

# Tumores neuroendocrinos: fascinación e infrecuencia

M. J. Varas Lorenzo

*Centro Médico Teknon. Barcelona*

## RESUMEN

Se efectúa una revisión y puesta al día, basándose en citas bibliográficas de los últimos quince años, de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, que tanta fascinación han provocado en el estamento médico por su infrecuencia, síndromes hormonales y supervivencia elevada.

**Palabras clave:** Tumores neuroendocrinos. Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Carcinoides.

## DEFINICIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) o tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (TEGEP) (2% de todos los tumores del tubo digestivo) se originan en los tejidos derivados de la cresta neural, el neuroectodermo y el endodermo, el 60-70% son carcinoides y el 20-40% están situados en el páncreas (TNEP) (Tablas I y II). Los tumores endocrinos del tracto digestivo que no son carcinoides pueden ser gastrinomas, enteroglucagonomas, somatostatínomas, o tumores neuroendocrinos no funcionantes. Muchos de los datos que aquí se manejan están tomados de anteriores revisiones (1-5).

## INCIDENCIA

En necropsias, el 0,5-1,5% y hasta el 5% son TNEP (1,2), muchos silentes. Representan el 1-3% de todas las neoplasias del páncreas.

En Europa, en el único estudio europeo de base comunitaria, la incidencia es de menos de 1 caso por 100.000/año, concretamente de 0,32 por 100.000/año de carcinoides, y 0,2 por 100.000/año (2 por millón/año) en el páncreas (6). El insulinoma y el gastrinoma, que son los más frecuentes, tendrían una incidencia de 1 caso nuevo por millón de habitantes y año. Los glucagonomas y los somatostatínomas son los menos frecuentes (1 por 20 y 40 millones/año, respectivamente) (Tabla II).

Los carcinoides se presentan el doble en pacientes afroamericanos que en pacientes blancos (7).

En EE. UU. (8), casi 5 por millón/año para los TNEP, 1,8 en mujeres y 2,6 en varones, aunque la incidencia aumenta, y pudiera llegar a 10 por millón de habitantes y año, con una mayor frecuencia entre los 40 y 60 años, y en mujeres.

En nuestro país, la incidencia de los TNEP pudiera ser de 0,08 por 100.000 habitantes/año, o 1 caso nuevo cada dos años en Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

## GENÉTICA

Pueden ser tumores esporádicos, sobre todo los carcinoides, o no esporádicos asociados a síndromes con cromosoma autosómico dominante (2), cromosoma locus 11q13 en la NEM-1, que incluyen la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2 (a y b), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis de von Recklinghausen o la esclerosis tuberosa (5) (Tabla III).

El NEM 2 resulta de la mutación del protooncogén RET.

El riesgo de desarrollar carcinoides también se explica por factores genéticos; en efecto, existe un aumento de los TNE gástricos en mujeres con diabetes y antecedentes familiares de cáncer (9).

## TUMORES FUNCIONANTES Y NO FUNCIONANTES (TNENF)

Los TNENF se diagnostican durante la ecografía de rutina (Fig. 1), el TC para el estudio de síntomas abdominales inexplicables, o en fases tardías de la enfermedad (el 70% son mayores de 5 cm).

Su frecuencia es del 20-58%, y hasta el 90% cuando se localizan en el páncreas (10-12).

La mayoría (más del 70%) no son verdaderamente funcionantes, ya que secretan sustancias como el PP, otros péptidos (PYY, Ghrelina, etc.), ENE, CgA, HCG, aunque ninguna de estas sustancias causan síntomas específicos.

Cuando son funcionantes (60%) o secretantes pueden dar lugar a secreción hormonal múltiple (SHM) o estar asociados a NEM, con síndromes bien definidos.

**Tabla I. Clasificación de los carcinoides**

Origen	SC	Alt. genética	Localización	Sales de plata
Derivados del Intestino proximal ( <i>foregut</i> )	30% Atípico	C 11q13	C. bronquiales y gástricos duodenales pancreáticos	Argirófilos
Intestino medio ( <i>midgut</i> )	70% Típico	C 18q, 18p	Ciego y apéndice intestinales	Argentafín +
Intestino distal ( <i>hindgut</i> )	No	-	C. rectales Colon izdo.	Argentafín - y argirófilos

Los C. broncopulmonares son los más frecuentes. La mayoría de los carcinoides están localizados en el pulmón y en el tracto gastrointestinal (apéndice e intestino).

