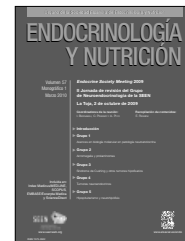




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



GRUPO 4

Tumores neuroendocrinos

José Ángel Díaz^a, Concepción Blanco^b, José Manuel Cabezas^c,
Mónica Marazuela^d y José María Recio^e

^aHospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^bHospital Príncipe de Asturias, Madrid, España

^cHospital Clínico de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^dHospital de la Princesa, Madrid, España

^eHospital Clínico de Salamanca, Salamanca, España

Introducción

Los paragangliomas (PGL) se encuadran actualmente en 4 síndromes, 3 de ellos relacionados con mutaciones en los genes que codifican las distintas unidades de la enzima succinato deshidrogenasa mitocondrial: SDHD (PGL1), SDHC (PGL3) y SDHB (PGL4). La determinación de metanefrinas en plasma o en orina es el mejor test bioquímico para su diagnóstico, aunque los PGL relacionados con mutaciones en SDHB pueden producir dopamina. Los paragangliomas torácicos son a menudo más agresivos. En pacientes con paragangliomas malignos con el tumor primario localizado en el abdomen encontraremos, en un 50% de los casos, mutaciones en el gen que codifica para la SDHB. El diagnóstico de imagen funcional debe establecerse con ¹²³I-MIBG o ¹⁸F-DG-PET. En niños portadores de mutaciones en la SDHB se recomienda iniciar pruebas bioquímicas anuales desde los 5 años y estudios de imagen (resonancia magnética [RM]) desde los 7 años.

En la sesión de carcinoma medular de tiroides se expuso un caso clínico de secreción ectópica de ACTH en un paciente con carcinoma medular de tiroides. Aunque las causas más frecuentes de secreción ectópica de ACTH son los carcinomas pulmonares y tímicos y los tumores pancreáticos, en el 5-6% de los casos puede deberse a un carcinoma medular de tiroides. Son interesantes los datos de los ensayos clínicos sobre inhibidores de tirosinasa (imatinib, sorfenib, vandetanib, motesanib, sunitib y axitinib) en el carcinoma medular de tiroides metastásico. En la sesión de MEN 2 se repasan las indicaciones de la tiroidectomía profiláctica en portadores de las mutaciones del protooncogén RET (codón

634, antes de los 5 años, y mutaciones en codones 883, 918 y 922, en el primer año de vida). El cribado bioquímico de feocromocitoma debe hacerse con metanefrinas en plasma y orina cada 6 meses y con pruebas de imagen (tomografía computarizada [TC] o RM) cada 1-2 años.

En las sesiones sobre cáncer adrenal se establece la valoración endocrinológica prequirúrgica, la estadificación, el tratamiento y el seguimiento. Desde la publicación de Terzolo et al en 2007, los protocolos de tratamiento incluyen terapia adyuvante con mitotano después de la cirugía en estadios I y II, salvo en casos de riesgo bajo (ausencia de invasión vascular y ki67 < 10%). La quimioterapia de primera línea incluye etopósido, doxorubicina y cisplatino asociados con mitotano. Se están desarrollando varios ensayos clínicos con fármacos con actividad tirosinasa y antiangiogénicos.

Las sesiones más interesantes sobre tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GEP) han sido sobre diagnóstico y tratamiento. Las nuevas técnicas de medicina nuclear, ¹⁸F-DOPA-PET, ⁶⁸Ga-octreótida y ¹¹C-5-HTP PET, emergen con sensibilidades mayores que las actuales. Con respecto al tratamiento, destacamos el estudio PROMID, que demuestra actividad de los análogos de somatostatina en la progresión tumoral en tumores GEP funcionantes y no funcionantes y los datos de los ensayos clínicos con fármacos antiangiogénicos, fármacos con actividad antitirosinasa e inhibidores del mTOR (everolimus).

En las comunicaciones orales hemos seleccionado la de Hofland et al y el grupo de Rotterdam que introducen el concepto de terapia fotodinámica aplicando *in vitro* un

compuesto formado por octreótida y un fotosensibilizador (clorina e6) en una línea celular de células de leucemia (K562).

