

ENDOCRINOLOGÍA

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Felicia A. Hanzu. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic Barcelona. Universidad de Barcelona.

Mireia Mora. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic Barcelona. Universidad de Barcelona.

ÍNDICE

- DATOS GENERALES SOBRE LOS TUMORES GASTROENTEROPANCREÁTICOS
- CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DE LOS TNEGEP
- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS TNEGEP
- DIAGNÓSTICO DE LOS TNEGEP
- TRATAMIENTO GENERAL
- TNEGEP GASTRODUODENALES
- TNEGEP PANCREÁTICOS
- TNEGEP DE INTESTINO DELGADO
- TNEGEP COLORRECTAL
- ABORDAJE TERAPÉUTICO EN LOS TNEGEP METASTÁSICOS
- ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS POBREMENTE DIFERENCIADOS

DATOS GENERALES SOBRE LOS TUMORES GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Etiología e incidencia

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de neoplasias que se originan en las células neuroendocrinas distribuidas de forma heterogénea a lo largo de todo el organismo, con origen en las células ectodérmicas de la cresta neural (dando lugar al ganglioneuroma, neuroblastoma y paraganglioma), en el endodermo que forma el sistema neuroendocrino difuso distribuido a lo largo del tubo gastrointestinal, broncopulmonar, tímico y urogenital, de los islotes, entre ellos los de Langerhans del páncreas, así como en glándulas endocrinas (dando lugar al adenoma de hipófisis y el feocromocitoma). Se agrupan en el tipo I epitelial y el tipo II neural, y representan un grupo de tumores con distinta funcionalidad y características biológicas y clínicas según su localización, morfología, edad e incluso raza de los pacientes.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) comprenden los tumores del sistema neuroendocrino difuso localizados en el sistema gastrointestinal y los originados en los islotes pancreáticos, y son **TNE de tipo 1, epitelial**. Tienen una incidencia baja de 3-7/100.000 habitantes, pero con una prevalencia alta asociada a su larga supervivencia. Su incidencia ha crecido a lo largo de las últimas décadas a raíz de varios factores como los adelantos diagnósticos en pruebas de imagen y una mayor identificación y tipificación anatomopatológica. La edad al diagnóstico es variable, siendo la media de 59 años de edad, con incidencia levemente incrementada en mujeres y etnia afroamericana.

Pueden secretar sustancias bioactivas o hormonas que dan lugar a síntomas y a una gran variabilidad clínica (TNE no funcionantes), y en el caso de no funcionantes demora en el diagnóstico. La mayoría de TNEGEP son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos, pero pueden también formar parte de un síndrome hereditario familiar (neoplasia endocrina múltiple tipo 1, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa. Las características específicas y actitud terapéutica de los TNEGEP asociados a estos síndromes se estudian en un capítulo específico. En el capítulo presente nos centraremos en las formas esporádicas.

Distribución geográfica por localización

La localización de los TNEGEP varía según la zona geográfica, raza y hábitos alimentarios, siendo más frecuente en Europa y en EE.UU. a nivel gástrico y apéndice, y las otras localizaciones como el intestino delgado, el intestino grueso y el páncreas presentan mayor variabilidad. En las últimas décadas, las localizaciones que han presentado una mayor tendencia al crecimiento son el recto y el intestino delgado, junto con el pulmón. En los pacientes jóvenes, los tumores más frecuentes son carcinoides apendiculares (TNE grado I) y generalmente están asociados a una larga supervivencia.

En España la localización más habitual es el páncreas (34%) y en el yeyuno-íleon (15%).

Estadio al diagnóstico

Las localizaciones primarias que se presentan más frecuentemente con enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico son las de intestino delgado (65%), colon (48%), recto (40%) y páncreas (38%), y las de apéndice son muy infrecuentes (1,3%). Los tipos tumorales frecuentemente asociados con la enfermedad generalizada son VIPomas (71%), los tumores pancreáticos no funcionantes (44%) y los carcinoides del intestino delgado (41%), en contraste con los gastrinomas (22%), insulinosomas (15%) y glucagonomas (15%).

Los TNEGEP asociados a síndromes genéticos se asocian a un riesgo aumentado de neoplasias múltiples. Además de ello, en los casos de TNEGEP se ha observado un incremento de la incidencia de una segunda neoplasia maligna, siendo la de mayor frecuencia el cáncer colorrectal.

Respecto al grado, no se observan diferencias entre sexos, pero sí por edades y localización, ya que los tumores benignos o de comportamiento incierto suelen presentarse con mayor frecuencia en personas más jóvenes. También se eleva la edad para tumores peor diferenciados.

Pronóstico y supervivencia general

Los TNEGEP suelen tener un crecimiento lento y una supervivencia prolongada. La supervivencia global a los 5 años es del 60%, pero varía significativamente según la localización del tumor primario. Debido al espectro heterogéneo de los tipos tumorales el pronóstico es desigual. Un 27% de los TNEGEP en general desarrollan metástasis hepáticas o ganglionares y, concretamente, un 64% de los pancreáticos. Sin embargo, algunos tienen una evolución rápidamente progresiva con supervivencia a los 5 años inferior al 25%. En España, la mediana de supervivencia global para los pacientes fue de 12 años, con un 75,5% de los pacientes vivos a los 5 años.

Globalmente se caracterizan por su gran heterogeneidad, con un comportamiento clínico y pronóstico muy variable, condicionado por la localización, el tipo histológico, el grado de diferenciación, la sintomatología y la presencia de metástasis.

Con las mejoras diagnósticas, de estadificación, el abanico de posibilidades terapéuticas y el enfoque en el abordaje multidisciplinario se ha incrementado también el interés por su conocimiento y se han creado diversos registros en sociedades nacionales e internacionales con atención específica para los TNEGEP.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DE LOS TNEGEP

Los TNEGEP son TNE tipo 1, digestivos de origen epitelial, y se han clasificado de varios modos, según el origen **embrionario** (intestino anterior: estómago, duodeno, páncreas, timo, bronquios; medio: yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente, 2/3 del colon transverso, o posterior: 1/3 del colon transverso, recto), por sus características **anatomopatológicas** (patrón histológico) (Tabla 1), **funcionalidad clínica** (funcionantes y no funcionantes) y más recientemente por el **comportamiento biológico del tumor**, el **grado de diferenciación** (Tabla 2) y la extensión del tumor (TNM) (Tabla 3). Las clasificaciones más recientes que contemplan estos aspectos son las elaboradas por la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC), así como la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Tabla 1. Clasificación histológica TNEGEP

Tipo I Sólido/insular/nidos

Tabla 1. Clasificación histológica TNEGEP

Tipo II	Trabecular/anastomosante
Tipo III	Glandular/tubuloacinar/rotosoide
Tipo IV	Pobremente diferenciado de célula pequeña o célula grande y patrones atípicos
Tipo V	Tumores mixtos > 30% neuroendocrino

Tabla 2. Clasificación de la ENETS/OMS 2010

Grado	Índice mitótico/10 CGA	Índice de proliferación Ki-67(%)
TNE bien diferenciados* (similares a las células histológicas de origen, células "en sal y pimienta")		
TNE G1 (bajo grado)	1	2
TNE G2 (grado intermedio)	2-20	3-20
TNE escasamente diferenciados** (de célula grande o de célula pequeña)		
TNE/NEC** G3 (grado alto)	> 20	> 20
Carcinoma mixto adenoneuroendocrino (CANEM)*	Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas**	

*TNE: clasificación de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS): mayor valor pronóstico en los TNE pancreáticos; NEC: clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) general.
 **Solo presentes en la clasificación OMS 2010.
 CGA: campos de gran aumento; Ki-67 (%): porcentaje de células tumorales positivas/células tumorales totales; TNE: tumores neuroendocrinos.

