

## ORIGINAL

# Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: características clínicas, proceso diagnóstico y pronóstico en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)



María Paz de Miguel Novoa\*, Francisco Fernández Capel, Jesús Vicente Redondo Sedano, Margarita Sellers Carrera, Verónica Aranda Jiménez, Paloma Ortiz Pereira, Javier Sastre Valera, Luis Ortega Medina y José Ángel Díaz Pérez

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 23 de septiembre de 2013; aceptado el 29 de diciembre de 2013  
Disponible en Internet el 20 de febrero de 2014

### PALABRAS CLAVE

Gastrointestinal;  
Pancreático;  
Supervivencia;  
Tumor  
neuroendocrino;  
Tratamiento

### Resumen

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos (TNE) representan un grupo de neoplasias originadas por células de la cresta neural y del endodermo con gran heterogenicidad en cuanto a localización, comportamiento clínico, agresividad y pronóstico. El páncreas y el tubo digestivo constituyen las localizaciones más frecuentes.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión de casos diagnosticados de neoplasia neuroendocrina gastroenteropancreática (TNEGEP), tanto primaria como metastásica, en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (HUCSC) entre enero de 2007 y mayo de 2012. Se han comparado los datos obtenidos con los aportados por el Registro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (RGETNE).

**Resultados:** El estudio constó de 78 pacientes. El tipo de tumor más común fue el gastroentérico no funcionante. Un 50,6% de los pacientes presentó metástasis al diagnóstico, siendo lo más prevalente la afectación ganglionar. Los TNEGEP localizados en el recto se acompañaron de un mayor porcentaje de metástasis. La supervivencia global a los 24 meses fue del 74,8%, estando en relación con el sexo, la expresión del Ki-67 y la presencia de enfermedad a distancia.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pazdemiguel@telefonica.net](mailto:pazdemiguel@telefonica.net) (M.P. de Miguel Novoa).

**KEYWORDS**

Gastrointestinal;  
Pancreatic;  
Survival;  
Neuroendocrine  
tumors;  
Treatment

**Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Clinical characteristics, diagnosis and prognosis at Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid)****Abstract**

*Introduction:* Neuroendocrine tumors are a group of neoplasms arising from the neural crest and endoderm and very heterogeneous as regards localization, clinical behavior, aggressiveness, and prognosis. Pancreas and gastrointestinal tract are the most common sites where neuroendocrine tumors can be found.

*Material and methods:* A review was made of all cases of neuroendocrine tumors diagnosed at Hospital Universitario Clínico San Carlos (HUCSC) from January 2007 to May 2012. Data were compared to the results provided by the Registry of the Spanish Group on Neuroendocrine Tumors (RGETNE).

*Results:* The study cohort comprised 78 patients. Gastroenteric nonfunctional tumors were the most common neoplasms. Metastases were found at diagnosis in 50.6% of patients, with nodal involvement being most prevalent. Tumors located in the rectum were associated to the highest rate of metastasis. Overall 2-year survival rate was 74.8% and was related to sex, Ki-67 expression, and presence of metastasis.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células neuroendocrinas con un comportamiento variable. Su localización más frecuente es el tubo digestivo y el páncreas<sup>1</sup>.

Se trata de neoplasias poco frecuentes (2-5 casos por cada 100.000 habitantes/año). La incidencia es igual en ambos sexos. Pueden aparecer esporádicamente o como parte de un síndrome hereditario (síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-1), Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 o esclerosis tuberosa)<sup>1</sup>.

La última clasificación de la OMS (2010) establece 3 grados según el índice Ki-67: grado 1 (Ki-67  $\leq$  2%), grado 2 (Ki-67 3-20%) y grado 3 (Ki-67 > 20%)<sup>2</sup>. Las metástasis son más frecuentes en el grado 3, sobre todo en el hígado, el hueso y los ganglios linfáticos<sup>3</sup>.

La clínica está determinada por 3 factores: localización, existencia de metástasis y actividad secretora<sup>4</sup>. La aparición de sintomatología está condicionada por el tipo concreto de tumor, y en el caso de los síndromes carcinoides por la existencia de metástasis a nivel hepático<sup>5</sup>.

El tratamiento de los TNE depende del tipo de tumor y de las características del paciente. En la enfermedad localizada el tratamiento de elección es la cirugía, que constituye la única alternativa curativa. La resección completa de la lesión con márgenes negativos es un factor pronóstico de supervivencia determinante en estos tumores<sup>1</sup>.

En la enfermedad a distancia el tratamiento quirúrgico del tumor primario, en caso de ser reseccable, está indicado al mejorar la clínica obstructiva e hipersecretora<sup>6</sup>. La cirugía de las metástasis hepáticas puede ser curativa si son reseccables o de citorreducción como tratamiento adyuvante<sup>7</sup>.

