

## Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Autor principal: Rafael Medrano-Guzmán.

Coordinadores: Grupo de Trabajo en Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (GT GEP NETs): Rafael Medrano-Guzmán y Francisco Javier Ochoa-Carrillo.

Participantes: Grupo de Trabajo en Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (GT GEP NETs): Isabel Alvarado-Cabrero,<sup>1</sup> Rafael Barreto-Zúñiga,<sup>2</sup> Rocío Citlali Brom-Valladares,<sup>3</sup> Adrián Cravioto-Villanueva,<sup>4</sup> Juan José Chávez-Rodríguez,<sup>5</sup> Aura Erazo-Valle,<sup>6</sup> Pedro M Escudero-de los Ríos,<sup>7</sup> Enrique Estrada-Lobato,<sup>8</sup> Juan Pablo Flores-G,<sup>9</sup> Sergio César López-García,<sup>10</sup> Ignacio Mariscal-Ramírez,<sup>11</sup> Rafael Medrano-Guzmán,<sup>12</sup> Iveth C Miranda-Maldonado,<sup>13</sup> Francisco Javier Ochoa-Carrillo,<sup>14</sup> Luis Fernando Oñate-Ocaña,<sup>15</sup> Rafael Orozco-Rubio,<sup>16</sup> Alfonso G Pérez-Morales,<sup>17</sup> Oscar Quiroz-Castro,<sup>18</sup> Claudia Ramírez-Rentería,<sup>19</sup> Enrique Javier Rivera-Castillo,<sup>20</sup> Julia Angelina Sáenz-Frías,<sup>21</sup> Sergio Torres-Vargas,<sup>22</sup> Sergio Zepeda-Gómez<sup>23</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** el tratamiento de los tumores neuroendocrinos ha progresado notablemente. En sólo un lustro se han registrado avances en su caracterización, mayor especificidad en el diagnóstico, así como en su tratamiento farmacológico. En consecuencia, este nuevo panorama repercute en el tratamiento clínico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, que hoy en día tienen tasas de respuesta inéditas al tratamiento farmacológico, con agentes capaces de actuar en blancos moleculares específicos a nivel de los receptores responsables de transmitir las señales necesarias para activar diversos factores de crecimiento de las células.

**Objetivo:** establecer una visión actualizada de este aspecto de la investigación oncológica y desarrollar un documento de consenso que servirá de apoyo a los clínicos de diversas latitudes en el tratamiento clínico de estas neoplasias.

**Participantes y método:** el consenso se desarrolló con 21 especialistas mexicanos en oncología, cirugía endocrina, estudios de imagen, cirugía oncológica y patología. Siguió la metodología "Panel DELPHI", los participantes fueron consultados en dos ocasiones. Posteriormente, el grupo analizó una serie de cuestionamientos fundamentales sobre el tema, que se expusieron como guías o recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y farmacológico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en México. Los niveles de evidencia de dichas recomendaciones se estimaron según el sistema conocido como GRADE.

**Resultados:** este documento presenta las recomendaciones alcanzadas en el consenso.

**Conclusiones:** las reuniones de consenso son necesarias para evaluar padecimientos de los que encontramos modificaciones significativas, que requieren la realización de guías de manejo y tratamiento en las condiciones específicas de nuestro país. Indiscutiblemente, dichas reuniones son indispensables para todas las especialidades y deben realizarse periódicamente para asegurar la actualización continua de los clínicos.

**Palabras clave:** tumores neuroendocrinos, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, documento de consenso.

### ABSTRACT

**Background:** The neuroendocrine tumors treatment has evolved in a remarkable way. Significant advances in the histological characterization, increased specificity of diagnostic techniques, and pharmacological treatment have been achieved in the last five years. Consequently, this new approach has an effect on the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. Nowadays, statistics show unusual response rates to pharmacological treatments with agents which proved targeted molecular specificity, act at cellular receptors, and have the ability to broadcast the underlying signals needed for the activation of several cell growth factors.

**Objective:** To establish an updated insight on this important issue in oncology and develop a consensus document which will support national and international clinicians in the clinical management of these neoplasms.

