

Cromogranina A en el diagnóstico y seguimiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

ROLE OF CHROMOGRANIN A IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF GASTROENTEROPANCREATIC ENDOCRINE TUMOURS

Plasma or serum chromogranin A (CgA) measurement is the most sensitive method for diagnosis and follow-up of gastroenteropancreatic endocrine tumours. It is particularly useful in those 'non-functioning' tumours without an accompanying hormonal syndrome where no other markers are available. Even though large differences between methods have been observed, CgA sensitivity for diagnosis of carcinoid tumours is approximately 75% for bronchial carcinoids, 90% for small bowel carcinoids and 70% for large bowel carcinoids. For non-functioning pancreatic endocrine tumours reported sensitivity is approximately 80%, which means CgA is the most sensitive method in these patients. Several circumstances not related to the presence of endocrine tumours (renal insufficiency, chronic atrophic gastritis, inflammatory bowel syndrome...) might increase CgA levels, so it is important to rule these out to avoid misinterpreting the results. CgA concentrations are related to tumour mass (with the exception of patients with gastrinomas), and are much higher when liver metastases are present. Very high levels of CgA have been associated with a worse prognosis and a greater risk of carcinoid heart disease in patients with small bowel carcinoids. A decrease in CgA concentrations is usually seen after initiating medical therapies, which might be used as an early marker of biochemical response, but unfortunately, rarely of a tumoral one. In patients with midgut carcinoids CgA is the most sensitive method for the early detection of a relapse.

Key words: chromogranin A. Carcinoid tumours, Pancreatic endocrine tumours, Serum marker, Diagnosis, Follow-up.

JAVIER ALLER, ROBERTO DOMÍNGUEZ, ALICIA ESTRELLA
Y JAVIER ESTRADA

Unidad de Oncología Endocrinológica. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

La determinación de los niveles plasmáticos de cromogranina A (CgA) es el método más sensible para el diagnóstico y el seguimiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Es especialmente útil en los tumores no funcionantes que no producen síndrome hormonal por secreción de una hormona específica para los que no hay otros marcadores. Si bien hay grandes diferencias en función del método y el punto de corte empleados, su sensibilidad para el diagnóstico de tumores carcinoides es de aproximadamente el 75% en carcinoides bronquiales, del 90% en carcinoides de intestino delgado y del 70% en carcinoides de intestino grueso. En tumores pancreáticos no funcionantes su sensibilidad es aproximadamente del 80%, lo que la convierte en el marcador más sensible en estos pacientes. Diversas situaciones no relacionadas con la presencia de tumores endocrinos (insuficiencia renal, gastritis crónica atrófica y enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras) pueden elevar sus concentraciones, por lo que es importante descartarlas antes de hacer una interpretación errónea de los resultados. Los valores de CgA se correlacionan con el volumen tumoral (excepto en pacientes con gastrinomas) y son mayores si existen metástasis hepáticas. Valores muy elevados de CgA se han asociado a un peor pronóstico y un mayor riesgo de presentar cardiopatía carcinóide en pacientes con carcinoides de intestino delgado. Se suele producir un descenso tras comenzar el tratamiento médico, que puede utilizarse como un marcador temprano de respuesta bioquímica pero, por desgracia, rara vez tumoral. En carcinoides del intestino medio la determinación de CgA es el método más sensible y temprano para detectar la recidiva.

Palabras clave: Cromogranina A. Tumor carcinóide. Tumor endocrino pancreático. Marcador sérico. Diagnóstico. Seguimiento.

Correspondencia: Dr. J. Aller.
Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
Correo electrónico: javierallerpardo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La determinación de los valores plasmáticos de cromogranina A (CgA) se ha convertido en los últimos años en una pieza clave en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con tumores endocrinos¹⁻⁶. Su expresión casi ubicua en los tejidos endocrinos la convierte en un marcador prácticamente universal de neoplasia endocrina⁷. La determinación de CgA es especialmente útil en los pacientes sin síndrome clínico por secreción de una hormona específica^{1,2} y probablemente de forma complementaria a marcadores claramente establecidos pero con dificultades para su determinación o condiciones de extracción (p. ej., ácido 5-hidroxiindolacético [5HIAA] en tumores carcinoides o catecolaminas y metanefrinas libres en feocromocitomas y parangangliomas)¹.

Este artículo se centrará en la utilidad de la determinación de los valores plasmáticos de CgA en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con tumores gastrointestinales de origen endocrino, fundamentalmente carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos. La heterogeneidad de los tumores comprendidos bajo esta denominación y de las series publicadas (que en la mayoría de las ocasiones proporcionan resultados conjuntos para grupos de pacientes con tumores de muy variable comportamiento), su escasa prevalencia, así como las diferencias en los métodos y los puntos de corte empleados para la determinación de CgA en cada caso^{6,8}, no permiten extraer conclusiones definitivas en todos los casos, especialmente en aquellos que por sus características no han sido objeto de estudio específico.

CROMOGRANINA A EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES CARCINOIDES

Carcinoides bronquiales

Los tumores carcinoides bronquiales, ya sean típicos (bien diferenciados, sin mitosis ni necrosis) o atípicos (bien diferenciados con entre 2 y 10 mitosis por mm² o necrosis, generalmente focal) presentan en la enorme mayoría de los casos (> 95%) inmunohistoquímica positiva para CgA^{9,10}. No obstante, dicha positividad no siempre se presenta cuando se usan anticuerpos que reconocen únicamente algunos fragmentos de la molécula de CgA, lo que probablemente se debe a diferencias en el procesamiento post-transduccional en cada tumor en concreto^{10,11}. En algunos casos se ha evidenciado la pérdida de esta inmunorreactividad en tumores indiferenciados, muy agresivos, lo que supone un hallazgo prácticamente general para tumores endocrinos pobres de diferenciados de diversas localizaciones¹². Asimismo, en su mayoría expresan el factor de transcripción tiroideo tipo 1 (TTF1), a diferencia de tumores bien diferenciados de otras localizaciones, hallazgo que pue-

de ser útil en el estudio de metástasis endocrinas con primario de origen desconocido¹³. La determinación plasmática de CgA no parece, sin embargo, hasta la fecha, tan sensible para el diagnóstico de pacientes con carcinoides bronquiales². La mayoría de las grandes series o bien no hacen referencia a los valores de CgA¹⁴⁻²⁰, o lo hacen de forma conjunta con tumores carcinoides de otras localizaciones²¹⁻²⁴, lo que no permite extraer conclusiones sobre este subgrupo en concreto. La sensibilidad de CgA para el diagnóstico de los tumores carcinoides bronquiales se sitúa en torno al 75% para el conjunto de éstos^{21,25}, pero es menor en aquellos con enfermedad localizada, y puede llegar al 93% si sólo se tienen en cuenta los tumores con metástasis a distancia^{26,27}; si bien alguna serie con pocos pacientes muestra peores resultados²⁸. Hasta la fecha ningún artículo ha mostrado diferencias significativas en las concentraciones de CgA entre tumores carcinoides típicos y atípicos. En los escasos estudios que han comparado varios marcadores, la sensibilidad de la determinación de CgA parece similar a cromogranina B (CgB) –un 86% en tumores metastásicos²⁷– y claramente superior a los metabolitos de serotonina como el 5HIAA –un 48% en el conjunto²¹ y un 68% en metastásicos²⁷– o de histamina, como el ácido telemetilimidazolacético (N-MIAA) –un 29% en metastásicos²⁷– (tabla 1). La determinación de cortisol libre urinario y corticotropina (ACTH) es útil en aquellos tumores que condicionan un síndrome de Cushing ectópico. Si bien se ha especulado acerca del posible papel de la determinación de CgA en el diagnóstico diferencial entre el origen hipofisario o ectópico del síndrome de Cushing, la evidencia disponible no permite recomendar su uso de forma rutinaria¹. En tumores muy indiferenciados (carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma microcítico de pulmón) la determinación de otros marcadores plasmáticos como la enolasa neuronal específica (NSE), péptido liberador de progastrina (proGRP) o antígeno carcinoembrionario (CEA) parece más útil que la de CgA, con sensibilidades de hasta el 70% en algunas series^{19,21,25}. No se dispone de estudios sobre la utilidad de CgA en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con múltiples tumores carcinoides menores de 5 mm (*tumorlets*) y/o hiperplasia neuroendocrina pulmonar difusa (*diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia* [DIPNECH])²⁹.

Carcinoides tímicos

Apenas existen estudios sobre la utilidad de CgA en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con carcinoides tímicos^{30,31}. La mayoría de las series incluyen un escaso número de pacientes, generalmente con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)³²⁻³⁵. Los carcinoides tímicos bien diferenciados expresan CgA en el estudio inmunohistoquímico^{32,36}, pero este hallazgo no es constante para aque-

TABLA 1. Comparación de la sensibilidad de CgA con otros marcadores en el diagnóstico de tumores carcinoides gastrointestinales

Marcador	Intestino anterior (bronquiales) (%)	Intestino anterior (gástricos) (%)	Intestino medio (yeyuno e íleon) (%)	Intestino posterior (colon y recto) (%)
CgA	75	90-100	87	80-100
CgB	86	—	67	—
5HIAA	48	8	76	0
N-MIAA	29	57	—	—
NSE	< 10, en bien diferenciados	—	31-47	—
HCG α	—	—	39	80-100
Npéptido K	9	—	46	25
NKA	—	—	81	—
PP	—	—	13-25	25
CEA	5-10	—	15	< 10
SST	0	0	0	35
PPY	0	0	0	30

5HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético urinario; CEA: antígeno carcinoembrionario; CgA: cromogranina A; CgB: cromogranina B; HCG α : subunidad alfa de la gonadotropina coriônica humana; NKA: neuropeptidina A; N-MIAA: ácido telemetilimidazolacético; Npéptido K: neuropeptido K; NSE: enolasa neuronal específica; PP: polipéptido pancreático; PPY: péptido YY; SST: somatostatina.