Tabla 3. Clasificación TNM TNEGEP: tamaño tumoral, nódulos linfáticos regionales, metástasis a distancia

Estadio*	T	N	M
0**	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
Ila	T2	N0	M0
Ilb	T3	N0	M0
IIla	T4	N0	M0
IIlb	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*Particularidad de la clasificación: no incluyen el Tx y T0.

**Solo para tumores gástricos *in situ*.

Nota: Hay diferencias específicas para cada localización entre las clasificaciones ENETS y AJCC.

La clasificación TNM ha sido ampliamente elaborada por la ENETS y la AJCC con diferencias específicas en función de la localización (p. ej., en TNEGEP pancreático e apendicular) y el desuso del término de carcinoide por ENETS.

Todos los TNE son potencialmente malignos, pero difieren de forma considerable en su capacidad metastásica, por lo que resulta difícil predecir su comportamiento y pronóstico. El grado de malignidad depende del grado de diferenciación (semejanza morfológica con las células de origen) y del grado histológico (mitosis, índice proliferativo Ki-67).

La OMS propone distinguir los tumores TNEGEP bien diferenciados de los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, atribuirles un grado histológico basado en el índice proliferativo (Tabla 2) y posteriormente hacer la estadificación pTNMN.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS TNEGEP

El diagnóstico de los TNEGEP es a menudo difícil debido a la variabilidad clínica de los síntomas, al crecimiento lento, a la

presencia de síntomas muy inespecíficos, que pueden retrasar el diagnóstico una media de 5-7 años.

Puede ser un hallazgo incidental en una prueba de imagen, en endoscopia, cirugía abdominal o pélvica o puede aparecer de forma mitigada en contexto de un síndrome digestivo funcional.

Se clasifican en TNEGEP no funcionantes cuando no hay clínica asociada a secreción hormonal, y funcionantes, cuando producen síntomas asociados a la liberación de hormonas y/u otras biomoléculas vasoactivas.

Los TNEGEP **no funcionantes** se manifiestan en fases tardías con síntomas secundarios a la invasión y compresión tumoral: dolor (por invasión local, obstrucción intestinal o isquemia mesentérica), náuseas o vómitos, anemia, pérdida ponderal, masa abdominal, hemorragia digestiva, síndromes paraneoplásicos o síndrome de vena cava superior.

Los TNEGEP **funcionantes** suelen secretar biomoléculas vasoactivas como serotonina, su metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), bradicinina, histamina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, y otros péptidos y aminas biógenas que dan lugar a síntomas de síndrome carcinoide o, en el caso de síntesis de hormonas (ACTH, GHRH, PTHrp), a otros síndromes específicos de producción hormonal (Tabla 4).

Tabla 4. Síntomas específicos de producción hormonal en TNEGEP

Gastrinoma	Gastrina	Dolor abdominal, úlcus péptico, enfermedad por reflujo, diarrea Asociación a MEN-1
Insulinoma	Insulina	Hipoglucemia Tríada de Whipple: glucemia < 40 mg/dl, síntomas de hipoglucemia + remisión de síntomas con glucosa
Glucagonoma	Glucagón	Síndrome de las 4 D (Dermatosis + Diarrea + Depresión + Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) Frecuentemente incompleto Diabetes Pérdida de peso Queratitis Eritema necrolítico migratorio (78%)
Vipoma	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Diarrea secretora Síndrome de Verner-Morrison
Somatostatinoma	Somatostatina	Diabetes (75%), colelitiasis (60%), diarrea (60%), hipoclorhidria, pérdida de peso
ACTH GHRH PTHrp	Corticotropinoma GHRHoma	Síndrome de Cushing Acromegalia Hipercalcemia
Serotonina, 5-HIAA, triptófano, bradicinina, histamina, PP, VIP, otros péptidos y aminas biógenas	Carcinoide	Síndrome carcinoide típico/atípico

ACTH: corticotropina; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; MEN: neoplasia endocrina múltiple; PP: polipéptido pancreático; PTHrp: proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

Síndrome carcinoide

El síndrome carcinoide (SC) se debe a la producción tumoral de serotonina y otros péptidos y aminas biógenas. La serotonina se almacena en las plaquetas y su exceso es inactivado por el hígado y el pulmón, y se transforma en 5-HIAA. El SC se produce cuando estas sustancias escapan a la degradación hepática y acceden a la circulación. Además de la serotonina, la evidencia actual sugiere que los síntomas vasomotores son secundarios a otras aminas biógenas como la bradicinina o la histamina.

El **SC clásico** es más frecuente en los TNEGEP de intestino delgado (20%), junto con las formas sistémicas de enfermedad, y se presenta con:

- Rubefacción (90%): facial y cervical de segundos a minutos de duración que se puede asociar a broncoespasmo y sudoración profusa, palpitaciones/arritmias, suele aparecer de forma espontánea o provocada (fármacos, alimentos ricos en tiamina, alcohol, estrés).
- Diarrea secretora (70%): asociada o no a la rubefacción y a dolor abdominal.

- Cardiopatía carcinoide restrictiva (30%): con fibrosis y valvulopatía tricúspide (insuficiencia) y pulmonar (estenosis), y disnea, hasta insuficiencia cardíaca.
- Telangiectasias (15%), pelagra (5%): por déficit de niacina (B3), por falta de nicotinamida, por indisponibilidad de triptófano que se desvía para la secreción de serotonina tumoral.

La forma paroxística del SC es la **crisis carcinoide** que se presenta con inestabilidad hemodinámica con hipo/hipertensión, arritmias y disnea en tumores con niveles altos de 5-HIAA. Supone una complicación grave del SC que puede aparecer espontáneamente, pero en general aparece en relación con la anestesia, la manipulación del tumor o quimioterapia, o en los procedimientos invasivos por embolización o radiofrecuencia del tumor. Tras la introducción del ácido acetilsalicílico para su prevención y tratamiento, ahora es poco frecuente.

En los TNEGEP gástricos, de duodeno y páncreas se ha descrito una **forma atípica de SC** con rubefacción púrpura de duración prolongada (horas) sin estímulo, asociada a telangiectasias en la cara y el cuello.

En el **diagnóstico diferencial del flushing** se tienen que considerar: vasodilatadores, antagonistas de calcio, ácido nicotínico, opiáceos, bromocriptina, ciclosporina, ritonavir, triamcinolona, ciproterona, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, mastocitosis, alcoholismo, policitemia, estenosis mitral, rosácea, síndrome de Cushing.

DIAGNÓSTICO DE LOS TNEGEP

El diagnóstico de los TNE suele ser tardío por el crecimiento lento de estos tumores.