Los tratamientos médicos incluyen los análogos de somatostatina (ASS), el interferón, la quimioterapia y los inhibidores tirosinasa (ITK) y de la vía *mammalian target of rapamycin* (mTOR)<sup>8</sup>.

La marcada diversidad de estos tumores justifica la necesidad de realizar estudios comparativos que permitan

homogeneizar su manejo diagnóstico y terapéutico. A pesar de que el tamaño muestral expuesto no es muy elevado, la presente revisión constituye un punto de partida clave para la descripción de una unidad específica de TNE, y facilita el desarrollo de posteriores estudios. Dicha unidad está formada por un equipo multidisciplinar que incluye endocrinólogos, oncólogos, cirujanos, radiólogos, médicos nucleares y anatomopatólogos que, además de tratar la población de referencia del centro, reciben pacientes de otras áreas de Madrid y del resto de Comunidades del territorio español.

**Objetivos**

El objetivo principal del estudio es realizar un análisis descriptivo de los casos de TNE gastroenteropancreáticos (TNEGEP) diagnosticados en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (HUCSC) desde enero de 2007 hasta mayo de 2012, atendiendo a los datos epidemiológicos, forma de presentación, proceso diagnóstico, tratamiento y resultados; como objetivo secundario en la discusión se tratará de valorar si los datos obtenidos son superponibles con los datos del Registro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (RGETNE), tratando de identificar posibles marcadores pronósticos de supervivencia.

**Material y métodos****Selección de casos**

Para realizar la selección de pacientes se solicitó al Servicio de Anatomía Patológica del HUCSC una relación de todas las biopsias con diagnóstico de neoplasia de células neuroendocrinas de origen gastroenteropancreático, entre enero de 2007 y mayo de 2012, realizadas en el hospital. Se procedió a la revisión de las historias seleccionadas, previa petición de las mismas al Servicio de Archivo, Codificación y Documentación Clínica del HUCSC.

### Criterios de inclusión

Todos los pacientes diagnosticados de neoplasia neuroendocrina gastroenteropancreática, tanto primaria como metastásica.

### Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de neoplasia neuroendocrina de localización no gastroenteropancreática.
- Pacientes diagnosticados de hiperplasia de células neuroendocrinas.

Inicialmente fueron seleccionadas 109 biopsias que correspondían a 90 pacientes; de dicha muestra fueron excluidos 12 pacientes: 3 por tratarse de TNE de localización pulmonar, 3 por ser hiperplasias de células neuroendocrinas, 4 por ser lipomas y 2 por imposibilidad de acceder a la historia. Así, la muestra final de estudio se compuso de 78 pacientes.

### Variables del estudio

Las variables de estudio han sido descritas en relación con 4 grupos de tumores de estirpe neuroendocrina, especificados como tal en el estudio anatomopatológico, de acuerdo a su localización y forma de presentación clínica predominante:

- Incidental.
- Clínica digestiva: dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, sangrado digestivo (tanto hemorragia digestiva alta como baja).
- Síndrome constitucional: asociación de astenia, anorexia y pérdida de peso del 5% o superior en 6-12 meses. Se ha considerado como tal a la existencia de al menos uno de los síntomas.
- Clínica productora: hipoglucemia/hipocalemia: según analíticas realizadas en el periodo de estudio, y siempre previas al tratamiento: a) hipersecreción ácida: referida como epigastralgia en relación con la ingesta, o de intensidad atenuada por la toma de IBP; b) diarrea; c) eritema necrolítico migratorio; d) diabetes mellitus: considerada tanto si se pudo relacionar con la presencia del tumor, como si no; e) síndrome carcinoide: asociación de *flushing* y diarrea; y f) cardiopatía carcinoide: confirmada por ecocardiografía.

Las 4 categorías quedan definidas, por tanto, de la siguiente forma:

- Tumor neuroendocrino gastroentérico no funcionante (TNEGENF): localización gastrointestinal extrapancreática, sin sintomatología de tipo productor.
- Tumor neuroendocrino gastroentérico funcionante (TNEGEF): localización gastrointestinal extrapancreática, con sintomatología de tipo productor.
- Tumor neuroendocrino pancreático no funcionante (TNEPNF): localización pancreática, sin clínica productora.
- Tumor neuroendocrino pancreático funcionante (TNEPF): localización pancreática, con clínica productora.