Elaboración propia a partir de las referencias bibliográficas 3, 19, 21-23, 25, 27, 46, 93, 95, 106, 125, 133, 160.

llos pobemente diferenciados o con diversos grados de diferenciación en zonas del mismo tumor³⁷. Las series en las que se describen las concentraciones de CgA en estos pacientes refieren concentraciones elevadas en la mayoría de los casos (6 de 7³³ y 7 de 7³⁴), pero, puesto que se trata de pacientes con MEN1, que con frecuencia presentan otros tumores endocrinos este hallazgo no es muy valorable. En los escasos pacientes con carcinoides tumílico sin evidencia de otro tumor endocrino en los que se han descrito los valores de CgA, éstos se encontraban ligeramente elevados³⁴, pero son tan pocos casos que no podemos extraer una conclusión definitiva. Por regla general, salvo en los casos en que el carcinoides tumílico causa un síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH, otros marcadores, como el 5HIAA o metabolitos de histamina en orina, no son útiles en el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes³³.

Carcinoides gástricos

Clásicamente se han descrito 3 tipos de carcinoides gástricos^{38,39}: tipo I (70-80%) asociados con gastritis crónica atrófica, generalmente múltiples, bien diferenciados, de pequeño tamaño y bajo índice de proliferación; tipo II (5-8%) asociados con síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), habitualmente en relación con un síndrome de MEN1, y tipo III (15-20%), lesiones únicas sobre una mucosa gástrica normal, de mayor tamaño y agresividad³⁸⁻⁴⁰. Todos los subtipos presentan inmunohistoquímica positiva para CgA en la mayoría de los casos³⁹⁻⁴³. Recientemente se ha descrito un cuarto tipo (tipo IV), pobemente diferenciado y muy agresivo, que no suele expresar inmunorreactividad para esta proteína⁴⁴. Se dispone de escasos estudios sobre la utilidad de la determinación plasmática de CgA para el diagnóstico y el seguimiento de carcinoides gástricos, y en las principales series la mayoría de los pacientes presentan carcinoides gástricos tipo I⁴⁵⁻⁴⁹. En este contexto, la sensibilidad de

la determinación de CgA es muy alta, cercana al 100%^{46,48,49}, pero es obligado hacer, al menos, 2 consideraciones: por una parte, muchos pacientes presentan valores sólo ligeramente elevados (p. ej., entre 4 y 10 nmol/l)⁴⁶ a los que en la práctica clínica habitualmente no les damos relevancia por encontrarlos frecuentemente en situaciones no relacionadas con la presencia de tumores endocrinos (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca...); por otra parte, desconocemos en qué medida el origen de esta CgA plasmática son los tumores carcinoides o la hiperplasia de células enterocromafines, que en diversos grados (difusa, linear, micronodular, adenomatoide, displasia), sin llegar a carcinoides está presente en la mucosa gástrica de los pacientes con gastritis crónica atrófica⁵⁰. Lo mismo ocurre en pacientes con gastrinoma y carcinoides gástricos tipo II, que presentan valores elevados de CgA probablemente como consecuencia de la hiperplasia de las células enterocromafines gástricas propiciada por la hipergastrinemia independientemente de la secretada por el tumor^{46,51}, puesto que se observa un importante descenso de éstos tras la realización de gastrectomía⁵².

Por tanto, en pacientes con hipergastrinemia (ya sea relacionada con gastritis crónica atrófica⁵³, gastrinomas^{51,54}, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones [IBP]^{55,56} u otros⁵⁷), en las que encontramos habitualmente valores elevados de CgA, no es tan importante conocer si la determinación de CgA es sensible o no, sino si puede establecerse un punto de corte con un elevado valor predictivo positivo para la presencia de tumor carcinoides en estas situaciones que predisponen a su aparición⁵⁸⁻⁶⁰.

Varios estudios han intentado determinar este punto de corte en pacientes con gastritis crónica atrófica⁶¹⁻⁶⁴. Con la excepción de un estudio, en el que no se cuantificó la densidad de células enterocromafines gástricas⁶⁴, todos muestran la existencia de una buena correlación entre los valores de CgA y su grado de hiperplasia⁶¹⁻⁶³. Este hallazgo parece indicar que las

células enterocromafines gástricas son el origen principal de CgA circulante en estos pacientes, hecho confirmado en ratas⁶⁵. Los pacientes con carcinoides gástricos presentan valores de CgA superiores a aquellos con hiperplasia sin éstos⁶², pero se ha observado un gran solapamiento entre los grupos, por lo que no es posible establecer un punto de corte con un elevado valor predictivo positivo⁶².

La hipergastrinemia en pacientes con gastrinoma se ha relacionado con la presencia de hiperplasia de células enterocromafines gástricas y, en ocasiones, carcinoides gástricos tipo II⁵¹. Sólo se tiene conocimiento de 2 estudios centrados en establecer la utilidad de la determinación de CgA para predecir la presencia de carcinoides en pacientes con gastrinomas esporádicos^{54,64}. En un estudio tanto los valores de CgA como del metabolito de histamina, N-MIAA, se correlacionaron con la presencia de tumores carcinoides, si bien CgA, a diferencia del N-MIAA, presentó asimismo correlación con el grado de hiperplasia enterocromafín⁵⁴. No se pudo establecer un punto de corte con una sensibilidad y una especificidad elevadas para el diagnóstico de carcinoides para ninguno de los 2 marcadores⁵⁴. En el otro estudio no se encontró relación entre los valores de cromogranina y la densidad de células enterocromafines cuando los pacientes fueron ajustados por los valores de gastrina⁶⁴. Los pacientes de este estudio seguían mayoritariamente tratamiento con IBP y no consta que éste se retirase antes de la determinación, lo que puede afectar a los resultados obtenidos⁶⁴. La presencia de mutación en el gen *MEN1* parece clave para el desarrollo de carcinoides en pacientes con ZES, puesto que éstos se presentan hasta en el 23% de los pacientes con *MEN1* y gastrinoma; sin embargo, sólo en el 1-3% de los pacientes con gastrinoma esporádico^{59,66,67}. En este contexto (*MEN1*), un estudio reciente ha permitido establecer un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de presentar tumores carcinoides: aquellos con valores más elevados de gastrina, con una mayor duración de la enfermedad y con una intensa inmunorreactividad para la subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana (HCG α) en las biopsias gástricas realizadas; no obstante, la utilidad de CgA no se ha estudiado⁶⁸.

El tratamiento con IBP a dosis altas se ha relacionado con la presencia de hiperplasia de células enterocromafines gástricas (30-40%) y carcinoides (25%) en ratas⁵⁹. Estudios en otras especies y en humanos han mostrado una asociación clara con la presencia de hiperplasia pero no de carcinoides^{55,56,59}. Los valores de CgA elevados durante el tratamiento con IBP pueden deberse, en parte, a esta hiperplasia y, en parte, a la hiperestimulación de las células G antrales ante la presencia de un pH insuficientemente ácido⁵⁵. El tiempo necesario para la normalización de los valores de CgA tras la retirada del tratamiento no se ha estudiado suficientemente, pero parece guardar una relación directa con la dosis y la duración del tratamiento⁵⁵, y algunos proponen que 20 días son suficientes en la mayoría de

los casos⁶⁹. El único estudio publicado mostró una correlación entre los valores séricos de CgA y la presencia de hiperplasia de células enterocromafines tras el análisis multivariante⁷⁰. En la comparación, CgA mostró la misma sensibilidad (91%) y una mejor especificidad (un 73 frente a un 43%; $p < 0,0001$) que gastrina para este propósito⁷⁰.

Los escasos ensayos clínicos con análogos de somatostatina han mostrado una disminución de los valores de CgA tras el comienzo del tratamiento⁴⁹ incluso antes de la disminución de las lesiones en pacientes con carcinoides gástricos tipo I. Tras su interrupción, suele evidenciarse una tendencia a una nueva elevación de las concentraciones plasmáticas, acompañada o no de la presencia de nuevos carcinoides⁴⁷, pero en todo caso no se dispone de estudios a largo plazo⁴⁷. No se han publicado datos sobre los valores de CgA tras la realización de antrectomía en pacientes con gastritis crónica atrófica; si bien parece lógico esperar una disminución de éstos, un descenso rápido sugeriría que la fuente principal de CgA es la hiperestimulación de las células G antrales, mientras que uno más paulatino orientaría a la hiperplasia de células enterocromafines y a los carcinoides como los responsables.

Si bien sabemos que los tumores carcinoides gástricos tipo III habitualmente presentan una inmunohistoquímica positiva para CgA³⁹, sólo se tiene conocimiento de una serie en la que específicamente se reflejan las concentraciones de CgA en estos pacientes⁴⁶; en ella los 5 pacientes descritos presentaron valores elevados de CgA al menos 4 veces por encima del límite superior de la normalidad. Si bien los autores encuentran valores significativamente mayores de CgA en pacientes con carcinoides gástricos tipo III que en aquellos con tipo I (92 frente a 9,7 nmol/l; $p < 0,01$), este dato parece influido por la enorme concentración de CgA en uno de los pacientes con metástasis hepáticas (> 5.120 nmol/l)⁴⁶ y no parece útil para el diagnóstico diferencial entre ambos, especialmente teniendo en cuenta que otros parámetros (tamaño de la lesión, multiplicidad, pH gástrico, evidencia de invasión en las pruebas de imagen) suelen ser suficientes^{38,40}.

