

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Neuroendocrine Gastroenteropancreatic tumors

Dr. Rafael Medrano Guzmán*

▷ RESUMEN

Se revisan de manera sucinta los aspectos más relevantes de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. La revisión aborda aspectos generales, como los síndromes relacionados, su heterogeneidad y problemas de manejo. En el aspecto epidemiológico, el análisis comprende desde los trabajos de Oberndorfer hasta la supervivencia. En el tema de biología molecular, se estudia la identificación de las células neuroendocrinas y enterocromafines en el tubo digestivo. En relación con la patología, se trata la necesidad de contar con una definición uniforme de hiperplasia y displasia para lesiones localizadas en intestino delgado o grueso. En la genética molecular, se revisan los genes productores de los tumores neuroendocrinos. Con respecto al cuadro clínico, se abordan los síndromes de los tumores funcionales y de los tumores tipos 1 y 2. En referencia a los marcadores bioquímicos y tisulares, se analizan los valores pronósticos que pueden predecir conductas biológicas. En el diagnóstico por imagen, se revisan los porcentajes de detección y los nuevos métodos de imagenología. En el tratamiento, se estudian la opción

▷ ABSTRACT

The most distinguishing aspects of the gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours are reviewed succinctly, including their related syndromes, heterogeneity, and treatment challenges. They are also analysed on the grounds of epidemiological characteristics from the Oberndorfer's work to survival. In terms of molecular biology, the neuroendocrine cells and the enterochromaffin ones at the gastrointestinal tract are identified. Likewise, in order to outline the pathology, it is necessary to coin a more uniform definition of hyperplasia and dysplasia for lesions at the small or large intestine. Molecular genetics examines the genes which lead to the development of NET tumours. To establish the clinical features, the syndromes of functional tumours as well as the tumours type 1 and 2 are studied. With respect to the tissue and biochemical markers, the prognostic values which may determine the biological behaviour are checked. About diagnosis by means of imaging, both detection percentages and new imaging methods are analysed. Relating to treatment, the surgical approach, endoscopy, and metastases treatment are pondered. With reference to the systemic management, the treatment with somatostatin analogues,

*Cirujano oncólogo adscrito al Servicio de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Médico adscrito al Departamento de Oncología del Hospital General Naval de Alta Especialidad, Secretaría de Marina Armada de México.
Correspondencia: Dr. Rafael Medrano.

Tel. 56-27-69-00 ext. 22680, cel. 04455-26-53-60-10.
Correo electrónico: rafael.medrano66@prodigy-net.mx

quirúrgica, la endoscopia y el manejo de las metástasis. En relación con el manejo sistémico, se discute el tratamiento con análogos de somatostatina, interferón y quimioterapia. Debe mejorarse la técnica diagnóstica y la difusión de su conocimiento a la comunidad médica; también deben crearse centros de referencia con la colaboración multidisciplinaria de expertos.

Palabras clave: NET-GEP, metástasis, tumores funcionales, genética molecular, marcadores.

interferon and chemotherapy are considered. The diagnostic technique and its diffusion within the medical community must be improved. Correspondingly, reference centres must be created with the assistance of multidisciplinary experts.

Key words: metastases, functional tumours, molecular genetics, biomarkers

▷ INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son neoplasias poco frecuentes con diferentes presentaciones clínicas que constituyen un reto diagnóstico. Estos tumores sintetizan y secretan un gran número de péptidos y neuroaminas vasoactivas, las cuales pueden ocasionar una amplia variedad de síndromes, inclusive el síndrome carcinoide clásico; sin embargo, muchos de los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta que el volumen tumoral aumenta y causa síntomas inherentes a compresión u oclusión, o aun síndromes peritoneales irritativos.