Además, la supervivencia también ha sido estudiada en función del estadio de la enfermedad:

- Local: sin afectación metastásica.
- Regional: afectación ganglionar regional.
- A distancia: metástasis diseminadas.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar o en su mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables que no siguen una distribución normal.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Las variables independientes seleccionadas para el estudio del evento de mortalidad fueron tipo tumoral, grado de la OMS y estadio de la enfermedad, ya que son las más estudiadas en la literatura. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,05. El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

### Resultados

La muestra a estudio se compuso de 78 pacientes; 46 hombres (59%) y 32 mujeres (41%). La edad media al diagnóstico fue de 55,5 años (RIC: 15-86 años). Los antecedentes familiares de interés pudieron ser recogidos en 55 pacientes, de ellos, 7,3% presentaron antecedentes de MEN-1, 20% de cáncer colorrectal y 34,5% de tumores en otras localizaciones distintas al tracto gastrointestinal y no relacionados con el síndrome MEN-1. El antecedente personal más frecuente en la muestra fue la presencia de otro tipo de tumores (misma definición que en el caso de los antecedentes familiares) en un 20,8%, destacando, además, que 5 pacientes presentaron cáncer colorrectal y 4 MEN-1, este último con igual distribución en ambos sexos. Los datos de consumo de tabaco y alcohol pudieron ser registrados en 73 pacientes, de los cuales el 50,7% habían fumado en algún momento previo al diagnóstico y el 22,1% habían consumido alcohol. El principal servicio de procedencia fue el de digestivo (32,1%).

El tipo tumoral predominante fue el TNEGENF (55,8%), siendo el más frecuente en ambos sexos. El segundo grupo en frecuencia fueron los TNEPF (26%). La localización más frecuente fue el páncreas (35%), aunque en su conjunto, los tumores situados en el tracto gastrointestinal fueron más frecuentes que los pancreáticos (64,9%), predominando el recto (19,5%).

El estudio de expresión de Ki-67 se realizó en un 92,3% de los pacientes. El 46,5% de ellos fueron clasificados como grado 1 de la OMS, siendo además este grupo el que menos metástasis presentó, mientras que la enfermedad a distancia fue más frecuente en el grado 3. En un 13% de los pacientes se observó enfermedad regional y en un 37,7% a distancia, siendo la localización más frecuente de metástasis los ganglios linfáticos.

Un 48,7% de los pacientes comenzaron con clínica digestiva, mientras que un 38,5% permanecieron asintomáticos hasta el diagnóstico. La mediana de meses transcurridos desde el inicio de la sintomatología hasta la fecha de diagnóstico fue de 3 meses (RIC: 0-180 meses).

El dolor abdominal fue el síntoma más frecuente, apareciendo en 39 pacientes (50%). El síndrome constitucional se presentó en un 15,4% de los tumores. La hipoglucemia fue más frecuente en los TNEPF, apareciendo en un 42,9% de los mismos, mientras que la diabetes mellitus apareció en 6 de los TNEPNF (30%) y en 6 de los TNEGENF (14%), aunque, como ya se ha mencionado, no se ha especificado si se trataba de un hallazgo de presentación al diagnóstico o con mayor tiempo de evolución. Los síntomas derivados de la hipersecreción ácida y el sangrado digestivo se objetivaron, principalmente, en pacientes con TNEGENF. Solo uno de los TNEGEF (14,3%) no presentó síndrome carcinoide al diagnóstico, aunque los 7 (100%) presentaron diarrea, y 2 (28,6%) cardiopatía carcinoide. En ninguno de los pacientes se observó eritema necrolítico (tabla 1).

La tomografía axial computarizada (TC), la ecografía abdominal y la colonoscopia fueron las pruebas que se realizaron con mayor frecuencia, localizando las lesiones en un 66,7, 33,3 y 56,4%, respectivamente. La ecoendoscopia muestra la mayor tasa de localización, objetivando la lesión en el 87,5% de los TNE pancreáticos y en el 80% de los TNEGENF. La gastroscopia y la videocápsula endoscópica detectaron principalmente los tumores gastroentéricos. La tomografía de emisión de positrones (PET) y la escintigrafía de receptores de somatostatina (ERS) se realizaron fundamentalmente en pacientes con TNEPNF (tabla 2).

En cuanto a los test bioquímicos los niveles de cromogranina A (CgA) en suero se estudiaron en 43 pacientes, hallándose aumentados en el 51,2% de los casos. El ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) se solicitó en un bajo porcentaje de casos, los cuales correspondían en su mayoría a tumores gastroentéricos. Es de destacar que en los TNEGEF la CgA y el 5-HIAA se hallaron elevados en el 100% de los casos en los que fueron estudiados. La enolasa neuroespecífica (ENE) se realizó a 20 pacientes, superando los niveles de referencia en un 20% de ellos. La gastrina se solicitó a 18 pacientes, encontrándose elevada en el único gastrinoma estudiado y, también, en algunos otros tipos de tumores distintos a este (tabla 2).

En lo referente al estudio inmunohistoquímico la CgA fue positiva en el 100% de los TNE funcionantes y en el 93,6% de los no funcionantes. La ENE se determinó en un 3,8% de las muestras, siendo positiva en todas ellas. La sinaptofisina fue negativa solo en uno de los 66 casos estudiados. Los marcadores específicos (somatostatina, insulina, gastrina y glucagón) se expresaban en sus correspondientes TNEPF (tabla 2).

