

MOLECULAR BIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF GASTROENTEROPANCREATIC ENDOCRINE TUMORS

Gastroenteropancreatic (GEP) endocrine tumors are an uncommon group of neoplasms with common biological features. Study of the molecular biology of these tumors has revealed that the most frequent alterations are found in genes related to regulation of gene transcription, those regulating the cell cycle, and genes maintaining genome stability. In hereditary neuroendocrine tumors, the most frequently altered gene is the tumor suppressor gene of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), codifying the menin protein, whose function is unknown. Specific analysis of the genes and of the alterations involved in the development of GEP endocrine tumors could be clinically useful, both for more accurate diagnosis and for the development of predictive markers of clinical outcome or treatment response, as well as for the design of specific drugs.

The incidence of GEP endocrine tumors is less than 2.2/100,000 inhabitants/year. These tumors are more frequent in women and in people of color. The most frequent localization is gastrointestinal followed by the pulmonary area. Although most of these tumors are sporadic, they can be associated with some hereditary syndromes. In these cases, tumor progression is slower, which translates into longer survival than in sporadic tumors. The general classification of GEP endocrine tumors includes three categories: well-differentiated endocrine tumors – which in the case of pancreatic tumors are divided into benign tumors and tumors of uncertain behaviour – well differentiated endocrine carcinomas, and poorly differentiated endocrine carcinomas.

Key words: Gastroenteropancreatic endocrine tumors. Molecular biology. Epidemiology. Classification.

Biología molecular, epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP)

CARLES VILLABONA^a, ORIOL CASANOVAS^b Y RAMÓN SALAZAR^c

^a*Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.*

^b*Laboratori de Recerca Traslacional. Institut Català d'Oncologia. Barcelona.*

^c*Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Barcelona. España.*

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) constituyen un grupo de tumores poco frecuentes con rasgos biológicos comunes. El estudio de la biología molecular de estos tumores ha revelado que las alteraciones más frecuentes se encuentran en genes relacionados con la regulación de la transcripción génica, los genes reguladores del ciclo celular y los genes de mantenimiento de la estabilidad del genoma celular. En el caso de los tumores neuroendocrinos hereditarios, el gen alterado con más frecuencia es el gen supresor tumoral de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), que codifica para la proteína menina, cuya función se desconoce. El análisis específico de los genes y sus alteraciones implicados en la iniciación y el desarrollo de los TEGEP puede ser de utilidad clínica, tanto para un diagnóstico más preciso, como en el desarrollo de marcadores predictivos de la evolución clínica o de la respuesta al tratamiento, y también en el diseño de fármacos específicos.

La incidencia de los TEGEP es inferior a 2,2/100.00 habitantes/año, y globalmente son más frecuentes en mujeres y en población de raza negra. La localización más frecuente es la digestiva, seguida del área pulmonar. Aunque la mayoría son esporádicos, se pueden asociar a algunos síndromes hereditarios. En esta circunstancia, presentan una evolución más lenta, lo que se traduce en una supervivencia superior a la de los esporádicos. La clasificación general de los TEGEP incluye 3 categorías: tumores endocrinos bien diferenciados, que en el caso de los pancreáticos se dividen en los que presentan un comportamiento benigno y aquellos cuyo comportamiento es incierto, carcinomas endocrinos bien diferenciados y carcinomas endocrinos mal diferenciados.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP). Biología molecular. Epidemiología. Clasificación.

Correspondencia: Dr. C. Villabona
Servei d'Endocrinologia i Nutrició.
Hospital Universitari de Bellvitge.

Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: 13861cva@comb.es

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), de glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), de islotes (carcinoma medular de tiroides, células de Merkel cutáneo, páncreas) o de células del sistema endocrino difuso (SED). Se encuentran dispersos, por orden de frecuencia, en el sistema gastrointestinal, el sistema broncopulmonar, el timo, el sistema urogenital, el área otorrinolaringea y el resto de órganos internos, y dan lugar a los tumores carcinoides (TC) cuando son bien diferenciados¹.

Los tumores de los islotes pancreáticos (TNP) y los del SED gastrointestinales, definidos en la literatura médica como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) —que, en un sentido amplio, incluyen también los tumores derivados del intestino primitivo anterior, por ejemplo, el pulmón y el timo—, forman un grupo de tumores que presentan una serie de características comunes. Poseen una anatomía patológica similar, suelen ser bien diferenciados y pueden secretar determinadas aminas biógenas y péptidos al torrente sanguíneo, y causar síntomas específicos, en cuyo caso se consideran funcionantes. La mayoría de los TNE son esporádicos, pero pueden aparecer agregados en familias. Una serie sueca mostró que tener un familiar afectado, supone un riesgo de 3,3 veces de presentar también un TNE². Entre los síndromes familiares destaca el síndrome genético de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), de herencia autosómica dominante, con potencial afectación de múltiples órganos, como las glándulas paratiroides, la hipófisis, el páncreas y, más raramente, las glándulas adrenales. Por otra parte, entre un 16 y un 22% de los TEGEP esporádicos se asocian a una segunda neoplasia, con más frecuencia en los tumores de intestino delgado y el estómago³⁻⁵.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