Los NET-GEP pueden tener diversas localizaciones dentro del tubo digestivo. Los pacientes pueden debutar con enfermedad metastásica, con un promedio de 20% a 40% al momento del diagnóstico. El sitio más frecuente de metástasis es el hígado. La probabilidad de presentar síndrome carcinoide con un tumor primario sin metástasis es de 10% a 20% y de 20% a 50% cuando hay enfermedad metastásica.¹

La evaluación y tratamiento de este tipo de neoplasias generalmente son individualizados y requieren un equipo multidisciplinario que incluye cirujano oncólogo, oncólogo médico, endocrinólogo, radioterapeuta, radiólogo intervencionista, gastroenterólogos, expertos en medicina nuclear, patólogos con experiencia en este tipo de tumores y endoscopistas.

Aunque la cirugía es la principal forma de control de los NET-GEP, la posibilidad de curación es baja, por

lo que se requiere un manejo multidisciplinario que permita evaluar la aplicación de quimioterapia, radioterapia, ablación por radiofrecuencia y resecciones endoscópicas.

Una estrategia sumamente relevante es el control de los síntomas por bioterapia, basada en análogos de somatostatina. En la actualidad se dispone de las nuevas terapias blanco y en fecha reciente se introdujo la terapéutica con agentes radioactivos unidos a los análogos de somatostatina, como lutecio 177.

Los pacientes pueden fallecer por complicaciones relacionadas con los síndromes funcionales y no necesariamente por las inherentes a la progresión tumoral.

Tanto la complejidad y heterogeneidad de los NET-GEP como su baja incidencia son las causas del desconocimiento de este tipo de tumor, el bajo interés en el mismo y la carencia sustancial de estudios prospectivos y aleatorizados que permitan un mayor avance en este campo de la oncología moderna.^{2,3}

Es necesario diseñar más estrategias que posibiliten un mejor entendimiento de la conducta biológica de esta enfermedad, con énfasis en la genética molecular, así como mejores modelos de experimentación. En la práctica clínica es imperativo disponer de un mayor número de marcadores tumorales que permitan mejorar el diagnóstico y detectar neoplasias con mayor precisión y en etapas más tempranas.

Puesto que las clasificaciones histopatológicas han sido ampliamente debatidas, resulta conveniente tanto su unificación como contar con un mejor sistema de graduación y mayor uniformidad a nivel mundial.^{4,5}

Los estudios multiinstitucionales son escasos en este campo y las comparaciones entre las distintas modalidades terapéuticas resultan difíciles. Es necesario, por lo tanto, establecer centros de concentración que permitan desarrollar la investigación de estas neoplasias, crear bases de datos y, sobre todo, evaluar constantemente de los mismos, dentro de un panorama mundial.

Desafortunadamente, en nuestro país carecemos de estadísticas confiables que nos permitan tener una mejor referencia de estas neoplasias. Asimismo, la apatía y desinformación acerca de lo que son los NET-GEP a menudo lleva a confundirlos con otro tipo de neoplasias que se consideran no susceptibles a tratamiento oncológico.⁶

▷ EPIDEMIOLOGÍA

Los NET-GEP se derivan del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal. Constituyen neoplasias hasta cierto punto raras, comparten características clínicas, tienen una conducta biológica inusual, a menudo se manifiesta en forma tardía y el retraso en el diagnóstico es significativo a causa de la confusión de síntomas.

El conocimiento de estos tumores inicia con los primeros estudios de Siegfried Oberndorfer en 1907, quien observó a pacientes con una gran cantidad de pequeños tumores intestinales con ciertas características y acuñó el término “tumores carcinoides”. Esta descripción ha llevado a grandes confusiones en el siglo XX.

Ahora la designación de carcinoide se aplica básicamente a tumores que se originan en el sistema broncopulmonar. Con la finalidad de evitar confusiones y estandarizar criterios, se acepta la denominación de “tumores neuroendocrinos” para los que se localizan en el tubo digestivo independientemente del órgano de origen.⁷

Los NET-GEP son menos frecuentes que los adenocarcinomas; su incidencia se aproxima a 2.5 a 5 casos por 100 000 y conforman 1% a 2% de todas las neoplasias malignas. Sin embargo, es claro que la incidencia y prevalencia han aumentado de forma sustancial en las últimas décadas, tal vez por una mayor referencia diagnóstica o por factores de riesgo asociados.