La resección del tumor primario se llevó a cabo en 66 pacientes (84,6%). Se intervinieron un 97,3% de los pacientes con enfermedad local, siendo la técnica más empleada la laparoscopia. En el caso de existir metástasis a distancia se operaron un 65,5%, fundamentalmente por cirugía abierta. La cirugía robótica se realizó en 2 pacientes (tabla 3). Se sometieron a tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica 13 pacientes de la muestra, de los cuales 12 presentaban metástasis a distancia y uno ganglionares.

Tabla 1 Características según el tipo tumoral

Tipo de tumor	Forma de presentación (n = 77)			Metástasis (n = 76)			Clasificación según Ki-67 (n = 71)		
	Incidental	Clínica digestiva	Clínica productora	No	Linfática	A distancia	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Gastroentérico no funcionante	15 (34,9%)	26 (60,5%)	0	22 (52,4%)	4 (9,5%)	16 (38,1%)	18 (47,4%)	7 (18,4%)	13 (34,2%)
Gastroentérico funcionante	1 (14,3%)	2 (28,6%)	0	1 (14,3%)	0	6 (85,7%)	3 (42,8%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)
Pancreático funcionante	3 (42,9%)	1 (14,3%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	3 (50%)	3 (50%)	0
Pancreático no funcionante	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	11 (55%)	3 (15%)	6 (30%)	9 (45%)	9 (45%)	2 (20%)

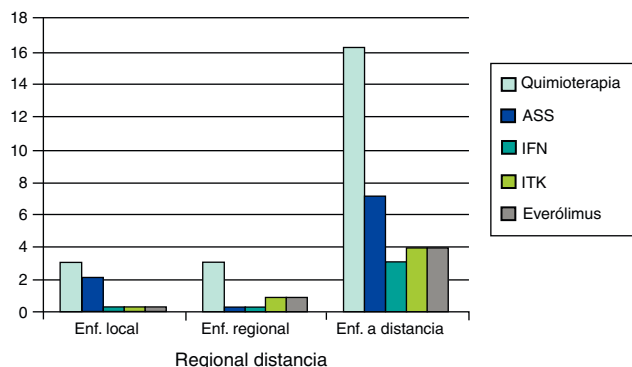
**Tabla 2** Procedimientos diagnósticos

	Totales n = 78			Según tipo de tumor n = 77							
	R		P	TNEGENF		TNEGEF		TNEPF		TNEPNF	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Pruebas bioquímicas</i>											
Cromogranina A	43	22	51,2	18	44,4	5	100	4	50	16	43,8
5-HIAA	7	4	57,1	4	25	2	100	0	0	1	100
Enolasa neuroespecífica	20	4	20	7	14,3	4	50	2	0	7	14,3
Gastrina	18	7	38,9	7	57,1	1	0	2	100	8	12,5
Insulina/glucemia	12	3	25	3	33,3	1	0	2	50	6	16,7
Glucagón	18	2	11,1	3	33,3	2	0	3	0	10	10
CEA	35	6	17,1	20	20	3	66,7	3	0	9	0
Ca 19.9	29	6	20,7	18	16,7	2	50	2	0	7	28,6
<i>Inmuno-histoquímica</i>											
Cromogranina A	60	55	93,3	33	93,9	5	100	6	100	15	93,3
Enolasa neuroespecífica	3	3	100	2	100	0	0	0	0	1	100
Sinaptofisina	66	65	98,5	36	100	6	100	6	100	17	94,1
Somatostatina	14	8	57,1	0	0	0	0	5	40	9	66,7
Gastrina	7	2	28,6	1	100	0	0	3	33,3	3	0
Insulina	16	5	31,3	0	0	0	0	5	40	10	30
Glucagón	9	5	55,6	0	0	0	0	3	66,6	6	50
<i>Pruebas de imagen</i>											
TC	63	42	66,7	30	60	6	83,3	7	42,9	19	84,2
RM	17	11	64,7	6	50	1	100	3	33,3	7	85,7
Gastroscopia	26	12	46,2	16	68,8	7	0	7	0	4	25
Colonoscopia	39	22	56,4	26	76,9	7	28,6	2	0	3	0
ERS	25	11	44	7	57,1	3	66,7	2	0	13	38,5
Ecografía abdominal	45	15	33,3	24	16,7	5	40	5	60	10	60
Ecoendoscopia	27	22	81,5	10	80	0	0	5	80	11	90,9
Videocápsula endoscópica	2	2	100	1	100	1	100	0	0	0	0
PET	13	7	53,8	4	50	1	100	2	50	5	60
CPRE	2	1	50	1	100	0	0	0	0	1	0

P: casos positivos o elevados; R: casos realizados; TNEGEF: tumores gastroentéricos funcionantes; TNEGENF: tumores gastroentéricos no funcionantes; TNEPF: tumores pancreáticos funcionantes; TNEPNF: tumores pancreáticos no funcionantes.