Otros marcadores han sido poco estudiados en pacientes con carcinoides gástricos⁴⁶. Rara vez son funcionantes, y si bien ocasionalmente se han descrito valores elevados de serotonina, histamina o sus metabolitos (principalmente 5HIAA y N-MIAA) o de HCG α , éstos parecen de escasa utilidad, salvo en casos concretos⁴⁶ (tabla 1). La mayoría de los carcinoides gástricos no presentan inmunorreactividad para CgB^{42,43} ni la secretan⁴⁶. Si bien se ha descrito la presencia frecuente de inmunohistoquímica positiva para ghrelina en pacientes con carcinoides tipo I y II (ausente en los tipos III y IV), los valores plasmáticos de ghrelina se encuentran dentro de la normalidad en prácticamente todos los casos^{71,72}. En el futuro, quizás tenga interés estudiar la utilidad de la determinación de los valores del transportador vesicular de mono-

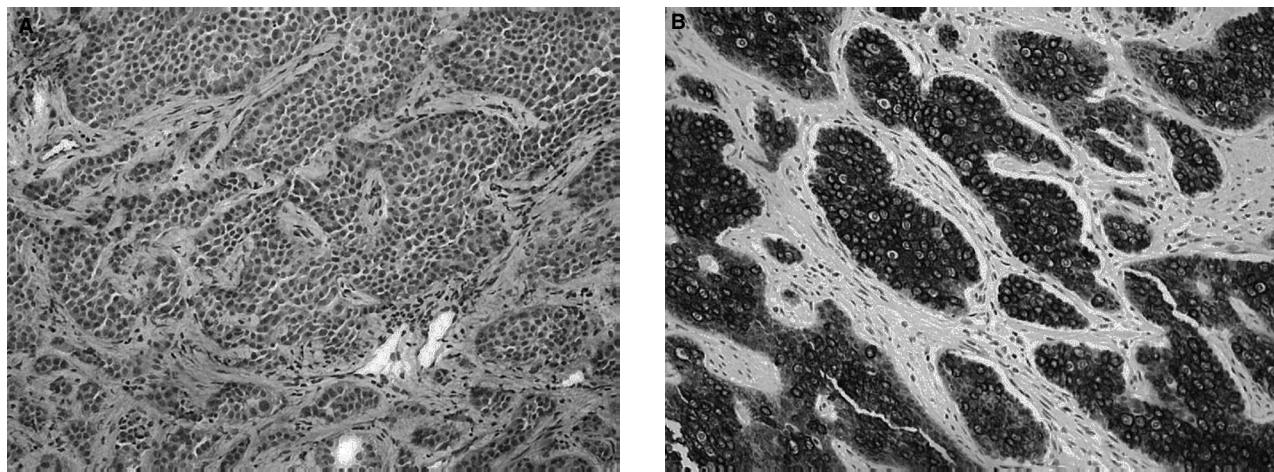


Fig. 1. Tumor carcinóide de intestino delgado (A) que muestra una intensa y difusa positividad para cromogranina A en el estudio inmunohistoquímico (B). (Cortesía de la Dra. Clara Salas, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.)

minas (VMAT2) expresado con frecuencia en estos tumores, a diferencia de carcinoides de otras localizaciones^{41,71}.

Carcinoides de intestino delgado

Los tumores carcinoides de íleon y yeyuno (*midgut carcinoids*) constituyen el modelo paradigmático de tumor carcinóide: son tumores de pequeño tamaño, con bajo índice de proliferación (generalmente < 2%), con frecuencia presentan diseminación locorregional y/o a distancia, tienen un curso indolente y en la mayoría de los casos recidivan pese a la resección aparentemente completa^{5,73-75}. Algunos son funcionantes, secretan serotonina y producen un síndrome carcinóide caracterizado por la presencia de diarrea, así como *flushing* espontáneo o desencadenado por el estrés o la ingestión de determinados alimentos; si bien para ello es necesaria la presencia de metástasis hepáticas o retroperitoneales (ganglios linfáticos, metástasis ováricas)^{5,73-75}. Suelen acompañarse de intensa fibrosis y retracción perilesional, lo que condiciona dolor abdominal y, en ocasiones, obstrucción intestinal, aun con tumores de muy pequeño tamaño^{5,73-75}. En un porcentaje muy elevado (el 92% en una gran serie⁷⁶) presentan inmunorreactividad intensa y difusa para CgA^{76,77} (figs. 1A y B), así como para serotonina y la enolasa neuronal específica⁷⁶.

En los tumores carcinoides de intestino delgado, y especialmente en los funcionantes, la determinación de 5HIAA urinario es la prueba más utilizada clásicamente^{21,73,78,79}. Descrita por primera vez en 1955, hoy sigue siendo una técnica muy extendida y útil^{3,78,80}. Tiene una sensibilidad razonable (entre el 61 y el 76%)^{21,81} y una muy elevada especificidad (> 90%)^{23,25} si las condiciones de recogida son correctas. Sus valores se correlacionan con el volumen tumoral²¹ y la presencia de síndrome carcinóide⁸²⁻⁸⁴; son mayores en los pacientes con metástasis²¹ y/o cardiopatía carcinoi-

de⁸²⁻⁸⁵, y tienen implicaciones pronósticas^{21,83,86,87}. Un amplio estudio mostró una mayor mortalidad en los pacientes con valores superiores a 300 μ mol/24 h (riesgo relativo [RR] = 1,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,5; $p < 0,05$) aunque este hallazgo no fue significativo tras el análisis multivariante²¹. Las principales desventajas de la determinación de 5HIAA urinario son su escasa sensibilidad en pacientes con enfermedad local o locorregional⁷⁹ y la necesidad de no tomar numerosos fármacos y hacer una dieta específica los días previos⁷³. Se ha descrito un método que permite la determinación de 5HIAA sérico, aparentemente con la misma sensibilidad y especificidad que el urinario, pero su uso no se ha generalizado⁸⁸.

A pesar de su frecuencia entre los tumores endocrinos gastrointestinales (un 26% en la última SEER database 1992-1999^{73,89}), hay pocas series constituidas exclusivamente por pacientes con tumores carcinoides de yeyuno e íleon^{8,21,81,90,91} y, con frecuencia, los datos respecto a la utilidad de CgA para el diagnóstico y/o el seguimiento se muestran de forma conjunta con los de otros tipos de tumores endocrinos^{22-25,92-96}. La determinación de CgA es la prueba más sensible para el diagnóstico de los carcinoides de intestino delgado^{3,73,79,80}. La sensibilidad en las series oscila entre el 64 y el 99%^{8,21-25,81,90-96}. En algunas de las series con peores resultados se emplearon métodos que sólo detectan un fragmento de CgA (pancreastatina)^{81,95}, métodos con una sensibilidad subóptima^{8,24,25,94}, o quizás se incluyó a algunos pacientes con carcinoides bronquiales y de intestino grueso, lo que pudo afectar al resultado^{25,94}. Como ya se ha apuntado previamente, estas diferencias en la sensibilidad de los distintos métodos probablemente responden a diferencias en el procesamiento de CgA en cada tumor^{11,97} y al reconocimiento de partes distintas de la proteína por cada método⁸. No se han realizado estudios suficientes con pacientes sanos en el contexto de sospecha de tumor endocrino para establecer su especificidad. De acuer-

do con lo publicado hasta la fecha, ésta parece elevada (86-100%) una vez descartadas las causas conocidas de falsos positivos a las que se ha hecho referencia en el artículo previo (insuficiencia renal crónica, gastritis crónica atrófica, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, enfermedad inflamatoria intestinal, otros tumores...)^{8,25}.

Los valores más elevados se encuentran en los pacientes con metástasis hepáticas –en ocasiones pueden llegar a valores mil veces superiores al límite alto de la normalidad–, en los que la sensibilidad de la CgA ronda el 90%²¹⁻²⁵. Un estudio mostró una clara relación entre los valores de CgA y el número de metástasis hepáticas (CgA mediana, 8.374 µg/l en los pacientes con 5 o más metástasis; 959 µg/l en aquellos con < 5, y 451 µg/l en aquellos con metástasis ganglionales pero no hepáticas; $p < 0,001$)²¹. En algunos casos, se han descrito valores menores en los pacientes con diseminación generalizada (hígado, pulmón, hueso, mama...) en comparación con aquellos que sólo presentan metástasis hepáticas⁹⁶, lo que pudiera reflejar la existencia en un subgrupo más indiferenciado y agresivo¹². Esta correlación entre los valores de CgA y el volumen tumoral evaluado radiológicamente evidenciada en numerosos estudios²¹⁻²⁵ se ha confirmado en un estudio en ratas en el que se midió de forma precisa el volumen tumoral⁹⁸. Si bien se ha asumido que éste es un hecho probado para todos los pacientes con tumores endocrinos gastroenteropancreáticos con excepción de los gastrinomas, lo que probablemente sea cierto, esto sólo se ha demostrado sobradamente en carcinoides de intestino delgado^{21,98}, en algunos tumores endocrinos de otras localizaciones (neuroblastoma)⁹⁹ y, en menor medida, en pacientes con tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes^{23,24}.