De los pósters, hemos seleccionado lo más interesantes: a) estudios *in vitro* en líneas celulares de tumores neuroendocrinos (línea de tumor neuroendocrino intestinal murino secretor de colecistocinina y SCT-1), en que se estudia la actividad antiproliferativa y proapoptótica del SOM-230; b) desarrollo de un compuesto formado por doxorubicina liposomal y anticuerpos contra una región específica del receptor de IGF-I (1H7): SSL-DXR-1H7 que se aplica en líneas celulares BON y en ratones trasplantados con tumores derivados de éstas; c) influencia del polimorfismo Gly/Arg 388 en el FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) en el pronóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos. Estudian el crecimiento tumoral en ratones transfectados con líneas celulares tumorales neuroendocrinas (células BON) que presentan dicho polimorfismo. Estos tumores eran más grandes que en controles sin el polimorfismo, y d) asociación de la inmunohistoquímica del subtipo 2 de los receptores de somatostatina con los hallazgos de las imágenes de la gammagrafía con ^{111}In -DTPA octreótida y ^{68}Ga -DOTATOC PET/TC.

Por último, algunos casos clínicos interesantes de insulinoomas que se presentan en la gestación, insulinoomas diagnosticados por hipoglucemias posprandiales, 2 casos de tumores neuroendocrinos GEP (un gastrinoma y un tumor no funcionante) que cambian su patrón de secreción hormonal (los 2 a insulina) y un caso de acromegalia secundaria a secreción de GH-RH por un tumor carcinoide en un paciente con diabetes mellitus tipo 1.

Paragangliomas y feocromocitomas

Pacak, del National Institute of Health de Bethesda, presentó una sesión sobre los paragangliomas, fundamentalmente enfocada en la aplicación de los estudios genéticos en su manejo clínico.

La regla clásica del 10% para la forma de presentación de los feocromocitomas ya no es válida, pues las cifras más precisas son las siguientes: el 80%, médula adrenal; el 20%, tejido cromafín extraadrenal (paragangliomas); el 24% (40% en niños), familiar (MEN, VHL, SDH), y metastásicos hasta en el 36%.

Los genes que codifican las subunidades B, C y D de la SDH se asocian con 3 síndromes de paragangliomas: SDHD (PGL1), SDHC (PGL3), SDHB (PGL4).

Los paragangliomas se pueden encontrar en cualquier lugar del organismo. El SDHC y el SDHD se localizan más en la cabeza y el cuello, mientras que el SDHB predomina en el abdomen. Sólo y muy raramente estas mutaciones genéticas se asocian a feocromocitomas adrenales. Las mutaciones del SDHB se asocian con mayor frecuencia a paragangliomas abdominales y, además, malignos. La mayoría de los paragangliomas torácicos se asocian a mutaciones en el gen de SDHD y son a menudo más agresivos, por lo que siempre se recomienda estudio genético. Existen protocolos específicos sobre qué tipo de gen se debe estudiar en función de la edad y de la forma de presentación clínica.

Se recomienda el estudio de mutaciones en niños de familiares que presentan mutaciones en SDHB, a partir de los

5 años de edad. Se deben estudiar metanefrinas en plasma y en orina cada año y comenzar con estudios de imagen (mejor RM) a partir de los 7 años.

Carcinoma medular de tiroides, problemas diagnósticos y terapéuticos

Samllrigde, de la Clínica Mayo de Florida, presentó varios casos clínicos para ilustrar los aspectos diagnósticos y terapéuticos actuales del carcinoma medular de tiroides (CMT).

El manejo del CMT puede complicarse por presentaciones clínicas e histológicas atípicas y modalidades de imagen imperfecta. Los resultados pueden mejorar mediante una mejor comprensión del valor de los marcadores tumorales (calcitonina y CEA) y nuevos tratamientos para la enfermedad metastásica.

Aun así, es difícil comprobar con técnicas de imagen la progresión del CMT y tenemos que recurrir a los marcadores tumorales (calcitonina y CEA) utilizando el concepto de "tiempo de duplicación" (TD). Se define como el tiempo que transcurre hasta que ambos parámetros alcanzan el doble de la cifra inicial. Este hecho tiene un valor pronóstico como demuestra un reciente trabajo que estudia la supervivencia basándose en el tiempo de duplicación.