**Tabla 3** Tratamiento quirúrgico

	Estadio de la enfermedad			Total n = 77
	Local	Linfática	A distancia	
<i>Tumor primario</i>				
No cirugía	1 (2,6%)	1 (10%)	10 (34,5%)	12 (15,6%)
Cirugía abierta	9 (23,7%)	3 (30%)	11 (37,9%)	23 (29,9%)
Laparoscopia	17 (44,7%)	5 (50%)	5 (17,2%)	27 (35,1%)
Robot	0	1 (10%)	1 (3,4%)	2 (2,6%)
Endoscopia	11 (28,9%)	0	2 (6,9%)	13 (16,9%)
Recuento de cirugías realizadas	37 (97,4%)	9 (90%)	19 (65,5%)	65 (84,4%)
Recuento total	38 (100%)	10 (100%)	29 (100%)	77 (100%)
<i>Metástasis</i>				
Cirugía de metástasis	0	1 (10%)	12 (41,4%)	
No cirugía de metástasis	38 (100%)	9 (90%)	17 (58,6%)	
Total	38 (100%)	10 (100%)	29 (100%)	



**Figura 1** Tratamiento médico (n = 77). ASS: análogos de somatostatina; IFN: interferón; ITK: inhibidores de la tirosin cinasa.

Los procedimientos de quimioembolización o ablación por radiofrecuencia no se llevaron a cabo en ningún caso (tabla 3).

En relación con el tratamiento médico las terapias sistémicas más prescritas fueron la quimioterapia (QT) (29,5%) y los ASS (12,8%), seguidos de everolimus (6,4%), ITK (6,4%) e interferón (3,8%). El porcentaje fue sustancialmente mayor ante la enfermedad a distancia (58,6% QT, 24,1% ASS, 13,8% everolimus e ITK y 10,3% interferón) (fig. 1).

En la muestra a estudio 7 pacientes (9%) recibieron tratamiento con radioterapia. El 57,1% (4 pacientes) presentaban metástasis a distancia y el 28,6% (2 pacientes) no presentaban metástasis.

A fecha de marzo de 2013 56 pacientes (71,8%) permanecen vivos. Se objetivó respuesta completa al tratamiento en 39 (50%) pacientes, parcial en 2 pacientes (2,6%), estabilización en 4 pacientes (5,1%) y progresión en 26 pacientes (33,3%). Ha habido 18 pérdidas por exitus (23,1%). No se ha podido determinar el seguimiento en 4 de los casos.

La mediana de seguimiento fue de 26,7 meses (RIC: 13-54,4 meses). La supervivencia global de la serie fue del 83,2% a los 12 meses, 100% en TNEPF, 94,7% en TNEPNF, 76,6% en TNEGENF y 57,1% en TNEGEF. A los 24 meses la supervivencia global fue del 76,8%, 100% en los pacientes con TNEPF y 82,3% en los TNEPNF frente al 73,8% de los TNEGENF y el 57,1% de los TNEGEF (fig. 2 A). El análisis de estos datos no arrojó significación estadística (p = 0,34). Los pacientes con enfermedad localizada presentaron mayor supervivencia (96,3% a los 12 y 24 meses) que aquellos con extensión linfática locorregional (90% a los 12 y 24 meses) y a distancia (57,8% a los 12 meses y 46,2% a los 24 meses) (fig. 2 B). A su vez, tumores de grado 3 de la OMS presentaron peor pronóstico que los de grado 2 y grado 1, con supervivencia a los 12 meses del 50% en grado 3, 94% en grado 2 y 97% en grado 1 y a los 24 meses de 37,5% frente a 88,1 y 97%, respectivamente (p < 0,05) (fig. 2 C). La supervivencia en los primeros 15 meses de seguimiento fue superior en el grado 2 debido al exitus de un paciente con TNE grado 1.

## Discusión

El HUCSC constituye un centro de referencia en el estudio de los TNEGEP. Conocer su incidencia, la aproximación diagnóstico-terapéutica que se realiza en el centro y la evolución que presentan los pacientes es de suma importancia

a la hora de determinar cuál es el manejo más adecuado en este tipo de casos y argumenta la relevancia del presente estudio. Los resultados son comparados con los expuestos por el RGETNE<sup>9</sup>, publicados en 2010, lo que permite establecer las principales diferencias y similitudes en un contexto epidemiológico de iguales características.

Es importante señalar, por la necesidad que existe de descartar neoplasias asociadas, que el síndrome MEN-1 presenta una incidencia similar al RGETNE<sup>9</sup>. El cáncer colorrectal constituye el antecedente personal más prevalente en la muestra, siendo más frecuente en hombres, de acuerdo con sus características epidemiológicas.