**Participants and method:** 21 specialists in oncology, endocrine surgery, imaging, oncologic surgery and pathology developed the consensus. They followed DELPHI Panel, the participants were consulted in two occasions. Subsequently, fundamental issues were analyzed and were exposed as guides and recommendations for diagnosis, surgery treatment and pharmacologic treatment of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors in Mexico. The evidence levels were estimated with GRADE.

**Results:** This document portrays the meetings recommendations.

**Conclusions.** This kind of meetings is imperative for every medical specialty and must be developed periodically.

**Key words:** neuroendocrine tumors, neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors (GEP NET), consensus document.

A pesar de que los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET, por sus siglas en inglés) no se han estudiado lo suficiente, es claro que su tratamiento requiere abordaje multidisciplinario: en el que intervengan gastroenterólogos, cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos, expertos en medicina nuclear y patólogos competentes en la atención individualizada para cada caso clínico.<sup>1</sup> Por esa razón, el panel que desarrolla el presente documento está conformado por diversos tipos de especialistas mexicanos.

## ETIOLOGÍA

Los datos disponibles sobre la etiología, epidemiología, genética y características clínicas de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos indican que no se comprende bien su fisiopatología y, por tanto, las causas no se han determinado con precisión. Se estima que la mayoría de los casos son esporádicos, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endocrinos familiares, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), la

neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel-Lindau y el llamado complejo de Carney.<sup>1-3</sup>

La tasa de incidencia de MEN1 en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos va de 0% en carcinomas intestinales, a 5% en insulinomas y hasta 30% en gastrinomas. Por ello, es importante buscar cuidadosamente la concomitancia de MEN1, MEN2 y NF1 y estudiar los antecedentes familiares.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten ciertas características biológicas, por lo que conforman un padecimiento común. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se originan en las células neuroendocrinas, poseen capacidad secretora y pueden formar parte de síndromes de hipersecreción. Igualmente, pueden originarse en los islotes pancreáticos o en el tejido gastroentérico (células neuroendocrinas distribuidas en el intestino), así como en las células neuroendocrinas en el epitelio pulmonar y en las células parafoliculares en el interior de la tiroides (en los tumores referidos como carcinomas medulares de la tiroides). Las neoplasias pituitarias, paratiroides y adrenomedulares comparten ciertas características con los tumores neuroendocrinos

- <sup>1</sup> Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF.
- <sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de Endoscopia, INCMNSZ. Profesor Asociado al Curso de Endoscopia Terapéutica UNAM, México, DF.
- <sup>3</sup> Radiología y Ultrasonido, Hospital Médica Sur, México DF.
- <sup>4</sup> Médico adscrito, cirugía oncológica, Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, IMSS, México DF.
- <sup>5</sup> Cirujano endocrino y gastrointestinal adscrito al Servicio de Cirugía, Hospital Central Norte, PEMEX, Profesor ESM, IPN, México, DF.
- <sup>6</sup> Coordinadora de oncología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México DF.
- <sup>7</sup> Cirujano oncólogo, Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología A.C., México DF.
- <sup>8</sup> Jefe del Departamento de Medicina Nuclear, INCAN. Presidente de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear (2008-2010), México, DF.
- <sup>9</sup> Jefe del Servicio de Oncología, Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, Armada de México, Monterrey, NL.
- <sup>10</sup> Residente de segundo año de cirugía oncológica, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF.
- <sup>11</sup> Jefe de la Unidad de Quimioterapia, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jal.
- <sup>12</sup> Jefe del Departamento de Oncología, Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, México DF.
- <sup>13</sup> Centro Médico Naval, Secretaría de Marina, Armada de México, Monterrey, NL.
- <sup>14</sup> Cirujano oncólogo, INCAN, México, DF.
- <sup>15</sup> Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología, INCAN, México, DF.

- <sup>16</sup> Médico adscrito a la Clínica de Hipófisis, CMNO, Hospital de Especialidades, IMSS, Guadalajara, Jal.
- <sup>17</sup> Cirujano del Hospital Español de Veracruz. Facultad de Medicina, UV, Veracruz, Ver.
- <sup>18</sup> Jefe de la Unidad PET/CT Departamento de Imagen, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.
- <sup>19</sup> Endocrinóloga, CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF.
- <sup>20</sup> Jefatura de Endocrinología, UMAE 25, IMSS, Monterrey, NL.
- <sup>21</sup> Médico adscrito al Servicio de Oncología, CMN del Noreste, UMAE 25 IMSS, Monterrey, NL.
- <sup>22</sup> Cirujano oncólogo, Jefe del Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto, Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS, México, DF.
- <sup>23</sup> Médico adscrito al Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, INCMNSZ, México, DF.