¿Qué tratamientos se han investigado para el CMT avanzado?

La quimioterapia clásica se basa en esquemas combinados con doxorubicina o dacarbacina con 5-fluorouracilo, con respuestas variables según los distintos estudios, que oscilan en el 10-20% de respuestas parciales.

Los fármacos que actúan en los receptores de membrana con actividad tirosinasa son las nuevas moléculas contra dianas específicas intracelulares investigadas en el CMT avanzado. Los criterios de respuesta primaria empleados en la mayoría de los ensayos clínicos son generalmente el tamaño del tumor y las metástasis medidos por TC/RM con criterios de RECIST (CR: respuesta completa, PR: respuesta parcial, ED: estabilización de la enfermedad, PD: progresión de la enfermedad).

Manejo del síndrome MEN 2

Grossman, del Saint Bartholomew's Hospital de Londres, comenta varias cuestiones, algunas de ellas controvertidas, en el manejo del MEN 2.

El 25% de los pacientes con un CMT "esporádico" tendrán una mutación del oncogén RET. Por lo tanto, hay razones fundadas para constatar las mutaciones genéticas en todos los pacientes con CMT aparentemente esporádico.

Respecto al feocromocitoma en el MEN 2, se trata de un tumor casi siempre intraadrenal, benigno en más del 95% de los casos, bilateral en más del 50% de los casos. Los consensos indican la conveniencia de hacer cribado genético en los pacientes con historia familiar, feocromocitoma bilateral o edad < 40 años. En lo que respecta al cribado genético en el MEN 2, cuando encontramos una mutación, se debe estudiar a todos los familiares de primer grado. Si fuese negativo, no

es necesario hacer más cribado analítico. Si fuese positivo, podremos hacer tiroidectomía profiláctica y evitar el riesgo de cáncer. También deberemos buscar un feocromocitoma (podemos evitar una crisis hipertensiva inesperada y posiblemente mortal).

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, diagnóstico y tratamiento

Aspectos diagnósticos

Heany, de la UCLA, y Sahdev, del Saint Bartholomew's Hospital de Londres, presentaron dos sesiones sobre las pruebas de imagen habituales en el diagnóstico de los tumores GEP, que incluyen un amplio abanico de opciones en función del tipo de tumor y la experiencia del equipo médico. Las más utilizadas para localización y estadificación incluyen las ecografías abdominales, la ecografía endoscópica, la ecografía intraoperatoria. La TC sigue siendo una de las pruebas con mayor rentabilidad en el diagnóstico del tumor primario de páncreas y de la metástasis de los tumores GEP. Se recomienda realizar de manera trifásica (arterial, portal y venosa tardía). Los equipos de TC helicoidal y multidetector aumentan la sensibilidad de la técnica hasta el 95%. La RM presenta sensibilidades similares a las de la TC y en ocasiones obtiene mayor definición anatómica de las metástasis hepáticas en casos de una panificación quirúrgica. La fibrogastroscoopia es útil en el diagnóstico de los tumores carcinoides gástricos, y la colonoscopia, en los de recto y colon. Otras técnicas endoscópicas más sofisticadas, como la "videocápsula" y la enteroscopia de doble balón, son útiles para localizar tumores de intestino delgado.

Los mayores avances en diagnóstico provienen de la medicina nuclear. La gammagrafía con $^{111}\text{Indio}$ pentetotida es una prueba ya clásica en la mayoría de los algoritmos diagnósticos de los tumores neuroendocrinos GEP. Actualmente, los equipos de fusión de gammagrafía SPET con TC mejoran la sensibilidad y la definición de las imágenes. La PET con ^{18}F DFG sólo es útil en el diagnóstico de tumores con alta capacidad proliferativa. El desarrollo de las nuevas PET (^{18}F -DOPA PET, ^{68}Ga PET y 11-C 5-hidroxitriptofano PET) suponen un gran avance para la localización de tumores de pequeño tamaño y recidivas precoces en tumores aislados o tumores multicéntricos asociados a síndromes familiares endocrinos.

