

Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos

Autor principal: Dr. Rafael Medrano-Guzmán

Coordinadores: Grupo de Trabajo en GEP NET (GT GEP NET): Dr. Rafael Medrano-Guzmán y Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo.

Participantes: Grupo de Trabajo en GEP NET (GT GEP NET)

Dra. Isabel Alvarado-Cabrero, México, DF ¹; Dr. Rafael Barreto-Zúñiga, México, DF ²; Dra. Rocío Citlali Brom-Valladares, México DF ³; Dr. Adrián Cravioto-Villanueva, México DF ⁴; Dr. Juan José Chávez-Rodríguez, México, DF ⁵; Dra. Aura Erazo-Valle, México DF ⁶; Dr. Pedro M. Escudero-de los Ríos, México DF ⁷; Dr. Enrique Estrada-Lobato, México DF ⁸; Dr. Juan Pablo Flores-G, Monterrey, NL ⁹; Dr. Sergio César López-García, México, DF ¹⁰; Dr. Ignacio Mariscal-Ramírez, Guadalajara, Jal. ¹¹; Dr. Rafael Medrano-Guzmán México DF ¹²; Dra. Iveth C. Miranda-Maldonado, Monterrey, NL ¹³; Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo, México, DF ¹⁴; Dr. Luis Fernando Oñate-Ocaña, México DF ¹⁵; Dr. Rafael Orozco-Rubio, Guadalajara, Jal. ¹⁶; Dr. Alfonso G. Pérez-Morales, Veracruz, Ver. ¹⁷; Dr. Oscar Quiroz-Castro, México DF ¹⁸; Dra. Claudia Ramírez-Rentería, México DF ¹⁹; Dr. Enrique Javier Rivera-Castillo, Monterrey, NL ²⁰; Dra. Julia Angelina Sáenz-Frías, Monterrey, NL ²¹; Dr. Sergio Torres-Vargas, México DF ²²; Dr. Sergio Zepeda-Gómez, DF ²³.

Correspondencia: Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo. Hospital Ángeles del Pedregal, Camino a Santa Teresa 1055 Col. Héroes de Padierna C .P. 10700, México D.F. Torre 1, primer piso, consultorio 123; núm. telefónico: 55 68 50 13; 56 52 93 95; pooncol@prodigy.net.mx / ochoacarrillo@prodigy.net.mx

Resumen

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 manejo clínico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, que hoy en día presentan 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 y Metodología: Con el propósito de establecer una visión actualizada de este aspecto de la investigación oncológica, un grupo de selectos especialistas mexicanos se reunió el 19 y 20 de septiembre de 2008, en la ciudad de Houston, Texas, para desarrollar un documento de consenso que servirá de apoyo a los clínicos de diversas latitudes en el manejo clínico de estas neoplasias.

¹ Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI IMSS; ² Médico Adscrito al Departamento Endoscopia INCMNSZ. Profesor Asociado Curso Endoscopia Terapéutica UNAM; ³ Radiología y Ultrasonido, Hospital Médica Sur; ⁴ Médico Adscrito, Cirugía Oncológica, Hospital Oncología CMN SXXI IMSS; ⁵ Cirujano Endocrino y Gastrointestinal Adscrito al Servicio de Cirugía. Hospital Central Norte PEMEX, Profesor ESM, IPN; ⁶ Coordinadora Oncología CMN 20 Noviembre, ISSSTE; ⁷ Cirujano Oncólogo, Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología A.C.; ⁸ Jefe del Departamento de Medicina Nuclear INCAN. Presidente de la Sociedad Mexicana de Medicina Nuclear 2008-2010; ⁹ Jefe del Servicio de Oncología, Centro Médico Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México; ¹⁰ Residente 2º Año Cirugía Oncológica del Hospital de Especialidades del CMNSXXI, IMSS; ¹¹ Jefe de la Unidad de Quimioterapia del Hospital de Especialidades del CMNO de Occidente, IMSS; ¹² Jefe del Departamento de Oncología, Centro Médico Naval de la Secretaría de Marina; ¹³ Centro Médico Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México; ¹⁴ Cirujano Oncólogo, INCAN; ¹⁵ Médico Adscrito al Departamento de Gastroenterología del INCAN; ¹⁶ Médico Adscrito a la Clínica de Hipófisis CMNO, Hospital de Especialidades IMSS; ¹⁷ Cirujano Hospital Español de Veracruz. Facultad de Medicina UV; ¹⁸ Jefe de la Unidad PET/CT Departamento Imagen Hospital Ángeles del Pedregal; ¹⁹ Endocrinóloga, CMNSXXI, IMSS; ²⁰ Jefatura de Endocrinología UMAE # 25 IMSS Monterrey, NL; ²¹ Médico Adscrito al Servicio de Oncología, CMN del Noreste, UMAE # 25 IMSS; ²² Cirujano Oncólogo, Jefe del Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología CMNSXXI, IMSS; ²³ Médico Adscrito al Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, INCMNSZ.