Correspondencia: Dr. Francisco J Ochoa Carrillo. Hospital Ángeles del Pedregal, Torre 1, primer piso, consultorio 123. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Correo electrónico: gpooncol@prodigy.net.mx, ochoacarrillo@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: Medrano-Guzmán R, Ochoa-Carrillo FJ, Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R y col. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Patología Rev Latinoam* 2009;47(3):220-8. La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

gastroenteropancreáticos, pero se les trata de forma independiente.<sup>1,2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se ha incrementado en años recientes, particularmente la de los carcinomas gastrointestinales, una de las neoplasias más frecuentes. Estimaciones anteriores informaron menos de 2 casos por cada 100,000 por año; pero estudios recientes han obtenido tasas que sugieren 3 casos por cada 100,000, con un ligero predominio de mujeres. De cualquier modo, estas diferencias pueden deberse a que en la actualidad se registra mayor detección de los tumores, puesto que los estudios *post-mortem* han demostrado que son mucho más comunes en el tubo digestivo de lo que se pensaba.<sup>2</sup>

Información reciente sobre más de 13,000 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, en Estados Unidos, sugiere que aproximadamente 20% de los pacientes sufre otros tipos de cáncer, un tercio de los cuales se registra en el tubo digestivo. También se descubrió que las tasas de supervivencia han aumentado; los datos de supervivencia a cinco años o más provenientes de un metanálisis sugieren una tasa de 67.2%; sin embargo, los antecedentes familiares condicionan cuatro veces más riesgo para personas con un familiar directo que haya cursado con estas neoplasias (cuadro 1).<sup>2</sup>

## DIAGNÓSTICO

El patólogo desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos; no obstante, su informe siempre dependerá de la calidad de la muestra material y la información clínica proporcionada. De ahí que las muestras deban contener suficiente tejido y acompañarse de la información pertinente al escenario clínico. En este sentido, se recomienda que las biopsias percutáneas se realicen con aguja gruesa, debido a que se considera que las muestras por aspiración con aguja fina son insuficientes para dar información objetiva del tumor. Se sugiere también aplicar tinción inmunohistoquímica y realizar examen de microscopio, puesto que otras técnicas como la microscopía de electrones, la hibridación inmunofluorescente y las pruebas moleculares no son

**Cuadro 1.** Frecuencia general de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos primarios, con porcentajes de los sitios metastáticos en el diagnóstico<sup>2</sup>

Localización	Porcentaje del total	Metástasis nodal*	Metástasis hepática
Pulmón†	15	15	5
Estómago	3	35	15
Duodeno‡	3	60	30
Páncreas§	5	45	25
Yeyuno	2	60	30
Íleon	15	60	30
Apéndice¶	35	5	2
Lado derecho del colon**	4	70	40
Lado izquierdo del colon	3	40	20
Recto	10	15	5
Otros	5	50	30

\* Incluye aquéllos con metástasis hepáticas; †tráquea, bronquios y pulmones; ‡incluye gastrinoma; §tumores de los islotes pancreáticos; ¶incluye carcinoma benigno; \*\*incluye colon transversal.

accesibles en todos los centros de atención en América Latina. Entre los marcadores inmunohistoquímicos para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, la cromogranina A y la sinaptofisina son importantes para delinear la naturaleza neuroendocrina de los tumores gástricos y pancreáticos.<sup>4</sup>