**Tabla II. Clasificación de los TNE (modificada de 15 y 22)**

Tumor	Hormona	Síndrome	Localización	Malignidad	I
Carcinoide	Serotonina (5-HIAA)	SC: Flushing, diarrea, etc.	Digestivo: 70% Páncreas: 20%	95-100%	+3
Insulinoma	Insulina y Pro I	Hipoglicemia Diazóxido	Páncreas: 99% NEM-1: 4-8%	-10%	1-2
Gastrinoma	Gastrina	SZE: IBP	Duodeno: 70% NEM-1: 12-22%	60-90%	-1,5
Vipoma	VIP	SVM	Páncreas: 90%	40-70%	-0,2
Glucagonoma	Glucagón	ENM + Diabetes	Páncreas: 100%	50-80%	-0,1
Somatostatina	SMS	S. inhibitorio	Páncreas: 55%	+70%	Raro
PPoma	PP	No funcional	Páncreas: 100% NEM-1: 0-21%	+60%	1-2
GHRFoma	GHRF	Acromegalia	Páncreas: 30% Pulmón: 54%	+60%	-
ACTHoma	ACTH	S. de Cushing	Páncreas: 10%	+95%	Raro
ADHoma	ADH	SIADH			-
Paratirina	PTHrP	Hipercalcemia	Páncreas: 100%	84%	Raro
Calcitoninoma	Calcitonina	Diarrea	Páncreas	+80%	Raro
Neurotensinoma	NT	Diarrea	Páncreas		-
Feocromocitoma	Catecolaminas	HTA	Páncreas, etc.		-
Ghrelina	Ghrelina	Hiperglucemia, etc.	Páncreas intestino		-

I: incidencia de nuevos casos/millón de habitantes/año. Los insulinomas y gastrinomas son los más frecuentes, casi el 50%. Los vipomas representan un 8% de todos los TNE (5). Los glucagonomas pancreáticos representan el 7% de todos los TNEP (16). Los somatostatinas representan el 6% de todos los TNE (17). Puede existir secreción ectópica de ACTH, GR., HCG alfa y beta; +: es mayor que; -: es menor que.

Excepto el insulinoma (menos del 10%), muchos TNE son malignos (50-60% y porcentajes más altos, sobre todo los TNEPNF) con metástasis ganglionares, hepáticas (las más frecuentes), óseas (12%), pulmonares (4%) y cerebrales (Tabla II).

La supervivencia a los 5 años de todos los TNE no sobrepasa el 67%.

Recientemente la OMS ha creado una clasificación para los TNE: tumor bien diferenciado, carcinoma bien diferenciado y carcinoma poco diferenciado, funcionalidad de la histología, tamaño e índice de proliferación,

funcionalidad si bien anteriormente se había propuesto una clasificación TNM (tumor, nódulo, metástasis) (5).

## SOSPECHA CLÍNICA

Cuando los TNEP segregan péptidos y hormonas de forma inapropiada (TNEPF) dan lugar a síndromes clínicos específicos con síntomas guías (13-15). Así la apari-

**Tabla III. Síndromes hereditarios asociados con TNE (4)**

Síndrome	Gen	Tipo TNE asociado
NEM 1	Menin 11q13	Gastrinoma, TNENF, insulinoma y otros en el 75%. Timo (57)
NEM 2	RET	CMT y feocromocitoma
Neurofibromatosis tipo I	Hamartin 17q11	Somatostatina duodenal, en 0-10%
Enf. VHL	pVHL 3q25	TNENF: 10-17%
Esclerosis tuberosa	Tuberin	Raramente (-1%), TNENF, insulinoma y gastrinoma
¿Paraganglioma carotideo familiar?	11q	Produce serotonina

ción de hipoglucemia aguda y/o crónica (síntoma guía) debe hacer sospechar un hiperinsulinismo por insulinoma pancreático (Tabla II).