Resultados: Este documento presenta las recomendaciones alcanzadas en el encuentro.

Conclusiones: Las reuniones del consenso son necesarias para evaluar padecimientos, donde encontramos modificaciones significativas que requieren de 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: documento de consenso, tumores neuroendocrinos, tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET).

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastro-entero-pancreatic Tumours

Abstract

The neuroendocrine tumours 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 tumours. 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 and Methodology. *Aiming to establish an updated insight on this important issue in oncology, a group of selected Mexican specialists gathered on 19th and 20th of September, 2008, in Houston Texas, in order to develop a consensus document which will support national and international clinicians in the clinical management of these neoplasms.*

Results. *This document portrays the meetings recommendations.*

Conclusions. *This kind of meetings are imperative for every medical specialty and must be developed in a periodic fashion.*

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

Antecedentes

A pesar de que los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET, por sus siglas en inglés) no han sido estudiados lo suficiente, es claro que su

tratamiento requiere de un abordaje multidisciplinario en el que intervengan gastroenterólogos, cirujanos, oncólogos, endocrinólogos, radiólogos, expertos en medicina nuclear y patólogos competentes en la atención individualizada de cada caso clínico.¹ 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 GEP NET, indican que no se comprende bien su fisiopatología y, por lo tanto, su etiología no ha sido determinada en forma categórica. Se estima que la mayoría de los casos es esporádica, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endocrinos familiares, tales 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.^{1,2,3}

La tasa de incidencia de MEN1 en GEP NET va de 0% en carcinomas intestinales hasta 5% en insulinomas y hasta 30% en gastrinomas. Por ello, es importante buscar cuidadosamente la concomitancia de MEN1, MEN2 y NF1 en los pacientes y estudiar la historia familiar. Podemos considerar que los GEP NET son un grupo heterogéneo de neoplasias que comparte ciertas características biológicas, por lo que conforman una entidad común. Los GEP NET 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, paratiroideas y adrenomedulares comparten ciertas características con GEP NET, pero se les trata de forma independiente.^{1,2}

Epidemiología

La incidencia de los GEP NET ha incrementado en años recientes, particularmente la de los carcinomas gastrointestinales, una de las neoplasias más frecuentes. Estimados anteriores informaron menos de 2 casos por 100,000 por año, pero nuevos estudios han obtenido tasas que sugieren 3/100,000, con un ligero predominio para el género femenino. De cualquier modo, estas diferencias pueden deberse a que se registra mayor detección reciente de los tumores, puesto que los estudios *postmortem* han demostrado que son mucho más comunes en el tracto GI de lo que se pensaba.²

Información actual sobre >13,000 pacientes con GEP NET, en los Estados Unidos, sugiere que aproximadamente 20% de los pacientes desarrolla otros cánceres, un tercio de los

cuales se registra en el tracto GI. Igualmente, se descubrió que las tasas de supervivencia han aumentado; los datos de supervivencia a ≥ 5 años en un metaanálisis sugieren una tasa de 67.2%. Con todo, existe una historia familiar que condiciona cuatro veces más riesgo a personas con un familiar directo que haya cursado con estas neoplasias (Tabla 1).²

Diagnóstico de GEP NET

El patólogo desempeña un papel muy importante en el diagnóstico y manejo de pacientes con GEP NET; sin embargo, su informe siempre dependerá de la calidad de la muestra de material y la información clínica brindada. 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 tinción inmunohistoquímica y examen de microscopio, puesto que otras técnicas como la microscopía de electrones, hibridación inmunofluorescente y las pruebas moleculares no son accesibles en todos los centros de atención en América Latina. Entre los marcadores inmunohistoquímicos para GEP NET, la Cromogranina A y la sinaptofisina son importantes para delinear la naturaleza neuroendocrina de los tumores gástricos y pancreáticos.⁴