Aspectos terapéuticos

El tratamiento tiene como finalidad mejorar los síntomas derivados de la hipersecreción hormonal y el intento curativo del tumor, siempre que sea posible con cirugía. La cirugía debe realizarse sobre el tumor primario y sobre las metástasis si fuese posible. El tratamiento de las metástasis hepáticas con radiofrecuencia, embolización y quimioembolización ofrecen mejoras clínicas y bioquímicas importantes y reducciones tumorales del 25-75% según las distintas series.

Los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome carcinoide y otros síntomas de hipersecreción hormonal.

Parte de la sesión de tumores neuroendocrinos se dedicó a explicar uno de los estudios fundamentales del año 2009, el estudio PROMID, que avala el uso de los análogos de somatostatina con fines antiproliferativos. Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego con octreótida LAR frente a placebo, que incluye a pacientes con tumores neuroendocrinos de intestino medio irresecables o metastásicos. Se aleatorizó a 84 pacientes (42 al grupo de octreótida LAR y 43 al grupo de placebo). Se incluyeron tumores funcionantes y no funcionantes con cromogranina A normal o elevada y con captación positiva o negativa en la gammagrafía de receptores de somatostatina. Los pacientes tratados con octreótida LAR presentaron menor riesgo de progresión tumoral que los del grupo placebo. Los pacientes con carga tumoral hepática menor (< 10%) fueron los más beneficiados del tratamiento con análogos, lo que nos indica que la cirugía citoreductora de las metástasis hepáticas podría mejorar la eficacia de los análogos de somatostatina. Nuevos análogos de somatostatina, como SOM230 o moléculas quiméricas (con unión a receptores de somatostatina y dopamina), se están estudiando para mejorar el efecto antisecretor de dichos fármacos. El interferón se considera un tratamiento válido de segunda línea en pacientes con resistencia o taquifilaxia a los análogos de somatostatina.

Con respecto a la quimioterapia, se comentan 2 estudios: el primero de ellos, un estudio de fase II que incluye a 249 pacientes con tumores carcinoides con metástasis en progresión y que compara el uso de doxorubicina asociada a 5-fluorouracilo o estreptozocina. No se objetivaron diferencias en cuanto a supervivencia global entre ambos grupos. En el segundo estudio se analiza la respuesta del uso combinado de fluorouracilo, doxorubicina y estreptozocina en 84 pacientes con carcinomas neuroendocrinos pancreáticos localmente avanzados o metastásicos. Se obtiene una tasa de respuesta del 39%, supervivencia libre de progresión del 41% y supervivencia general a los 2 años del 74%.

Un estudio con temozolomida, un agente alquilante utilizado en tumores cerebrales, incluye a 97 pacientes con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (53 tumores pancreáticos y 49 tumores carcinoides). Se consiguen respuestas radiológicas en el 34% de los pacientes con tumores pancreáticos y respuestas bioquímicas en el 50%. En los pacientes con tumores carcinoides las respuestas son menores (el 2% de respuestas radiológicas y el 22% de respuestas bioquímicas). La enzima MGMT (*O*'6-methylguanine-DNA methyltransferase) puede modular la respuesta al fármaco. Cuando la enzima no está expresada, indica que el gen está silenciado y la reparación del ADN comprometida, por lo que la respuesta a la temozolomida es mejor. Se analizan 16 casos con expresión positiva de MGMT en los que no hay ninguna respuesta (0/16) frente a 4 respuestas de 5 en casos de ausencia de expresión de MGMT.

En la sesión se aborda uno de los pilares actuales del tratamiento de los tumores neuroendocrinos avanzados: la terapia péptido receptor con radionúclidos. Uno de los más utilizados es el [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3] octreotato. El grupo de Rotterdam obtiene resultados muy interesantes con respuestas completas del 2% y respuestas parciales del 28%. Se logran mayores respuestas en los tumores pancreáticos (el 47% de respuestas parciales en tumores no funcionantes y el 36% en tumores funcionantes) que en los tumores carcinoides (22%).