## Estudios de imagen

Aunque casi 75% de los pacientes con un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático se diagnostica con enfermedad localizada, la estadificación preoperatoria es importante para identificar otros sitios con enfermedad y optimizar el abordaje terapéutico. En una proporción importante de tumores, la lesión primaria es demasiado pequeña y poco sintomática como para detectarse con estudios simples; en estos casos, para encontrar tumores posiblemente localizados en el duodeno, el páncreas y el íleon, las pruebas de imagen que pueden ayudar son la tomografía computarizada y la resonancia magnética.<sup>1</sup> El ultrasonido endoscópico y la endoscopia con cápsula aumentan la identificación de lesiones no sospechadas, pero no siempre son asequibles. La colonoscopia se utiliza para la identificación de tumores en el recto y el colon. La centelleografía de receptores de somatostatina (*octreoscan*) se encuentra disponible en muchos centros de atención latinoamericanos para identificar tumores que expresan receptores tipo 2 de somatostatina. Asimismo, el rastreo

con este tipo de receptores de somatostatina es el método de elección para la detección, localización y seguimiento de tumores neuroendocrinos.<sup>1,3</sup>

## ABORDAJE QUIRÚRGICO

La cirugía es el abordaje principal para los pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático y susceptibles de curación; aunque la correcta selección de pacientes es de trascendental importancia para el resultado clínico. Debido a que no se cuenta con estudios que tengan un nivel de evidencia aceptable, no existe un consenso mundial sobre el abordaje quirúrgico apropiado para cada caso. Por ello, hasta este momento, la técnica quirúrgica depende del centro en que se realiza y de la experiencia del cirujano.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Actualmente no existe un manejo farmacológico que sea suficientemente efectivo para ser el recurso principal en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, incluso se relaciona con perfiles de toxicidad que limitan su administración. Sin embargo, sabemos que los análogos de somatostatina cumplen con un papel importante en el tratamiento de tumores indolentes, que el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) se sigue utilizando –aunque todavía no haya demostrado ventajas claras–, y que ciertos regímenes de quimioterapia pueden ser útiles en el tratamiento de algunos tipos de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Todo lo anterior demuestra la urgente necesidad de contar con mejores opciones de tratamiento sistémico y, en consecuencia, de realizar más investigación y estudios controlados.

## METODOLOGÍA DEL CONSENSO

El consenso se desarrolló con la participación de 21 médicos mexicanos especialistas en oncología, cirugía endocrina, estudios de imagen, cirugía oncológica y patología, que son dignos representantes de las principales instancias hospitalarias del país, donde se tratan pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. La participación de este variado grupo confirmó que estos tumores deben ser tratados de modo multidisciplinario.

Los clínicos formaron tres grupos de trabajo: diagnóstico, tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico. Siguieron la metodología de tipo “Panel DELPHI”, es decir, los participantes fueron consultados en dos ocasiones sobre el tema, antes de la reunión plenaria del 20 de septiembre de 2008, en Houston, Texas. Posteriormente, el grupo dispuso de tiempo para analizar una serie de cuestionamientos fundamentales sobre el tema, mismos que se expusieron el 28 de septiembre como guías o recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y farmacológico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en nuestro país. Los niveles de evidencia de dichas recomendaciones se estimaron según el sistema conocido como GRADE.<sup>5-7</sup>

## Sistema GRADE de clasificación de la evidencia

El sistema GRADE no sólo clasifica la evidencia, sino que establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas. Es un esfuerzo internacional para uniformar la calidad de la evidencia presentada en los trabajos publicados, así como una forma de orientar la metodología en la elaboración de guías, lineamientos y recomendaciones clínicas. El *British Journal of Medicine* la recomendó desde 2006; ofrece clara independencia entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones, además de criterios comprensibles para aumentar o disminuir los grados de evidencia clínica.<sup>5-7</sup>

Al valorar la calidad de la evidencia se estiman cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La calidad de la evidencia se define como:

**Alta:** es poco probable realizar más investigación que cambie la estimación del efecto ya establecido.

**Moderadamente alta:** se considera que realizar más investigación podría tener repercusiones que cambien la estimación del efecto.