Imagenología en GEP NET

Aunque casi 75% de los pacientes con un GEP NET es diagnosticado 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 ser detectada por estudios simples; en estos casos, las pruebas de imagen que pueden ayudar a localizar tumores posiblemente localizados en duodeno, páncreas e íleon son tomografía computarizada y resonancia magnética.¹ 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 recto y 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.^{1,3}

Abordaje quirúrgico de GEP NET

La cirugía es el abordaje principal para los pacientes con GEP NET y candidatos a curación; aunque la correcta selección de pacientes es de importancia trascendental para

el resultado clínico. Dado 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 el que se realiza y la experiencia del cirujano.²

Tratamiento farmacológico de GEP NET

Actualmente no existe un manejo farmacológico suficientemente efectivo para ser el recurso principal en el tratamiento de los GEP NET, además de que también se asocia con perfiles de toxicidad que limitan su uso. Sin embargo, sabemos que los análogos de somatostatina cumplen con un papel importante en el manejo de tumores indolentes y que el interferón alfa (IFN- α) se sigue utilizando, aunque todavía no se han demostrado beneficios claros y ciertos regímenes de quimioterapia pueden ser útiles en el tratamiento de algunos tipos de GEP NET. Todo ello demuestra la urgente necesidad de contar con mejores alternativas de manejo sistémico y, en consecuencia, la necesidad de realizar más investigación y estudios controlados.

Metodología del consenso

El consenso se desarrolló con la participación de 21 doctores mexicanos especialistas en oncología, cirugía endocrina, imagenología, cirugía oncológica y patología, que son dignos representantes de las principales instancias hospitalarias del país, donde se trata a pacientes con GEP NET. La participación de este variado grupo confirmó que estos tumores deben ser tratados de modo multidisciplinario.

Los clínicos formaron tres grupos de trabajo, correspondientes a diagnóstico, tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico de GEP NET. Siguiendo la metodología del tipo "Panel DELPHI", 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 fueron expuestos el 28 de septiembre como guías o recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento quirúrgico y tratamiento farmacológico de GEP NET en nuestro país. Los niveles de evidencia de dichas recomendaciones fueron estimados de acuerdo con el sistema conocido como GRADE.^{5,6,7}

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 para orientar la metodología en la elaboración de guías, lineamientos y recomendaciones clínicas. Fue recomendado por el *British Journal of Medicine* desde 2006, ya que ofrece una independencia clara 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.^{5,6,7}

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* cuando es poco probable realizar más investigación que cambie la estimación del efecto ya establecida; se le define como *moderadamente alta* cuando se considera que realizar más investigación podría tener repercusiones que cambien el estimado del efecto; la calidad de la evidencia se califica como *baja* cuando es muy probable realizar más investigación que cambie la percepción del efecto y, por último, se estima como *muy baja*, cuando cualquier estimación del efecto es incierta.

El sistema GRADE considera la calidad de la evidencia como A, B, C y D para calidad *alta*, *moderada*, *baja* y *muy baja*, respectivamente; mientras que la fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte*, *débil para recomendar el uso*, *débil para desaconsejar el uso* y *fuerte para desaconsejar el uso*, respectivamente.^{5,6,7}

Recomendaciones

Diagnóstico

Patología

El estándar de oro para el diagnóstico de los GEP NET es el estudio histopatológico. En la mayoría 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

El diagnóstico de las neoplasias neuroendocrinas requiere de microscopía de luz y de un panel de inmunohistoquímica base que incluya Cromogranina A, sinaptofisina, citokeratinas y enolasa neuronal específica. Cuando exista dificultad diagnóstica se recomienda añadir al panel otros marcadores de acuerdo con el diagnóstico diferencial considerado. El Ki 67 es un marcador del índice de proliferación celular que puede emplearse con fines de pronóstico.

Grado 1A

Algunos casos de tumores neuroendocrinos, principalmente los poco diferenciados, no expresan los marcadores característicos de inmunohistoquímica para esta neoplasia, lo cual no las excluye del grupo. El empleo de la microscopía electrónica puede ayudar al diagnóstico de las mismas.