Uno de los aspectos más actuales en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos es el uso de nuevas moléculas dianas contra receptores de membrana con actividad tirosinasa o contra proteínas de señalización intracelulares que influyen en el ciclo celular, la angiogénesis, la proliferación celular y la apoptosis. Los mejores resultados se obtienen con fármacos que actúan contra varios receptores tirosinasa implicados en la angiogénesis (VEGFR, PDGFR). Los estudios con inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), everolimus y temsirolimus, obtienen mayor número de respuestas tumorales (hasta un 27% de respuestas parciales en tumores pancreáticos metastásicos). Actualmente están en marcha los estudios RADIANT-1 y RADIANT-2, a doble ciego, en tumores carcinoides y pancreáticos avanzados en los que se aleatoriza a los pacientes a everolimus más octreótida o placebo más octreótida.

Comunicaciones orales y pósters seleccionados

1. Terapia fotodinámica en células tumorales contra los receptores de somatostatina con un fotosensibilizador acoplado a análogos de somatostatina (Hofland et al. Erasmus Medical Center. Rotterdam). Introducen un concepto novedoso, la terapia fotodinámica, en un modelo de líneas celulares de leucemia (K562) que presentan una expresión aumentada del subtipo 2 de los receptores de somatostatina. Sintetizan el compuesto LS-371 basándose en la unión del octreotato a un fotosensibilizador: clorina e6 (Ce6). Incubaban las células K562 con LS-371, con octreótida marcada o sin octreótida para estudiar la afinidad de los compuestos con dichas células. Incubaban, además, líneas celulares K562 que no expresan SST2 y utilizan como control clorina e6 no conjugada. LS-371 inhibe de forma dependiente de la dosis y el tiempo el crecimiento de las células K562. Se observa ausencia de inhibición del crecimiento de las células K562 que no expresan SST2. Mediante estudios de fluorescencia con espectroscopia comprueban alta captación con LS-371, pero no con clorina e6 no conjugada.
2. Desarrollo de un nuevo compuesto que une a un anticuerpo antirreceptor de EGF (*epithelial growth factor*) con doxorubicina liposomal (Hantel et al). El sistema IGF-IGFR tiene un importante papel en la proliferación celular y tumorigénesis. Se han desarrollado diferentes terapias con fármacos dirigidas contra el receptor de IGF-I, que están siendo evaluadas en diversas fases. Recientemente se ha demostrado que dichas terapias combinadas con doxorubicina son más eficaces. Estos autores utilizan un compuesto formado por doxorubicina liposomal y anticuerpos contra una región específica del receptor de IGF-I(1H7): SSL-DXR-1H7. En cultivos de líneas celulares de tumores neuroendocrinos (*BON-cells*), utilizando citometría de flujo se objetiva una alta afinidad de SSL-DXR-1H7, en comparación con doxorubicina liposomal (BON, $44,2 \pm 1,6\%$ frente a $0,5 \pm 0,3\%$ frente a $0,8 \pm 0,3\%$; $p < 0,0001$). *In vivo*, experimentos en ratones trasplantados con tumores de líneas celulares BON confirman mayor acumulación de doxorubicina en los tumores después del tratamiento con SSL-DXR-1H7 ($157 \pm 6\%$), en comparación con DXR liposomal conjugada con anticuerpos IgG inespecíficos ($100 \pm 18\%$; $p < 0,05$).
3. El subtipo 3 de los receptores de somatostatina media la regulación de las señales intracelulares y la apoptosis (War et al). El subtipo 3 de los receptores de somatostatina es el único de los 5 subtipos que se ha relacionado con la apoptosis, pero no se conoce el segmento del receptor que ésta promueve. Los autores estudian el papel de las delecciones del segmento C-tail (*C-terminal intranuclear*) en la expresión de los receptores en la superficie celular, el acoplamiento del receptor con la adenilciclase, la señalización intracelular, la proliferación celular y la apoptosis. Emplean el modelo de células HEK-293 transfectadas con "*wild type hSSTR3*" ("*wt-R3*") y con receptores truncados por mutaciones que afectan a la región C-terminal. En conclusión, la presencia de región C-terminal intracelular del receptor (C-tail) parece que es importante para la expresión del receptor en la superficie, el acoplamiento del receptor, la proliferación celular y la apoptosis.
4. SOM230 inhibe la proliferación celular y la secreción de colecistocinina en líneas celulares STC-1 (Palino et al). Pasireotida (SOM-230) ha demostrado suprimir la proliferación celular y la secreción hormonal en cultivos celulares secretores de ACTH y la proliferación celular en modelos de líneas celulares de tumores neuroendocrinos no secretores. Los investigadores estudian el efecto anti-secretor y antiproliferativo de la somatostatina, la octreótida y el SOM-230 en un modelo de líneas celulares de tumor neuroendocrino intestinal murino secretor de colecistocinina. Estudian la expresión de receptores de somatostatina mediante extracción de ARN (RC-PCR) e inmunohistoquímica, proliferación celular con los 3 tratamientos, concentraciones de colecistocinina por RIA y efectos en el ciclo celular y en la apoptosis por citometría de flujo.
5. Asociación de la expresión inmunohistoquímica del subtipo 2 de los receptores de somatostatina con los hallazgos de la gammagrafía con ^{111}In -DTPA octreótida y ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT en tumores neuroendocrinos (Mussing et al). La inmunopositividad tumoral para SST2 ayudaría a predecir la respuesta a tratamiento con análogos y en el seguimiento con técnicas basadas en esos mismos análogos en tumores neuroendocrinos. Encontraron una asociación significativa entre el aumento de captación de radiotrazadores (las 2 técnicas) y detección de inmunopositividad SST2 (no con SST3 y SST5) en el análisis cualitativo y cuantitativo. En los casos en que se carezca de técnicas de localización con análogos SST en el preoperatorio, la presencia de inmunopositividad para SST2 podría ayudar a estimar el valor de dichas técnicas en el seguimiento. Diversos estudios han demostrado la correlación entre la expresión de receptores SST2,3 y 5 y la positividad con el OctreoScan® en varios tumores neuroendocrinos, aunque con marcadas diferencias en la expresión individual de los receptores.
6. El polimorfismo FGFR4 GLY/ARG388 tiene un papel fundamental en la progresión de un modelo de carcinoma neuroendocrino (Serra et al). El FGFR (*fibroblast growth factor receptor*) es una familia de receptores transmembrana implicados en angiogénesis, mitogénesis y reparación tisular. El polimorfismo FGFR4 Gly/Arg388 confiere peor pronóstico en varios tipos de cáncer. Estos autores estudian los efectos de este polimorfismo en un modelo