El **diagnóstico** se realiza a través de:

- Síntomas clínicos (expuestos en el apartado 3).
- Pruebas de laboratorio.
- Pruebas de imagen.
- Examen anatomopatológico.
- Antecedentes personales y familiares.

Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de los TNEGEP

La determinación de las concentraciones plasmáticas y/o urinarias de las múltiples hormonas peptídicas es una herramienta fundamental tanto para el diagnóstico inicial como para valorar la eficacia del tratamiento y el pronóstico.

Los **marcadores plasmáticos generales** de TNE son la cromogranina A (CgA), la enolasa neuronal específica y el antígeno carcinoembrionario (Tabla 5).

Tabla 5. Marcadores plasmáticos neuroendocrinos

Marcador	Tumor	Intervalo tumoral	Comentarios/falso positivos
Generales			
Cromogranina A (CgA)	Carcinoide (intestino delgado, apéndice, colon ascendente y 2/3 del colon transverso TNE pancreático no funcionante	Según método > 100 ng/ml	Hipergastrinemia (gastritis atrófica, IBP, enfermedades intestinales inflamatorias); estrés, hiperactividad SN simpático, HTA, IRC, IC, otras neoplasias
Enolasa neuronal específica	Carcinoide Enfermedad sistémica	> 12,5 ng/ml	IRC, hemodiálisis
CEA	TNE pancreático	> 5 ng/ml: no fumadores > 7 ng/ml: fumadores	Otras neoplasias Carcinoma medular de tiroides
Específicos			
Gastrina	Gastrinoma	Sospecha si > 100 ng/ml Suele ser > 1.000 ng/ml	Hipergastrinemia no tumoral (v. texto)
5-HIAA en orina	Carcinoide	> 450 ng/ml (orina)	Dieta, fármacos, también falso negativos

Tabla 5. Marcadores plasmáticos neuroendocrinos

Serotonina	Carcinoide	> 10 ng/ml plasma > 450 ng/ml suero	Se acumula en plaquetas, muy heterogéneo Dieta, fármacos
Histamina	Carcinoide	> 75-450 nmol/orina 24 h	Carcinoide atípico, no validado
Somatostatina	Somatostatinoma	> 160 pg/ml	Microcíticos pulmonares Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	VIPoma	> 100 g/l Suele ser > 900 ng/l	Secreción intermitente (clínica con valores normales al inicio de la enfermedad)
Polipéptido pancreático	TNE pancreático: en un 50% Carcinoide	> 100 pmol/l	Mejora la sensibilidad de la CgA Anemia perniciosa, enfermedad inflamatoria intestinal, edad avanzada
Glucagón	Glucagonoma	500-1.000 pg/ml	Ayuno, hipoglucemia, DM descompensada, pancreatitis aguda, cirugía abdominal, Cushing, acromegalia, IRC, IHep, sepsis, traumatismo, IAM
Insulina	Insulinoma	> 6 µl/ml (plasma)	Con glucemia < 45 mg/dl
Péptido C		> 200 pmol/l	Con glucemia < 45 mg/dl
β-OH-butirato		< 2,7 mmol/l	Con glucemia < 45 mg/dl
Proinsulina	Insulinoma	> 25 pmol/l	Con glucemia < 45 mg/dl
ACTH/GHRH, PTHrp	TNE pancreáticos Carcinoide gástrico, duodeno Carcinoides con pronóstico severo	En función del método	Fenotipo Cushing, acromegalia, hipercalcemia

ACTH: corticotropina; CEA: antígeno carcinoembrionario; DM: diabetes mellitus; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; 5-HIAA: 5-hidroxiindolacético; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IBP: inhibidores de bomba de protones; IC: insuficiencia cardíaca; IHep: insuficiencia hepática; IRC: insuficiencia renal crónica; PTHrp: proteína relacionada con la hormona paratiroidea; SN: sistema nervioso; TNE: tumores neuroendocrinos.

Los **marcadores específicos plasmáticos** de TNE son la serotonina, 5-HIAA y la histamina para el carcinoide, la insulina y la proinsulina para el insulinoma, el glucagón para el glucagonoma, el VIP en VIPoma, la gastrina en gastrinoma, si se han excluido causas no tumorales de hipergastrinemia, el polipéptido pancreático (PP) en el carcinoide y pancreático, y la somatostatina en el somatostatinoma, la ACTH, PTHrp, GHRH en los síndromes ectópicos específicos (Tabla 5).

Las **pruebas funcionales específicas** son test de estimulación con secretina o calcio en el gastrinoma e insulinoma, respectivamente, tests específicos para la secreción ectópica de ACTH y GHRH.

Interferencias en las determinaciones

Se pueden observar falsos positivos de gastrina en tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP) (suspender 2 semanas antes de la determinación de gastrina), antagonistas H2 (suspender 3 días antes de la determinación de gastrina), gastritis atrófica, anemia perniciosa, cáncer gástrico, aclorhidria, hiperplasia/hiperfunción de las células G antrales, *Helicobacter pylori*, posvagotomía, resecciones intestinales, insuficiencia renal o hepática, hipercalcemia, feocromocitoma, estrés. La hipergastrinemia determina resultados falsos positivos de la CgA por estimulación crónica de las células enterocromafines gástricas.

La determinación urinaria de 5-HIAA, exceptuando la determinación por cromatografía líquida de alta presión, puede ser interferida por varios fármacos y alimentos, alcohol, tabaco, dando lugar a valores falsos positivos y falsos negativos. Es importante que la recogida de muestras se realice en las condiciones especiales de conservación requeridas para cada una de las hormonas.

Pruebas de imagen

Ante la sospecha de un TNEGEP, ya sea por la clínica o por el hallazgo de marcadores bioquímicos elevados, es importante proceder con la localización del tumor primario y de posible metástasis mediante pruebas de imagen:

- **Radiológicas:**
 - **Ecografía endoscópica:** técnica de mayor sensibilidad para lesiones pancreáticas (80-95%), especialmente las localizadas en la cabeza y permite realizar punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y examen citológico.
 - **Ecografía intraoperatoria:** alta sensibilidad (85-95%) para detectar lesiones pancreáticas y hepáticas incluso de pequeño tamaño (3 mm).
 - Ecografía abdominal: especialmente útil para las metástasis hepáticas.
 - **Tomografía computarizada (TC) helicoidal:** la fase arterial permite localizar las lesiones, que en general son pequeñas y muy vascularizadas.
 - **Resonancia magnética (RM):** sensibilidad levemente superior a la TC, especialmente para la detección de metástasis óseas y hepáticas.
 - **Entero-TC:** especialmente útil para valorar tumores carcinoides intestinales pequeños, no visibles por TC o RM.
 - **Ecocardiografía** para valoración de la enfermedad cardíaca.
- **Endoscopias o mixtas:**
 - **Gastro y colonoscopia, enteroscopia de doble balón y cápsula endoscópica** (para el intestino delgado).
- **Pruebas de medicina nuclear:**
 - **Gammagrafía de receptores de somatostatina: 111In-DTPA-D-Phe-octreótida, 99mTc-HYNIC-D-Phe1-octreótida:** empleadas en la localización de tumores primarios y para valorar enfermedad metastásica (Figura 1), seguimiento y monitorización terapéutica (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y permiten seleccionar los pacientes con respuesta a terapias específicas (análogos de somatostatina [ASS] y radionúclidos).
 - **PET con ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos:** ⁶⁸Ga-DOTATOC, ⁶⁸Ga-DOTATATE y ⁶⁸Ga-DOTANOC se unen a los receptores de somatostatina, las mismas indicaciones con la gammagrafía de receptores de somatostatina.
 - **PET con 18F-DOPA (6-18F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina):** reflejan un transporte transmembrana de aminoácidos muy activo y permiten localizar tumores carcinoides, derivadas de islotes pancreáticos.
 - **PET con 18F-fluorodesoxi-D-glucosa (18F-FDG):** refleja el metabolismo intracelular de la glucosa, se utiliza en el diagnóstico precoz de metástasis de carcinoma NEGEP.