Los cambios en cuanto a localización también son evidentes; mientras que hace una década el principal sitio dentro del tubo digestivo era el apéndice, ahora los tumores neuroendocrinos de páncreas, estómago e intestino delgado han repuntado y cada vez son más frecuentes. La conducta biológica de estas neoplasias varía con amplitud de acuerdo con su localización.

La supervivencia global para todos los NET-GEP es de 67.2%, excepto para los neuroendocrinos del

páncreas, que oscila entre 97% en caso de insulinomas benignos y 30% en los demás tipos histológicos.⁸

▷ BIOLOGÍA CELULAR DE LOS NET-GEP

Las células neuroendocrinas se localizan a lo largo del tubo digestivo y constituyen el mayor grupo de células productoras de hormonas dentro del cuerpo humano. Se derivan de las células madre gastrointestinales que migraron de la cresta neural y tienen amplia capacidad multipotencial. El mecanismo de diferenciación de estas células es poco comprendido. Los factores de transcripción que recién se implicaron en la diferenciación de células neuroendocrinas incluyen Math 1, neurogenina 3 (Ngn 3) y beta 2/NeuroD.

Se identifican al menos 13 diferentes clases de células productoras de aminas y péptidos vasoactivos al interior del tracto gastrointestinal; incluyen serotonina (5HT) de las células enterocromafines, somatostatina de las células D, histamina (ECL) y gastrina de las células G.

Entre las aminas más frecuentemente secretadas, con independencia de la localización, están la cromogranina A y la sinaptofisina. Estas aminas son dos de los marcadores con aplicación clínica más utilizados.

En el estómago, las células enterocromafines interactúan de manera amplia con las células G del antro. Estas últimas secretan gastrina, la cual activa las células enterocromafines para producir histamina, sustancia que se dirige a las células parietales gástricas fúndicas y determina la producción de ácido. La pérdida de células parietales, secundaria a gastritis atrófica; incrementa la secreción de gastrina y la proliferación de células enterocromafines y; por último, da lugar a un tumor neuroendocrino gástrico.

En el intestino delgado se secretan más 5HT, guañilina y sustancia P SP en respuesta a estímulos neurógenos y luminales. Los efectos de 5HT se traducen en una rápida proliferación de células epiteliales y contracción del músculo liso. La inactivación de 5HT es crucial para limitar sus acciones.

A nivel de las células enterocromafines se realiza la conversión de serotonina en ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta amina también es uno de los marcadores más útiles para el diagnóstico y seguimiento de los NET-GEP, cualquiera que sea su localización.⁹

▷ MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TISULARES

El diagnóstico de los NET se apoya en la presentación clínica, la evaluación hormonal y la descripción patológica. Algunos marcadores bioquímicos detectables en líquidos

corporales pueden sugerir tumores específicos, mientras que otros son comunes para varios tipos de NET.^{10, 11}

Un marcador urinario importante para los NET del tracto gastrointestinal es el 5-HIAA, el cual puede medirse en la orina de 24 horas. En el caso de los insulinomas se requiere medir los niveles de insulina, péptido C y proinsulina. Casi todos los pacientes con gastrinomas tienen elevados los niveles de gastrina y la sensibilidad aumenta con la infusión de calcio.¹¹

La cromogranina A es uno de los marcadores más importantes porque está incrementada en muchos tipos de NET; los niveles de cromogranina A son altos en 60% a 80% de los NET-GEP. Aunque este marcador tiene particular utilidad en tumores no funcionales, la elevación de los niveles puede relacionarse con hiperplasia de células enterocromafines secundaria al uso de inhibidores de la bomba de protones y gastritis atrófica, así como con insuficiencia renal.^{10, 12, 13} Otros marcadores que suelen incrementarse incluyen enolasa neurona-específica y gonadotropina coriónica humana. El polipéptido pancreático, producido por los islotes del páncreas, está elevado en 40% a 80% de los tumores de páncreas. El marcador de proliferación celular Ki-67 es importante para determinar el grado del tumor y su pronóstico.