**Baja:** es muy probable realizar más investigación que cambie la percepción del efecto.

**Muy baja:** cualquier estimación del efecto es incierta.

El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia como: alta (A), moderada (B), baja (C) y muy baja (D); mientras que la fuerza de las recomendaciones se califica como: fuerte (1), débil para recomendar el uso (2), débil para desaconsejar el uso (3) y fuerte para desaconsejar el uso (4).<sup>5-7</sup>

## RECOMENDACIONES

### Diagnóstico

#### Patología

1. El patrón de referencia para el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es el estudio histopatológico. En la mayor parte de los casos el diagnóstico no es difícil y se hace con el microscopio de luz. Asimismo, es adecuado hacer un panel de inmunohistoquímica rutinario, principalmente en los casos con dificultad diagnóstica (*grado 1A*).
2. El diagnóstico de las neoplasias neuroendocrinas requiere microscopia de luz y un panel de inmunohistoquímica base que incluya cromogranina A, sinaptofisina, citoqueratinas y enolasa neuronal específica. Cuando exista dificultad diagnóstica se recomienda añadir al panel otros marcadores según el diagnóstico diferencial considerado. El Ki 67 es un marcador del índice de proliferación celular que puede utilizarse con fines de pronóstico (*grado 1A*).
3. Algunos casos de tumores neuroendocrinos, principalmente los poco diferenciados, no expresan los marcadores característicos de inmunohistoquímica para esta neoplasia, lo cual no los excluye del grupo. El uso de la microscopia electrónica puede ayudar al diagnóstico de los mismos (*grado 1A*).

#### Conducta biológica

1. Las características morfológicas que ayudan a predecir la conducta biológica de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son:
  - Diferenciación celular.
  - Funcionalidad.
  - Tamaño.
  - Invasión local.
  - Invasión vascular.
- 1b. La clasificación mundialmente aceptada y validada es la de la OMS:
  - a) Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (benignos).
    - Confinados a la mucosa y submucosa.
    - Sin invasión vascular.
    - Menores de 10 mm (menores de 20 mm en el intestino grueso).
  - b) Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (conducta biológica incierta).

- Confinados a la mucosa y submucosa.
- Mayores de 10 mm (mayores de 20 mm en el intestino grueso).
- Con invasión vascular.

- c) Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (bajo grado de malignidad).
    - Invasión a muscular propia o más allá de la misma.
    - Metástasis.
  - d) Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado.
    - Carcinoma de células pequeñas (*grado 1A*).
2. Para realizar un diagnóstico histopatológico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es preciso que los patólogos cuenten con adiestramiento y experiencia en esta área (*grado 1A*).
  3. En caso de diagnóstico histopatológico inicial de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático es suficiente el seguimiento con estudios bioquímicos y de imagen (ácido 5-hidroxi-indolacético, cromogranina A y SSRS) [*grado 2C*].
  4. Los estudios de imagen con radionúclidos específicos pueden ser útiles para definir un diagnóstico de exclusión en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (*grado 1C*).
  5. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos producen síntomas específicos y ciertas hormonas. Su diagnóstico está basado en los síntomas clínicos, en los estudios de imagen radiológica y nuclear, en la concentración de hormonas y en la histología. La histología detallada es el patrón de referencia del diagnóstico (*grado 1A*).
  6. La elección del tratamiento depende de los síntomas, el estadio de la enfermedad, el grado de recaptura de radionúclidos y las características histológicas del tumor (*grado 1A*).
  - 6b. Cuando existe diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, o se sospecha antes de la intervención quirúrgica, y se requieren especímenes para investigación, debe contarse con el consentimiento de los pacientes (*grado 1A*).

#### Estudios de imagen

1. El panel general de estudios de imagen para la evaluación de estos tumores no es muy claro. Los estudios de imagen deben 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*].