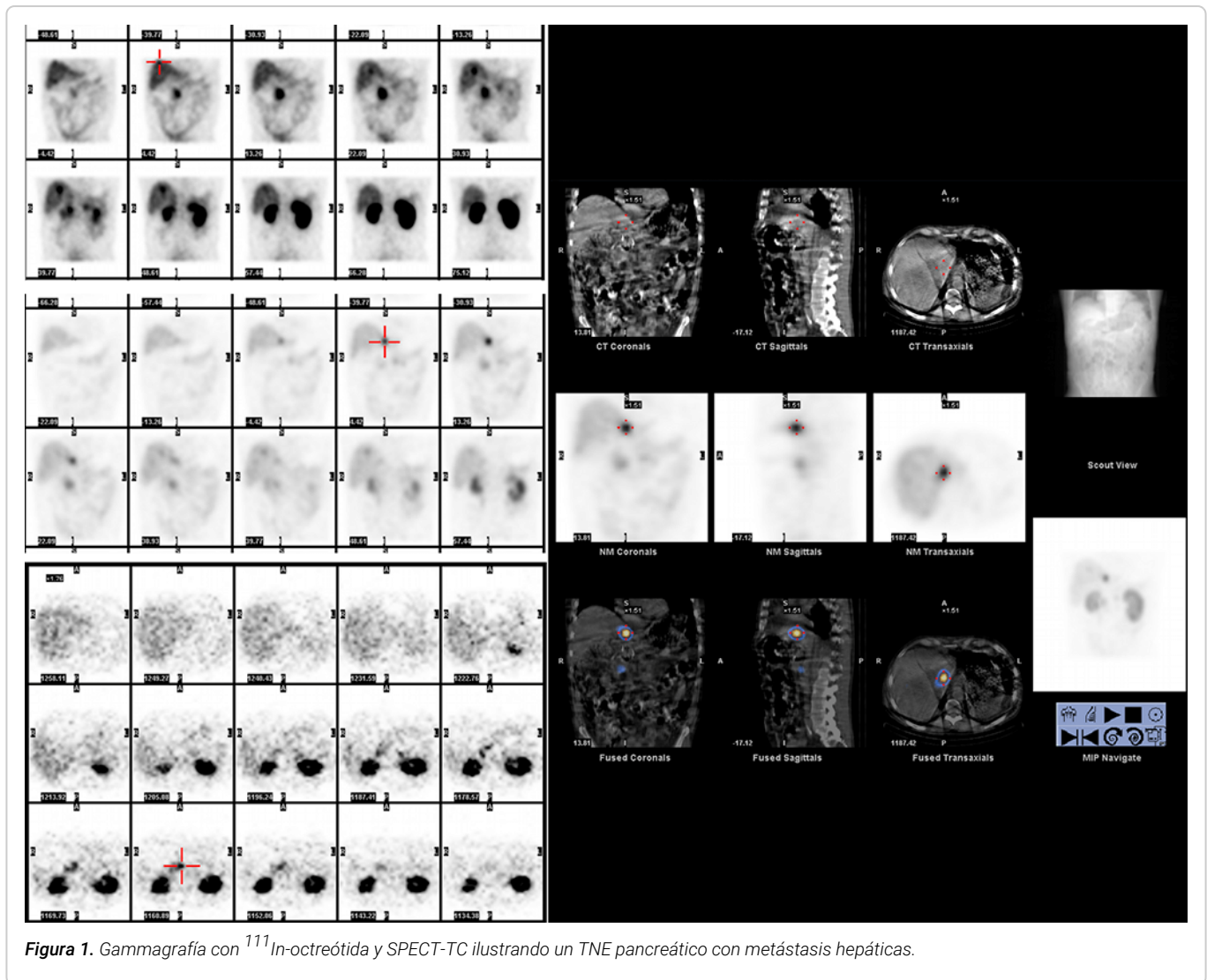


Figura 1. Gammagrafía con ¹¹¹In-octreótida y SPECT-TC ilustrando un TNE pancreático con metástasis hepáticas.

La captación en las pruebas específicas de receptores neuroendocrinos es máxima para los tumores diferenciados con un Ki-67 del 2-15%, TNE G2 (hasta el 96% por receptores de somatostatina, DOPA en insulinomas), mientras que para la tomografía por emisión de positrones (PET) con FDG es máxima en estadios de tumores menos diferenciados, con un grado tumoral más alto (G3: 92%).

Hay que tener en cuenta unas **precauciones especiales** para realizar las pruebas funcionales de medicina nuclear, puesto que numerosos fármacos pueden interferir o aumentar la captación metabólica y la expresión de los receptores neuroendocrinos específicos. Se recomienda consultar las interferencias específicas para cada tipo de prueba. De forma específica se debe interrumpir el tratamiento con ASS antes de las gammagrafías específicas y de la PET con derivados de GALIO-DOTA.

Examen anatomopatológico

Se basa en la confirmación del origen neuroendocrino epitelial de las células tumorales que incluye la caracterización del patrón histológico (tipo I-V), rasgos específicos celulares neuroendocrinos (núcleo en sal y pimienta, citoplasma eosinófilo, células ovoides, variantes citológicas) y, de forma específica, en la identificación de marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina.

Los **marcadores inmunohistoquímicos específicos neuroendocrinos** de uso habitual son la **sinaptofisina**, **CgA** y **menos específicos la enolasa neuronal específica (ENS) y la molécula de adhesión CD56**.

En el diagnóstico diferencial o de localización del tumor primario de los TNEGEP se recomienda utilizar **paneles de anticuerpos** y

la presencia de citoqueratinas.

La **caracterización completa que permite el estadiaje del tumor y el pronóstico incluye el análisis del comportamiento biológico del tumor con el grado de diferenciación e índice proliferativo** (Tablas 1 a 3).

En casos seleccionados se realizan **estudios genéticos moleculares**.

Antecedentes personales y familiares

La presencia de antecedentes de otras neoplasias endocrinas o de enfermedades genéticas indica la necesidad de estudio genético molecular. Cabe destacar que los MEN se asocian más frecuentemente con TNEGEP, mientras que la enfermedad von Hippel Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa son enfermedades que se asocian a otras localizaciones neurales de TNE.