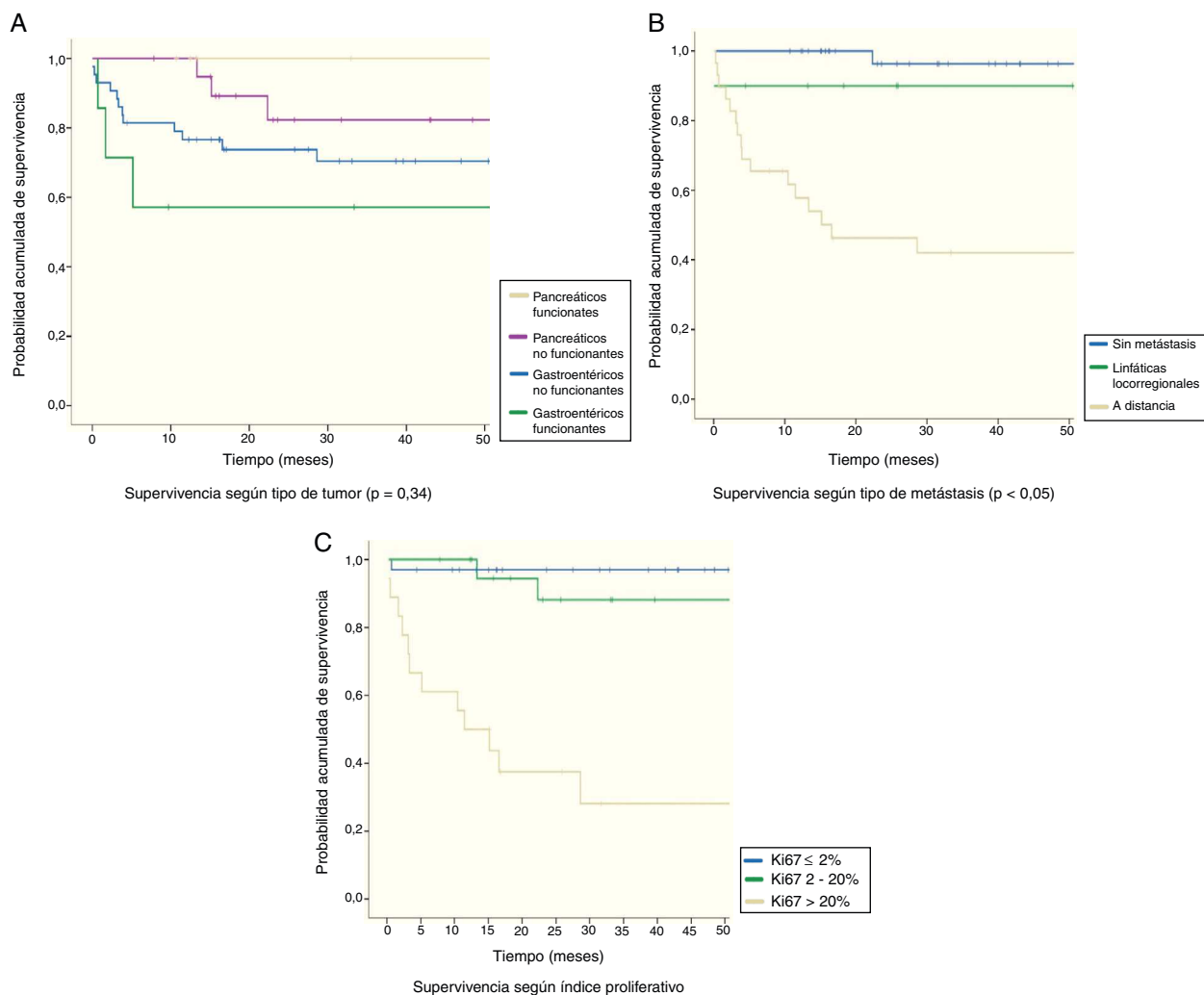
Coincidiendo con las principales series publicadas los tumores situados en el tracto gastrointestinal en conjunto son más frecuentes que los pancreáticos; la diferencia con estas radica en que la localización más frecuente es el recto, en vez del yeyuno-íleon. Las metástasis de tumor primario desconocido, frecuentes en este tipo de neoplasias, suponen tan solo un 1,3 frente al 9,1% presentado por el RGETNE<sup>9</sup>. Dentro de los TNEPF el insulinoma constituye la variante más frecuente seguido del glucagonoma, lo que difiere de los estudios más importantes presentados hasta el momento, en los que el gastrinoma se presenta como el segundo en frecuencia. Estas discrepancias probablemente se relacionen con el tamaño muestral relativamente pequeño de la serie expuesta.