Apenas se dispone de trabajos publicados que hayan estudiado la relación entre los valores de CgA y la clínica de síndrome carcinoide. Aunque hay valores más elevados en pacientes con síndrome, ninguno ha mostrado una clara correlación entre CgA y la intensidad de diarrea o *flushing*^{21,100}. Incluso en uno parece existir una relación inversa entre los valores de CgA y la frecuencia de *flushing*¹⁰⁰. Si bien éste es un hallazgo no explicado hasta la fecha, y quizás fruto del azar, parece reafirmar la hipótesis de que CgA no es el principal mediador de estos síntomas, y que otras sustancias liberadas por el tumor, como la serotonina, la sustancia P o taquicininas, entre otras, desempeñan un papel clave¹⁰¹⁻¹⁰³. Sin embargo, y aunque no se ha demostrado en todos los estudios²¹, se han encontrado valores de CgA aproximadamente 3 veces superiores en pacientes con cardiopatía carcinoide que en aquellos sin ella⁸⁵. A este respecto se sabe que la secreción de serotonina por el tumor es la principal causa de la fibrosis valvular^{104,105}, por lo que probablemente la relación de la cardiopatía carcinoide con los valores de CgA sea consecuencia de la relación que ambas mantienen con la presencia de metástasis hepáticas.

Varios estudios han mostrado que la presencia de valores muy elevados de CgA implica un peor pronóstico^{3,21,79,87}. En concreto, un estudio mostró que los pacientes con valores superiores a 5.000 µg/l (75 nmol/l) presentaban una supervivencia claramente menor que aquellos con valores por debajo de ese punto de corte (supervivencia mediana, 36 frente a 57 meses; supervivencia a 5 años, el 22 frente al 63%; RR de fallecimiento = 4,4; IC del 95%, 1,3-15,4; $p < 0,01$ para todas las comparaciones)²¹. Este hallazgo resultó significativo incluso en el análisis multivariante tras ajustar por la presencia de síndrome carcinoide y metástasis hepáticas²¹. Resultados parecidos se han observado con otros marcadores bioquímicos, como 5HIAA ($> 300 \mu\text{mol/l}$, 45 meses, frente a $< 300 \mu\text{mol/l}$, 72 meses; $p < 0,01$)²¹, neurocinina A (NKA) ($> 50 \text{ ng/l}$, 18% de supervivencia mediana a 5 años, frente a $< 50 \text{ ng/l}$, 70%; $p < 0,005$)^{81,106} y en menor medida neuropéptido K ($> 16 \text{ pmol/l}$ 55 meses frente a $< 16 \text{ pmol/l}$ 72 meses; $p < 0,04$). Cuando se han comparado, tanto la CgA²¹ como NKA⁸¹ han mostrado una mejor información pronóstica que 5HIAA.

La disminución en las concentraciones de CgA tras la resección de metástasis hepáticas¹⁰⁷ o la embolización predicen el éxito del procedimiento¹⁰⁸. Asimismo, el comienzo del tratamiento médico con interferón o análogos de somatostatina con frecuencia se ve acompañado de una disminución de los valores del marcador¹⁰⁰ que, por desgracia, en la mayoría de los casos no se ve acompañada de una respuesta tumoral, con lo que se pierde, al menos parcialmente, la correlación con el volumen tumoral^{98,100}. Sin embargo, su determinación sigue siendo útil no sólo en términos de controlar la respuesta bioquímica, sino porque cambios en sus concentraciones pueden predecir la progresión tumoral antes de que ésta sea evidente en las pruebas de imagen^{23,24}. En pacientes en remisión, con resección aparentemente completa, la determinación de CgA es un marcador temprano para la detección de recidiva^{91,109}. En el estudio con mayor número de pacientes, CgA detectó la recidiva en el 84%, y hasta en el 61% fue el único que mostró alteración de forma temprana, mucho tiempo antes de que ésta fuera confirmada por otros métodos (tabla 2)⁹¹. Por ello, algunos autores proponen seguimiento de estos pacientes en remisión mediante determinación semestral de CgA y realización de pruebas de imagen con una periodicidad anual o en caso de que los valores de aquella se eleven⁹¹.

En los estudios que han comparado diversos marcadores, CgA ha mostrado una mayor sensibilidad que 5HIAA^{21,23} (el 87 frente al 76% en un estudio²¹), especialmente en pacientes con escaso volumen tumoral⁷⁹; si bien la determinación de este último sigue siendo útil como marcador pronóstico y para monitorear el control bioquímico de la enfermedad^{73,78}. También se ha mostrado superior a NSE (sensibilidad, 31-47%)^{22,23,25,93}, el neuropéptido K (46%)²¹, la HCG α (39%)²², la sustancia P (20%)⁹⁵, el antígeno carcinoembionario (CEA) (15%)^{23,25} y el polipéptido pancreático (13%)⁹⁵. No se dispone de ningún estu-

TABLA 2. La determinación plasmática de cromogranina A es el método más precoz para detectar la recidiva en pacientes con tumores carcinoides de intestino medio con resección aparentemente completa

Primer método que detectó la recidiva	Pacientes, n (%)	Mediana de tiempo tras la cirugía (meses)	Mediana de tiempo hasta que la recidiva fue confirmada por otro método (meses)
CgA	23 (61)	5 (2-148)	39 (6-217)
CgA + radiología	5 (13)	5 (2-96)	5 (2-96)
CgA + 5HIAA	3 (8)	5 (3-8)	18 (10-33)
CgA + radiología + 5HIAA	1 (3)	21	21
5HIAA	2 (5)	37 (2-72)	58 (25-91)
Radiología	4 (11)	14 (2-76)	27,5 (2-80)

5HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético urinario; CgA: cromogranina A.

Modificada de Welin et al⁹¹.

dio que compare directamente CgA con NKA: aunque sin duda éste es un marcador útil, hasta la fecha se han descrito sensibilidades menores (70-81%)^{81,106} (tabla 1). Las pruebas de estímulo (p. ej., con pentagastrina) han dejado de emplearse en la mayoría de los grupos¹¹⁰. La determinación de péptidos natriuréticos (p. ej., NT-proBNP) puede ser útil para detectar la presencia y vigilar la evolución de la cardiopatía carcinóide⁸⁵.

Carcinoides apendiculares

Pese a su elevada prevalencia no existen grandes series de tumores carcinoides apendiculares en las que se estudie la sensibilidad y la especificidad de a CgA como marcador plasmático. Esto se debe probablemente a su diagnóstico en muchas ocasiones incidental tras una intervención quirúrgica por apendicitis, a su comportamiento habitualmente benigno y a que, en ocasiones, estos tumores se han incluido en series más generales de carcinoides de intestino delgado¹¹¹⁻¹¹⁴. Los carcinoides apendiculares con frecuencia son bien diferenciados y expresan inmunorreactividad intensa y difusa para CgA en prácticamente todos los casos¹¹⁵. En la mayoría de los pacientes con tumores hallados incidentalmente, de pequeño tamaño, sin invasión local ni extensión a distancia, la determinación de CgA no es de gran utilidad^{111,114}. En aquellos que presentan metástasis a distancia habitualmente se encuentra elevada y es un parámetro útil durante el seguimiento, pero no existen estudios que permitan pronunciarse sobre su sensibilidad^{111,114}. Puesto que la presencia de síndrome carcinoide es excepcional, la determinación del 5HIAA urinario suele tener muy escaso rendimiento y menor utilidad que la de CgA salvo en pacientes concretos¹¹¹.

Debido a su escasa prevalencia, son muy pocos los trabajos que permiten sacar conclusiones sobre la utilidad de CgA en pacientes con carcinoides apendiculares de células caliciformes (*goblet cell adenocarcinoids*), un tumor mixto endocrino/exocrino con un elevado índice de proliferación (generalmente > 20%) y comportamiento mucho más agresivo que los carcinoides apendiculares típicos^{111,116}. La presencia de células inmunorreactivas para CgA no es un hallazgo

universal, y en ocasiones las células de estirpe endocrina que presentan estos tumores son positivas únicamente para sinaptofisina¹¹⁷. Los valores de CgA no suelen estar marcadamente elevados en los casos hallados incidentalmente en el curso de una apendicectomía, en los que no existe diseminación a distancia^{116,118}. En los casos que se presentan con metástasis a distancia es frecuente encontrar valores elevados del marcador, pero su sensibilidad es menor que en otros tumores carcinoides, en torno al 50%^{116,118}. Probablemente marcadores relacionados con el componente exocrino o la invasión peritoneal, como CEA, CA 19.9 o CA 125, son más útiles en este contexto¹¹¹.

Carcinoides de intestino grueso

A pesar de claras diferencias en su forma de presentación y su comportamiento, los carcinoides de colon y recto (intestino posterior) suelen presentarse de forma conjunta en la mayoría de las series. Los carcinoides colónicos, son raros (< 5% de los tumores endocrinos gastrointestinales, una vez excluidos los carcinoides cecales que tienen características y comportamiento más similares a los carcinoides de intestino delgado), derivan de células L, muy rara vez se acompañan de síndrome carcinoide y con frecuencia presentan metástasis en el momento del diagnóstico¹¹⁹⁻¹²¹. Tienen muy mal pronóstico, ligeramente mejor que el del adenocarcinoma de colon, si la enfermedad no está diseminada, y equiparable a éste en los casos en que hay metástasis linfáticas o hepáticas^{119,122}. Con frecuencia no presentan inmunorreactividad para CgA, generalmente son positivos para la sinaptofisina y, en ocasiones, para somatostatina y la serotonina¹²³. Aunque ocasionalmente se han descrito valores elevados de CgA, no se dispone de suficiente evidencia para determinar la sensibilidad de esta determinación. Puesto que la secreción de serotonina por parte del tumor es excepcional, la determinación de 5HIAA es de escasa o nula utilidad^{80,119}.