Algoritmo diagnóstico de los TNEGEP

Ante la sospecha clínica de TNEGEP por **síntomas neuroendocrinos o la presencia de una masa tumoral con localización sospechosa** se realiza un primer estudio de imagen por TC abdominal de alta resolución seguido por RM orientada según los hallazgos de la TC y **pruebas de imagen para receptores de neuroendocrinos** con gammagrafía-octreoscan y/o PET DOPA o con Galio-DOTA, así como pruebas de imagen para valorar la actividad metabólica con PET-FDG.

En paralelo, se realiza el **estudio bioquímico plasmático** de los marcadores generales y, en caso de síndromes específicos, el estudio de marcadores hormonales específicos.

En el siguiente paso se realiza la biopsia/resección del tumor y el examen citológico del TNE. En el caso de que no se haya localizado ninguna lesión pero haya síntomas específicos, valoraremos de forma individualizada la prueba a realizar posteriormente.

Después del diagnóstico y el estadiaje, según la sospecha clínica se realiza seguimiento o se continúa con un estudio exhaustivo para la evaluación de la enfermedad utilizándose las herramientas necesarias: ecoendoscopia y biopsia, cápsula endoscópica, cirugía exploratoria, ecocardiografía, test funcional de estimulación con secretina o calcio para el insulinoma o gastrinoma, tests funcionales para el diagnóstico de la secreción ectópica de ACTH o GHRH.

TRATAMIENTO GENERAL

El objetivo del tratamiento de los TNEGEP es, en la medida de lo posible, curativo. Sin embargo, en muchos de los pacientes solo se consigue un tratamiento paliativo que permite mantener una buena calidad de vida con enfermedad estable. En general, se recomienda el abordaje multidisciplinario y la valoración conjunta del tratamiento más adecuado por el equipo multidisciplinario del hospital (cirugía, patología, radiología, oncología, endocrinología, gastroenterología, endoscopia, medicina nuclear, etc.).

Cirugía

Es el único tratamiento curativo. Sin embargo, la decisión quirúrgica y la extensión de esta dependerán del estadio de la enfermedad en el momento de la presentación. La técnica y extensión quirúrgica de cada TNEGEP se abordará específicamente en los apartados siguientes en función de la localización. También es importante la forma de presentación: tumor esporádico o presentación familiar. La decisión terapéutica y el abordaje quirúrgico deben realizarse siempre en el seno del equipo multidisciplinario. Otro aspecto a tener en cuenta antes de la cirugía es valorar la necesidad de ASS para evitar una potencial crisis carcinoide durante la intervención. El trasplante ortotópico hepático se puede plantear de forma excepcional solo en casos de metástasis hepáticas irresecables en el TNE bien diferenciado (con un Ki-67 bajo).

Tratamiento farmacológico antisecretor y antitumoral

El tratamiento **farmacológico específico** incluye los análogos de somatostatina, el uso de IBP para los gastrinomas o el diazóxido para los insulinomas.

• **Análogos de somatostatina (ASS):**

Los receptores de somatostatina (SSTR) están presentes en la mayoría de TNE. Dado que la somatostatina natural tiene una vida media muy corta (2-3 min), se han desarrollado análogos con vidas medias más largas para el uso clínico. Los ASS se unen principalmente a los subtipos 2 de SSTR (con afinidad) y 5 (con menor afinidad), inhibiendo así la liberación de varias hormonas peptídicas en el intestino, páncreas y pituitaria; también antagonizan los efectos del factor de crecimiento en el tumor y, a dosis alta, pueden inducir la apoptosis. La tasa de respuesta bioquímica (inhibición de la producción hormonal) es del 30-70% de pacientes y como control sintomático en la mayoría de los ellos. Existen dos ASS disponibles comercialmente: octreótida y lanreótida. La forma de liberación inmediata de octreótida (vida media de 1,5-2 h) tiene que ser administrada por vía subcutánea dos o tres veces al día o por infusión intravenosa continua. Las formulaciones de acción prolongada (de liberación lenta y de depósito) incluyen la liberación de octreótida de acción prolongada (LAR) y lanreótida Autogel. Estas formulaciones de acción prolongada han supuesto una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes y tienen una eficacia comparable o mejor que las de acción corta, por lo que se consideran las formulaciones de elección, quedando las de acción corta relegadas a la estabilización usada en períodos cortos o la gestión de la crisis carcinoide. Las dosis para octreótida LAR son 10 mg, 20 mg y 30 mg cada 4 semanas, mientras que lanreótida Autogel son 60 mg, 90 mg o 120 mg cada 4 semanas. En el caso de gammagrafía de receptores de somatostatina se recomienda suspender el tratamiento unas 6 semanas antes para los ASS de acción prolongada, y unas 24-48 h antes de la inyección de ^{111}In o ^{68}Ga en el caso de los ASS de acción corta. Entre los efectos adversos destacan las reacciones locales (dolor, eritema), y en un 30% de los pacientes molestias abdominales, náuseas, flatulencias o diarrea (esteatorrea), alteración del metabolismo de la glucosa (hiper o hipoglucemia) y riesgo aumentado de colestiasis (10-50%); más rara es la bradicardia, alopecia o malabsorción de vitaminas A, B12 o D. Los ASS son la primera línea en el caso de síndrome carcinoide y TNE funcionantes. En el caso del síndrome carcinoide, los estudios muestran una mejoría de la diarrea del 60-70% y de la rubefacción en torno al 70-80%, con una reducción > 50% de los marcadores bioquímicos (sobre todo 5-HIAA) en un 40-60% de los pacientes. En la actualidad, los ASS se utilizan en la enfermedad local activa avanzada y en la enfermedad metastásica, siendo factores predictivos de buena respuesta la localización intestinal, la ausencia de metástasis extrahepáticas y un Ki-67 bajo. En el caso de los VIPomas, los síntomas mejoran en un 80-90% de pacientes y en un 80-90% de los pacientes con glucagonomas mejora el eritema migratorio necrolítico. Sin embargo, los ASS no son el tratamiento de elección en el caso de los gastrinomas o insulinomas y pueden usarse para mejorar la hipercalcemia asociada a secreción de PTH en tumores secretores de PTH poco frecuentes, y para el síndrome paraneoplásico asociado a secreción de ACTH o GHRH. La octreótida LAR ha sido aplicada para TNE de intestino medio y lanreótida Autogel para TNE del intestino medio y pancreáticos. Pasireótida LAR, el ASS con mayor y prevalente afinidad más para el SSTR 5, está en estudios de fase III para la evaluación del efecto antitumoral y sintomático en varios TNEGEP.

Asimismo, se ha postulado el efecto antiproliferativo de los ASS (estudios PROMID y CLARINET). Varios estudios han mostrado una respuesta parcial/completa en menos del 10% de los pacientes, aunque una estabilización de la enfermedad en el 24-57% de los pacientes. Hay consenso sobre su uso en caso de metástasis hepáticas con enfermedad extensa. Sin embargo, todavía es controvertido si usarlos al inicio del diagnóstico o en caso de progresión tumoral tras un período de observación y si mantenerlos tras progresión con ASS.