2. La centelleografía con análogos de somatostatina se recomienda como el mejor estudio de imagen para la evaluación integral del paciente con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (*grado 1C*).
3. La bioterapia combinada con administración de radio-núclidos (como el lutecio 177) ofrece buen control de la enfermedad, en pacientes con falla al tratamiento sistémico o quirúrgico (*Grado 1C*).
4. La modalidad óptima de estudio de imagen es diferente en caso de diagnóstico inicial o vigilancia terapéutica. El estudio inicial depende de los síntomas clínicos del paciente; el seguimiento variará si los pacientes deben someterse a cirugía o a tratamiento sistémico (*grado 2B*).
- 4b. En el caso del seguimiento sistémico, se recomienda realizar estudios de imagen cuando no haya mejoría o cuando exista empeoramiento de los síntomas que sugiera progresión tumoral o complicaciones concomitantes (*grado 2A*).
5. Dependiendo de la disponibilidad y experiencia del radiólogo, el patólogo y el endoscopista, la mejor opción en diagnóstico es la biopsia de corte (histopatológico), dirigida por algún método de imagen: tomografía computarizada, ultrasonido y estudios endoscópicos (*grado 1A*).
- 5b. El diagnóstico multidisciplinario de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático puede incluir tomografía computarizada o resonancia magnética y centelleografía con análogos de somatostatina; endoscopia, ultrasonido endoscópico y determinación de péptidos y aminos específicas en sangre y orina (*grado 1A*).
- 5c. La centelleografía con análogos de somatostatina es la mejor opción de vigilancia por imagen, posterior a la resección completa del tumor primario o de metástasis (*grado 1C*).
6. Es más fácil diagnosticar tumores neuroendocrinos primarios de estómago, duodeno y colon mediante endoscopia. Se utiliza la tomografía computarizada para evaluar la extensión de la enfermedad (*grado 1A*).
7. Un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático primario en el intestino medio no es fácil de identificar, por lo que un paciente con dolor abdominal y cambios en los hábitos intestinales por muchos años suele considerarse paciente con síndrome de intes-

tino irritable. Las pruebas de bario y la tomografía computarizada pueden parecer normales en masas pequeñas, pero muestran las lesiones de mayor tamaño y el engrosamiento de la mucosa. Los estudios de enteroscopia con doble balón, la centelleografía con análogos de somatostatina y la angiografía mesentérica pueden ayudar en estos casos, aunque no son prácticas frecuentes (*grado 1C*).

8. En pacientes con sospecha de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático con centelleografía con análogos de somatostatina y ultrasonido endoscópico negativos, el estudio a realizar es la tomografía computarizada de tórax y abdomen en tres fases (*grado 1A*).
9. La SSRS alcanza un potencial de 90% de detección en tumores intestinales y su sensibilidad puede incrementarse con el uso de PET-TC (tomografía computarizada asociada con tomografía por emisión de positrones), siempre y cuando se utilice el galio 68 como trazador, ya que la PET-TC con FDG no ha demostrado utilidad en el estudio de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (*grado 1C*).
10. La determinación de cromogranina A sérica es el marcador más recomendable para la respuesta al tratamiento y el seguimiento tumoral (*grado 1A*).

### **Gastroenterología**

1. En pacientes con tumores neuroendocrinos 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 y tiene peor pronóstico (*grado 1A*).
2. Dependiendo de su localización, la mayor parte de los tumores del intestino delgado proximal se consideran benignos o de potencial maligno incierto; los distales se consideran de conducta biológica desfavorable, debido a la frecuencia con que hacen metástasis a los ganglios linfáticos regionales y al hígado (*grado 1A*).
3. El ultrasonido endoscópico es indispensable para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de localización pancreática (*grado 1A*).

4. La mejor opción es una biopsia incisional con aguja de corte. En caso de no poder obtener material para análisis histológico del tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, se puede optar por una biopsia por aspiración. El análisis de este material requiere experiencia importante del médico citopatólogo que la analice (*grado 1A*).
5. Una opción de tratamiento de los tumores neuroendocrinos gástricos es la mucosectomía endoscópica en lesiones de tipo I (*grado 1A*).

#### Tratamiento farmacológico

1. Es necesario realizar una historia clínica familiar detallada de los pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático para detectar neoplasias endocrinas múltiples (*grado 2A*).
- 1b. Basado 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 los antecedentes familiares, tipo de tumor, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagen realizados previamente (*grado 2B*).
2. En los pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático es necesario realizar las siguientes pruebas basales: cromogranina A y ácido 5-hidroxi-indolacético (*grado 2A*).
- 2b. Otras pruebas que pueden considerarse para pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático son: las pruebas de función tiroidea, hormona paratiroidea, calcitonina, calcio, prolactina, fenoproteína, antígeno carcinoembrionario y gonadotropina coriónica humana beta, aunque guiadas por los datos clínicos y características del paciente (*grado 2A*).
3. Para los pacientes que no son aptos para el abordaje quirúrgico por falta de condiciones físicas, el objetivo del tratamiento debe ser mejorar y mantener la calidad de vida (*grado 2C*).
4. La elección del tratamiento depende de los síntomas, la etapificación de la enfermedad, el grado de recaptura de radionúclidos y las características histológicas del tumor (*grado 2B*).
5. Las opciones de tratamiento de la enfermedad con tumor no resecable incluyen los análogos de somatostatina y otras terapias biológicas, los radionúclidos, las terapias de ablación y la quimioterapia (*grado 2A*).

