítico migratorio (80%)<br>Pérdida de peso (90%)<br>Diabetes mellitus (75%)<br>Trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (50%)<br>Queilitis-glositis (30%)<br>Síntomas neuropsiquiátricos (depresión, ataxia, demencia)<br>Hipoalbuminemia, hipoaminoacidemia, hipocolesterolemia, anemia | Específicos: glucagón > 1000 pg/mL<br>Marcadores generales: CgA, hiperglucemia<br>Hipoproteinemia<br>Test de arginina, secretina o tolbutamida<br>Otras secreciones: insulina, prolactina, calcio y VIP con sospecha de NEM1                  |
| Somatostatinoma | Diabetes mellitus (75%)<br>Diarrea/esteatorrea (60%)<br>Colelitiasis (60%)<br>Hipoclorhidria<br>Disminución de peso<br>Dolor abdominal<br>Anemia                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Marcadores específicos: somatostatina > 160 pg/mL<br>Otras hormonas secretadas: insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, sustancia P, glucagón<br>Test de provocación con calcio y pentagastrina (en casos excepcionales) |
| Insulinoma      | Tríada de Whipple, hipoglucemia, síntomas de neuroglucopenia con resolución de los mismos al corregir la hipoglucemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Marcadores generales: CgA, polipéptido pancreático<br>Marcadores específicos: insulina, proinsulina, péptido C<br>Prueba de estimulación con calcio, prueba de ayuno                                                                          |

síntomas locales y endocrinos e incrementar la eficacia del manejo sistémico. [Nivel de Evidencia B1].

No existen estudios aleatorizados que comparen la eficacia de las terapias locorregionales y la cirugía hepática paliativa. La elección de un procedimiento ablativo o locorregional (ablación con radiofrecuencia [ARF], termoterapia con láser, embolización transarterial, quimioembolización o radioterapia interna selectiva) depende de la experiencia local del centro, del número y tamaño de las lesiones y del grado de compromiso hepático. Estos tipos de terapias locorregionales generalmente se utilizan en combinación con el tratamiento médico sistémico<sup>101</sup>. En presencia de enfermedad voluminosa, la terapia locorregional está indicada en forma temprana también en tumores no funcionantes y se utiliza con la finalidad de disminuir la etapa de la enfermedad.

La ARF en tumores < 5 cm de diámetro ha demostrado respuestas entre 70% y 80% de alivio sintomático y control de los síntomas hasta por un año<sup>102</sup>. [Nivel de Evidencia B1]. La embolización o quimioembolización con oclusión de la arteria hepática puede utilizarse en el tratamiento de TNE metastásicos grados 1 y 2<sup>103</sup>. [Nivel de Evidencia B1]. La respuesta sintomática se sitúa entre 70% y 100% con duración de la respuesta entre 14 y 20 meses. El procedimiento está contraindicado en pacientes con trombosis de la vena

porta y deficiente función hepática. En ausencia de estudios aleatorizados, no es clara la preferencia entre embolización y quimioembolización.

La radioterapia selectiva interna se considera experimental. Estudios con microesferas de itrio 90 muestran tasas de respuestas objetivas entre 60% y 70% en pacientes con metástasis hepáticas. [Nivel de Evidencia B2]. La mayor parte de la información es retrospectiva y deriva de estudios fase II<sup>104</sup>. Finalmente, si bien aún se encuentra en investigación, el trasplante hepático puede considerarse en tumores derivados de TNE del intestino medio de bajo grado<sup>105</sup>. [Nivel de Evidencia B2].

## X. CALIDAD DE VIDA EN TNE-GEP

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es una medida de desenlace que se está reconociendo como indispensable en muchos estudios clínicos en oncología, tanto de tratamientos médicos como quirúrgicos; no obstante esta tendencia, existe hoy en día una clara ausencia de instrumentos adecuados para medirla<sup>106</sup>.

Los TNE-GEP producen una gran variedad de síntomas que impactan en grado variable la CVRS de los pacientes. Como se comentó previamente, cerca de 85% de los TNE-GEP producen sustancias activas que generan síndrome carcinoide<sup>107</sup>.