Los tumores carcinoides rectales son mucho más frecuentes, habitualmente son de pequeño tamaño, liberan diversas hormonas aunque muy rara vez se acompañan de síndrome carcinoide, se diagnostican en el curso de una endoscopia ya sea de forma inci-

dental o en el estudio de hematoquecia/rectorragia y tienen muy buen pronóstico^{119,121,124,125}. Presentan inmunorreactividad para CgA en aproximadamente el 70% de los casos, para NSE en el 50% y en un porcentaje variable de acuerdo con las series (hasta el 80%) fosfatasa ácida prostática¹²³⁻¹²⁵. La inmunohistoquímica para serotonina y somatostatina puede ser positiva (el 32 y el 18%, respectivamente)¹²⁵. A diferencia de tumores carcinoides de otras localizaciones, es frecuente la expresión (y en ocasiones la secreción) de otros péptidos: péptido YY (80%), polipéptido pancreático (66%) y glucagón (55%)¹²⁵. Un estudio reciente muestra que la expresión de secretagogina puede ser más útil que la de CgA para caracterizar estos tumores como endocrinos¹²⁶. A pesar de su frecuencia no existen grandes series que analicen la sensibilidad de CgA en el diagnóstico de carcinoides rectales, basados en los datos aislados de pacientes dispersos en las diversas series parece que esta podría ser superior al 80%, pero no se dispone de suficiente evidencia para asegurarlo^{3,21,124,125}. Otros marcadores, como la HCG α , el PP y el péptido YY, se encuentran elevados en un número variable de pacientes (tabla 1)¹²⁵. La determinación de 5HIAA no es útil (sensibilidad prácticamente nula)^{3,21,80,119}. En algunos centros se ha propuesto el análisis de glicentina o glp-1/gl-2, pero los resultados aún no se han publicado⁸⁰.

CROMOGRANINA A EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes

Los tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes habitualmente son bien diferenciados¹²⁷, de tamaño variable y suelen mostrar inmunorreactividad para la cromogranina y otros marcadores de diferenciación neuroendocrina (sinaptotifisina, CD56...) de forma prácticamente universal^{77,127-129}, si bien el procesamiento de la proteína y, por tanto, la reactividad frente a un anticuerpo u otro pueden variar en cada tipo celular⁹⁷. A pesar de no acompañarse de un síndrome clínico por secreción hormonal, suelen presentar positividad para diversas hormonas (con frecuencia más de una) en el estudio inmunohistoquímico (polipéptido pancreático y/o glucagón, con mayor frecuencia)^{128,129}. Algunos tumores endocrinos muy pobemente diferenciados pueden perder la expresión de CgA⁴⁴. La determinación de CgA es el método más sensible para el diagnóstico de estos tumores; su sensibilidad oscila entre el 57 y el 84%^{22,24,62,94,130} en la mayoría de las series que incluyen únicamente tumores no funcionantes, aunque algunos refieren valores al menos ligeramente elevados en la práctica totalidad de los pacientes^{128,131,132}. Nuevamente las diferencias en los métodos empleados podrían explicar esta variabilidad⁸. Aunque no es un hecho tan

TABLA 3. Comparación de la sensibilidad de CgA con otros marcadores en el diagnóstico de tumores endocrinos pancreáticos

Marcador	No funcionantes (%)	Funcionantes	
		Gastrinoma (%)	Insulinoma (%)
CgA	69-84	100	10
CgB	71		
PP	58	45	
CgA + PP	96	94	
NSE	31	44	38
Gastrina	—	> 95	—
HCG α	23-40	33	0
HCG β	20	—	

CgA: cromogranina A; CgB: cromogranina B; HCG α : subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana; HCG β : subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; NSE: enolasa neuronal específica; PP: polipéptido pancreático.

Elaboración propia a partir de las referencias bibliográficas 22, 24, 25, 62, 94, 128, 130-132.

bien demostrado como en los carcinoides de intestino medio, parece que hay una correlación con el volumen tumoral, de modo que se encuentran valores más elevados en pacientes con metástasis^{23,94}, y cambios en éstos tienen utilidad para predecir la progresión de la enfermedad^{23,24}.

La determinación de polipéptido pancreático tiene una sensibilidad de entre el 47 y el 58% en función de las series^{128,130,131}. En un estudio, la determinación combinada de PP y CgA presentó claras ventajas respecto a la determinación aislada de CgA, con una importante mejoría de la sensibilidad (el 96 frente al 74%)¹³⁰. NSE tiene una sensibilidad baja, en torno al 40%²². Aproximadamente el 25% de los pacientes con tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes presentan valores elevados de HCG α ^{22,133}; estos pacientes presentan ya en su enorme mayoría (> 80%) concentraciones aumentadas de CgA²², por lo que la determinación de HCG α no suele ser de gran utilidad para el diagnóstico²². Algunos grupos han descrito que los tumores con concentraciones elevadas de HCG α o HCG β tienen más riesgo de diseminación metastásica^{128,133} (tabla 3). En un estudio en pacientes con tumores endocrinos pancreáticos diversos (no sólo no funcionantes) la determinación conjunta de CgA y CgB resultó ser significativamente más sensible que la de CgA aislada, pero su uso no se ha extendido y no se ha confirmado por otros grupos⁹². Un pequeño porcentaje de pacientes presenta concentraciones elevadas de CEA, pero no parece que esta determinación sea de utilidad en la práctica clínica habitual^{23,25}. Ocasionalmente, algunos pacientes con tumores endocrinos pancreáticos pueden presentar valores elevados de calcitonina⁸⁰. Recientemente se ha descrito la presencia de valores elevados de adrenomedulina, en un porcentaje importante de pacientes y la existencia de correlación entre estos valores y la progresión tumoral¹³⁴. Se ha evidenciado la expresión tanto de ghrelina como de su receptor en un subgrupo mayoritario de tumores no funcionantes¹³⁵; sin em-

bargo, su determinación plasmática no parece de gran utilidad^{72,135}. En los estudios publicados la proteína neuroendocrina secretora-55 (secretogranina VI o NESP55), último miembro descrito de la familia cromogranina-secretogranina, se expresa de forma específica en tumores endocrinos pancreáticos y feocromocitomas y no en carcinoides, por lo que puede ser útil en el abordaje de pacientes con metástasis endocrinas de primario desconocido, pero no disponemos de datos sobre su utilidad como marcador bioquímico¹³⁶.

Tumores endocrinos pancreáticos funcionantes

Los tumores endocrinos funcionantes habitualmente son bien diferenciados y de tamaño variable (menor en gastrinomas e insulinomas, mayor en glucagonomas). Habitualmente presentan inmunorreactividad para CgA y los marcadores generales de diferenciación neuroendocrina, además de para la hormona secretada por cada tumor en concreto. Asimismo, con frecuencia presentan positividad para otras hormonas en el estudio inmunohistoquímico, aunque estas no sean liberadas por el tumor. La determinación de CgA es de escasa utilidad en estos tumores en los que la determinación de la hormona producida en cada caso (gastrina, insulina, proinsulina, péptido intestinal vasoactivo...), o en ocasiones la realización de tests específicos (p. ej., estudios de secreción ácida y test de secretina en el gastrinoma, test de ayuno en el insulinoma) son los métodos más sensibles para el diagnóstico⁸⁰. De forma conjunta en la series la sensibilidad de CgA en los tumores pancreáticos funcionantes se encuentra entre el 64 y el 100%^{8,22,24,62,92,94,130,131,135}, pero ésta es muy variable en función del tipo tumoral.

En pacientes con gastrinomas los niveles de CgA suelen encontrarse elevados en prácticamente el 100% de los casos (más sensible aún que la propia determinación de gastrina)^{22,24,80,94,137}, y como se ha comentado previamente, las concentraciones plasmáticas del marcador responden a su liberación por las células enterocromafines de la mucosa gástrica, que muestran hiperplasia secundaria a la hipergastrinemia⁵². Los valores de CgA en pacientes con gastrinoma no son, por tanto, buenos indicadores del volumen tumoral y pueden ser muy elevados aún en ausencia de metástasis hepáticas^{24,80,94,137}. Si bien se ha especulado con que oscilaciones en los valores de CgA y/o gastrina en cada paciente concreto, independientemente del valor absoluto de los marcadores, pudieran predecir cambios en el volumen tumoral en estos pacientes, y aunque algunos resultados apuntan a ello¹³⁸, parece que la correlación es pobre, y a diferencia de lo que ocurre en otros tipos de tumores (sobre todo carcinoides de intestino delgado y pancreáticos no funcionantes), no pueden sustituir a la realización de pruebas de imagen¹³⁹. Sí parece que descensos de éstas tras la realización de un procedimiento quirúrgico, ablativo o de embolización, pueden ayudar a predecir la efectividad

de la intervención¹³⁹. En pacientes con gastrinoma la determinación de otras hormonas pancreáticas (glucagón, péptido intestinal vasoactivo) es útil, pues la secreción de péptidos adicionales además de gastrina (sin tener en cuenta marcadores generales como CgA y PP) se acompaña de un peor pronóstico³. En un grupo de 40 gastrinomas esporádicos, la supervivencia media a 5 años fue mucho menor en los casos en que se evidenció secreción de otras hormonas (el 22 frente al 87%)³.