La aparición de dolor abdominal, vómitos y diarrea, en un paciente ulceroso sobre todo si es *Helicobacter pylori* negativo, debe alertar sobre la existencia de un síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) por gastrinoma pancreático o extrapancreático (14).

El síndrome del glucagonoma se caracteriza por eritema necrolítico migratorio (ENM) (52%) y diabetes (22%) (16); otros como el somatostatina y el corticotrofina también se asocian a hiperglicemia.

El síndrome de Verner-Morrison (SVM) por vipoma asocia diarrea secretora a hipopotasemia (70-100%). Muchos TNEP producen diarrea crónica, pero sólo el vipoma y neurotensinoma producen diarrea hipopotasémica.

El síndrome clínico "inhibitorio" del somatostatina asocia diabetes a patología vesicular, diarrea e hipoclorhidria. El somatostatina puede localizarse en el duodeno o en el páncreas, con una malignidad mayor del 43% (17).

El *flushing* es bastante típico del síndrome carcinoide (SC) que aparece en el 10% de los tumores carcinoides (Tabla IV).

La sospecha clínica debe obligar al médico a solicitar una batería hormonal (no sólo la hormona en cuestión sino que además hay que descartar SHM y NEM); no obstante, en ocasiones los tumores no son funcionantes o los niveles hormonales se encuentran dentro de los límites de la normalidad, por lo que se debe recurrir a tests de estimulación (14,15,18).

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

El polipéptido pancreático (PP), la enolasa neuronal específica (ENE), cromograninas (A, B y C), sinaptofisina (P38), 7B2 y HCG, son marcadores inespecíficos, que tienen especial relevancia en el diagnóstico de los TEPNF.

**Tabla IV. Síndrome carcinoide 10% de los TC (5)**

Clínica	Incidencia	Mediadores
Flushing	90%	Serotonina, histamina, sust. P, PG
Diarrea secretora	70%	5-HT, histamina, VIP, PG, gastrina
Dolor abdominal	40%	Obstrucción, isquemia, fibrosis
Sudoración profusa	15%	Serotonina (5-HT), histamina
Telangiectasias cara	25%	Desconocidos
Enf. cardiaca	30% (derecha) 10% (izqda)	Sustancia P, serotonina
Pelagra, dermatitis	5%	Déficit de niacina
NEM	Rara	

Cuando el SC se debe a un carcinoide pancreático con metástasis hepáticas se produce un SC "like" atípico con diarrea crónica. Está aumentado el 5-hidroxitriptofano y no la serotonina (5-HT) que aumenta en el SC típico. Existen otros mediadores de los tumores carcinoides: noradrenalina, neuropéptido K, taquiquinas, bradiquinina, neurotensina, etc.

La CgA y la ENE son excelentes marcadores de TEGEP, mientras que Ki 67 (mayor del 2%) o MIB-1 es un marcador pronóstico de malignidad (Tabla V). Probablemente la CgA es más específica y la ENE posee mayor sensibilidad (83-100%).

La CgA posee una sensibilidad del 60-100% en pacientes con metástasis, pero de menos del 50% en pacientes con tumores localizados (15).

En los TNEPF y carcinoides, la insulina, glucagón, somatostatina, gastrina, VIP, PP, serotonina (y su metabolito 5-HIAA urinario), etc., se dosifican por RIA.

**Tabla V. Factores pronósticos**

Todos TEGEP o TNE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Tamaño (2,5 cm) y localización tumoral</li> <li>- Cirugía radical</li> <li>- Metástasis</li> <li>- CgA y Ki 67 o MIB-1 (2%)</li> </ul>
TNEP (20%):	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño (2 cm) y localización tumoral</li> <li>- T. primario desconocido</li> <li>- Metástasis</li> <li>- Cirugía curativa</li> <li>- NEM</li> <li>- NF</li> <li>- Otros: marcadores de angiogénesis, cromosomas y genes.</li> </ul>
TNEPNF (+50%):	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metástasis</li> <li>- Pobre diferenciación celular</li> <li>- Ki 67</li> <li>- Pérdida de peso</li> </ul>
Carcinoides (70%):	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño (1 cm), confinado a mucosa-submucosa</li> <li>- Metástasis</li> <li>- SC (típico o atípico)</li> <li>- Otros</li> </ul>

Explicación en el texto (pronóstico). Los parámetros están tomados de la clasificación de la OMS para los TEGEP (48). Los datos son un resumen de la bibliografía (50).