El cáncer como enfermedad genética

La transformación maligna de las células normales que se produce en el cáncer consiste en la adquisición progresiva de una serie de cambios genéticos específicos que actúan sobrepasando los mecanismos normales de crecimiento de las células (tejidos) normales y bloqueando o impidiendo los múltiples mecanismos de control de la proliferación que existen en todas las células normales⁶. Si dichas alteraciones genéticas se hallan en el cigoto serán hereditarias y afectarán a todas las células del organismo; si, por el contrario, se producen a lo largo del desarrollo, afectarán sólo a un grupo celular y se tratará de un cáncer esporádico.

Los genes que sufren alteraciones en el cáncer se clasifican en 3 principales tipos: los protooncogenes, los genes supresores de tumores y los genes reparadores.

Los protooncogenes, cuando están mutados, se les denomina *oncogenes* y, en general, sus alteraciones dan lugar a una ganancia o un cambio de función en la proteína que producen. Si la alteración genética se encuentra en sólo uno de los 2 alelos de un protooncogén, es suficiente para desarrollar una neoplasia⁷, aunque después puedan aparecer otras mutaciones en la misma línea celular (es discutible si se deben directa o indirectamente a la presencia del oncogén).

Los genes supresores de tumores (*tumor suppressor genes* [TSG]) sufren alteraciones que dan lugar a una pérdida de su función que, por tanto, actúan de forma recesiva. De este modo, si la alteración genética se halla en uno de los 2

alelos de un gen supresor de tumores, ésta no es suficiente para desarrollar la neoplasia. En el estudio de los genes supresores de tumores en retinoblastomas, Knudson, en 1971, propuso la teoría de que eran necesarias, al menos, 2 alteraciones (*two hits*) para que dieran lugar a una pérdida de función del gen y se desarrollara la neoplasia. Evidentemente, las 2 mutaciones no tienen por qué ser iguales ni ocurrir al mismo tiempo. Hay casos excepcionales en ciertos tipos celulares en los que la presencia de un solo alelo mutado de un gen supresor de tumores (ya sea de origen hereditario o esporádico) sí que posibilita la iniciación o progresión tumoral. Esto sería debido a que la cantidad de producto génico funcional estaría reducida a la mitad (por fallo en uno de los 2 alelos), lo que dificultaría las funciones normales de la célula. A este efecto se le llama *haploinsuficiencia*⁸.

Los genes reparadores son un tipo especial de genes supresores de tumores, pues sus productos sirven para la reparación de los errores que se producen durante la mitosis, por lo que si estos genes presentan mutaciones, el número de alteraciones del ADN sin corregir puede ser muy elevado y aumentar en cada división celular.

Además de estos cambios en la secuencia del ADN (mutaciones puntuales, deleciones o amplificaciones), se han descrito otros cambios llamados *epigenéticos* que, aunque no alteran la secuencia de nucleótidos del genoma, tienen repercusiones en la expresión de determinados genes. Un ejemplo de estas alteraciones es la metilación de las citosinas en regiones promotoras de genes o la modificación covalente de las histonas unidas al ADN, que puede dar lugar a la disminución o ausencia de transcripción. Este tipo de alteraciones puede cambiar por completo la expresión de los genes afectados, mayoritariamente en forma de parada de la expresión del gen en cuestión (silenciamiento génico) y, por tanto, son otro mecanismo de alteración de genes supresores de tumores en la iniciación y progresión de los tumores^{7,9}.

Alteraciones moleculares en los tumores neuroendocrinos

Las alteraciones más comunes halladas en tumores de origen neuroendocrino se encuentran en genes relacionados con la regulación de la transcripción génica, los genes reguladores del ciclo celular y en genes de mantenimiento de la estabilidad de genoma celular. Los estudios de genética molecular han revelado que el desarrollo de los TNE puede implicar genes diferentes, si se trata de TNE de los islotes, o del SED del intestino (carcinoides). Por ejemplo, los TC del intestino proximal tienen frecuentes deleciones y mutaciones del gen de MEN1, mientras que los TNE del intestino medio tienen pérdidas del cromosoma 18, 11q y 16q y los del intestino distal expresan el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)¹⁰. Así pues, el desarrollo y progresión de los TNE se asocia con anomalías genéticas específicas que indican la posible implicación de diferentes vías moleculares en el desarrollo de los diferentes tipos de tumores de los islotes y de los carcinoides intestinales.