La variabilidad en la expresión clínica de estos tumores ha podido ser constatada en este estudio, siendo más frecuente la presentación con síntomas digestivos inespecíficos, por lo que es de destacar la relevancia que tiene realizar un adecuado procedimiento diagnóstico que permita una detección precoz. A pesar de su baja incidencia, el alto porcentaje de diagnóstico incidental condiciona su inclusión en el diagnóstico etiológico de enfermedades frecuentes del tracto gastrointestinal como gastropatía, apendicitis o pólipos de colon, dada su diferente orientación terapéutica y pronóstica.

Aunque tradicionalmente los TNEGEP habían sido considerados neoplasias relativamente benignas, los últimos estudios demuestran que poseen un espectro de malignidad amplio, en el que la diseminación metastásica de la enfermedad no es infrecuente. El alto porcentaje de casos con enfermedad a distancia pone de manifiesto, de nuevo, la importancia de un diagnóstico precoz, que puede verse dificultado por su lento crecimiento.

Se observa una gran discordancia sobre la localización de las metástasis respecto al RGETNE<sup>9</sup>, siendo más frecuente la afectación linfática en lugar de la hepática, lo que contribuye a explicar la baja frecuencia de síntomas productores en el caso de los tumores carcinoides. Además, existen diferencias en relación con la presencia de metástasis según la localización del tumor primario, destacando los situados en el colon frente a los de yeyuno-íleon. Es reseñable la mayor frecuencia de metástasis en múltiples localizaciones frente a la presentación única.

La realización de las pruebas de imagen se ve condicionada por la variedad tumoral y sus diferentes localizaciones. Por esta razón, siendo en la muestra los tumores más frecuentes los TNEGENF, la ecografía abdominal, la colonoscopia y la gastroscopia se realizaron en un alto porcentaje de pacientes. Sin embargo, la prueba más solicitada es la TC, ya que además de su capacidad de localización del



**Figura 2** Curvas de supervivencia. A. Supervivencia según tipo de tumor ( $p = 0,34$ ). B. Supervivencia según tipo de metástasis ( $p < 0,05$ ). C. Supervivencia según índice proliferativo.

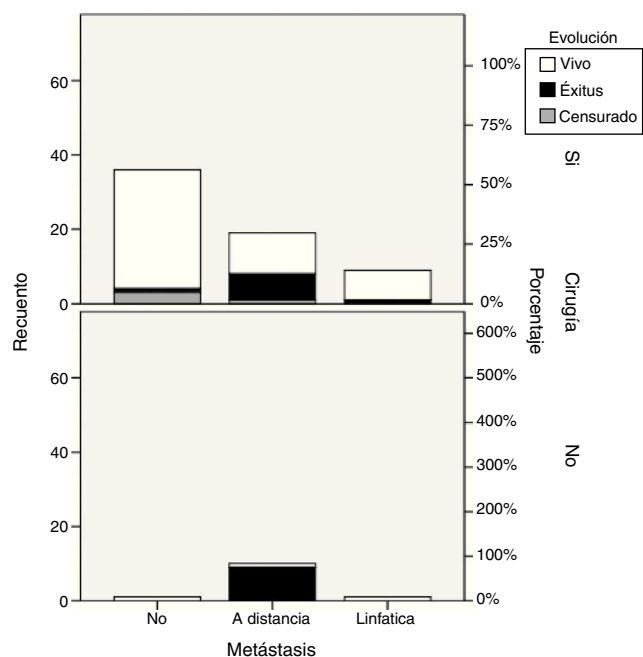
tumor primario, permite realizar un estudio de extensión. En los estudios revisados se citaba que la ERS asociada a la TC detectaba prácticamente el 100% de los tumores, sin embargo en la muestra, como técnica diagnóstica, apenas se ha realizado en un 32% de los pacientes, siendo utilizada con mayor frecuencia para el seguimiento y detección de metástasis. La ecografía abdominal, como ya se ha citado, se solicitó en un gran número de pacientes dada su accesibilidad y bajo coste, localizando el tumor primario en un pequeño porcentaje de casos; no obstante, puede tener mayor utilidad en la detección de metástasis hepáticas.

Los test bioquímicos, al igual que en el RGETNE<sup>9</sup>, se solicitan con una frecuencia menor a la esperada dada su relevancia para el proceso diagnóstico de TNE, lo que podría explicarse por el alto porcentaje de diagnóstico incidental. La CgA en suero fue determinada en una proporción mayor de pacientes, ya que se trata de un marcador general, mientras que el 5-HIAA en orina se ha realizado en un número reducido de casos, consecuente con el bajo porcentaje de tumores carcinoides.

Se observa un incremento importante en la realización de técnicas inmunohistoquímicas en comparación con el

RGETNE<sup>9</sup>, entre las que destacan la CgA (76,9%), la sinaptosina (84,6%) y el Ki-67 (91%) frente al 66, 50 y 36%, respectivamente. Se debe destacar la importancia de la realización del Ki-67, ya que es fundamental para establecer el grado tumoral y decidir el pronóstico y el planteamiento terapéutico. Algunos de estos marcadores como la CgA, la sinaptosina y la ENE han sido positivos en prácticamente la totalidad de las muestras en las que han sido determinadas, lo que señala el estudio inmunohistoquímico como diagnóstico de confirmación, a diferencia de los test bioquímicos, que solo se encuentran elevados en la mitad de los casos realizados y, por lo tanto, no permiten descartar la enfermedad en caso de encontrarse dentro de los niveles de referencia.