Los insulinomas rara vez secretan CgA, por lo que la sensibilidad de su determinación es muy baja (10%)²². En este contexto, y especialmente en insulinomas benignos, la determinación de CgB puede ser de utilidad⁸⁰. Los tumores funcionantes raros del páncreas (glucagonomas, vipomas, somatostatinomas) con frecuencia liberan CgA, pero no existen estudios con suficiente número de pacientes para pronunciarse sobre su utilidad^{140,141}.

El polipéptido pancreático se encuentra con frecuencia elevado en los pacientes con tumores funcionantes pero es de escasa utilidad en su abordaje, pues no presenta ninguna ventaja sobre la determinación de las hormonas específicas de cada tumor^{128,130}. En algunos casos se produce secreción ectópica de otras hormonas (ACTH, hormona liberadora de la hormona de crecimiento [GHRH], calcitonina) y es necesaria su determinación y la de otros marcadores (cortisol libre urinario, factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 [IGF-1]) para el seguimiento del paciente (tabla 3).

CROMOGRANINA A EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES ENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROMES FAMILIARES (MEN1, VHL, NF1)

El diagnóstico precoz de tumores endocrinos gástrintestinales en los pacientes con síndromes familiares que predisponen a su aparición (MEN1, von Hippel-Lindau [VHL], neurofibromatosis tipo 1 [NF1]) supone un reto en la práctica clínica¹⁴²⁻¹⁴⁵. Un marcador ideal debería poder detectar la enfermedad en fases muy iniciales, incluso de hiperplasia o displasia, y aportar información sobre su previsible comportamiento, permitiendo un abordaje terapéutico oportuno y precoz^{145,146}. Existen pocos artículos centrados en estudiar el papel de la CgA como marcador diagnóstico de enfermedad gástrintestinal en pacientes con MEN1^{24,94,145,147,148} y ninguno en pacientes con otros síndromes familiares. En el MEN1 el reto es doble: por una parte, hay correlación entre los valores de CgA y el volumen tumoral y, con frecuencia, al menos en fases iniciales, los tumores endocrinos pancreáticos del MEN1 son de pequeño tamaño^{145,146}, y por otra, se han observado valores ligeramente elevados de CgA en pacientes con hiperparatiroidismo primario¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

y/o adenomas hipofisarios^{148,151,152}, presentes en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple, por lo que existe la posibilidad de encontrar valores elevados de este marcador en ausencia de enfermedad endocrina pancreática.

En los estudios publicados la sensibilidad de CgA para el diagnóstico de tumores endocrinos pancreáticos oscila entre el 59%²⁴ y prácticamente el 100%^{94,148} dependiendo de las series, cifras similares a las previamente citadas para el diagnóstico de carcinoides y/o tumores endocrinos pancreáticos. Sin embargo, en alguna de las series existe un sesgo, puesto que en el estudio sólo se incluyó a pacientes con evidencia radiológica de tumor, que habitualmente presentan valores más elevados del marcador. En pacientes con evidencia clínica y bioquímica de tumor endocrino pancreático, pero sin confirmación radiológica, la sensibilidad de CgA es de aproximadamente el 60%¹⁴⁷, mientras que en aquellos visibles radiológicamente se acerca al 100%¹⁴⁷. Como ya se ha comentado previamente, los gastrinomas constituyen una excepción a esta regla, puesto que en estos casos se suelen poner de manifiesto valores muy elevados de CgA^{94,148}, liberada por la hiperplasia de las células enterocromafines gástricas, como consecuencia de la hipergastrinemia⁵², aun en ausencia de evidencia radiológica del gastrinoma, con frecuencia de pequeño tamaño y localización duodenal.

La determinación de CgA junto con el polipéptido pancreático y gastrina, tras un test de comida estándar (un desayuno de 563 kcal consistente en 66 g de hidratos de carbono, 18 de proteínas y 22 de grasa) es defendida por algunos como un método para el diagnóstico temprano de tumores endocrinos pancreáticos en el MEN1^{147,153,154}. Sin embargo, el único grupo del que tenemos conocimiento que lo emplea de forma habitual no ha publicado resultados recientes sobre su potencial diagnóstico¹⁵⁴. Otros grupos han explorado la posibilidad de realizar test de comida estándar para polipéptido pancreático y gastrina (no CgA) en pacientes con MEN1, pero lo han abandonado por considerar que no aumenta la sensibilidad de las determinaciones basales de esas mismas hormonas^{155,156}. Hasta el momento, la utilidad diagnóstica de la determinación de CgA tras un estímulo farmacológico (p. ej., IGF-1 o pentagastrina) no se ha estudiado.

En pacientes con MEN1 y tumores endocrinos no funcionantes pancreáticos, los más frecuentes en este contexto (especialmente aquellos con inmunohistoquímica positiva para glucagón)^{157,158}, la determinación de CgA es probablemente el método de diagnóstico bioquímico aislado que presenta una mayor sensibilidad². Sin embargo, hay casos en que todos los marcadores plasmáticos son negativos, aun cuando existen tumores de gran tamaño, que en principio presentan un elevado potencial metastásico y requieren un abordaje quirúrgico temprano^{142,154}. Por ello, sigue siendo necesaria la realización de pruebas de imagen pancreática periódicas en estos pacientes, aun cuando los marcadores hormonales séricos sean negativos^{142,144}.

Se han observado grandes diferencias en la especificidad descrita de la determinación de cromogranina en las distintas series en pacientes con MEN1. En algunas, ésta es del 100%²⁴, un resultado sorprendente, superior incluso al descrito en pacientes con tumores esporádicos, mientras que en otras hasta el 44% de los pacientes con MEN1 sin enfermedad endocrina gastrointestinal muestran valores elevados de CgA¹⁴⁸. El escaso número de pacientes y las diferencias en los métodos y los puntos de corte empleados explican estas diferencias y no permiten llegar a una conclusión definitiva. En todo caso, puesto que se han descrito valores de CgA ligeramente elevados en pacientes con adenoma hipofisario^{148,151,152} y/o hiperparatiroidismo primario¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ debemos considerar que ésta puede ser la causa de elevaciones moderadas de CgA, que no implican necesariamente la presencia de un tumor endocrino gastroenteropancreático. Si parece que es excepcional encontrar valores muy elevados en pacientes con MEN1 sin enfermedad pancreática una vez descartadas las ya conocidas frecuentes causas de falsos positivos^{24,148} (gastritis crónica atrófica, insuficiencia renal, uso de IBP), a las que ya se ha aludido previamente en este suplemento. Teóricamente, la CgA podría ser de utilidad como marcador universal en el MEN 1, porque puede ser producida por los distintos tipos de tumores que engloba dicha enfermedad. Sin embargo, no se eleva de forma temprana en la evolución de la enfermedad y es menos sensible que los marcadores hormonales específicos, por lo que no se considera un marcador de cribado útil de MEN^{1,148}.

No se dispone de estudios sobre la utilidad de CgA para el diagnóstico temprano de carcinoides tímicos^{32-34,144} o bronquiales^{144,159}, por lo que el cribado de enfermedad endocrina gastrointestinal en estos pacientes debe acompañarse de pruebas de imagen torácica (tomografía computarizada y/o gammagrafía con análogos de somatostatina¹⁴⁴, especialmente en los pacientes con MEN1 con alto riesgo de presentarlos (varones, fumadores, antecedentes familiares, mutaciones que dan lugar a proteínas *nonsense* o truncadas)^{32-35,144}. Como ya se ha comentado previamente, la determinación de CgA y gastrina podría ser útil para el diagnóstico de carcinoides gástricos en pacientes con MEN1 y ZES, si bien no hay evidencia científica suficiente para abandonar la realización seriada de gastroscopias en estos pacientes⁶⁸.

CONCLUSIONES

La determinación de CgA es el método más sensible para el diagnóstico de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Sus valores más altos y su mayor sensibilidad se encuentran en carcinoides de intestino medio con metástasis hepáticas. Ha mostrado ser superior a la determinación de 5HIAA para todo tipo de tumores, pero especialmente para los no

diseminados, y presenta ventajas respecto a ésta por una mayor facilidad de recogida de la muestra. Sin embargo, no la sustituye por completo, y la determinación combinada de ambas, junto a otros péptidos o metabolitos (N-MIAA, NKA), en función de cada caso, es el abordaje recomendado por la mayoría de los expertos. Los valores de CgA muestran correlación con el volumen tumoral de acuerdo con estudios realizados en pacientes con carcinoides (sobre todo de intestino delgado) y tumores pancreáticos (con la excepción de los gastrinomas). Los pacientes con valores muy elevados muestran una menor supervivencia, incluso después de ajustar por la presencia de metástasis hepáticas, por lo que la determinación de CgA aporta información pronóstica muy interesante. Los cambios en su concentración son útiles durante el seguimiento, pues predicen de forma temprana la progresión y la recidiva tumorales, especialmente en carcinoides de intestino delgado. El tratamiento médico con interferón y/o análogos de somatostatina suele acompañarse de una disminución en su concentración en todos los pacientes que presentan respuesta bioquímica, pero no permite diferenciar a aquellos pocos en los que se evidenciará, asimismo, una respuesta en términos de volumen tumoral. La CgA es de gran utilidad en aquellos tumores no funcionantes en los que no se dispone de otro marcador fiable, especialmente en tumores carcinoides bronquiales bien diferenciados, en los que se ha demostrado que tiene una mayor sensibilidad que la enolasa neuronal específica, así como en tumores pancreáticos no funcionantes. Su utilidad es menor en pacientes con tumores endocrinos pancreáticos funcionantes, en los que ya se dispone de otros marcadores, y en concreto en los insulínomas, que rara vez la secretan. Las principales desventajas de la determinación de CgA son la presencia de varias situaciones en las que sus valores no son valorables (gastritis crónica atrófica, insuficiencia renal o tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, entre otras), y la ausencia de puntos de corte fiables y contrastados (con frecuencia se encuentran valores ligerísimamente elevados en situaciones no patológicas), debida a la heterogeneidad de los métodos empleados.