El gen alterado con más frecuencia en los TNE es el de la MEN1. Se han encontrado alteraciones de este gen, mayoritariamente en forma de mutaciones puntuales o grandes deleciones, en gastrinomas (50-90%), insulinomas (15-50%), adenomas paratiroides (10-35%) y también en glucagonomas, VIPomas y TC, e incluso en TNE no funcionantes (11-25%), todos ellos esporádicos, por lo que es evidente la participación de este gen en el desarrollo de estas neoplasias^{11,12}.

Otras alteraciones moleculares frecuentes en los TNE son las deleciones en la región 25 del brazo corto del cromosoma 3 (el 46% en los tumores no funcionantes, el 26% en

gastrinomas y el 50-80% en insulinomas)¹³, lo que nos hace pensar que en esta región hay algún gen supresor de tumores implicado en el desarrollo de estas neoplasias. Además, también se ha observado la metilación y las deleciones específicas de genes¹⁴, como por ejemplo el gen *p16^{INK4a}* (en tumores no funcionantes y en gastrinomas)¹⁵ o el *APC*¹⁶. En cambio, no parece que los protooncogenes ni los genes reparadores estén implicados, al menos de manera importante, en la formación de dichas neoplasias.

Tumores neuroendocrinos hereditarios

El ejemplo paradigmático de los TNE hereditarios es la MEN1. El gen *MEN1* codifica para una proteína de 610 aminoácidos llamada menina. La menina es una proteína predominantemente nuclear en células que no se dividen, pero se encuentra en el citoplasma en células proliferantes. La función de la menina es aún desconocida, pero se ha demostrado que interactúa con varias proteínas implicadas tanto en la regulación transcripcional, como en la estabilidad del genoma y en la división celular. Las mutaciones en el gen *MEN1* dan lugar a un síndrome dominante autosómico, caracterizado por una alta frecuencia de úlcera péptica y anomalías endocrinas primarias, incluyendo TNE^{17,18}. En estos casos, la primera mutación se presenta mayoritariamente en forma de mutaciones puntuales o pequeñas deleciones/inserciones presentes en el cigoto y, por tanto, en todas las células del organismo adulto. Al tratarse de un gen supresor de tumores, debe producirse una segunda mutación en el otro alelo del gen *MEN1*, en este caso somática, en una célula de origen neuroendocrino que comportará la alteración de sus funciones de regulación transcripcional y control de la división celular, que promoverá el desarrollo de la neoplasia. Por ejemplo, en un estudio de 13 pacientes con MEN1 se analizaron 23 lesiones pancreáticas por pérdida de heterocigosidad (LOH) en todo el genoma y encontraron que ambos alelos del gen *MEN1* (región 11q13) están alterados en todos los casos estudiados¹⁹.

Así, sólo se desarrolla la neoplasia si las alteraciones se han producido en determinadas células endocrinas (p. ej., células secretoras de gastrina o de insulina) y no en otras; incluso, la consecuencia de estas alteraciones genéticas puede ser leve (p. ej., si la célula dañada es secretora de paratirina [PTH] sólo da lugar a hiperplasia). Se desconoce por qué en los casos hereditarios (donde todas las células presentan mutación) dicha alteración solamente es capaz de iniciar la neoplasia en determinados tejidos. Una explicación es que la proteína mutada sólo se expresa en los tejidos que resultan afectados; sin embargo, hay veces que no es así, como el caso de la menina, que tiene una expresión ubicua. Otra posibilidad es el microentorno celular y, en concreto, el estroma del tejido o el tejido circundante, que también pueden desempeñar un papel en el desarrollo o no de la neoplasia (visión heterotípica)⁶. Estas consideraciones podrían explicar la especificidad de tejido.

Sin embargo, la mayor incógnita es qué tipos de tumores desarrollará una determinada persona portadora de mutaciones en *MEN1* (¿gastrinoma?, ¿prolactinoma?), y cuándo las desarrollará. Estas incertidumbres se deben, como se ha expuesto anteriormente, al hecho de que en los TSG deben producirse las segundas alteraciones genéticas, y éstas no se sabe cuándo ni en qué tejidos se producirán, o incluso si llegarán a producirse, ya que la penetrancia de la enfermedad no es del 100%.