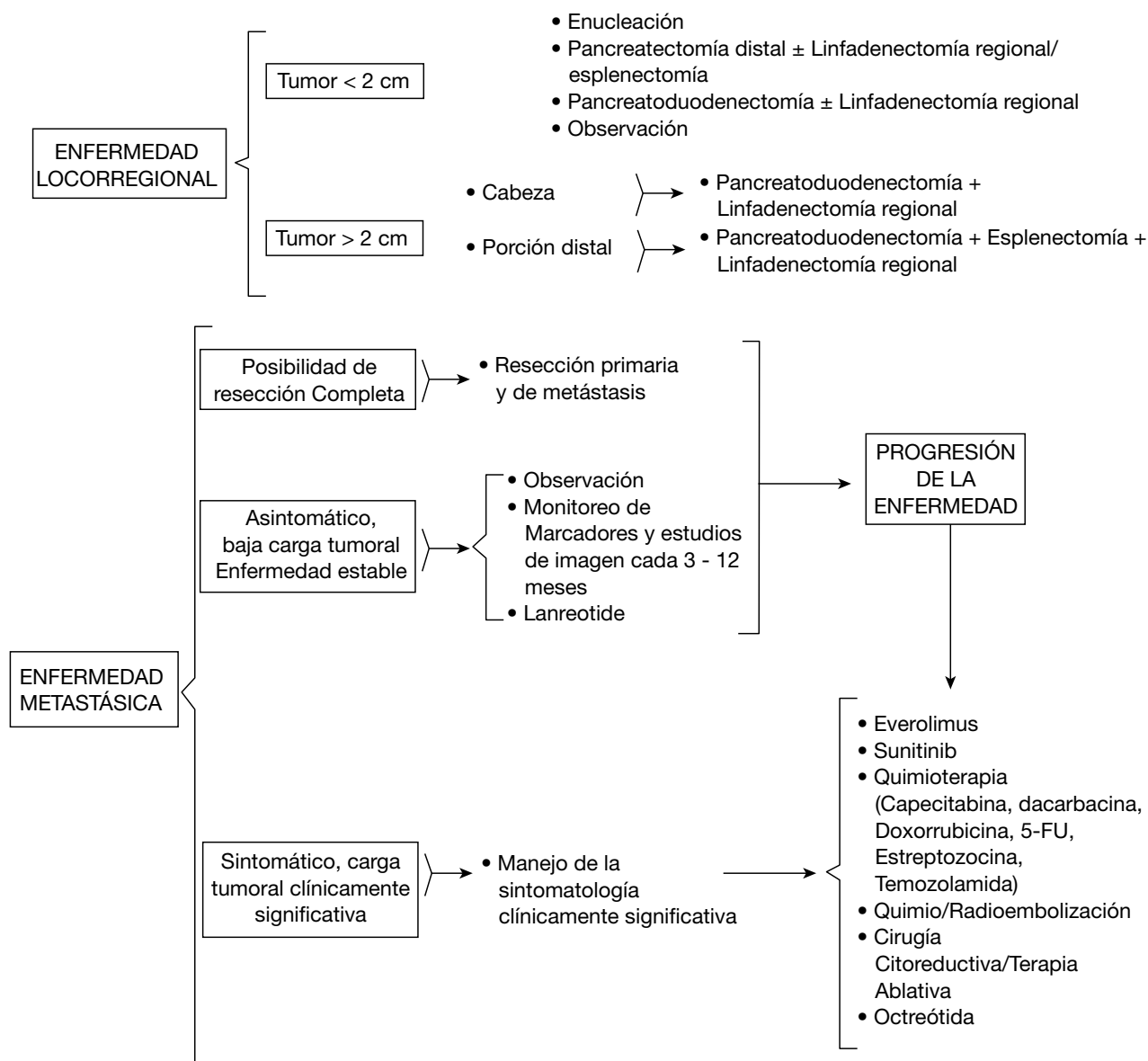


Figura 14 Tratamiento de los pTNE no funcionantes.49,53-59,70,72,80-100

Numerosos pacientes con TNE-GEP pueden someterse a tratamientos curativos; sin embargo, muchos tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico e incluso otros que son sometidos inicialmente a tratamiento con intento curativo experimentan recurrencias. Estos pacientes pueden presentar supervivencias muy largas, y en ellos el concepto de CVRS se torna fundamental en el momento de considerar el objetivo del tratamiento a seleccionar.

Se pueden intentar nuevamente tratamientos con finalidad curativa en pacientes con enfermedad metastásica, aunque en la mayoría de los casos se deben seleccionar

procesos paliativos<sup>108</sup>. En estas circunstancias, es indispensable escoger los tratamientos que controlen los síntomas sin agregar molestias relacionadas con los efectos colaterales, o por lo menos considerar de manera global los beneficios vs. los inconvenientes de cada procedimiento<sup>109</sup>.