BIBLIOGRAFÍA

- Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SWJ. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28:431-40.
- Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:33-8.
- Ardill JES, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *End Relat Cancer.* 2003;10:459-62.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Rev.* 2004;25:458-511.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005;128:1717-51.
- Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:38-45.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med.* 2003;348:1134-49.
- Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003;177:337-41.
- Tötsch M, Müller LC, Hittmair A, Ofner D, Gibbs AR, Schmid KW. Immunohistochemical demonstration of chromogranins A and B in neuroendocrine tumors of the lung. *Hum Pathol.* 1992;23:312-6.
- Portela-Gomes GM, Grimelius L, Stridsberg M, Bresaola E, Viale G, Pelosi G. Expression of amino acid sequences of the chromogranin A molecule and synaptic vesicle protein 2 in neuroendocrine tumors of the lung. *Virchows Arch.* 2005;446:604-12.
- Laslop A, Doblinger A, Weiss U. Proteolytic processing of chromogranins. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:155-66.
- Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas. Tumor biology and classification. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:12-5.
- Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:815-9.
- Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:934-44.
- Granberg D, Wilander E, Öberg K, Skogseid B. Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3425-30.
- García-Yuste M, Matilla JM, Álvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMET-NE-SEPAR). *Ann Thorac Surg.* 2000;70:258-63.
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest.* 2001;119:1647-51.
- Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graciano P, Giunti R, Carbonne L, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1781-5.
- Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol.* 2006;24:70-6.
- Rugge M, Fassan M, Clemente R, Rizzardi G, Giacomelli L, Pennelli G, et al. Bronchopulmonary carcinoid: phenotype and long-term outcome in a single-institution series of Italian patients. *Clin Cancer Res.* 2008;14:149-54.
- Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997;8:685-90.
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1997;82:2622-8.
- Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcin-

- embryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86:858-65.
24. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustre B, Chayvialle J-A, Penes M-C, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol*. 2004;60:644-52.
 25. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S69-72.
 26. Csiszér E, Antus B, Himber G, Hertel K, Fillinger J. New diagnostic method in pulmonary carcinoid. *Hungarian Oncology*. 2007;51:225-8.
 27. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjard P, Fjällskog ML, Öberg K, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol*. 2001;12:1383-91.
 28. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol*. 2003;14:1135-41.
 29. Aubry MC, Thomas CF Jr, Jett JR, Swensen SJ, Myers JL. Significance of multiple carcinoid tumors and tumorlets in surgical lung specimens: analysis of 28 patients. *Chest*. 2007;131:1635-43.
 30. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathological analysis of 80 cases. *Am J Clin Path*. 2000;114:100-10.
 31. Srirajaskanthan R, Toubanakis C, Dusmet M, Caplin ME. A review of thymic tumours. *Lung Cancer*. 2008;60:4-13.
 32. Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*. 1998;228:99-105.
 33. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1066-81.
 34. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2603-9.
 35. Lim LC, Tan MH, Eng C, Teh BT, Rajasoorya RC. Thymic carcinoid in multiple endocrine neoplasia 1: genotype-phenotype correlation and prevention. *J Intern Med*. 2006;259:428-32.
 36. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest*. 2003;124:141-6.
 37. Moran CA, Suster S. Thymic neuroendocrine carcinomas with combined features ranging from well-differentiated (carcinoid) to small cell carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:345-50.
 38. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2006;84:158-64.
 39. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104:994-1006.
 40. Delle Fave G, Capurso G, Annibale B, Panzuto F. Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:16-9.
 41. Tartaglia A, Portela-Gomes GM, Öberg K, Vezzadini P, Foschini MP, Stridsberg M. Chromogranin A in gastric neuroendocrine tumors: an immunohistochemical and biochemical study with region-specific antibodies. *Virchows Arch*. 2006;448:399-406.
 42. Fahrenkamp AG, Wibbeke C, Winde G, Ofner D, Böcker W, Fischer-Colbrie R, et al. Immunohistochemical distribution of chromogranins A and B and secretogranin II in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Virchows Arch*. 1995;426:361-7.
 43. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, Davoli C, Pilato FP, Baruzzi G, et al. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer*. 1991;67:663-72.
 44. Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84:212-5.
 45. Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1094 cases collected from the literature. *Surg Today*. 1997;27:892-901.
 46. Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Öberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut*. 1998;43:223-8.
 47. Fykse V, Sandvik AK, Waldum HL. One-year follow-up study of patients with enterochromaffin-like cell carcinoids after treatment with octreotide long-acting release. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1269-74.
 48. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2006;93:368-72.
 49. Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocrine Related Cancer*. 2008;15:337-42.
 50. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Pilato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol*. 1995;19 Suppl:S8-19.
 51. Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F, et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. *Gastroenterology*. 2002;123:68-85.
 52. Stabile B, Howard T, Pasaro E Jr, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinoma patients. *Arch Surg*. 1990;125:451-3.
 53. Borch K, Renvall H, Liedberg G, Andersen BN. Relations between circulating gastrin and endocrine cell proliferation in the atrophic gastric fundic mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21:357-63.
 54. Bashir S, Gibril F, Ojeaburu JV, Asgharian B, Entsuah LK, Ferraro G, et al. Prospective study of the ability of histamine, serotonin, or serum chromogranin A levels to identify gastric carcinoids in patients with gastrinomas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1367-82.
 55. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, et al. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:145-53.
 56. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 1:55-63.
 57. Hirschowitz BI, Haber MM. Helicobacter pylori effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:87-103.
 58. Häkanson R, Sundler F. Proposed mechanism of induction of gastric carcinoids: the gastrin hypothesis. *Eur J Clin Invest*. 1990;20 Suppl 1:42-55.
 59. Orlando LA, Lenard L, Orlando RC. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2482-9.

60. Delle Fave G, Marignani M, Moretti A, D'Ambra G, Martino G, Annibale B. Hypergastrinemia and enterochromaffin-like cell hyperplasia. *Yale J Biol Med.* 1998;71:291-301.
61. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:198-202.
62. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:443-8.
63. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007;25:1967-73.
64. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J, Haber M. Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:869-78.
65. Kimura K, Chen D, Lindström E, Zhao C-M, Häkanson R. Evidence that rat stomach ECL cells represent the main source of circulating pancreatic polypeptide. *Regul Pept.* 1997;68:177-80.
66. Lehy T, Cadiot G, Mignon M, Ruszniewski P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endocrine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut.* 1992;33:1275-9.
67. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, et al. The multiple endocrine neoplasia type 1 gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. *Gastroenterology.* 1997;113:773-82.
68. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1582-91.
69. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:299-303.
70. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:802-11.
71. Tsolakis AV, Stridsberg M, Grimelius L, Portela-Gomes GM, Falkmer SE, Waldum HL, et al. Ghrelin immunoreactive cells in gastric endocrine tumors and their relation to plasma ghrelin concentration. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:381-8.
72. Corbetta S, Peracchi M, Cappiello V, Lania A, Lauri E, Beck-Peccoz P, et al. Circulating ghrelin levels in patients with pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors: identification of one pancreatic ghrelinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3117-20.
73. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedemann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87:8-19.
74. Modlin IM, Öberg K, Chung D, Jensen R, De Herder W, Thakker R, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
75. Welin S, Öberg K, Granberg D, Kindmark H, Skogseid B, Janson ET, et al. Survival and clinical characteristics in 284 patients with malignant midgut carcinoid tumors (manuscript). En: Welin S, editor. *Midgut carcinoid tumours. New diagnostic procedures and treatment.* Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine; 2007. p. 216.
76. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sabin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer.* 1997;79:1086-93.
77. Portela-Gomes GM, Grimelius L, Johansson H, Wilander E, Stridsberg M. Chromogranin A in human neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study with region-specific antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1261-7.
78. Welin S. Midgut carcinoid tumours. New diagnostic procedures and treatment. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine; 2007. p. 216.
79. Eriksson B, Öberg K. Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Acta Oncol.* 1991;30:477-83.
80. Öberg K. Diagnostic pathways. En: Caplin M, Kvols L, editors. *Handbook of neuroendocrine tumours: their current and future management.* Bristol: BioScientifica; 2006. p. 101-19.
81. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Watson RGP, Patterson CC, et al. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut.* 2006;55:1586-91.
82. Norheim I, Öberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production and survival. *Ann Surg.* 1987;206:115-25.
83. Lundin L, Norheim I, Landelius J, Öberg K, Theodorsson-Norheim E. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound- detectable cardiac abnormalities. *Circulation.* 1988;77:264-9.
84. Westberg G, Wangberg B, Ahlman H, Bergh CH, Beckman-Suurküla M, Caidahl K. Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *Br J Surg.* 2001;88:865-72.
85. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JM, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer.* 2004;90:2073-9.
86. Agranovich AL, Anderson GH, Manji M, Acker BD, Macdonald WC, Threlfall WJ. Carcinoid tumor of the gastrointestinal tract: prognostic factors and disease outcome. *J Surg Oncol.* 1991;47:45-52.
87. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol.* 2005;89:151-60.
88. Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5 hydroxyindolacetic acid in carcinoid disease as an alternative to 24h urine collection. *Ann Clin Biochem.* 2002;37:724-6.
89. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-59.
90. Baudin E, Bidart JM, Bachet A, Ducreux M, Elias D, Ruffié P, et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2001;12:135-8.
91. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Öberg K, et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors (manuscript). En: Welin S, editor. *Midgut carcinoid tumours. New diagnostic procedures and treatment.* Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine; 2007. p. 216.
92. Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B, chromogranin C and pancreatic polypeptide in plasma and urine from patients with carcinoid tumors and endocrine pancreatic tumors. *J Endocrinol.* 1995;144:49-59.
93. Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L, Uccella S, Erba P, Garancini S. Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and co-