Tumores neuroendocrinos esporádicos

Las alteraciones genéticas encontradas en los TNE de tipo esporádico son, en la mayoría de los casos, en los mis-

mos genes que los tumores de tipo hereditario, principalmente en el gen *MEN1*^{20,21}. Debido a la mayoritaria implicación de alteraciones en genes supresores de tumores en el desarrollo de los TNE, en los casos esporádicos es poco probable que se produzcan 2 alteraciones en una misma célula de origen neuroendocrino. Primero, debe producirse una alteración genética y, luego, en sus células hijas, debe producirse, al menos, una segunda (en el mismo gen y en el otro alelo). Ésta es la razón por la que los tumores esporádicos aparecen a edades más tardías que los hereditarios y también de que la posibilidad de que aparezca otra neoplasia de origen neuroendocrino en un mismo individuo sea escasa en las formas esporádicas. Por ello, cuando aparecen en un mismo individuo más de una de estas neoplasias, se sospecha que son parte de una forma hereditaria de TNE, muy probablemente de tipo MEN1.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

La frecuencia de los TEGEP es muy baja, y se estima que representa aproximadamente el 0,5% de todos los tumores²². Pero su incidencia exacta no se conoce bien, puesto que existen muy pocos registros de cáncer que recojan específicamente el diagnóstico de TC y ninguno que recoja los tumores de los islotes pancreáticos. De estos últimos, se estima una incidencia de 0,4-1,2/10⁵, a partir de datos indirectos de series descritas en la literatura médica²³.

La incidencia de los TC es muy variable, según los diferentes registros, con cifras publicadas que oscilan entre una tasa de incidencia ajustada de 0,7/100.000 a 4,2/100.000 habitantes/año. La primera cifra se desprende del Registro de Tumores Británico, basada en 3.382 registros²⁴; la segunda corresponde a la última actualización publicada del registro norteamericano del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), del National Cancer Institute (NCI)⁵, que es el que contiene un mayor número de casos (13.715 registrados en 5 décadas) y el que mejor cumple los criterios de calidad en la recogida y análisis de datos²⁵. Pero esta incidencia podría ser mucho mayor, puesto que en una serie de más de 16.000 autopsias realizadas en los años setenta en la ciudad de Malmö (Suecia), la incidencia encontrada fue de 8,4/100.000 habitantes/año, 7 veces más alta que la incidencia descrita en el registro nacional de cáncer de todo el país, puesto que el 90% de los casos no se habían diagnosticado en vida²⁶. De hecho, el SEER³ describe un aumento en la incidencia en el período 1992-1999 que casi duplica la del período previo 1973-1991, que se estableció en 2,3/10⁵, y un registro suizo⁴ también ha publicado unas cifras de incidencia en aumento en 2 períodos consecutivos: 1,9/10⁵ (1974-1985) y 2,8/10⁵ (1986-1997). En España, se dispone desde hace unos años de un Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RETEGEP), que incluye, hasta la actualidad, a 262 pacientes, con una edad media de 58 años (un 58% varones y un 42% mujeres). El 49% son tumores carcinoides, el 19% pancreáticos no funcionantes, el 9% insulinomas, el 6% gastrinomas y el 8% de origen desconocido. Un 38% son funcionantes y un 14% asociados a MEN1. Globalmente, la supervivencia a los 5 años es del 59,9% y a los 10 años, del 46,5%²⁷⁻²⁹.

En cuanto a la distribución por sexos, existe un leve predominio en las mujeres (55,5%)^{3,5,21,24,30}, diferencia que es mayor en algunas localizaciones, como puede ser el apéndice (68%) o el estómago (63%). Esta diferencia podría deberse al hallazgo incidental de dichos tumores durante cirugías abdominales, más frecuentes en mujeres, sobre todo en edad fértil, que en los varones, aunque también hay mayor incidencia en mujeres en el caso de los tumores bronquiopulmo-

nares, por lo que algunos autores han querido ver un posible papel del factor hormonal en la patogenia de estos tumores.

Del registro del NCI se desprende que los TEGEP son ligeramente más frecuentes en la raza negra que en la blanca, en especial en algunas localizaciones, como el recto, y con las excepciones de los tumores del apéndice o bronquiopulmonares. De la última actualización de este registro se desprende, también, que la incidencia en individuos de raza asiática ha presentado un gran aumento, con una ratio entre la raza asiática frente al resto de 1,45. La edad media en el diagnóstico es menor si se compara con los tumores de la misma localización no neuroendocrinos y está en torno a los 58-67 años, dependiendo de la localización. En el apéndice y el cérvix uterino, la edad media es menor (el 42 y el 36%, respectivamente). Esto seguramente refleja el impacto del creciente uso de la laparoscopia en los controles ginecológicos⁵.