Esta batería hormonal por RIA es importante no sólo para el diagnóstico bioquímico si no también para el seguimiento, para monitorizar la respuesta a la quimioterapia y a la cirugía (14,15).

Es necesario también efectuar investigaciones sobre la PTH, calcio, calcitonina, prolactina, etc.

## DIAGNÓSTICO Y LOCALIZACIÓN POR LA IMAGEN

Los TNE del tracto digestivo (fundamentalmente carcinoides) son localizables por radiología y endoscopia (Fig. 2), y se pueden estadificar por ultrasonografía endoscópica (USE) que informa sobre la profundidad y la extensión del tumor y ello, a su vez, facilita la tumorectomía o polipectomía endoscópica (carcinoides de 1-2 cm, localizados en primeras capas, que no infiltran la muscular propia ni tienen adenopatías). Debe descartarse enfermedad metastásica o tumores ocultos mediante Octreoscan y PET.

Los TNEP son más difíciles de localizar; casi el 20-30% de los casos se pueden localizar mediante los métodos de diagnóstico por la imagen (ecografía, TCH, RM con gadolinium, gammagrafía, Octreoscan, etc.).

TC y RM detectan del 30-94% de los casos, y Octreoscan del 80-90% (a excepción del insulinoma: 50%), mientras que la USE detecta del 79-100% (5).

Efectivamente la USE pancreática logra visualizar tumores muy pequeños de hasta 3 mm, con una sensibilidad superior al 85% cuando están localizados en la cabeza y cuerpo intrapancreático; incluso, en un estudio que analiza una muestra más amplia alcanzan hasta el 93% (19).

En la revisión de la literatura (20-22), la sensibilidad media es alta, del 88% y la especificidad del 85%, por lo tanto quedarían todavía alrededor de un 5-10% de los tumores sin localizar preoperatoriamente.

En nuestra experiencia acumulada con 50 enfermos, 35 de los cuales tenían 34 tumores operados (14 en el páncreas y 20 en el tracto digestivo, 15 carcinoides), la precisión de la USE fue del 82,5%, la sensibilidad del 88% (94% para los carcinoides, 90% para los del tracto digestivo, 86% para los pancreáticos) y el VPP del 91%. En el páncreas se detectaron 3 tumores menores de 10 mm, 4 menores de 15 mm, todos insulinomas, y 1 tumor quístico de 4 mm (2%) que era un gastrinoma funcionante.

La evolución a lo largo de 10 años indica un aumento paulatino de la precisión y sensibilidad diagnóstica, fruto de la experiencia (22).

En 10 casos (8 operados) se practicó USE-PAAF, con una precisión del 75%, una sensibilidad y VPP del 83%, y una especificidad y VPN del 50%, ya que hubo un falso positivo (Tabla VI y Fig. 3).

Se ha propuesto un algoritmo para la localización y estadificación basado en la práctica de un TC helicoidal de

**Tabla VI. Experiencia: 1994-2009 (15 años)**

TNE tracto digestivo:		
Seudo-SZE (2 casos)		
Gastrinoma duodenal (SZE)	1 caso	
NF gástrico	1	
Carcinoides (ninguno páncreas)	24	
1 SC por t. primario desconocido		
Subtotal	26	
TNEPF:		
Gastrinoma (SZE)	3	(1 NEM-1)
Insulinoma	6	(1 NEM ?)
Glucagonoma	1	(SHM)
Somatostatina	1	
TNEPNF:		
Subtotal	14	
TOTAL:	40 casos	

40 casos; en 35 se efectuó USE y en 10 USE-PAAF. Experiencia personal acumulada 118 (1-2) +40 = 158 casos.

última generación y USE radial y sectorial si es necesario obtener material histológico con PAAF, con precisiones y sensibilidades muy variadas en la literatura, pero que de media superan el 80%, y al 90% en la serie con más casuística con PAAF (23).

En algunos casos, 1,5-4% (24,25), sobre todo cuando los TNEP son muy pequeños, la mayoría no funcionantes (24-27), pueden presentar un patrón quístico, de tal manera que la USE-PAAF puede ofrecer muy buenos resultados (26,27), casi del 100%.