in vivo en ratones de carcinoma neuroendocrino con la línea celular BON-1. La presencia de este polimorfismo en este modelo de carcinoma neuroendocrino pancreático tendría un papel clave en la progresión y el pronóstico.

7. Pósters con casos clínicos interesantes. Gladysz et al presentaron 2 casos de tumores neuroendocrinos metastásicos con cambio del perfil hormonal en su evolución. Se trata de una paciente con un gastrinoma metastásico y un varón con un carcinoma neuroendocrino pancreático no funcionante que, al cabo de los años, presentan hipoglucemias secundarias a secreción de insulina por las metástasis. Esto ilustra el cambio de perfil de secreción hormonal (*phenotypic switching*) que pueden presentar estos tumores. Butler et al presentaron un caso de acromegalia por secreción ectópica de GHRH por un carcinóide bronquial que apareció en un varón con diabetes mellitus tipo 1 de larga evolución. Comentan que hasta el 25% de los tumores carcinoides bronquiales, timo, y gastrointestinales presentan inmunohistoquímica positiva para GHRH, pero sin manifestaciones clínicas, que podría explicarse por la bioactividad GHRH circulante disminuida o por la alteración del procesamiento tisular GHRH. Lungu et al presentaron 4 casos de aparición clínica de insulinomas durante el embarazo. Aunque los casos son distintos, recomiendan no utilizar diazóxido en el tercer trimestre de embarazo por la posibilidad de apnea grado IV durante el parto. Se recomienda diferir la cirugía hasta después del parto.