Se han descrito TC en la mayoría de las localizaciones del organismo, pero la localización más frecuente es el área gastrointestinal (el 66,9-67,5%), seguida de la pulmonar (el 24,5-25,3%). El 7,2% restante se distribuye en el timo, el sistema urogenital, el área otorrinolaríngea y el resto de órganos internos. Pero esto representa menos del 1% de los tumores del tracto gastrointestinal y un 0,78% de los tumores bronquiopulmonares. Esta proporción es excepcionalmente más elevada en los tumores del intestino delgado y del apéndice, donde los TEGEP representan un 38 y un 32%, respectivamente^{3,5}. Dentro del área gastrointestinal, las localizaciones más frecuentes son: intestino delgado (42%), al menos un 47% de los cuales son de íleon. Los otros lugares más frecuentes del tubo digestivo son el recto (27%), el apéndice (24%) y el ciego (5%)⁵. Hay que destacar que la incidencia de los TC apendiculares recogida en los registros más modernos ha disminuido. Estos datos contrastan con la creencia generalizada de que son la localización más frecuente. Esto puede deberse, en parte, a la disminución de apendicectomías que se realizan, en general. El porcentaje de los tumores de páncreas frente al total de los TEGEP varía según la serie del 0,6 al 6%, y es un área de especial confusión, puesto que muchas series no tienen en cuenta los tumores de los islotes, que son, aunque raros, mucho más frecuentes que los carcinoides de páncreas, que son anecdóticos y conforman una entidad de muy difícil tipificación^{5,31}.

La supervivencia media de los TNE a 5 años es de 67,2%. No existen grandes diferencias entre las diferentes localizaciones, si bien la supervivencia global (todos los estadios incluidos) es mejor en los tumores del recto y los bronquiopulmonares (el 88 y el 73%, respectivamente) y peor en los hepáticos y de páncreas (el 18 y el 37%, respectivamente)⁵. Evidentemente, la supervivencia depende del estadio. Entre el 13 y el 22% de los TEGEP presentan metástasis en el momento del diagnóstico, según la serie consultada^{5,30}, aunque este porcentaje varía mucho según la localización del primario, desde sólo un 7% de los que se originan en el área bronquiopulmonar, un 38% en el colon y hasta más de un 50% cuando el origen es en el páncreas o el intestino delgado. No obstante, cuando observamos las supervivencias de los tumores avanzados parece que los de intestino delgado tienen unos mejores índices de supervivencia a 5 años (50%), a diferencia de los raros casos de los TC gástricos y apendiculares metastásicos (el 21 y el 10%, respectivamente)³.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Las células endocrinas del tracto gastroenteropancreático forman parte del SED. Existen mas de 15 tipos diferentes de

células endocrinas gastroenteropancreáticas, que pueden ser el origen de TEGEP. Estas células se identifican por técnicas de inmunohistoquímica, que ponen de manifiesto la existencia de péptidos o aminas secretoras específicas. Los TEGEP expresan marcadores generales neuroendocrinos, como los asociados a los gránulos secretores con núcleo grande y denso (cromogranina A [CgA]), los marcadores de la vesículas pequeñas de la sinapsis (sinaptofisina), los marcadores del citoplasma de diferenciación neuroendocrina (enolasa específica de la neurona [NSE]), así como la proteína producida por el gen 9.5 (*PGP 9.5*) o *CAM 5.2*. Estas sustancias se hallan en mayor intensidad y extensión, cuanto mayor es el grado de diferenciación. Los tumores de origen entérico suelen expresar también otros marcadores específicos de células enterocromafines (ECL), como la serotonina (5-HT), y en menor frecuencia, otros marcadores que comparten con los tumores endocrinos pancreáticos, como el glucagón, el enteroglucagón y el polipéptido pancreático (PP). Los tumores endocrinos pancreáticos, por su parte, pueden expresar otros marcadores más específicos, como la insulina, el glucagón, la somatostatina y el PP, además de la gastrina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), etc.³².

La clasificación de los TEGEP no debe basarse únicamente en el tipo histológico concreto, sino que se debe relacionar con los síndromes clínicos y la cuantificación de marcadores hormonales³³. Muchos tumores están compuestos de varios o, a veces, muchos tipos de células, aunque por lo general el síndrome clínico acompañante depende de un solo tipo de esas células. La clasificación que establece una estrecha relación entre el tipo histológico o histoquímico y los síndromes clínicos asociados tiene también una importancia en lo que a la predicción de la evolución de ese tumor se refiere, dado que la mayoría de los estudios de seguimiento se basa más en los síndromes clínicos que en los criterios histopatológicos clásicos. Esto ocurre especialmente en los tumores pancreáticos.

En la actualidad, la clasificación de los TEGEP más utilizada es la de la OMS³⁴. En esta clasificación, se hace énfasis en la localización (páncreas, intestino delgado, estómago, etc.), la funcionalidad (presencia de sintomatología derivada de la hiperproducción hormonal [insulinoma, glucagonoma, etc.] o no [tumor no funcionante]) y las características histopatológicas (todos los tumores gastroenteropancreáticos se dividen en 3 categorías: tumores endocrinos bien diferenciados, carcinomas endocrinos bien diferenciados y tumores endocrinos mal diferenciados, equivalentes estos últimos a los carcinomas indiferenciados de células pequeñas) (tabla 1).