Se estima que la prevalencia de los TNEP puede ser más alta, del 9,5% (26), aunque nuestra experiencia (2%) es similar a la encontrada en la literatura (25).

En la actualidad probablemente la mejor estrategia sea practicar TCH más USE con PAAF opcional. El Octreoscan podrá ser remplazado en el futuro por el PET con octreotido, que tiene una sensibilidad, especificidad y precisión mayor del 90%.

De todas formas, en el futuro, es muy probable que todos estos planteamientos habrán de cambiar con las nuevas tecnologías, tales como la USI y la USE con color o contrastes tipo Sonovue (56), la sonoelastografía, la ultrasonografía intraductal con minisondas, el PET, etc.

## POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

1. *Cirugía.* El tratamiento quirúrgico clásico o con laparoscopia, con exéresis total representa la única alternativa curativa actual, después de estabilizar al paciente (fluidos, diazóxido, IBP, insulina, según tumor, etc.).

La polipectomía endoscópica está indicada en los carcinoides del tracto digestivo, menores de 1-2 cm, localizados en primeras capas, sin afectar a la muscular propia y en ausencia de adenopatías (22).

2. *Somatostatina y análogos (octreotida, lanreótida, pasireótida)*. Con acción inhibitoria de la secreción hormonal. Se pueden administrar por vía subcutánea o intramuscular cada día, o cada 7-14-30 días, a dosis que oscilan entre 100 y 1.500 mcg/día en dos o tres veces subcutáneamente. En el caso de la administración intramuscular la dosis será de 20-30 mg cada 7-14-28 días según respuesta, inclusive 20 mg cada mes i.m. No producen regresión (3-14%) pero sí estabilización tumoral del 36-70%, y disminución de los parámetros clínicos (más del 50%) y bioquímicos (43%) (28).

3. *Interferones*. El interferón leucocitario humano y el interferón recombinante humano alfa-2B se han administrado por vía subcutánea, este último a dosis de 2 a 6 millones UI/día, durante varias semanas, con respuesta tumoral del 11% y respuesta bioquímica de 44% de media (29,30). Según un reciente estudio con interferón alfa Pegylato la enfermedad se estabilizaría en el 75% de los casos (31) con control sintomático.

4. *Quimioterapia*. Con estreptozotocina (1 g i.v./m<sup>2</sup>/día en ciclos de 5-7 días cada 6 semanas), estreptozotocina más 5-FU, o doxorubicina, producen remisiones que llegan hasta el 60%. También se puede utilizar una combinación de cisplatino y etopósido en TNE pobremente diferenciados.

Se usan temozolomida y talidomida oral en pacientes con metástasis avanzadas (32).

5. *Radioterapia y otras*. Radioterapia paliativa, In111-DTPA octreotido para tumores no resecables que tengan Octeoscan positivo, con parciales remisiones y estabilización del tamaño tumoral en más del 60% de los casos.

Los TNE pueden producir múltiples factores de crecimiento, factor de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento plaquetar, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento epidérmico, así como receptores para estos factores. Nuevas moléculas dirigidas hacia estos factores o sus receptores, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la mTOR, inhibidores de tirosinquinasa como el sunitinib, que no alcanzan el 20% de las respuestas (5), aunque en uno de los últimos trabajos publicados (33) sobre 107 pacientes el 44% de los carcinoides y el 62% TNEP tuvieron al menos alguna regresión y estabilización tumoral.

6. *Combinaciones de las anteriores*. Por ejemplo análogos de la somatostatina con alfa-interferón (30) o quimioterapia.

7. *En las metástasis hepáticas*. Quimioembolización, etanolización, criocirugía y ablación por radiofrecuencia: y en último término se puede plantear el trasplante hepático en pacientes jóvenes con metástasis hepáticas y TNEP primario extirpado (15).

## PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

El pronóstico de los carcinoides es muy malo cuando aparece síndrome carcinoide (10% de los casos) ya que

es manifestación de una fase avanzada de la enfermedad (metástasis hepáticas).