Grado 1A

Conducta biológica

1. Las características morfológicas que ayudan a predecir la conducta biológica de los GEP NET son:

- a. Diferenciación celular
- b. Funcionalidad
- c. Tamaño
- d. Invasión local
- e. Invasión vascular (IV)

1a. La clasificación mundialmente aceptada y validada es la de la OMS:

- a. Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (benignos)
 - Confinados a la mucosa y submucosa
 - Sin IV
 - <10mm (< 20 mm en intestino grueso)
- b. Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (conducta biológica incierta)
 - Confinados a la mucosa y submucosa
 - >10mm (>20mm en intestino grueso)
 - Con IV
- c. Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (bajo grado de malignidad)
 - Invasión muscular propia o más allá de la misma
 - Metástasis
- d. Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado
 - Carcinoma de células pequeñas

Grado 1A

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

Grado 1A

En caso de diagnóstico histopatológico inicial de GEP NET es suficiente el seguimiento con estudios bioquímicos y de imagen (5-HIAA/Cromogranina A y SSRS).

Grado 2C

Los estudios de imagen con radionúclidos específicos pueden ser útiles para definir diagnóstico de exclusión en los GEP NET.

Grado 1C

Los GEP NET producen una sintomatología específica y ciertas hormonas. Su diagnóstico está basado en la sintomatología clínica, en la imagenología radiológica y nuclear, en la concentración de hormonas y en la histología. La histología detallada es el estándar de oro del diagnóstico.

Grado 1A

La elección del tratamiento depende de la sintomatología, el estadio de la enfermedad, el grado de recaptura de radionúclidos y las características histológicas del tumor.

Grado 1A

6a. Cuando existe diagnóstico de GEP NET o se sospecha preoperatoriamente y se requieren especímenes para investigación, debe contarse con el consentimiento de los pacientes.

Grado 1A**Imagenología**

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

Grado 2A

Se recomienda, como el mejor estudio de imagen para la evaluación integral del paciente con GEP NET, la centelleografía con análogos de somatostatina (SSRS).

Grado 1C

La bioterapia combinada con administración de radionúclidos (como el lutecio 177) ofrece buen control de la enfermedad, en pacientes con falla a tratamiento sistémico o quirúrgico.

Grado 1C

La modalidad óptima de estudio de imagen es diferente en caso de diagnóstico inicial o vigilancia terapéutica. El estudio inicial depende de la sintomatología clínica del paciente; el seguimiento variará si los pacientes deben ser sometidos a cirugía o a tratamiento sistémico.

Grado 2B

4b. En el caso del seguimiento sistémico, se recomienda realizar estudios de imagen cuando no se presente mejoría o exista empeoramiento de la sintomatología que sugiera progresión tumoral o la presencia de complicaciones asociadas.

Grado 2A

Dependiendo de la disponibilidad y experiencia del radiólogo, el patólogo y el endoscopista, la mejor opción en diagnóstico es biopsia de corte (histopatológico), dirigida por algún método de imagen —TC, Ultrasonido (US) y estudios endoscópicos.

Grado 1A

5a. El diagnóstico multidisciplinario de GEP NET puede incluir TC o RM y SSR, endoscopia, ultrasonido endoscópico y determinación de péptidos y aminos específicas en sangre y orina.

Grado 1A

5b. La SSR es la mejor opción de vigilancia por imagen, posterior a resección completa del primario o de metástasis.

Grado 1C

Es más fácil diagnosticar tumores neuroendocrinos primarios de estómago, duodeno y colon mediante endoscopia. Se utilizará la TC para evaluar extensión de la enfermedad.

Grado 1A

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

Grado 1C

En pacientes con sospecha de GEP NET con SSRS y US endoscópico negativos, el estudio a realizar es la TC de tórax y abdomen en tres fases.

Grado 1A

La SSRS alcanza un potencial de 90% de detección en tumores intestinales y su sensibilidad puede incrementar con el uso de PET-TC (tomografía computada asociada a tomografía por emisión de positrones), siempre y cuando se utilice el Galio 68 como trazador, ya que el PETCT con FDG no ha demostrado utilidad en el estudio de GEP NET.

Grado 1C

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

Grado 1A**Gastroenterología**

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

Dependiendo de su localización, la gran mayoría de los tumores de 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 metastatizan a ganglios linfáticos regionales e hígado.