Si bien existen muchos marcadores bioquímicos y tisulares para los NET, la sensibilidad y especificidad para predecir su conducta biológica son bajas. Es necesario desarrollar mejores marcadores que determinen la biología tumoral y permitan diseñar mejores estrategias de detección y tratamiento.¹⁴

▷ PATOLOGÍA

Los tumores neuroendocrinos exigen un sistema de evaluación histopatológico estandarizado que posibilite establecer un diagnóstico preciso y confiable.

Un punto importante es la disponibilidad de marcadores específicos que contribuyan al diagnóstico y tengan un valor pronóstico, como la cromogranina A o el índice de proliferación celular (Ki-67).^{15, 16} En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicaciones posteriores se definieron claramente los fenotipos de los NET y su relación con las condiciones clínico-patológicas, lo que proporciona información histopatológica pronóstica relevante de estómago, duodeno, intestinos delgado y grueso, páncreas, apéndice y recto.^{17, 18}

Por desgracia no existe una definición uniforme de hiperplasia y displasia para las lesiones que se localiza en intestino delgado o grueso y no se han unificado los criterios de las distintas asociaciones dedicadas al estudio de

estas neoplasias. Si bien es cierto que la complejidad de estas neoplasias dificulta el empleo de los criterios propuestos por la OMS, es indispensable formar equipos de expertos que puedan reproducir estos parámetros.

Existe también la necesidad de desarrollar marcadores tumorales específicos para los distintos tipos histológicos, órganos y localizaciones que conduzcan a una mejor definición de este tipo de tumores. La aplicación de la genómica y la proteómica favorecerá una evaluación molecular más extensa y con criterios útiles en la práctica clínica.¹⁹

▷ DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

La evaluación de la localización y extensión de los NET-GEP es crucial para su tratamiento. Los métodos de estudio por imagen más frecuentes incluyen estudios radiológicos convencionales como ultrasonido (US) transabdominal, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), angiografía selectiva con y sin infusiones hormonales, gammagrafía, ultrasonido endoscópico (USE) y diversos métodos intraoperatorios.

Los métodos actuales de detección por imagen pueden ser tan variados como lo es la sensibilidad para el diagnóstico (50%-70% en forma global). Los gastrinomas y tumores de intestino delgado son particularmente difíciles de localizar. En general el porcentaje de detección por RMN o TAC es de 22% a 45% y por US transabdominal de 13% a 27%. La angiografía detecta 40% a 75% de las lesiones del páncreas. El US endoluminal tiene una sensibilidad de 45% a 60% para lesiones duodenales y de 90% a 100% para lesiones del páncreas. La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es el método más sensible para detectar metástasis hepáticas (81%-96%), seguida de RMN o TAC (55%-70%) y US (14%-63%).^{20, 21}

Los sistemas híbridos de detección tomografía por emisión de fotón único-tomografía computarizada (SPECT-CT) y tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT), de reciente introducción, incrementan la sensibilidad y especificidad del diagnóstico y localización de los NET-GEP.

Es importante enfatizar que el estudio de PET-CT debe ser marcado con galio y que en la actualidad es el más específico para diagnosticar los NET-GEP.^{22, 23}

En la evaluación integral de los pacientes con NET-GEP es importante la revisión endoscópica, la cual brinda la oportunidad de toma de biopsia directa. En casos de lesiones de intestino delgado, la videocápsula permite establecer el diagnóstico oportuno a este nivel.²⁴⁻²⁶