El pronóstico de los TNEP depende de la funcionalidad, de la existencia o no de NEM, del tamaño y localización del tumor primitivo, y de la presencia de metástasis (extensión del tumor) (14).

En la estadística del H. General de Massachussets (168 TNEP) el 76% fueron benignos y el 26% malignos con metástasis hepáticas. La supervivencia actuarial fue del 77 y 62% a los 5-10 años (10).

En los TNEP benignos la supervivencia a los 5 años fue del 92 frente al 50% de los malignos (11).

Hoy en día, la principal preocupación del especialista en relación con el SZE es la aparición de metástasis hepáticas que representan el más importante de los factores de mal pronóstico.

Cuando se opera con intención curativa, el gastrinoma tiene una supervivencia a los 15 años del 98 frente al 74% cuando el paciente no es quirúrgico (34). El 29% de los enfermos no operados desarrollaron metástasis hepáticas.

En la estadística del H. Princesa Margaret (193 TNE en 10 años: 72% carcinoides y 21% TNEP) la supervivencia a los 5 años fue del 58%, y en el análisis multivariante, la edad, localización primaria tumoral, y la cirugía con intento curativo fueron factores independientes predictores de supervivencia. De estos pacientes cuando hubo un intento de cirugía curativa la supervivencia a 5 años subió al 86% (35).

En la estadística de la Clínica Mayo (1.483 TNE en 27 años, con un alto porcentaje de no funcionantes: 91%) el estado avanzado y la edad fueron predictores de peor supervivencia, obteniéndose mejores resultados en los funcionantes que en los no funcionantes (8).

Cuando se operan pacientes con NEM-1 poseen una similar supervivencia a los 7-10-15 años, pero tienen una alta recurrencia, y sólo un 4,5% están libres de tumores a los 10 años (36).

La supervivencia de los TNE sin metástasis hepáticas fue del 95-90-83% a los 5-10-15 años respectivamente; pero incluso con enfermedad maligna, la supervivencia a 5 años puede ser alta del 77-95%, cuando se efectúa un tratamiento agresivo con resección primaria del tumor y terapia adyuvante, comparado con el 36% a los 5 años de otros estudios (4).

Diferentes aspectos se relacionan con un pronóstico malo, tamaño tumoral mayor de 2 cm, presencia de invasión vascular o perineural, infiltración de la cápsula pancreática, la diferenciación histológica (pobremente diferenciado), número de mitosis, la atipia celular, el Ki 67 alto (mayor del 30%), y la presencia de metástasis hepáticas o linfáticas.

En 70 pacientes operados por TNEP (23% insulinoomas, 71% no funcionantes y 53% malignos) la supervivencia actuarial a los 5 años fue del 77%. Los ganglios, la invasión perineural y las metástasis hepáticas no tuvieron impacto en la supervivencia, solamente la invasión linfvascular (37).

Autores alemanes (38,39) con una estadística de casi 400 TNE, 70% con metástasis en el diagnóstico inicial, creen que el tamaño tumoral menor de 2,5 cm, la intervención quirúrgica, la ausencia de metástasis y de síntomas, la CgA y el índice Ki 67 bajos, son los mejores marcadores de supervivencia.

El grupo sueco (40) estudia los factores pronósticos sobre 324 pacientes con TNEP, con una supervivencia a los 5 y 10 años, del 64 y 44%, respectivamente. En el análisis univariante, el estadio, la cirugía radical, el ser no funcionante, el Ki 67 y la CgA elevados, el tamaño tumoral y ser esporádico (no familiar) son factores pronósticos significativos; mientras que en el análisis multivariante sólo lo fueron el estadio, la cirugía radical y el Ki 67 mayor de 2%.

Autores italianos (41) estudian 180 casos de TNEPNF, con supervivencias a los 5, 10 y 15 años del 67, 49 y 33% respectivamente, confirmando que las metástasis, la pobre diferenciación del tumor, el Ki 67 y la pérdida de peso son factores con valor pronóstico (Tabla V).

Autores americanos (42) sobre un programa de registro de 35.825 casos concluyen que en el análisis multivariante los factores predictivos son la diferenciación tumoral, el estadio, la localización primaria tumoral, el grado histológico, sexo, raza, edad y año de diagnóstico; confirmando un incremento de su incidencia, pasando de 1 por 100.000 en el año 1973, a 5,25 por 100.000 en el año 2004.