Con el objetivo de evaluar los beneficios y el daño producido por diferentes tratamientos, se diseñaron dos instrumentos genéricos para ser respondidos personalmente por el paciente, los cuales se pueden aplicar en cualquier enfermedad neoplásica: FACT-G y EORTC QLQ-30.

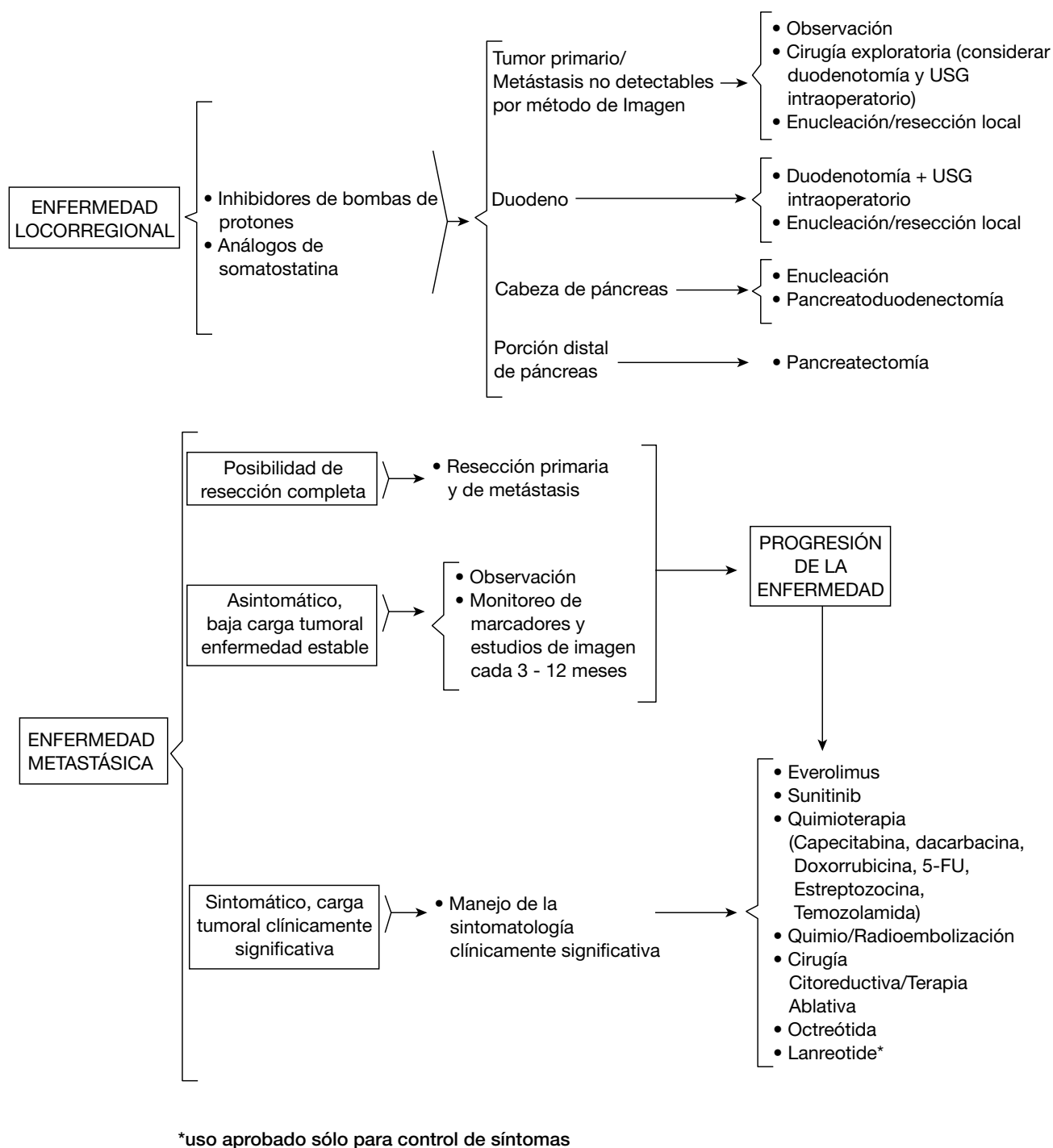
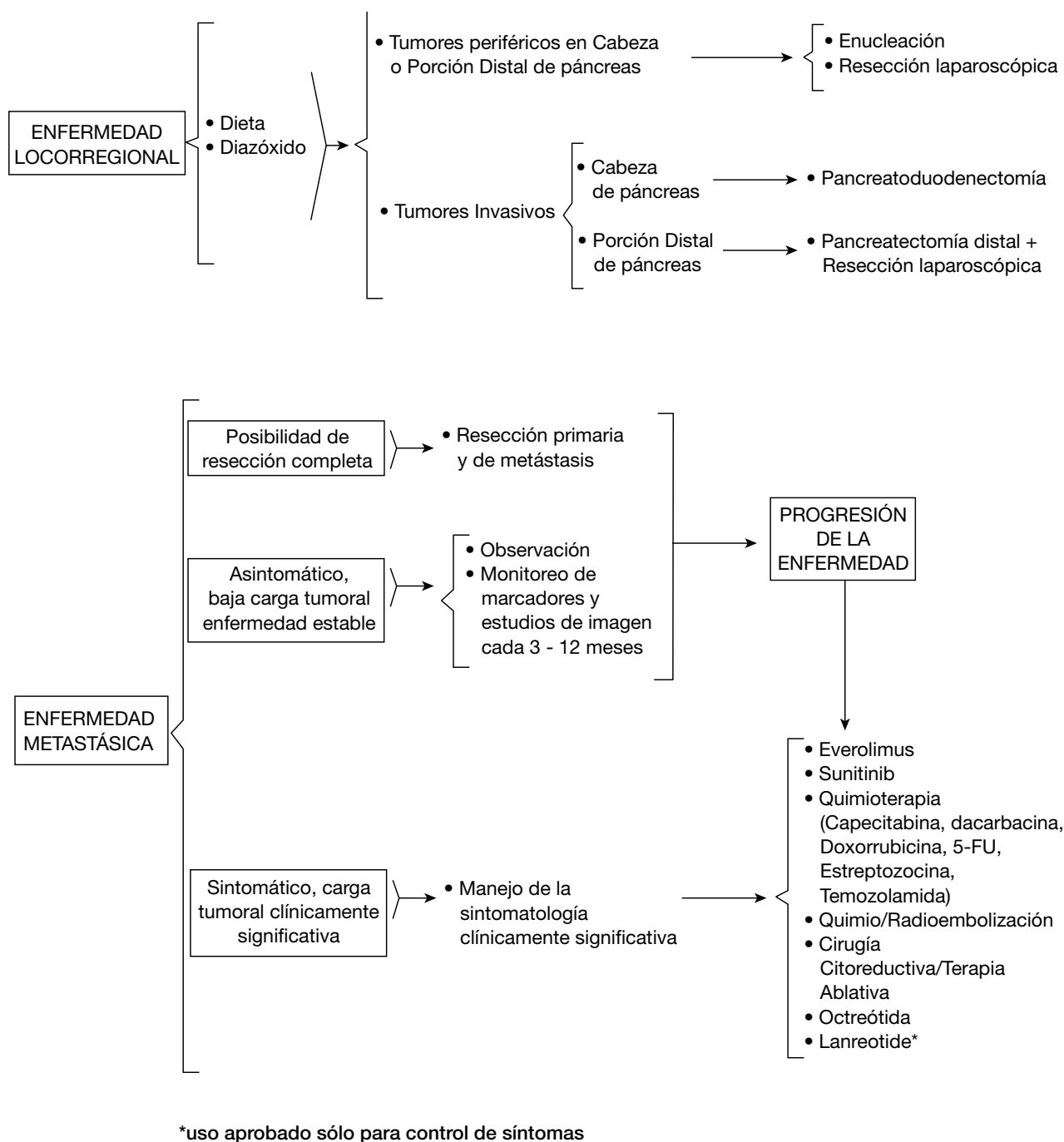