▷ GENÉTICA MOLECULAR DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los estudios de genética molecular han demostrado que en el desarrollo de los NET de intestino anterior, medio y posterior participan diferentes genes, cada uno de los cuales puede relacionarse con diferentes anomalías, que incluyen mutaciones puntuales, deleciones genéticas, metilación del ADN y pérdida o ganancia de cromosomas.²⁷⁻²⁹ Por ejemplo, los NET-GEP de intestino posterior expresan factor de crecimiento tumoral alfa (TGF- α) y receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los NET de intestino anterior a menudo tienen deleciones y mutaciones del gen *menin*, el cual codifica 610 aminoácidos. Menin es una proteína predominantemente nuclear que en células en división se encuentra sobre todo en el citoplasma interactuando con varias proteínas involucradas en la regulación transcripcional, la estabilidad del genoma y la división celular.³⁰ A pesar de la amplia información sobre *menin*, aún se desconocen los genes que participan en la tumorigénesis, la función de sus proteínas en la proliferación celular y las vías de apoptosis.³¹

▷ CUADRO CLÍNICO

Los NET-GEP se caracterizan por sintetizar, almacenar y secretar una variedad de péptidos y neuroaminas que pueden influir en el desarrollo de diversos síndromes clínicos.

Los tumores capaces de ocasionar estos síndromes se conocen como tumores funcionales. La probabilidad de tener un tumor funcional en las lesiones primarias oscila entre 10% y 20%, mientras que en la enfermedad metastásica, en especial en el hígado, alcanza 20% a 50%.^{10, 28} Por lo tanto, 80% de los tumores primarios no es funcional y su presentación clínica suele ser tardía; se manifiesta por síntomas resultantes de la compresión u oclusión intestinal, o inherentes a las metástasis hepáticas.^{10, 28}

Los NET-GEP, al ser relativamente raros, requieren una acuciosidad diagnóstica extrema que permita al médico sospecharlos. Si bien los tumores funcionales pueden presentarse con una gran variedad de síndromes clínicos, es posible que los síntomas individuales no sean evidentes al momento de la evaluación. El retraso en el diagnóstico es frecuente —de cinco a siete años en promedio—, lo que da como resultado morbilidad y mortalidad excesivas e incrementa la probabilidad de metástasis.

Aunque casi todos los NET-GEP son esporádicos, pueden ser múltiples y formar parte de un síndrome fa-

miliar como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo I, el síndrome de von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo I.

Los tumores neuroendocrinos se derivan de las células enterocromafines del sistema neuroendocrino difuso y por lo general son no funcionales.²⁸ El intestino delgado y el apéndice son las localizaciones más comunes.

En presencia de metástasis hepáticas, la 5HT, las tacininas y otras sustancias bioactivas pueden llegar a la circulación y causar un síndrome carcinoide caracterizado por hiperemia cutánea, diarrea y dolor abdominal.^{10, 28} La mayoría de neuroendocrinos gástricos son múltiples, pequeños y relacionados con hipergastrinemia secundaria a gastritis crónica atrófica (tipo 1) o síndrome de Zollinger-Ellison (tipo 2), que condicionan secreción descontrolada de gastrina y ocasionan hipersecreción ácida, ulceración duodenal, esofagitis y diarrea.

Los tumores de los tipos 1 y 2 suelen ser lesiones pequeñas, múltiples, de conducta biológica benigna o hasta de bajo grado de malignidad, con escasa probabilidad de producir metástasis (menos de 2%). En contraste, los tumores neuroendocrinos (tipo 3) son lesiones grandes, por lo regular únicas, no relacionadas con hipergastrinemia y con frecuencia originan metástasis.^{10, 28} La mayoría de los NET duodenales secreta gastrina, lo que condiciona el síndrome de Zollinger-Ellison característico de la NEM tipo I.¹⁰ Los tumores que se originan en el yeyuno distal y el íleon a menudo envían metástasis al hígado.