Los resultados obtenidos reflejan que en el HUCSC, ante la enfermedad local y regional se lleva a cabo cirugía del tumor primario. Sin embargo, ante la presencia de metástasis a distancia se suele realizar cirugía de tumor primario y de las metástasis, pautando además quimioterapia y, en ocasiones, ASS y nuevas terapias. En esta serie llama la atención que un 65,5% de los pacientes con enfermedad metastásica fueron sometidos a cirugía del tumor primario, frente a un 44,7% del RGETNE<sup>9</sup>. Hay mucha discusión en la literatura



**Figura 3** Influencia de la cirugía del tumor primario sobre la evolución en función de la presencia de metástasis.

sobre la utilidad de reseccionar el tumor primario cuando existe enfermedad metastásica. En general, hay más acuerdo en realizar citorreducción en los funcionantes con el fin de aliviar la sintomatología del paciente y más dudas sobre su utilidad en la supervivencia. Los datos recogidos parecen reflejar que los pacientes sometidos a cirugía del tumor primario en la enfermedad diseminada viven más tiempo. Al ser un estudio retrospectivo y con pocos pacientes de estas características no se puede afirmar nada más (fig. 3).

Coincidiendo con la literatura, los ASS se han administrado para el control de los síntomas derivados de la producción hormonal y en la enfermedad metastásica progresiva, siendo más empleados en esta muestra en caso de enfermedad a distancia. Las nuevas terapias han sido retiradas en su mayor parte por progresión de la enfermedad, lo cual puede estar relacionado con su administración en fases avanzadas. Por ello, sería de gran interés desarrollar futuros estudios dedicados a conocer la utilidad de estas medidas terapéuticas en estadios más precoces de la enfermedad.

El pronóstico, en general, ha sido favorable, con una supervivencia global a los 2 años del 76,8%, aunque el periodo de seguimiento no ha sido suficientemente largo como para descartar eventos tardíos, ya que se trata de tumores de lento crecimiento. Se ha observado una mayor supervivencia en mujeres, enfermedad localizada y grado 1 de la OMS, ya que el paciente con TNE grado 1 que falleció en

los primeros 5 meses fue debido a complicaciones infecciosas derivadas de la cirugía. Se puede concluir por todo ello que, a pesar del pequeño tamaño muestral, estos resultados son comparables a los de otras series más amplias publicadas con anterioridad.

La relativa baja prevalencia de los TNE, junto a la diversidad en sus características de distribución y presentación, hace necesaria la realización de estudios de colaboración entre centros que permitan homogeneizar el manejo diagnóstico-terapéutico facilitando el desarrollo de protocolos que contribuyan a mejorar la supervivencia. En relación con este objetivo, la existencia de unidades especializadas en TNE, como la existente en el HUCSC, facilita la recogida de datos y permite llevar a cabo una evaluación objetiva de la actividad asistencial.

### Conflicto de intereses

La Dra. de Miguel y los Dres. Díaz, Satre y Ortega han colaborado en diversas ocasiones en cursos formativos y trabajos científicos con los laboratorios Pfizer, Novartis e Ipsen.

### Bibliografía

1. Caplin M, Yao JC, editores. *Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumours*. Bristol: Bioscientifica; 2011.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumors of the digestive system*. Lyon: Internacional Agency For Research on Cancer; 2010.
3. Goldfinger SE, Strosberg JR. Classification, epidemiology, clinical presentation, and staging of pancreatic neuroendocrine tumors (islet-cell tumors) [acceso 24 Jul 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
4. Capdevilla J, Díaz JA, Dorta FJ, Escudero MP, López G, Navarro LM, et al. *Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos*. Barcelona: Edikamed; 2010.
5. Goldfinger SE, Strosberg JR. Clinical characteristics of carcinoid tumors [acceso 24 Jul 2012]. Disponible en <http://www.uptodate.com>
6. Öberg K. Diagnosis work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics*. 2012;67 Suppl 1:109–12.
7. Medrano-Guzmán R, López-García SC, Torres-Vargas S, González-Rodríguez D, Alvarado-Cabrero I. Resectability of primary gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor as a prognostic factor for survival. *Cir Cir*. 2011;79:498–504.
8. Öberg K. *Advances in neuroendocrine tumor management*. Londres: Future Medicine Ltd; 2011.
9. García-Carbonero R, Capdevilla J, Crespo-Herrero G, Díaz Pérez JA, Martínez del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21:1794–803.