Resumen de la discusión

Con respecto a los feocromocitomas, sigue vigente que el método bioquímico más específico y sensible es la determinación de metanefrinas en plasma o en orina. Un valor por encima de 4 veces el límite superior es prácticamente diagnóstico de feocromocitoma. El diagnóstico de imagen se basa en la TC o la RM. Se precisan además estudios funcionales para identificar las lesiones anatómicas como lesiones adrenales a extradrenales. La más clásica y usada sigue siendo la gammagrafía con ^{123}I -MIBG. Los resultados con el ^{18}F -DOPA-PET son superiores para localización de paragangliomas y metástasis de feocromocitomas.

Con respecto a las técnicas de localización del CMT, se ha demostrado que el DOPA-PET tiene una sensibilidad superior al ^{18}F FDG-PET y al OctreoScan, con una especificidad similar a las dos. La TC y la RM tienen una sensibilidad superior, pero la especificidad era mucho más baja que con las otras pruebas. De esto se concluye que el DOPA-PET es especialmente útil para detectar adenopatías cervicales. En la opinión de los ponentes, la combinación del DOPA-PET con la TC con contraste permite una correlación punto por punto de los restos tumorales con las estructuras corporales, que tiene un papel crucial en la localización precisa de las metástasis del CMT.

Para el cribado positivo del MEN 2, en los niños con la mutación 634 (la más común) está indicada la tiroidectomía antes de cumplir los 5 años; para los que tienen las mutaciones 883, 918 y 922 debe hacerse una tiroidectomía total al nacer. Para el cribado clínico y bioquímico, para el feocromocitoma mediremos las metanefrinas en orina y plasma cada 6 meses y haremos una RM cada 1-2 años.

Bibliografía

Foro de manejo de casos

Paraganglioma syndromes: what's new? K Pacak, MJ Brown.

Reunión con el experto

New options in investigation and management of carcinoid syndrome. W Willem de Herder.

New strategies for adrenal cancer. M Fassnacht.

Issues in the management of MEN2. A Grossman.

Subclinical hormone excess & the adrenal incidentaloma. F Mantero.

MEN1 syndrome & the best approach to PTH excess. B Lyman Clarke.

Sesiones orales

[OR15-5] Somatostatin receptor targeted photodynamic therapy: in vitro targeting of sst2 expressing tumor cells with photosensitizer-coupled somatostatin analogs. LJ Hofland, Y Ye, S Achillefu, K van der Wansem, PM van Koetsveld, AJ van der Lelij, et al.

Pósters

[P1-114] Association of somatostatin receptor 2 immunohistochemical expression with imaging findings in ^{111}In -DTPA octreotide scintigraphy and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT in neuroendocrine tumors. K Mussig, B Gallwitz, K Dudziak, B Ueberberg, MO Oksuz, M Wehrmann, et al.

[P1-119] Possible positive feedback observed both in vivo and in vitro in a case of ectopic ACTH syndrome. H Koso, K Morita, M Konishi, K Hamano, H Asano, Y Ozeki, et al.

[P1-120] Small-cell carcinoma of the endometrium presenting as Cushing's syndrome. H Sato, H Kajiwarra, RY Osamura.

[P1-121] Cushing's syndrome from ectopic CRH and ACTH production by a pheochromocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type II B (MEN IIB). SA Al-Ansari, C Chik.

[P1-122] A tale of three clinically functioning adrenocortical carcinomas. JF Robles, EC Cunanan, AA Andag-Silva, LB Mercado-Asis.

[P1-123] Pregnancy and insulinoma: a complex management challenge. AO Lungu, M Khan, C Cochran, F Pucino, P Gorden.

[P1-124] Continuous glucagon infusion and hepatic arterial chemembolization used to manage severe refractory hypoglycemia in a patient with metastatic insulinoma. E Briggs, R Horenstein.

[P1-125] Metastatic pancreatic neuroendocrine tumors: phenotypic switching producing novel hormonal syndromes. M Gladysz, N Markelova, GG Fareau.

[P1-126] A long-term follow up of a rare case of somatostatin-producing metastatic neuroendocrine tumor. BR Shastri, DE Scarborough.

[P1-127] Pure postprandial hypoglycemia: is insulinoma still in the differential? MS Sivanandy, SR Gordon, EK Hoffer, RJ Barth, Jr., RJ Comi.

[P1-128] Non-islet cell tumour hypoglycaemia (NICTH) associated with gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. NL Reddy, TM Barber, R Maxwell, G Brierley, K Hyde, S Kayani, et al.