6. La radioterapia con radiación externa y bifosfonatos pueden aliviar el dolor óseo asociado con la metástasis (*grado 2A*).
7. La quimioterapia puede utilizarse en caso de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos, recurrentes o irresecables e inoperables (*grado 2B*).
8. El objetivo del tratamiento debe ser curativo siempre que sea posible, pero es paliativo en la mayoría de los casos (*grado 2B*).
9. Los pacientes pueden estar asintomáticos por largos periodos, mantener una buena calidad de vida a pesar de cursar con metástasis, y aunque las tasas de crecimiento y malignidad son variables, la orientación del tratamiento debe ser siempre mantener la mejor calidad de vida por el mayor tiempo posible. Se recomienda que la calidad de vida se evalúe con un cuestionario validado para este propósito en nuestro país (*grado 2B*).
10. La respuesta bioquímica (inhibición hormonal con análogos de somatostatina) se observa en 30 a 70% de los pacientes y ejerce control sintomático en la mayoría de éstos; el tamaño del tumor puede estabilizarse hasta en 50% y en raras ocasiones puede reducirse (*grado 2A*).
11. En pacientes con síndrome carcinoide, los análogos de somatostatina pueden disminuir síntomas como diarrea y rubor. Entre 30 y 60% de estos pacientes padecen enfermedad cardíaca. En ellos, la administración de análogos de somatostatina reduce los síntomas cardíacos e incluso prolonga la supervivencia (*grado 2A*).

#### Tratamiento quirúrgico

1. En los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es indispensable conocer el tipo histológico y conducta biológica para determinar el tipo de cirugía (*grado 1B*).
2. En lesiones periampulares, las opciones quirúrgicas comprenden desde la resección endoscópica hasta la cirugía radical (*grado 1B*).
3. En los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, la cirugía está en relación con el tipo de tumor, localización y condiciones generales del paciente (*grado 1B*).
4. El tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es ampliamente variado, desde


- la observación, mucosectomía endoscópica, antrectomía, gastrectomía total o bioterapia, la decisión depende de las condiciones del paciente y la experiencia del equipo multidisciplinario (*grado 1B*).
5. La resección marginal es suficiente para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de conducta benigna (*grado 1B*).
  6. La linfadenectomía de primeros relevos está indicada en la resección primaria de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (*grado 1B*).
  7. La mejor forma de controlar el síndrome carcinoide es con cirugía, cuando ésta es posible (*grado 1B*).
  8. De 20 a 40% de las metástasis hepáticas son funcionales (*grado 1B*).
  9. Actualmente está definida la indicación y tipo de cirugía para tratar las lesiones del colon y del recto (*grado 1B*).
  10. La cirugía debe considerarse en caso de metástasis hepáticas resecables (*grado 1B*).
  11. En la mayor parte de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de yeyuno e íleon, con o sin metástasis, están indicadas la resección del tumor primario y de nódulos linfáticos mesentéricos asociados (*grado 1B*).
  12. En el momento actual no existe evidencia suficiente para recomendar el trasplante hepático en los pacientes con metástasis hepáticas no resecables (*grado 1B*).
  13. En la región colorrectal, el abordaje de elección es la resección del tumor primario con linfadenectomía locorregional (*grado 1B*).
  14. Las metástasis nodulares causan esclerosis con daño vascular para el intestino delgado, promueven dolor, mala absorción y muerte. La resección de metástasis mesentéricas puede aliviar los síntomas de manera importante y es probable que también aumente la supervivencia (*grado 1B*).
  15. La embolización de la arteria hepática induce isquemia de las células tumorales para reducir la secreción hormonal e incrementar la respuesta al tratamiento. Está indicada en pacientes con tumores no resecables múltiples y secretores de hormonas (*grado 2C*).
  16. Una opción de tratamiento en tumores neuroendocrinos gástricos es la mucosectomía endoscópica en lesiones de tipo I (*grado 1A*).