Figura 15 Tratamiento del gastrinoma [Nivel de Evidencia C1].53-56,59,70,72,84-100

Para evaluar la CVRS en pacientes con TNE-GEP se dispone de un único cuestionario específicamente diseñado: EORTC QLQ-GI21, instrumento que fue desarrollado y validado en un estudio multinacional y multicultural<sup>110</sup> y del que existen varias versiones en español pero no ha sido utilizado en México; sin embargo, es muy útil ya puede ser utilizado con fines de investigación. Desde el

punto de vista práctico, todo tratamiento o intervención diagnóstica debe evaluarse en función de su eficacia y toxicidad, pero también del impacto que produce en la CVRS.

La evaluación de CVRS puede realizarse de manera secuencial para registrar la evolución temporal de la sintomatología de cada paciente.



**Figura 16** Tratamiento del insulinoma [Nivel de Evidencia B1].53-56,59,70,72,84-100

## Referencias

1. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64:401-406.
2. Oñate L, Ochoa FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. Cir Ciruj 2009;77:417- 419.
3. Medrano R, Erazo A, Alvarado I, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. GAMO 2011;10:(Supl 2):3-16.
4. Medrano R, Alvarado I, González D, et al. Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático: factores pronósticos quirúrgicos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012;50:243-248.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for

- neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
7. Miranda AP, Hernández S, Tenorio J, et al. Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre", ISSSTE, en los últimos 10 años. *GAMO* 2012;11(1):18-28.
8. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. En: WHO classification of tumours of the digestive system, 4th ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2010.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707-712.
10. Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach. Morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:949-959.
11. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol* 2008;19:282-288.
12. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23:124-130.
13. 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;20:2633-2642.
14. Liu TC, Hamilton N, Hawkins W, et al. Comparison of WHO classifications (2004, 2010), the Hochwald Grading System, and AJCC and ENETS staging systems in predicting prognosis in locoregional well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2013;37:853-859.
15. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;(Suppl 62):1:19-26.
16. Arnold CN, Sosnowski A, Blum HE. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:218-219.
17. Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1666-1673.
18. de Laat JM, Pieterman CR, Weijmans M, et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;10:4143-4151.
19. Molina R, Alvarez E, Aniel-Quiroga A, et al. Evaluation of chromogranin A determined by three different procedures in patients with benign diseases, neuroendocrine tumors and other malignancies. *Tumor Biol* 2011;32:13-22.
20. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: review and clinical update. *Hospital Phys* 2007;12-20.
21. Maroun J, Bjarnason G, Hanna S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006;13(2):1-10.
22. Van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 2007;43:2651-2657.
23. van Bol AC, Benhadi N, Endert E, et al. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009;67:274-278.
24. Vinik A, Moattari AR. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci* 1989;(suppl 34):14S-27S.
25. Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delayed diagnosis, extent of disease and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg* 2004;187:575-579.
26. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1282-1289.
27. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600-606.
28. Garland J, Buscombe J, Bouvier C, et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:437-444.
29. Wymenga A, Eriksson B, Salmela P, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999;17:1111-1117.
30. Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-251.
31. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):92-97.
32. Arnold R, Rinke A, Klose K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: A randomized trial. *Clin Gastr Hep* 2005;3:761-771.
33. Yao J, Phan A, Hoff P, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-1323.
34. Kaltsas G, Besser M, Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004;25:458-511.
35. Turaga K, Kvols L. Recent progress in the understanding, diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011;61:113-132.
36. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):74-87.
37. Rösch T, Kapfer B, Will U, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:856-862.
38. Eller RF. Gastrointestinal carcinoid tumors. *Am Surg* 1991;57:434-437.
39. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103:1587-1595.
40. Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997;27:112-119.
41. Boskoski I, Volkanovska A, Costamagna G, et al. Endoscopic resection for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:559-569.
42. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-164.
43. Shimizu N, Kaminishi M. Management of patients with neuroendocrine tumors of the esophagus, stomach, and duodenum. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2008;109:147-151.
44. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, et al. Successful nonsurgical management of perforation complicating endoscopic submucosal dissection of gastrointestinal epithelial neoplasms. *Endoscopy* 2006;38:1001-1006.