Estos datos coinciden al comparar la incidencia (1993-2004) en EE. UU. y en Noruega, 4,44 *versus* 3,24 en pacientes caucásicos, aunque es más alta en pacientes afroamericanos. Siempre el tumor más frecuente fue el broncopulmonar (32%). La supervivencia a los 5 años de todos los TNE fue del 55% (43).

Con respecto a los TNE broncopulmonares, la mayoría son carcinoides, poco funcionantes (-5%) con síndrome de Cushing (SC), acromegalia y SIADH. Su incidencia en 2003 fue de 1,57 por 100.000, aumentando. La supervivencia a los 5 años fue del 88% para los tumores carcinoides típicos con bajo crecimiento (44).

Anteriormente se consideraba que los TEGEP superaban a los broncopulmonares, si bien en uno de los últimos registros sobre 1.000 casos en Brasil, el 72% estaban en el tórax, el 20% eran TEGEP, y un 3,6% en lugar desconocido (45).

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos (TNE) o gastroenteropancreáticos (TEGEP) pueden ser carcinoides en el 70% y pancreáticos en el 20% de los casos.

Su incidencia es de más de 5 casos por millón de habitantes y año, y está aumentando.

Pueden ser esporádicos o ligados a mutación genética.

Pueden ser funcionantes (50%) o no funcionantes; be-

nignos o malignos en función de la existencia de enfermedad metastásica (50-60%).

Su sospecha clínica debe alertar al médico a solicitar una batería hormonal, con marcadores inespecíficos como la CgA y la ENE, o marcadores específicos (insulina, gastrina, VIP, serotonina -5-HIAA-, etc.).

Actualmente, el algoritmo diagnóstico para los carcinoides del tracto digestivo incluye la endoscopia con biopsia, el TACH y el Octreoscan *vs.* PET.

Para los TNEP y la NEM, la mejor estrategia parece ser la práctica de un TACH más USE radial o sectorial con PAAF opcional (Fig. 3), seguido de Octreoscan *vs.* PET.

El PET con 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotrido tiene una sensibilidad del 97%.

Después de estabilizar al paciente por la secreción hormonal inapropiada (fluidos, diazóxido, IBP, insulina, etc.), si no hay metástasis, debe intentarse la cirugía con intención curativa, y si hay metástasis añadirle terapia adyuvante.

En los casos con enfermedad avanzada se puede efectuar tratamiento con análogos de la somatostatina, interferones, ambos, o incluso quimioterapia o radioterapia con derivados del octreotido, cuando el Octreoscan es positivo.

El pronóstico y la supervivencia, fundamentalmente, están en función de la posibilidad de realizar cirugía con intención curativa y de la ausencia de enfermedad metastásica avanzada, y probablemente de la invasión linfovascular (37).

Otros factores importantes además serían el tamaño del tumor primario pancreático mayor de 2,5 cm, la CgA y el Ki 67 elevado (38,39,40); y en los TNEPNF las metástasis, el Ki 67 y la pérdida de peso (41).

En los carcinoides (Fig. 4) del tracto digestivo menores de 1 cm, la polipectomía endoscópica es satisfactoria y ha sustituido a la cirugía clásica, si el tumor no infiltra la muscular propia y no ha desarrollado metástasis (46). En estos casos y en los carcinoides apendiculares la supervivencia a los 5 años es mayor del 95%, mientras que desciende al 25 y 65% si existen metástasis hepáticas o ganglionares (47-49).

Pese a que en los últimos años se han producido avances en el diagnóstico y tratamiento de los TNEP (48-50), no está claro que haya mejorado la supervivencia. En una reciente revisión (51) no se registraron cambios en los índices de supervivencia durante 30 años, para todos los TEGEP (carcinoides y TNEP) (52).

Recientes trabajos defienden la resección quirúrgica de los tumores pancreáticos (53), aunque en los pacientes con enfermedad metastásica la resección del tumor primario no beneficia a los carcinoides derivados del intestino medio (54).

También muy recientemente se han descrito 4 casos de TEGEP en pacientes con VIH (55).