En el **tratamiento sintomático antisecretor** se suelen utilizar también:

- **Inhibidores de bomba de protones:** es el tratamiento médico de elección para controlar la hipersecreción gástrica asociada a los gastrinomas.
- **Diazóxido:** se usa antes de la cirugía para controlar las hipoglucemias en los insulinomas, o como tratamiento a largo plazo en los pacientes con tumores no resecables. Es un fármaco antihipertensivo que produce hiperglucemia. La dosis diaria recomendada es de 200-600 mg por vía oral. Entre los efectos adversos destaca edema, aumento de peso, hirsutismo y afectación renal.
- **Otros tratamientos:** la loperamida y el ondansetrón se pueden usar para el control de las diarreas secretoras, la colestiramina para tratar la diarrea malabsortiva. El verapamilo y la fenitoína se pueden utilizar como alternativa al diazóxido y los corticoesteroides en los insulinomas refractarios. Los bisfosfonatos se emplean para el control sintomático de las metástasis óseas. Los anticoagulantes se emplean de forma profiláctica en el glucagonoma. En el caso de síndrome Cushing ectópico, se utiliza el tratamiento específico antisecretor y los ASS para el tratamiento de la acromegalia por secreción ectópica de GHRH.

Terapias dirigidas

El uso de citotóxicos convencionales tiene una eficacia limitada en los TNE metastásicos, aunque se ha descrito alguna respuesta en carcinomas pobremente diferenciados. Recientemente han surgido varias nuevas opciones con efecto antiangiogénico para el

tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada (enfermedad local avanzada inoperable o metastásica), progresiva (definida por progresión radiológica en los últimos 12 meses) en tumores pancreáticos bien diferenciados. Entre ellas, dos han sido generalmente aceptadas. El **sunitinib** es un inhibidor de la tirosina cinasas oral. Un estudio fase III con 37,5 mg/día de sunitinib vs everolimus 10 mg/día mostró una supervivencia libre de progresión de 11,4 meses en el grupo de sunitinib en comparación con 5,5 meses del grupo placebo y con una tasa de respuesta del 9,3% con el 63% de estabilidad de la enfermedad del grupo con sunitinib en comparación con un 60% de estabilidad sin casos de respuesta del grupo placebo. El inhibidor de la mTOR, **everolimus** ha mostrado en un estudio en fase III (estudio RADIANT) una supervivencia libre de progresión de 11 meses en comparación a 4,6 meses del grupo placebo y con una tasa del 73% de estabilidad de la enfermedad del grupo con everolimus en comparación al 51% de estabilidad del grupo placebo.

No está clara la secuencia de tratamiento en TNE pancreáticos y se puede usar como primera línea de tratamiento o como segunda línea tras el fallo de los ASS. En los TNE intestinales se puede usar everolimus como segunda línea de tratamiento tras el fallo de los ASS o como tercera línea tras el fallo de los radionúclidos. El uso combinado de estos fármacos con ASS en tumores no funcionantes no está recomendado.

Los efectos adversos asociados a everolimus son infecciones, anemia, trombocitopenia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disgeusia, cefalea, anorexia, diarrea, inflamación de mucosas, sequedad de piel, prurito, náuseas, vómitos y disminución de peso.

Los efectos adversos asociados a sunitinib son aplasia medular, alteración del gusto, estomatitis, disminución de apetito, diarrea, vómitos, náuseas, dispepsia, hipertensión, cefalea, epistaxis, dolor abdominal, estreñimiento, cambio del color del pelo y piel, sequedad de piel, fatiga y astenia.

Terapias ablativas locales

La radiofrecuencia por vía transcutánea o laparoscópica se usa para estabilizar o reducir el tamaño tumoral en casos de metástasis hepáticas bilobares no resecables y permite ablacionar zonas de 3-5 cm. El abordaje percutáneo es el más utilizado porque es menos invasivo, más barato y está guiado por TC o RM. El abordaje laparoscópico permite la valoración por ecografía intraoperatoria, lo que posibilita la detección de tumores pequeños. La ablación con microondas constituye otro procedimiento de ablación local emergente. Se consigue controlar los síntomas en un 90% de los casos durante 10-12 meses.

Embolización, quimioembolización y radioembolización local por cateterismo arterial transhepático

Las técnicas de embolización se utilizan en la enfermedad hepática metastásica de TNE bien diferenciados para reducir el tamaño tumoral y la liberación hormonal. Se realizan mediante la **embolización de la arteria hepática con partículas de alcohol polivinilo o resinas o agentes quimioterápicos activos** (quimioembolización) respectivamente la doxazosina, estreptozotocina o cisplatino. Previo a ambas técnicas se realiza un estudio angiográfico. No hay estudios randomizados que comparen las dos técnicas. Se usan principalmente para mejorar los síntomas, con beneficios en un 70-90% de los pacientes, pero hay descritas modestas mejorías en la supervivencia libre de progresión (mediana 1,5 años). Se asocia a efectos adversos severos como sepsis, síndrome hepatorenal y colecistitis necrotizante o hipertensión severa en los casos de síndrome carcinoide significativo. El síndrome postembolización es común y suele durar unas 24-72 h (fiebre, dolor abdominal y náusea). Es importante hacer una buena selección de los candidatos, puesto que aquellos con una afectación hepática > 75%, trombosis venosa portal o síndrome carcinoide cardíaco tienen un riesgo elevado de mortalidad.

Las técnicas de **radioembolización arterial transhepática** utilizan microesferas de 90Y con radiación interna selectiva, emisores con una vida media de 72 h y penetración de hasta 12 mm. La radioterapia hepática previa o ascitis sintomática, comunicación hepatopulmonar > 20%, anomalías de la vascularización hepática o superficie hepática afecta > 75% son contraindicaciones del procedimiento. Previo al tratamiento con radioembolización se suspenden los antiangiogénicos entre 14 y 30 días. Los efectos secundarios son transitorios y suelen aparecer en los 30 días postratamiento y consisten en fatiga, anorexia, dolor local, síntomas gatrointestinales, hepatitis por radioembolización o úlcera gástrica.

Terapia sistémica con radionúclidos

- **Terapia con radionúclidos dirigidos:** está dirigida a pacientes con enfermedad inoperable o sintomática sistémica para paliar los síntomas tras tratamiento médico máximo y progresión tumoral. Los criterios de selección incluyen la captación

del radiofármaco del tumor en comparación con el tejido normal, con reserva de médula ósea y preservación de la función renal. Está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Hay varios radiofármacos disponibles, sin embargo no hay estudios randomizados. Más del 80% de los TNE captan ^{131}I MIBG; sin embargo, en muchos casos, la intensidad de la captación es similar a la del tejido sano, lo que no justifica el tratamiento. La dosis habitual está entre 7,4 y 11,2 GBq a intervalos de 3 y 6 meses, con respuestas del 40-60%, permitiendo mejoría de los síntomas y de la calidad de vida; respuestas de 10%, siendo muy rara la respuesta radiológica completa. Previo a la administración del ^{131}I -MIBG se realiza el bloqueo del tiroides con yoduro potásico.