45. Boudreaux JP. Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:163-171.
46. Modli M, Pavel M, Kidd M, et al. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
47. Rinke A, Müller HH, Brittinger CS, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
48. Patel JD, Krilov L, Adams S, et al. Clinical cancer advances 2013. Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2014;32(2):129-60.
49. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
50. Caplin M, Ruzsiewicz P, Pavel M, et al. Progression-free survival (PFS) with lanreotide autogel/depot (LAN) in enteropancreatic NETs patients: the CLARINET extension study. *J Clin Oncol* 2014 (Suppl abstr 4107)32:5s.
51. Feelders R, Herder W, Neggers S, et al. Pasireotide, a multi-somatostatin receptor ligand with potential efficacy for treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Drugs of Today* 2013;49:89-103.
52. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
53. Yao J, Shah M, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:514-523.
54. Raymond E, Dahan L, Raoul J, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:501-513.
55. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):92-97.
56. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Eng J Med* 1992;326:519-523.
57. Kouvaraki M, Ajani J, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
58. Moertel CG, Kvols L, O'Connell M, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991;68:227-232.
59. Kulke M, Stuart K, Enzinger P, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
60. Crosby D, Donohoe C, Fitzgerald L, et al. Gastric neuroendocrine tumors. *Dig Surg* 2012;29:331-348.
61. Pinchot S, Holen K, Sippel R, et al. Carcinoid tumors. *The Oncologist* 2008;13:1255-1269.
62. Akerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007;21:87-109.
63. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, et al. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-673.
64. Oberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.
65. Janson ET, Oberg K. Long-term management of the carcynoid syndrome. Treatment with octreotide alone and in combination with alpha-interferon. *Acta Oncol* 1993;32:225-229.
66. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315: 663-666.
67. Ruzsiewicz P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004;80:244-251.
68. Paulson AS, Bergsland EK. Systemic therapy for advanced carcinoid tumors: where do we go from here? *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:785-793.
69. Medley L, Morel AN, Farrugia D, et al. Phase II study of single agent capecitabine in the treatment of metastatic non-pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Cancer* 2011;104:1067-1070.
70. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumors? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637-642.
71. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
72. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
73. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, et al. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007;18:13-29.
74. Knigge U, Palnæs C. Surgery for GEP-NETs. Best practice & Research Clinical Gastroenterology 2012;26:819-831.
75. Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997;27:112-119.
76. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987;317:1699-1701.
77. Sandor A, Modin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998;93:422-428.
78. Mullen JT, Savarese DM. Carcinoid tumors of the appendix: a population-based study. *J Surg Oncol* 2011;104:41-44.
79. Hill J, McPhee J, McDade T, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2009;115:741-751.
80. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, non-functioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152:965-974.
81. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. Stage I nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas: Surgery or surveillance? *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 4):349.
82. Cherenfant J, Stocker SJ, Gage MK, et al. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2013;154:785-793.
83. Haynes AB, Desphande V, Ingkakul T, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Arch Surg* 2011;146:534-538.
84. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastasis. (HPB) *Oxford* 2011;12:427-433.
85. De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. *Ann Surg* 2010;252:142-148.
86. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-275.

87. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:663-670.
88. Taner T, Atwell TD, Zhang L, et al. Adjunctive radiofrequency ablation of metastatic neuroendocrine cancer to the liver complements surgical resection. *HPB (Oxford)* 2013;15:190-195.
89. Liu DM, Kennedy A, Turner D, et al. Minimally invasive techniques in management of hepatic neuroendocrine metastatic disease. *Am J Clin Oncol* 2009;32:200-215.
90. Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, et al. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997;122:1147-1154.
91. Gomez D, Malik HZ, Al-Mukthar A, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors: outcome and prognostic predictors. *HPB (Oxford)* 2007;9:345-351.
92. Pederzoli P, Falconi M, Bonora A, et al. Cytoreductive surgery in advanced endocrine tumors of the pancreas. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:Suppl:S207-S212.
93. Kennedy AS, Dezam WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
94. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
95. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:887-894.
96. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:145-151.
97. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247:1029-1035.
98. Jones NB, Shah MH, Bloomston M. Liver-directed therapies in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:765-774.
99. Lewis MA, Hubbard J. Multimodal liver-directed management of neuroendocrine hepatic metastases. *Int J Hepatol* 2011;2011:452.
100. Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, et al. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 1994;116:1111-1116.
101. Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:28-38.
102. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008;32:930-938.
103. Khasraw M, Gill A, Harrington T, et al. Management of advanced neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:838-847.
104. Nisa L, Savelli G, Giubbini R, et al. Yttrium-90 DOTATOC therapy in GEP-NET and other SST 2 expressing tumors: a selected review. *Ann Nucl Med* 2011;25:75-85.
105. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases for neuroendocrine tumors: an analysis of UNOS database. *Arch Surg* 2011;146:953-958.
106. Avery K, Blazeby JM. Quality of life assessment in surgical oncology trials. *World J Surg* 2006;30:1163-1172.
107. Snow ND, Liddle RA. Neuroendocrine tumors. En: *Gastrointestinal cancers: biology, diagnosis and therapy*. Rustigi AK (ed). Lippincott-Raven: Philadelphia; 1995. 585.
108. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:885-894.
109. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes. Second edition; Wiley, 2007. 566.
110. Yadegarfar G, Friend L, Jones L, et al. EORTC Quality of Life Group. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2013;108:301-310.