- relation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers*. 1999;14:160-6.
94. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Laso R, Corinaldesi R, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:55-8.
 95. Calhoun K, Toth-Fejel SE, Cheek J, Pommier R. Serum peptide profiles in patients with carcinoid tumors. *Am J Surg*. 2003;186:28-31.
 96. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian multicenter study. *Endocr Rel Cancer*. 2007;14:473-82.
 97. Portela-Gomes GM, Stridsberg M. Selective processing of chromogranin A in the different islet cells in human pancreas. *J Histochemistry Cytochemistry*. 2001;49:483-90.
 98. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, Johansson V, Ahlman H, Forsslund-Aronsson E, et al. Chromogranin A as determinant of midgut carcinoid tumor volume. *Reg Pept*. 2004;120:269-73.
 99. Hsiao RJ, Seeger RC, Yu AL, O'Connor DT. Chromogranin A in children with neuroblastoma. Serum concentration parallels disease stage and predicts survival. *J Clin Invest*. 1990;85:1555-9.
 100. Woltering EA, Hilton RS, Zolfoghary CM, Thomson J, Zietz S, Go VL, et al. Validation of serum versus plasma measurements of chromogranin A levels in patients with carcinoid tumors: lack of correlation between absolute chromogranin A levels and symptom frequency. *Pancreas*. 2006;33:250-4.
 101. Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, Oberg K. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:605-12.
 102. McFadden D, Zinner MJ, Jaffe BM. Substance P-induced intestinal secretion of water and electrolytes. *Gut*. 1986;27:267-72.
 103. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimalius L, Stridsberg M. Expression of tachykinins in neuroendocrine tumours and their possible role for carcinoid diarrhea. *Eur J Endocrinol*. 2008 [En prensa].
 104. Rajamannan NM, Caplice N, Anthikad F, Sebo TJ, Orszulak TA, Edwards WD, et al. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:827-31.
 105. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*. 2005;111:1517-22.
 106. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, Watson RGP, Buchanan KD, Ardill JES. Clinical and biochemical prognostic indicators at diagnosis in 117 midgut carcinoid tumours. *Reg Pept*. 2002;108:30-1.
 107. Søndenaa K, Sen J, Heinle F, Fjelstad L, Gudlaugsson E, Syversen U. Chromogranin A, a marker of the therapeutic success of resection of neuroendocrine liver metastases: preliminary report. *World J Surg*. 2004;28:890-5.
 108. Desai DC, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, Jung SS, Khabiri H, Villanueva V, et al. Serum pancreatic polypeptide levels predict response to hepatic artery embolization and somatostatin analogue therapy in metastatic neuroendocrine tumors. *Regul Pept*. 2001;96:113-7.
 109. Pirker RA, Pont J, Pohnl R, Schutz W, Griesmacher A, Müller MM. Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:837-40.
 110. Ahlman H, Dahlström A, Grönstad K, Tisell LE, Oberg K, Zinner MJ, et al. The pentagastrin test in the diagnosis of the carcinoid syndrome. Blockade of gastrointestinal symptoms by ketanserin. *Ann Surg*. 1985;201:81-6.
 111. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:20-30.
 112. Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:422-8.
 113. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:729-38.
 114. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology*. 2005;52:731-41.
 115. Misraji J. Neuroendocrine tumours of the appendix. *Curr Diagn Pathol*. 2005;11:180-93.
 116. Byrn JC, Wang JL, Divino CM, Nguyen SQ, Warner RRP. Management of goblet cell carcinoid. *J Surg Oncol*. 2006;94:396-402.
 117. Kanthan R, Saxena A, Kanthan SC. Goblet cell carcinoids of the appendix: immunophenotype and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125:386-90.
 118. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1-8.
 119. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87:31-9.
 120. Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clinics in Colon & Rectal Surgery: Uncommon Colorectal Neoplasms*. 2006;19:45-8.
 121. Northrop JA, Lee JH. Large bowel carcinoid tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:74-8.
 122. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut*. 2007;56:863-8.
 123. Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:507-17.
 124. Wang AY, Ahmad NA. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:529-35.
 125. Modlin IM, Drozdov I, Gustafsson BI, Öberg K, Kidd M. Rectal neuroendocrine tumors. Diagnosis and treatment. En: Modlin IM, Öberg K, editores. *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment*. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007.
 126. Lai M, Lü B, Xing X, Xu E, Ren G, Huang Q. Secretoggin, a novel neuroendocrine marker, has a distinct expression pattern from chromogranin A. *Virchows Arch*. 2006;449:402-9.
 127. Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Corner M, Kvols L, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84:196-211.
 128. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:753-81.
 129. Öberg K, Modlin IM. Non-functioning pancreatic endocrine tumors. En: Modlin IM, Öberg K, editors. *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment*. Hannover: Felsenstein CCCP; 2007.
 130. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:6-11.

131. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, Lörelius LE, Magnusson A, Lundqvist G, et al. Neuroendocrine pancreatic tumours: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med.* 1990;228:103-13.
132. Eriksson B, Öberg K. PPomas and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: clinical presentation, diagnosis, and advances in management. En: Mignot M, Jensen RT, editors. *Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management.* Basel: S Karger; 1995. p. 208.
133. Grossmann M, Trautmann ME, Poerl S, Hoermann R, Berger P, Arnold R, et al. Alpha-subunit and human chorionic gonadotropin-beta immunoreactivity in patients with malignant endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:131-6.
134. Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T, Linder V, Mohr B, Hahn EG, et al. Adrenomedullin is a novel marker of tumor progression in neuroendocrine carcinomas. *Horm Metab Res.* 2006;38:112-8.
135. Ekeblad S, Lejonklou MH, Grimfjärd P, Johansson T, Eriksson B, Grimelius L, et al. Co-expression of ghrelin and its receptor in pancreatic endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:115-22.
136. Srivastava A, Padilla O, Fischer-Colbrie R, Tischler AS, Dyal Y. Neuroendocrine secretory protein-55 (NESP-55) expression discriminates pancreatic endocrine tumors and pheochromocytomas from gastrointestinal and pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1371-8.
137. Syversen U, Mignot M, Bonfils S, Kristensen A, Waldum HL. Chromogranin A and pancreastatin-like immunoreactivity in serum of gastrinoma patients. *Acta Oncologica.* 1993;32:161-5.
138. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer.* 1999;85:1470-83.
139. Abou-Saif A, Gibril F, Ojeaburu JV, Bashir S, Entsuah LK, Asgharian B, et al. Prospective study of the ability of serial measurements of serum chromogranin A and gastrin to detect changes in tumor burden in patients with gastrinomas. *Cancer.* 2003;98:249-61.
140. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltas G, Couvelard A, De Herder WW, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2006;84:189-95.
141. Aller J, Domínguez R, Estrada J. Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos: glucagonomas, VIPomas, somatostatinomas, no funcionantes y tumores con secreción ectópica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54 Supl 1:31-7.
142. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658-71.
143. Schaaf L, Pickel J, Zinner K, Hering U, Höfler M, Goretzki PE, et al. Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115:509-17.
144. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, et al. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 2004;28:1317-22.
145. Skogseid B, Öberg K, Akerström G, Eriksson B, Westlin JE, Janson ET, et al. Limited tumor involvement found at multiple endocrine neoplasia type I pancreatic exploration: can it be predicted by preoperative tumor localization? *World J Surg.* 1998;22:673-7.
146. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-Associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology.* 2005;128:1187-98.
147. Granberg D, Stridsberg M, Seensalu R, Eriksson B, Lundqvist G, Öberg K, et al. Plasma chromogranin A in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2712-7.
148. Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, et al. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:39-43.
149. O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med.* 1986;314:1145-51.
150. Nanes MS, O'Connor DT, Marx SJ. Plasma chromogranin A in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:950-5.
151. Deftos LJ, O'Connor DT, Wilson CB, Fitzgerald PA. Human pituitary tumors secrete chromogranin-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:869-72.
152. Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 2003;59:644-8.
153. Skogseid B, Öberg K, Benson L, Lindgren PG, Lörelius LE, Lundquist G, et al. A standardized meal stimulation test of the endocrine pancreas for early detection of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: five years experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1233-40.
154. Öberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1. *J Intern Med.* 1998;243:471-6.
155. Migliori M, Tomassetti P, Campana D, Boschi S, Pezzilli R, Piscitelli L, et al. A meal stimulation test in the diagnosis of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine.* 2002;17:229-32.
156. Langer P, Wild A, Celik I, Kopp I, Bergenfelz A, Bartsch DK. Prospective controlled trial of a standardized meal stimulation test in the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumours in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg.* 2001;88:1403-7.
157. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, Berger N, Berger F, Louvel A, et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1378-84.
158. Triponez F, Dossen D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 2006;243:265-72.
159. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer.* 2005;103:509-15.
160. Stridsberg M, Eriksson B, Fellström B, Kristiansson G, Janson ET. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Reg Pept.* 2007;139:80-3