- **Terapia con péptidos con radiotrazador** (PPRT: *peptide receptor radionuclide therapy*): tienen la misma indicación y tampoco hay estudios randomizados. Precisan la interrupción del tratamiento con ASS o quimioterapia con 4-6 semanas antes del tratamiento. Los radiotrazadores usados son ^{90}Y trium (^{90}Y) y ^{177}Lu tetium (^{177}Lu), y los péptidos incluyen DOTATOC, DOTATATE, DOTA-lanreótida y DOTANOC, que presentan diferentes afinidades por los SSTR. ^{90}Y -DOTATOC y ^{90}Y -DOTATATE usa dosis de 3-6 GBq a intervalos de 6-8 semanas, con dosis acumulada de 12-18 GBq, con estudios que muestran para este último una respuesta parcial en el 23% y enfermedad estable en el 77%. ^{177}Lu -DOTATATE usa dosis de 3,7-7,4 GBq a intervalos de 6-10 semanas, con dosis acumulada de 22-29,6 GBq, con tasas de respuesta parcial del 28% y el 54% de estabilidad en pacientes con enfermedad progresiva.

Otros: interferón α , quimioterapia y radioterapia externa

El **interferón α** es un inmunomodulador que detiene el ciclo celular en G1 y G0 y tiene efecto antiangiogénico. Se usa para los TNE funcionantes y no funcionantes, solo o asociado a los ASS que no responden a dosis máximas. Sin embargo, su eficacia es controvertida.

En relación a la **quimioterapia**, hay pocos estudios randomizados que avalen el uso de la quimioterapia para los TNE, y suelen ser estudios pequeños, no controlados, retrospectivos con pacientes muy heterogéneos. Estaría indicada en TNE progresivo o G3. En el caso de los TNE pancreáticos se usa estreptozotocina sola o en combinación con 5-fluorouracilo o doxorubicina o combinación de los tres. Estaría especialmente indicada en enfermedad con gran masa tumoral o en pacientes con una progresión significativa en \leq 6-12 meses. También se ha usado la temozolomida, especialmente en los G3. En los TNE no pancreáticos, los estudios sugieren una mayor supervivencia con 5-fluorouracilo con estreptozotocina en comparación a 5-fluorouracilo con doxorubicina. Sin embargo, los datos son poco concluyentes, por lo que es importante hacer estudios randomizados con un mayor número de pacientes incluidos.

Radioterapia externa: en principio se considera que los TNE son tumores radiorresistentes, pero se ha propuesto el uso de la radioterapia externa para la mejoría clínica del dolor de las metástasis óseas. También se ha sugerido una cierta eficacia para tratar depósitos hepáticos y metástasis cerebrales.

TNEGEP GASTRODUODENALES

Las células neuroendocrinas gástricas son un 1,2% de todo el volumen del epitelio gástrico; un 30-35% son de tipo enterocromafín (ECL), que se localizan en el fundus e interaccionan con otras células del mismo sistema secretando histamina, el principal estimulador de las células parietales secretoras de ácido clorhídrico, y están reguladas por el estímulo del sistema nervioso vegetativo, el nervio vago y por las células G de la mucosa antral secretoras de gastrina y las células I secretoras de colecistocinina. También son reguladas negativamente por el estímulo hormonal regional de las células «D», secretoras de somatostatina.

Los TNE gástricos son los TNEGEP más frecuentes y suelen ser benignos y silentes, pero pueden cursar de manera agresiva y parecerse clínicamente al adenocarcinoma. Los TNE duodenales pueden ser esporádicos o asociados a neoplasia endocrina múltiple (MEN-1).

Los TNE gástricos se pueden dividir en tres tipos: tipo 1 asociado a gastritis crónica atrófica autoinmune (tipo A) con hipergastrinemia crónica y aclorhidria, con un pronóstico excelente y una supervivencia a 24 años del 100%; el tipo 2 asociado a síndrome de Zollinger-Ellison (MEN-1) y el tipo 3, que suele ser esporádico con lesiones grandes de alto grado y potencial metastásico (Tabla 6). Los tipos 2 y 3 suelen secretar gastrina y algunos serotonina y 5-hidroxitriptófano y de forma muy esporádica ACTH.

Tabla 6. Clasificación de los TNEGEP gástricos

	Tipo 1 (asociado a gastritis crónica atrófica)	Tipo 2 (asociada a MEN-1)	Tipo 3
Proporción entre TNE gástricos (%)	70-80	5-6	14-25
Epidemiología	Mujeres, más frecuente en pacientes con enfermedades autoinmunes	No hay diferencias en edad y sexo	Más frecuentes en hombres en la 6.ª década de la vida
Características del tumor	Pequeños (< 1-2 cm), múltiple en el 65%, polipoide en el 78% de casos	Pequeños (< 1-2 cm), múltiple, polipoide	> 2 cm, único, polipoide y ulcerado
Patología	G1-G2	G1-G2	G3
Niveles de gastrina	Altos	Altos	Normal
pH gástrico	Aumentado (> 4)	Disminuido (< 2)	Normal
Metástasis (%)	2-5	10-30	50-100
Muerte asociada a tumor (%)	0	< 10	25-30

MEN: neoplasia endocrina múltiple; TNE: tumores neuroendocrinos.

El estudio bioquímico consta de la determinación de CgA y gastrina en sangre, 5-HIAA en orina, pHmetría y vitamina B12 si hay hipergastrinemia. La prueba de imagen de elección es la gastroscopia para estudiar la mucosa gástrica. La ecografía endoscópica también juega un papel importante en la evaluación locorregional. La TC y la RM tienen escaso papel en el tipo 1 y 2, mientras que son necesarias para el tipo 3. La gammagrafía puede ser útil en las formas 2 y 3.

En relación al tratamiento, en el tipo 1 se prefiere un tratamiento conservador, ya que la frecuencia de invasión de la capa muscular y metástasis es muy baja. Para tumores < 1 cm se prefiere resección endoscópica, mientras que en tumores > 1 cm o con extensión de la capa muscular y/o invasión se recomienda resección quirúrgica o antrectomía, esta última para evitar la estimulación crónica de las células ECL. La ulceración de la lesión así como una gastrina normal se consideran factor de mal pronóstico sugestivo de enfermedad diseminada. Los ASS pueden ser útiles para tratar múltiples lesiones pequeñas difíciles de erradicar por endoscopia. El seguimiento suele hacerse con gastroscopias cada 3 años y biopsia en cuadrante cada 3-5 años. En los tipo 2 se debe tener en cuenta la posible presencia de TNE duodenales o pancreáticos en contexto de MEN-1, por lo que suele ser necesario un abordaje multidisciplinario. Si se confirman los TNE duodenales, el tratamiento debe ir dirigido a eliminar el origen de la hipergastrinemia mediante la extirpación de los gastrinomas duodenales mediante duodenotomía y linfadenectomía. En los tumores gástricos de < 1 cm se recomienda la resección endoscópica, mientras que la resección local o gastrectomía para los tumores gástricos de > 1 cm, multifocales, con invasión de la pared profunda o angioinvasión. El seguimiento sería con gastroscopia anual. En los tipo 3, el tratamiento debe ser igual al adenocarcinoma gástrico con gastrectomía y linfadenectomía. El seguimiento debe hacerse con CgA y TC/RM cada 3-6 meses los primeros 2 años y posteriormente anual, al menos hasta el 5.º año. La supervivencia a los 5 años es del 50%, pero en el caso de metástasis a distancia es del 10%.