[P1-129] Postprandial hypoglycemia as the main clinical feature of an insulinoma. E Lee, V Savarese, S Jabbour.

[P1-130] An unusual case of insulin-secreting carcinoid tumor. LA Nababout, DE Lehane, DJ Hamilton.

[P1-131] Cardiac pheochromocytoma presenting during pregnancy. LA Fraser, B Kiai, J Shaban, A Islam, P Diamantouros, PM Jones, et al.

[P1-132] Octreotide: the solution to severe recalcitrant neuroglycopenia in association with glibenclamide overdose. HT Khor, R Dalan, AK Pandey, P Surampudi, J Waddadar.

- [P1-145] A rare case of a composite adrenal medullary neoplasm: a case report. J Waddadar, PN Surampudi, AK Pandey, C McCarty, A Bohlke, J Wani, et al.
- [P1-146] Pathologic malignant bilateral pheochromocytoma in von-Hippel-Lindau disease associated with Graves' disease.
- [P1-151] Ectopic acromegaly caused by a GHRH-secreting bronchial carcinoid tumor in a type 1 diabetic patient. PW Butler, CS Cochran, P Gorden.
- [P1-152] Metastatic atypical bronchial carcinoid presenting as ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome in a 26 y/o war veteran: lessons learned. GD Shull, H Hussain, WL Fowler, Jr.
- [P2-93] IGF1R Gene overexpression in sporadic adrenocortical tumors is not dependent on gene amplification. TC Ribeiro, MQ Almeida, AA Jorge, BMP Mariani, MC Fragoso, BB Mendonca, et al.
- [P2-94] Effect of universal somatostatin analog (SOM230) on primary adrenal cell cultures. B Mariniello, I Finco, B Rubin, A Patalano, S Ferrasin, M Iacobone, et al.
- [P2-95] Evidence in favor of a multi-step model of adrenocortical tumor development. M Herbet, J-JJ Feige, M Thomas.
- [P2-101] Impaired transforming growth factor-beta (TGF-beta) transcriptional activity and cell proliferation control of a menin in-frame deletion mutant associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). L Canaff, J-F Vanbellinghen, D Goltzman, GN Hendy.
- [P2-102] The novel somatostatin analogue som230 inhibits cell proliferation and cholecystokinin secretion in stc-1 neuroendocrine cells. P Dalino Ciaramella, M Ruscica, E Grossrubatscher, E Dozio, D Feltrin, A Orlando, et al.
- [P2-103] Effect of lanreotide, cabergoline and somatostatin-dopamine chimeric molecules on hormone secretion and cell proliferation in medullary thyroid cancer: an in vitro study. R Pivonello, C Pivonello, G Petrillo, MC De Martino, A Faggiano, M Culler, et al.
- [P2-104] FGFR4 Gly/Arg388 polymorphism plays a key role in the progression of a model of neuroendocrine carcinoma. S Serra, L Zheng, S Cheng, S Ezzat, SL Asa.
- [P2-105] Development of a novel anti-IGF1 receptor immunoliposomal cancer therapy with enhanced therapeutic efficiency. C Hantel, F Lewrick, S Schneider, O Zwermann, M Reincke, R Peschka-Suess, et al.
- [P2-107] Anaemic tendency in subjects with heterozygous germ-line VHL mutations. U Srirangalingam, M Patel, SL Chew.
- [P2-109] GLUT5: novel target in pancreatic cancer. H Liu, D Huang, H Hui, A Heaney.
- [P2-110] Quantitative analysis of transcripts and parafibromin expression resulted from aberrant splicing of HRPT2 in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. S-D Moon, J-H Kim, J-Y Shim, Y-B Ahn, B-Y Cha, J-H Han.
- [P2-660] Suspected MEN1 like syndrome in association with a carcinoid tumour. RP Narayanan, H White, H Wiesmann, G Poston, I MacFarlane, D Cuthbertson.
- [P2-681] Adrenal mass in a patient with combined 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase deficiency. DSA Vieira, ESL Oliveira, VS Lando, LAC Neves, LR Salgado, S Domenice, et al.