El tamaño del tumor en sí mismo no es un factor predictor de metástasis, por lo que es posible que los menores de 1 cm de diámetro tengan un alto potencial para producir metástasis. Una característica relevante de los NET es su capacidad de fibrosis mesentérica difusa y ocasionalmente isquemia mesentérica. La fibrosis puede afectar tanto el endocardio del ventrículo derecho como las válvulas tricúspide y pulmonar, y ocasionar disfunción cardíaca y, en 10% a 20% de los pacientes, síndrome carcinoide cardíaco.³²

El síndrome carcinoide típico se presenta en 18% de los casos en forma global y en 20% a 50% cuando hay metástasis hepática. Los neuroendocrinos del apéndice suelen ser pequeños y confinados a la pared de ese órgano; es frecuente su diagnóstico incidental durante una cirugía por apendicitis aguda u otra causa. Los NET de colon casi siempre son tumores de gran tamaño y muy agresivos; por lo general tienen metástasis hepáticas en el momento de su diagnóstico. Los NET de recto a menudo se diagnostican de manera incidental durante la colonoscopia; típicamente son pequeños, localizados, no funcionales y rara vez producen metástasis.^{10, 28}

Los NET del páncreas tienden a ser grandes, funcionales y alrededor de 50% tiene metástasis hepáticas cuando se diagnostica. Los tumores funcionales pueden secretar una gran variedad de aminas y péptidos, lo que ocasiona una sintomatología diversa. Los insulinomas son, por lo regular, tumores pequeños, benignos y funcionales; producen hipoglucemia e hiperinsulinemia.^{10, 33} Los gastrinomas pancreáticos son menos frecuentes que los duodenales, casi siempre malignos y 25% se relaciona con NEM tipo I.^{10, 33}

Los glucagonomas causan diabetes y un exantema característico (eritema migratorio necrolítico). Los vipomas se acompañan de diarreas intensas, son tumores de gran tamaño y con alta frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico.³³ Otros tipos de tumores más raros secretan una gran variedad de hormonas, como adrenocorticotropina, hormona del crecimiento y hormona paratiroidea. Pueden tener un curso incierto, con síntomas inusuales e intermitentes, y niveles plasmáticos fluctuantes que dificultan el diagnóstico.^{35, 37}

▷ TRATAMIENTO DE LOS NET-GEP

La terapéutica para este tipo de tumores se caracteriza por ser multidisciplinaria; es necesario individualizar los casos con el objetivo de ser más específicos en su manejo.

La cirugía es el tratamiento más efectivo para el control de la enfermedad y la única modalidad de curación en lesiones localizadas. En enfermedad locorregional avanzada o metastásica, está indicada la citorreducción como paliación y para obtener una mayor supervivencia.^{34, 35} La linfadenectomía de los primeros relevos es conveniente porque 20% a 50% de los pacientes puede tener metástasis linfáticas funcionales.

Es importante definir la conducta biológica del tumor antes de la cirugía; 90% de los insulinomas es benigno y una intervención quirúrgica limitada como la enucleación es suficiente para su manejo.

La resección en bloque está indicada cuando el compromiso es multiestructural, el tumor es potencialmente resecable y el paciente puede ser sometido a una intervención.^{36, 37}

Puesto que en 60% a 80% de los casos los gastrinomas se localizan en la región duodenal, la duodenectomía es una opción quirúrgica adecuada; la enucleación está indicada en lesiones menores de 1 cm. El tratamiento quirúrgico ofrece una supervivencia de 35% a cinco años y 45% a 65% de periodo libre de enfermedad.^{36, 37}

Los tumores neuroendocrinos gástricos pueden tratarse mediante endoscopia en la mayor parte de los casos

(tumores tipo 1); en lesiones tipo 3, es imperativa una resección más radical o en bloque.²⁴

Las lesiones de intestino delgado y colon a menudo se presentan con enfermedad localmente avanzada y metastásica, lo que limita las opciones quirúrgicas. Las lesiones resecables deben someterse a resección multiestructural.³⁷