## REFERENCIAS

1. NCCN. Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumors V.1. 2008.
2. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl. IV):iv1–iv16.
3. Levy AD, Sobin LH. Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics* 2007;27:237–57.
4. Öberg K. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: current views on diagnosis and treatment. *Eur Oncol Rev* 2005;1–6.
5. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, 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;336:924–6.
6. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, et al. Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
7. Schünemann A, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, 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;336:1106–73.
8. Solcia E, Koppel G. Histological typing of endocrine tumors. 2<sup>nd</sup> ed. Heidelberg, WHO, 2000.
9. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:409–32.
10. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *End Rev* 2004;25(3):458–511.
11. Öberg K, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO. Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(S2):ii104–ii105.
12. Aggarwal G, Obideen K, Wehbi M. Carcinoid tumors: What should increase our suspicion? *Clev Clin J* 2008;75:849–855.
13. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25:1967–1973.
14. Ramage JK, Davies AH. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10: 483–486.
15. Bajetta E, Catena L, Procopio G, Bichisao G, Ferrari L, Della Torre S, et al. Is the new WHO classification of neuroendocrine tumours useful for selecting an appropriate treatment? *Ann Oncol* 2005;16:1374–80.
16. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radio-labelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:683–699.
17. Kunz PL, Kuo T, Kaiser HL, Norton JA, Longacre TA, Ford JM, et al. Fisher GA. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors: Preliminary results. *ASCO Meeting Abstracts*, May 2008;26:15502.



18. Guerrieri P, Mondoni S, Parisi S, Fusco V, Rendina G, Paleani-Vettori PG. Bone formation markers and pain palliation in bone metastases treated with strontium-89. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(1):77-9.
19. van der Hiel B, Stokkel MP, Chiti A, Lucignani G, Bajetta E, Pauwels EK, et al. Effective treatment of bone metastases from a neuroendocrine tumour of the pancreas with high activities of Indium-111-pentetreotide. *Eur J Endocrinol* 2003;149:479-83.
20. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Onc* 2002;13:614-21.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: A Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *JCO* 2006;pp:3548-54.
22. Pistevou-Gombaki K, Eleftheriadis N, Plataniotis G, Sofroniadis I, Kouloulis VE. Octreotide for palliative treatment of hepatic metastases from non-neuroendocrine primary tumours: evaluation of quality of life using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. *Palliative Medicine* 2003;17:257-62.
23. Davies AHG, Mason T, Stangou AJ, et al. Neuroendocrine tumours of the gut, liver and pancreas: overall survival in a large cohort. *Gut* 2003;52:A38.
24. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999;229:815-21.
25. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:3-12.




Invitan al

**VIII Congreso Nacional de la Federación de Anatomía Patológica de la República Mexicana, A.C.**

Guadalajara, Jal.,  
del 13 al 16 de septiembre del 2009, Hotel Camino Real

Costos del congreso

	<i>Hasta el 31 de julio de 2009</i>	<i>Después del 31 de julio de 2009</i>
Patólogos federados al corriente con sus asociaciones	\$3,000.00	\$3,800.00
Residentes	\$1,000.00	\$1,100.00
Residentes con trabajo	\$800.00	\$900.00
No federados o no al corriente	\$3,800.00	\$4,000.00



**Informes e inscripciones**

Depositar a la cuenta número 0132841991 de BBVA Bancomer de San Luis Potosí, a nombre de Federación de Anatomía Patológica de la República Mexicana, A.C., y enviar fax con datos del congresista y ficha de inscripción a:

**Dr. Ezequiel Vélez Gómez**  
Presidente  
(01-33) 3615-5676 y 3616-5259  
cheque@megared.net.mx

**Dr. Guillermo Juárez López**  
Tesorero  
(01-33) 3616-1690  
labjuarez@yahoo.com

**Hotel y reservaciones**

**Hotel Camino Real Guadalajara**  
Av. Vallarta 5005, Zapopan, Jal., 45040.  
Tel.: (01-33) 3134-2434, fax: (01-33) 3134-2404  
Lada sin costo: 01-800-901-2300  
reservas.gdl@caminoreal.com.mx