Grado 1A

El US endoscópico es indispensable para el diagnóstico de GEP NET de localización pancreática.

Grado 1A

La mejor opción es una biopsia incisional con aguja de corte. En caso de no poder obtener material para análisis histológico en GEP NET, se puede optar por una biopsia por aspiración. El análisis de este material requiere de experiencia importante del médico citopatólogo que la analice.

Grado 1A

Una opción de tratamiento en neuroendocrinos gástricos es la mucosectomía endoscópica en lesiones tipo I.

Grado 1A

Tratamiento Farmacológico

Es necesario realizar una historia clínica familiar detallada de los pacientes con GEP NET 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 la historia familiar, tipo de tumor, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio e imagen realizados previamente.

Grado 2B

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

Grado 2A

2b. Otras pruebas para pacientes con GEP NET que pueden considerarse 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

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

Grado 2C

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

Grado 2B

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

Grado 2A

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

Grado 2A

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

Grado 2B

El objetivo del tratamiento debe ser curativo siempre que sea posible, pero es paliativo en la mayoría de los casos.

Grado 2B

Los pacientes pueden presentarse asintomáticos por largos períodos, 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 sea evaluada con un cuestionario validado para este propósito en nuestro país.

Grado 2B

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

Grado 2A

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

Grado 2A

Tratamiento quirúrgico

En los tumores GEP NET es indispensable conocer el tipo histológico y conducta biológica, para determinar el tipo de cirugía.

Grado 1B

En lesiones periampulares, las opciones quirúrgicas comprenden desde la resección endoscópica hasta la cirugía radical.

Grado 1B

En los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, la cirugía estará en relación con el tipo de tumor, localización y condiciones generales del paciente.

Grado 1B

El tratamiento de los GEP NET 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

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

Grado 1B

La linfadenectomía de primeros relevos está indicada en la resección primaria de los tumores GEP NET.

Grado 1B

La mejor forma de controlar el síndrome carcinoide es con cirugía, cuando ésta es posible.

Grado 1B

Del 20 al 40% de las metástasis hepáticas son funcionales.

Grado 1B

Actualmente está definida la indicación y tipo de cirugía para las lesiones del colon y recto.

Grado 1B

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

Grado 1B

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

Grado 1B

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

Grado 2D

En la región colorrectal, la resección del tumor primario con linfadenectomía locorregional es el abordaje de elección.

Grado 1B

Las metástasis nodulares causan esclerosis con compromiso vascular para el intestino delgado, promueven dolor, mala absorción y muerte. La resección de metástasis mesentéricas

puede aliviar los síntomas dramáticamente y probablemente aumentar también la supervivencia.

Grado 1B

La embolización de la arteria hepática induce isquemia de las células tumorales para reducir la secreción hormonal e incrementar la respuesta a la terapia. Está indicada en pacientes con tumores no resecables múltiples y secretores de hormonas.

Grado 2C

Una opción de tratamiento en neuroendocrinos gástricos es la mucosectomía endoscópica en lesiones tipo I.

Grado 1A**Bibliografía**

1. NCCN. Practice Guidelines in Oncology, *Neuroendocrine tumors* V.1.2008.
2. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, 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; 27:237-257.
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, Falck-Ytter, Y, Alonso-Coello P, *et al.*, Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926.
6. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter, Y, Alonso-Coello P, *et al.*, Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-998.
7. Schünemann A, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, *et al.*, Rating quality of evidence and strength of the recommendations. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336:1106-1173.
8. Solcia E, Koppel G. *Histological typing of endocrine tumors*. 2nd. Edition, Heidelberg. WHO, 2000.
9. Tamm Eric P, Kim E, Edmund, Ng Chaan S. Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Heatal Oncol Clin N Am*, 2007; 21:409-432.
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, Jellic 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: 1374-1380.
16. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled 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: 479-483.

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: 614-621.

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: 3548-3554.

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: 257-262.

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.

Tabla 1. Frecuencia general de GEP NET primarios con porcentajes de los sitios metastáticos en el diagnóstico 2

| Localización | % 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 |
| Colon derecho ** | 4 | 70 | 40 |
| Colon izquierdo | 3 | 40 | 20 |
| Recto | 10 | 15 | 5 |
| Otros | 5 | 50 | 30 |

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