Cabe señalar que los llamados tumores no funcionantes, inactivos o silentes, aunque no se asocian a un síndrome hormonal específico pueden tener valores hormonales elevados en sangre o inmunoreactividad en los tejidos. Los tumores que expresan y que con frecuencia secretan PP o neurtensina se incluyen entre los no funcionantes. De igual forma, muchos de los tumores productores de somatostatina también se clasifican como no funcionantes, debido a que no producen el síndrome clínico específico.

TABLA 1. Clasificación general de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (Organización Mundial de la Salud)

Tumor endocrino bien diferenciado
De comportamiento benigno
De comportamiento impredecible
Carcinoma endocrino bien diferenciado
Carcinoma endocrino poco diferenciado

TABLA 2. Clasificación de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (Organización Mundial de la Salud)

<i>Tumor endocrino bien diferenciado</i>
Funcionante
Insulinoma
Glucagonoma
Somatostinoma
Gastrinoma
VIPoma
Otros
No funcionante
<i>Carcinoma endocrino bien diferenciado</i>
Funcionante
Insulinoma
Glucagonoma
Somatostinoma
Gastrinoma
VIPoma
Tumor carcinoide
Tumor productor de corticotropina
No funcionante
<i>Carcinoma endocrino mal diferenciado</i>
<i>Carcinoma mixto endocrino-exocrino</i>

TABLA 3. Criterios clinicopatológicos de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados

Comportamiento "benigno"
Circunscrito al páncreas:
< 2 cm de diámetro
Ausencia de angioinvasión
Ausencia de invasión perineural
Mitosis < 2/10 HPF
Índice Ki-67 < 2%
Comportamiento incierto
Circunscrito al páncreas y uno o más:
≥ 2 cm de diámetro
Angioinvasión
Invasión perineural
Mitosis 2-10/10 HPF
Índice Ki-67 > 2%

HPF: high power fields.

Tumores neuroendocrinos de páncreas

Los TNE de páncreas pueden expresar cada uno de los 4 tipos de células que conforman los islotes pancreáticos: β (insulina), α (glucagón), Δ (somatostatina) y células que producen PP y más raramente células enterocromafines (ECL), que producen 5-HT. Además, pueden existir células no presentes en el páncreas adulto como las células G (gastrina), VIP, hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), corticotropina (ACTH), TCT, PTHrp, etc. La clasificación de los TNE pancreáticos se expone en la tabla 2³⁴. Entre los TNE pancreáticos bien diferenciados, se distinguen los de comportamiento "benigno", que equivalen a los adenomas, y los de comportamiento incierto o impredecible. Los criterios clinicopatológicos que distinguen ambos subgrupos se detallan en la tabla 3^{34,35}. La mayor parte de los insulinomas tienen un comportamiento benigno, mientras, que por el contrario, los otros tipos tumorales funcionantes, debido a su comportamiento más impredecible, se catalogan en la categoría de inciertos o malignos.

Tumores neuroendocrinos del tubo digestivo

Al igual que los tumores pancreáticos, en los TNE del tubo digestivo se estima el tamaño del tumor, aunque el ta-

TABLA 4. Clasificación general de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (Organización Mundial de la Salud)

<i>Tumor endocrino bien diferenciado</i>
Ausencia de invasión de la capa muscular propia
De comportamiento benigno
Tamaño < 1 cm
Ausencia de invasión vascular
De comportamiento impredecible
Tamaño > 1 cm, o invasión vascular
<i>Carcinoma endocrino bien diferenciado</i>
Invasión de la capa muscular propia o metástasis a distancia
<i>Carcinoma endocrino mal diferenciado</i>
Equivalente al carcinoma indiferenciado de células pequeñas

maño que se debe valorar es de 1 cm, salvo en las tumoraciones del recto y el apéndice, y la existencia o no de invasión vascular o de invasión local. Sin embargo, no se tiene presente el índice de mitosis ni el índice de proliferación Ki-67^{36,37}. Se considera que hay invasión de los tejidos subyacentes cuando hay células tumorales en la capa muscular propia, excepto en el apéndice, en que se valora la invasión en el mesoapéndice^{36,37}. La clasificación de los TC del tubo digestivo se expone en la tabla 4.

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: relaciones clinicopatológicas

Los TEGEP más frecuentes son los que se originan a partir de la células enterocromafines, es decir los TC, que comportan más del 50%. En segundo lugar, se encuentran los tumores de los islotes pancreáticos, principalmente los de las células β o insulinomas. Algunos de los TEGEP tienen un predominio de localización casi específico. Así, los TC aparecen en el tubo digestivo, y son excepcionales en páncreas¹. Por el contrario, casi la práctica totalidad de los insulinomas aparecen en el páncreas. Otros tipos de tumores, sin embargo, se distribuyen de forma menos específica: los gastrinomas se localizan casi por igual en el páncreas y el tubo digestivo^{38,39}.