Con respecto a la enfermedad metastásica, la diseminación al hígado se presenta en 50% a 75% de los NET de intestino delgado, 5% a 70% de los neuroendocrinos de intestino anterior y 14% de los de intestino posterior.^{4, 37} Treinta a 85% de las lesiones pancreáticas presenta metástasis hepáticas al momento de su diagnóstico;^{37, 38} 7% a 15% de estas lesiones es potencialmente resecable.^{39, 40} La resección segmentaria en todas sus modalidades y la radiofrecuencia son las opciones quirúrgicas más comunes. El trasplante hepático es excepcional y exige una selección muy precisa de los casos.⁴¹

Las metástasis hepáticas suelen ser hipervasculares y la embolización con o sin citotóxicos ha sido eficaz para generar necrosis tumoral y una buena paliación. Las contraindicaciones para este procedimiento incluyen trombosis de la vena porta, insuficiencia hepática y cirugía de Whipple previa.^{42, 43}

▷ MANEJO SISTÉMICO DE LOS NET

Los objetivos fundamentales son ofrecer una adecuada paliación, suprimir la proliferación celular del tumor y evitar la diseminación.

El tratamiento con análogos de somatostatina (bioterapia) se mantiene como la mejor opción para control de los síntomas, entre ellos el síndrome carcinoide en todas sus formas. Los fármacos más utilizados a la fecha son análogos de la somatostatina de depósito como octreotida (10, 20 y 30 mg) y lanreótida en gel (60, 90 y 120 mg); con ellos se obtiene un control global de los síntomas de 75% y una reducción de los marcadores tumorales. Estos fármacos son bien aceptados por el paciente; sin embargo, el efecto en la supresión tumoral es limitado (10%).⁴⁴⁻⁴⁷

Aunque el interferón logra el control de los síntomas en un alto porcentaje (80%), su aplicación es más limitada porque produce mayores efectos adversos.⁴⁸

La quimioterapia se considera la primera línea de tratamiento de NET-GEP mal diferenciados o con progresión rápida. Las combinaciones de etopósido más cisplatino y estreptozotocina con 5-fluorouracilo o doxorubicina son los esquemas que más se utilizan, con tasas variables de respuesta.

El problema de este tipo de terapias es la falta de estudios estandarizados, multiinstitucionales, prospectivos

y aleatorizados que reflejen la experiencia y los resultados más consistentes, por lo que este tipo de tratamiento debe individualizarse.^{49, 50}

Actualmente están en fase de evaluación terapéuticas dirigidas a los factores específicos de proliferación celular; entre estos agentes, everolimus es una de las terapias más activas en los NET.

El manejo con radionúclidos en combinación con análogos de somatostatina en NET-GEP con mayor porcentaje de receptores de somatostatina subtipo 2 es un tratamiento atractivo para el control de la enfermedad. La combinación con lutecio 177 es la que logra el mayor porcentaje de control de la enfermedad (25 a 30% de los casos); sin embargo, aún no se realizan estudios aleatorizados que brinden mayor información sobre este tratamiento.⁵¹

► CONCLUSIONES

Los NET-GEP son neoplasias malignas poco frecuentes. Aunque se detectaron hace un siglo, aún se considera neoplasias huérfanas. Por desgracia, la supervivencia no ha mejorado sustancialmente a la fecha. La falta de uniformidad en la clasificación histopatológica dificulta los estudios multiinstitucionales. La comparación de los tratamientos es difícil por no tener estudios aleatorizados y poblaciones más heterogéneas. No obstante, el problema principal es la falta de diagnóstico oportuno y la confusión diagnóstica de los casos. Muchos pacientes fallecen por las complicaciones del síndrome carcinoide mal tratado o no identificado más que por la propia actividad tumoral. Las estrategias actuales deben encaminarse a la mayor difusión del conocimiento de esta clase de tumores entre la comunidad médica en general a través de un programa de actualización continua en esta área de la medicina, así como la creación de centros de referencia especializados en el manejo multidisciplinario de los tumores neuroendocrinos.

