

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

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

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

► RESUMEN

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

► ABSTRACT

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

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

Correspondencia: Dra. Aura Erazo Valle

Teléfono: 01.55.55.00.34.59

Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx, auraer@prodigy.net.mx

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

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

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

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

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

▷ METODOLOGÍA DE LOS LINEAMIENTOS ORIGINALES Y DE SU ACTUALIZACIÓN

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

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

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

▷ ANTECEDENTES

Los NET y los NET-GEP son neoplasias raras de las que se tenía un conocimiento muy limitado hasta hace poco. Los NET-GEP requieren de un abordaje multidisciplinario (cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos, expertos en medicina nuclear, gastroenterólogos y patólogos). En esta actualización recordamos los aspectos fundamentales de dichos lineamientos¹ y analizamos datos más recientes de la literatura.

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

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

▷ ASPECTOS ETIOLÓGICOS

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

▷ EPIDEMIOLOGÍA

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

Tabla 1

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

Localización	% del total	Metástasis ganglionares	Metástasis hepáticas
Tráquea, bronquios y pulmón	15	15	5
Estómago	3	35	15
Duodeno ^a	3	60	30
Páncreas ^b	5	45	25
Yeyuno	2	60	30
Íleon	15	60	30
Apéndice ^c	35	5	2
Colon derecho y transversal	4	70	40
Colon izquierdo	3	40	20
Recto	10	15	5
Otros	5	50	30

Incluye aquellos con metástasis hepática; ^a gastrinoma; ^b tumores de los islotes pancreáticos; ^c carcinoma.

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

cuadruplica el riesgo en pacientes con familiares directos cursando con estas neoplasias.⁶

▷ DIAGNÓSTICO DE NET-GEP

ENDOSCOPIA

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

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

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

El USE puede utilizarse en un detallado de imagen anatómico para evaluar el páncreas y en el diagnóstico preoperatorio de insulinomas, los cuales requieren tratamiento quirúrgico en todos los casos. La sensibilidad en el diagnóstico de insulinomas es de 94%; la definición de la localización topográfica del tumor y su relación con estructuras vecinas (estereotopografía): relación con el conducto biliar, pancreático, papila mayor y pared duodenal es muy precisa¹² USE muestra un mejor grado de acuciosidad de diagnóstico y detecta con mucha precisión NET pancreáticos por medio de los patrones de eco: insulinomas de páncreas con diferentes ecotexturas (27.4% heteroecoica, 21% isoeoica, 50% hipoeoica).¹³

El diagnóstico preoperatorio de NET-GEP en páncreas es importante. USE y biopsia por aspiración con aguja fina guiada por USE (EUS-FNA siglas en inglés) han demostrado ser útiles para la detección y diagnóstico citológico de lesiones pancreáticas; en un estudio multicéntrico¹⁴ la sensibilidad y especificidad con aguja fina de masas pancreáticas en pacientes con sospecha de NET fue de 100%. La sensibilidad y especificidad de EUS-FNA en obtener un adecuado material para diagnóstico de patología de NET, fueron de 89% y 99.6%, respectivamente. En este estudio se concluye que la USE con aguja fina es un excelente método de diagnóstico en la evaluación de pacientes con NET del páncreas.¹⁴

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

IMAGENOLOGÍA

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

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

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

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

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

HISTOPATOLOGÍA

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

▷ GUIAS DE DIAGNÓSTICO 2010

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

de si los pacientes deben ser sometidos a cirugía o a tratamiento sistémico.^{4,5}

Grado 2B

- Es necesario realizar una historia clínica familiar detallada de los pacientes con NET-GEP para detectar neoplasias endocrinas múltiples.^{4,5}

Grado 2C.

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 2B

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

Grado 1A

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

Grado 1B

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 2C

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

Grado 2A

▷ ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

Tabla 2

Clasificación de NET-GEP según la OMS

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

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

Tabla 3.

Clasificación de NET-GEP según ENETS

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

^a HPF: campos de alto poder=2cm², evaluar por lo menos 40 campos en las áreas de mayor densidad mitótica.

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

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

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

Grado 1A

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

Grado 1B

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1B

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

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

Grado 2C

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

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

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

Grado 1A

IMAGENOLOGÍA

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

Grado 1A

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

Grado 2A

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

Grado 1C

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

Grado 1A

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

Grado 1A

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

Grado 1B

Tabla 4.

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

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

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

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

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

Tabla 5.

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

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

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

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

- Es más fácil diagnosticar tumores neuroendócrinos primarios de estómago, duodeno, colon y recto mediante endoscopia. La TC y RM evalúan la extensión de la enfermedad y la resecabilidad.^{8, 15}

Grado 1A

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

Grado 1C

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

Grado 1B

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

Grado 1C

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

Grado 3B

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

Grado 2A

GASTROENTEROLOGÍA

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

Grado 1A

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

Grado 1A

CARDIOLOGÍA

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

Grado 1A

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

Grado 2A

▷ GUÍAS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 2010

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

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

Grado 1A

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

Grado 2B

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

Grado 1A

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

Grado 1B

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

Tabla 6.

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

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

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

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

Grado 1B

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

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

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

Grado 1B.

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

Grado 1B.

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

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

Grado 1B

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

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

Grado 1B

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

Grado 1B

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

Grado 1B

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

Grado 2D

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

Grado 1B

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

Tabla 7.

Tratamiento quirúrgico

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

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

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

Grado 2C

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

Grado 1A

▷ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- El objetivo del tratamiento debe ser siempre paliativo.

Grado 2B

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

Grado 2C

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

Grado 2B

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

Grado 2B

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

Grado 2C

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

Grado 2B

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

Grado 1B

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

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

Grado 1B

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

Grado 2C

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

Grado 2C

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

Grado 2B

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

Grado 2B

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

Grado 1A

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

Tabla 8.

Recomendaciones para el seguimiento clínico, bioquímico e imagenológico de NET-GEP

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

⁽¹⁾ Clasificación basada en la utilidad clínica, de acuerdo a los lineamientos de la OMS y ENETS 2009. En todos los casos se recomienda que la evaluación se individualice en cada paciente⁽²⁾ La selección del estudio de imagen para el seguimiento, dependerá del análisis de cada caso, la disponibilidad de los estudios y los resultados obtenidos en los estudios iniciales.⁽³⁾ El tratamiento adecuado y seguimiento de estos tumores es aun controversial, se recomienda evaluar cada caso de manera particular⁽⁴⁾ El tiempo de seguimientos endoscópico se valorará dependiendo de la posibilidad de biopsia o resección por este medio,

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

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

Grado 1A

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

Grado 1B

REFERENCIAS

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

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