La importancia de introducir la funcionalidad en la clasificación de los TEGEP se basa en que esta característica da idea de la potencialidad maligna del tumor.

En los TNE pancreáticos la producción hormonal eutópica generalmente va acompañada de un porcentaje de malignidad relativamente bajo, aunque muy variable: la mayoría de los insulinomas (> 90%) son benignos, mientras que más de la mitad de los glucagonomas son malignos. En cambio, la producción hormonal ectópica de hormonas gastrointestinales por parte de tumores pancreáticos (gastrina, VIP, etc.) se acompaña de un porcentaje de malignidad más elevado. Cuando la producción ectópica es de hormonas no gastrointestinales (ACTH, GHRH, PTHrp), el porcentaje de malignidad es todavía mucho más elevado.

En los TNE gastrointestinales, la mayoría son no funcionantes, de forma que la presencia de un síndrome clínico aparece cuando ya existen metástasis hepáticas^{36,38,39}. La localización del tumor en el tubo digestivo se relaciona con las características morfológicas, clínicas y de pronóstico. Los TNE del estómago se localizan raramente en el antro y derivan de las células G. La mayoría produce gastrina, lo que da lugar a un gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison. Los tumores que aparecen en el cuerpo son más frecuentes y están formados por células carcinoides (ECL). De este último tipo de tumores se distinguen 3 tipos: el tipo I es secundario a una hipergastrinemia consecutiva a una gastritis atrófica y se acompaña siempre de una hiperplasia de cé-

TABLA 5. Clasificación de los tumores carcinoides

	Localización	Hormona producida
Carcinoides de intestino anterior	Timo	ACTH, CRH, CgA
	Pulmón	ACTH, CRH, AVP GHRH, gastrina, PP α/β -HCG, 5-HT, CgA
	Estómago	Gastrina, histamina, 5-HT, CgA
Carcinoides de intestino medio	Duodeno	Gastrina, somatostatina, CgA
	Íleon	5-HT, CgA
	Colon proximal	Sustancia-P, bradicipina, prostaglandinas
Carcinoides de intestino posterior	Apéndice	No producción hormonal
	Colon Recto	CgA, PYY α/β -HCG

5-HT: serotonina; ACTH: corticotropina; AVP: hormona antidiurética; CgA: cromogranina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; HCG: gonadotropina coriónica humana; PYY: péptido YY 3-36.

lulas ECL; el tipo II se asocia a una hipergastrinemia primaria producida por un tumor productor de gastrina, generalmente localizado en el páncreas o el tubo digestivo, con frecuencia en el contexto de una neoplasia MEN1 (ambos tipos tienen un buen pronóstico); el tipo III aparece de forma esporádica sin factores predisponentes locales (gastritis atrófica) o genéticos (MEN1: síndrome de Zollinger-Ellison); son los tumores gástricos que aparecen de forma espontánea y son los más agresivos, con una frecuente presencia de metástasis⁴⁰.

Respecto a los TNE del intestino delgado, la mayoría de los localizados en el duodeno son productores de gastrina o somatostatina, y son muy raros los TC. Por el contrario, en el yeyuno y el íleon, la gran mayoría corresponden a TC (tabla 5). En el íleon, los TC con frecuencia son multicéntricos y tienden a producir estenosis tanto de los vasos como de la propia pared intestinal, y tienen un pronóstico claramente inferior a los de localización yeyunal^{1,40}. Los TC localizados en el apéndice cecal son muy frecuentes. De hecho, como se ha comentado, hasta ahora se consideraba el lugar donde aparecían con más frecuencia estos tumores. La mayoría es un hallazgo casual en el curso de la extirpación del apéndice. Se localizan preferentemente en el extremo distal de éste e infiltran la pared, tanto la muscular como la submucosa, y dan lugar a síntomas locales que conducen a su extirpación. La mayoría se limitan al apéndice y tienen un comportamiento benigno. La aparición de metástasis a partir de este origen es un hecho excepcional (< 1%)^{1,39,40}. Por último, la localización de los TC en el intestino grueso tiene lugar especialmente en el ciego y el colon ascendente, y más raramente en el sigma y el recto. Las primeras están constituidas prácticamente en su totalidad por células ECL, y metastatizan con frecuencia. Las segundas, por el contrario, contienen también células productoras de glucagón, y raramente metastatizan^{1,39,40}.

En resumen, los TEGEP son tumores poco frecuentes, con una incidencia inferior al 2,2/100.000 habitantes/año; globalmente son más frecuentes en mujeres y en la población de raza negra. La localización más frecuente es la digestiva, seguida del área pulmonar. Aunque la mayoría son esporádicos, se pueden asociar algunos síndromes hereditarios. Hasta una quinta parte se asocia, además, con segundas neoplasias.