REFERENCIAS

- Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
- Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünnndarms. *FrakZ Pathol* 1907;1:426-432.
- Modlin IM, Iye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139-161.
- Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *J Surg Res* 2004;120:139-161.
- Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998;76:637-647.
- Wang J, Cortina G, Wu SV. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006;355:270-280.
- Modlin IM, Kidd M, Pfragner R, Eick GN, Champaneria MC. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cell. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2340-2348.
- Yang HW, Kutok JL, Lee NH, Piao HY, et al. Targeted expression of human MYCN selectively causes pancreatic neuroendocrine tumors in transgenic zebrafish. *Cancer Res* 2004;64:7256-7262.
- Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, et al. Precursor Lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128(25):1187-1198.
- Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumours of the pancreas. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology 1997:27.
- Dellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 2004:26.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2000:28.
- Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. Berlin: Springer-Verlag, 2000:176.
- Leotela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, thakker RV. Genetics of neuroendocrine an carcinoid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:437-450.
- Modlin IM, Kidd M, Latic I, Zikusoka, MN, Shaphiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
- Tonnies H, Toliat MR, Ramel C, Pape UF, et al. Analysis of sporadic neuroendocrine tumors of the enteropancreatic system by comparative genomic hybridization. *Gut* 2001;148:536-541.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type I. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2006:3509-3521.
- Lollgen RM, Hessman O, Westin G, Akerstrom G. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 2001;92:812-815.
- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
- Moller JE, Pellikka PA, Chaff HV, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005;112:3320-3327.
- Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumors of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-781.
- Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M. Tumors markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33-38.
- Berna MJ, Hoffman KM, Long SH, Serano J, et al. Serum gastrin Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative test in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnosis criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:331-364.
- Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Eriksson B, Lundquist G, Skogseid B. Measurement of chromogranin A, chromogranin B, (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II), and pancreatic in plasma and urine from patients with carcinoid tumors and endocrine pancreatic tumors. *J Endocrinol* 1995;144:49-59.
- Saqui A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids. *Am J Clin Pathol* 2005;123:394-404.
- Gibril F, Jensen RT. Diagnosis uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Dig Liver Dis* 2004;36(suppl 1):S106-120.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastasis gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
- Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-1462.

30. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Schuhmacher J, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2006;33:460-466.
31. Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsourkas A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.
32. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:66-72.
33. Yamaguchi T, Manabe N, Tanaka S, Fukumoto A, et al. Multiple carcinoid tumors of the ileum preoperatively diagnosed by enteroscopy with the double balloon technique. *Gastrointest Endosc* 2005;62:315-318.
34. Norton JA. Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2006;10:327-331.
35. Norton JA. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:577-583.
36. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-773.
37. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:635-644.
38. Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombé IF, eds. *Recent advances in pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors*. Paris, France: John Libbey Eurotext Publishing Co., 1999:192-219.
39. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World J Surg* 2002;26:1267-1271.
40. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, et al. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* 2004;239:617-625 (discussion 626).
41. van Vilsteren FG, Basking-Bay ES, Nagorney DM, Sanderson SO, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transp* 2006;12:448-456.
42. Roche A, Girish BV, Baere T, Ducreux M, et al. Prognostic for chemembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2004;51:1751-1756.
43. Chung JW, Park JH, Choi BI, Han MC, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
44. Shojamanesh H, Gibril F, Loui A, Ojeburu JV, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive gastrinoma. *Cancer* 2002;94:331-343.
45. Aparicio T, Ducreux M, Baudine E, Sauburin JC, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer* 2001;37:1014-1019.
46. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Scuito R, et al. Long term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:461-466.
47. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, Mantovani W, et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Related Cancer* 2006;13:1213-1221.
48. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. *Br J Surg* 2003;90:687-693.
49. Kouvaraki MA, Ajani JA, Holf P, Evans DB, et al. Fluoracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
50. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluoracil compared with streptozocin with fluoracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E 1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
51. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111-129.