Estos tumores presentan una evolución lenta, lo que se traduce en una mayor supervivencia que la de los otros tumores de igual localización. La clasificación general de los TEGEP incluye 3 categorías: tumores endocrinos bien diferenciados, que en el caso de los pancreáticos se dividen en los que presentan un comportamiento benigno y en aquellos cuyo comportamiento es impredecible; carcinomas endocrinos mal diferenciados. El conocimiento de la biología molecular de los TNE, con análisis específico de los genes (y sus alteraciones) implicados en la iniciación y el desarrollo de esta neoplasia, puede ser de utilidad clínica, tanto para el refinamiento en el diagnóstico, como en el desarrollo de marcadores predictivos de la evolución clínica o de la respuesta al tratamiento y también en el diseño de fármacos específicos que influyan en dichos genes o sus funciones para su uso terapéutico en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med.* 1999;340:858-68.
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92:2204-10.
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8,305 cases of carcinoid tumors. *Cancer.* 1997;79:813-29.
- Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97. *Br J Cancer.* 2000;83:952-5.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-59.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet.* 2006;7:21-33.
- Balmain A, Gray J, Ponder B. The genetics and genomics of cancer. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:238-44.
- Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6:597-610.
- Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Rel Cancer.* 2003;10:437-50.
- Farnebo F, Teh BT, Kyotola S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, et al. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2627-30.
- Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:19-26.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE, Biddinger P, Gnepp DR, Grosenbecher CA, Wajchenberg BL, et al. Frequent loss of heterozygosity at chromosome 3p14.2-3p21 in human pancreatic islet cell tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:27-33.
- Chan AO, Kim SG, Bedeir A, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Oncogene.* 2003;22:924-34.
- Muscarella P, Melvin WS, Fisher WE, Foor J, Ellison EC, Herman JG, et al. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res.* 1998;58:237-40.
- Arnold CN, Sosnowski A, Blum HE. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:218-9.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2617-20.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. En: Jamesson J, editor. *Endocrinology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006. p. 3509-21.
- Hessman O, Skogseid B, Westin G, Akerstrom G. Multiple allelic deletions and intratumoral genetic heterogeneity in MEN1 pancreatic tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1355-61.
- Toliat MR, Berger W, Ropers HH, Neuhaus P, Wiedenmann B. Mutations in the MEN1 gene in sporadic neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic system. *Lancet.* 1997;350:1223.
- Gortz B, Roth J, Krehenmann A, De Krijger RR, Muletta-Freuer S, Rutimann K. Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol.* 1999;154:429-36.
- Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:3-7.
- Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. En: Yamada T, Alpers BH, Owyang C, editors. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 2131-66.

Villabona C et al. Biología molecular, epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP)

24. Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grohme-Smith OG, Primetesta P, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer*. 1994;70:939-42.
25. Jensen OM, Parkin DM. Cancer registration: principles and methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991.
26. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1976;84:322-30.
27. Díaz Pérez A, Villar E, Sevilla I. Primeros resultados 2001-2005 del Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RETEGEP). *Endocrinol Nutr*. 2005;Supl 52:59.
28. Villar E, Martínez M, Alonso V. Influence of first line treatment in the 5 (5yS) and 10-year (10yS) survival outcomes of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GNETs): 2001-2005 Spanish task force GNET group [abstract 14058].
29. Salazar R, Villar E, Martínez MP. Preliminary results 2001-2005 of the Spanish Registry of the gastroenteropancreatic NETs. 3rd Annual ENETS Conference. Prague; 2006.
30. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2,391 patients. *Ann Oncol*. 2001;12:1295-300.
31. Hauser H, Wolf G, Uranus S, Klimpfinger M. Neuroendocrine tumours in various organ systems in a ten-year period. *Eur J Surg Oncol*. 1995; 21:297-300.
32. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: World Health Organization of Tumors; 2000.
33. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, La Rosa S, Capella C, Fiocca R. Perfil clínico-patológico como base para la clasificación de los tumores endocrinos del tracto gastroenteropancreático *Ann Oncol* (ed. esp.). 1999;8:8-14.
34. Heitz PU, Komminoth Perren A. Pancreatic endocrine tumors: introduction. En: De Lellis A, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. WHO classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Prezz; 2004.
35. La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch*. 1996;429:323-33.
36. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statements on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80:394-424.
37. Rindi G, Ubiñola A, Villanacci V. The phenotype of gut endocrine tumors. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:S26-30.
38. Salazar R, Villabona C, Fabregat J. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin (Barc)*. En prensa.
39. Kaltsas GA, Besser M, Grossman AS. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004;25: 458-511.
40. Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E, Gruppo Italiano Patologi dell'Apparato Digerente. Guidelines and minimal diagnostic criteria for the histological diagnosis of endocrine tumors of the gastroenteropancreatic type. *Pathologica*. 2002;94:142-7.