TNEGEP PANCREÁTICOS

Los TNEGEP pancreáticos se dividen en funcionantes o no funcionantes en relación con su capacidad para producir péptidos que dan lugar a síntomas relacionados a dicha secreción.

TNEGEP pancreáticos no funcionantes

Constituyen el 10-50% del total de los TNE pancreáticos y suelen aparecer entre la 4.ª-5.ª década de la vida. En un 10-50% de los casos el diagnóstico se realiza por un hallazgo incidental. En los casos de enfermedad locorregional, la clínica suele ser dolor o masa abdominal, ictericia obstructiva o hemorragia digestiva. En el diagnóstico bioquímico, la CgA representa el marcador sérico más importante y se encuentra elevado en el 60-80% de todos los TNE pancreáticos (funcionantes y no funcionantes). También se pueden usar otros marcadores como la enolasa neuronal específica o el PP. El diagnóstico por imagen se lleva a cabo mediante TC/RM y ecoendoscopia con PAAF pancreática.

En relación con el tratamiento, si la enfermedad es resecable el tratamiento de elección es la cirugía radical. En el caso de tumores benignos se plantea enucleación o resección pancreática segmentaria. En el caso de tumores malignos, en función de la localización del tumor, se planteará duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía o duodenopancreatectomía total, asociadas todas ellas a linfadenectomía. La colecistectomía profiláctica estaría indicada en

pacientes en los que se prevé tratamiento con ASS. La cirugía podrá ser laparoscópica o abierta en función de la experiencia de la unidad. En el caso de que la enfermedad sea irresecable, una de las opciones puede ser seguimiento, reservada a casos especiales con comorbilidades que limiten el tratamiento o un pronóstico vital del paciente inferior al pronóstico del tumor. En general se recomienda el inicio de ASS en los casos con enfermedad estable o sin evidencia de progresión. En el caso de progresión estaría indicado el uso de ASS, sunitinib o everolimus. También se puede plantear quimioterapia, tratamiento locoregional o radionúclidos.

En cuanto al seguimiento, si la enfermedad se ha resecado, se recomiendan controles cada 6-12 meses con valoración clínica y bioquímica e imagen anual. En el caso de enfermedad metastásica, el control es cada 3 meses con valoración clínica y bioquímica e imagen semestral. El seguimiento con prueba de imagen suele hacerse con TC. La PET no se recomienda en el seguimiento, aunque la gammagrafía se recomienda por algunos autores cada 2 años.

TNEGEP pancreáticos funcionantes

Los TNEGEP pancreáticos funcionantes se clasifican en función del péptido que se secretan (Tabla 7).

Tabla 7. TNE pancreáticos funcionantes

Tipo (% del total de TNE pancreáticos)	Péptido secretado	Localización	% malignidad	Asociado a MEN-1 (%)	Clínica	Pronóstico
Insulinoma (20-30%)	Insulina	Páncreas (> 99%)	< 10	4-5	Hipoglucemia (100%)	Benignos: supervivencia a 10 años (100%) Malignos: supervivencia a 5 años (80%) y a 10 años (29%)
Gastrinoma (15-20%)	Gastrina	Duodeno (70%) Páncreas (5%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%) Diarrea (30-75%) Síntomas esofágicos (31-56%)	Supervivencia a 5 años: 50-70%
VIPoma (2-4%) Síndrome de Verner-Morrison	VIP	Páncreas (90%)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Hipopotasemia (80-100%) Deshidratación (83%)	Supervivencia a 5 años: 40-50%
Glucagonoma (1-3%)	Glucagón	Páncreas (100%)	50-80	1-20	Rash (67-90%) Intolerancia a glucosa (38-87%) Pérdida de peso (66-96%)	Supervivencia a 5 años: 50-60%
Somatostatinoma (0-1%)	Somatostatina	Páncreas (55%) Duodeno/yeyuno (45%)	> 70	45	Diabetes mellitus (63-90%) Colelitiasis (65-90%) Diarrea (35-90%)	Supervivencia a 5 años: 20-40%
GHRHoma/ACTHoma	GHRH/ACTH	Páncreas (30%), pulmón (54%), yeyuno (7%) páncreas (4-16%)	> 60/> 95	16/raro	Acromegalia/síndrome de Cushing	Depende del tipo de tumor primario

ACTH: corticotropina; GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento; MEN: neoplasia endocrina múltiple; TNE: tumores neuroendocrinos; VIP: polipéptido intestinal vasoactivo.

Insulinomas

Los insulinomas se manifiestan clínicamente con la tríada de Whipple (niveles bajos de glucosa en sangre, síntomas de hipoglucemia simultáneos a los niveles bajos y remisión de los síntomas al corregir la hipoglucemia). Los síntomas típicos asociados a la neuroglucopenia son dolor de cabeza, letargia, temblores, visión borrosa, diplopía y menos frecuentemente crisis epiléptica, coma o déficits neurológicos permanentes. Los síntomas asociados a la respuesta catecolaminérgica son: temblor, ansiedad, palpitaciones, sudoración, hambre y náuseas. Los episodios de hipoglucemia suelen ser por la mañana, en ayunas, o desencadenados por el ejercicio; sin embargo, más de un 18% de los casos solo tienen síntomas posprandiales. Suele haber un aumento de peso secundario al efecto anabolizante de la insulina y, en los casos de evolución prolongada, deterioro neurológico central secundario a las hipoglucemias crónicas severas.

Para el diagnóstico se debe realizar el test de ayuno de 72 h. Se llevará a cabo cuando no se haya observado un episodio espontáneo de hipoglucemia diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. La prueba se realizará con el paciente ingresado. Se harán determinaciones de glucosa, insulina, C-peptido, proinsulina y β -hidroxibutirato cada 6 h hasta que la glucemia plasmática sea < 60 mg/dl, a partir de ese nivel la frecuencia de las muestras será cada 1-2 horas. Las muestras se enviarán al laboratorio si la glucemia es < 60 mg/dl. Se finalizará la prueba cuando la glucemia sea < 50 mg/dl (plasmática del laboratorio) y el paciente tenga síntomas y/o signos de hipoglucemia o si han transcurrido más de 72 h desde el inicio del test y no ha habido hipoglucemia. Si no hay hipoglucemias durante este período (glucosa plasmática < 50 mg/dl), el test se considera negativo. Para descartar hipoglucemia posprandial funcional se recomienda realizar un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) o dieta mixta. Si tampoco hay hipoglucemia, se hará un seguimiento. Si el paciente ha hecho hipoglucemia tras la SOG, tendremos que hacer el diagnóstico diferencial con la hipoglucemia posprandial. Si el test de ayuno ha salido positivo: glucosa plasmática < 50 mg/dl, insulina ≥ 3 μ U/ml (18 pmol/l), C-peptido $\geq 0,6$ ng/ml (0,2 nmol/l), proinsulina ≥ 5 pmol/l, insulina/péptido C < 1 , insulina/glucosa $> 0,3$ con β -hidroxibutirato $< 2,7$ mmol/l y un aumento de la glucosa ≥ 25 mg/dl (1,4 nmol/l) tras glucagón, se considera sugestivo de insulinoma y se procede a localizar la lesión. Durante la prueba se deben determinar hipoglucemiantes orales en sangre u orina y anticuerpos antiinsulina. Un valor bajo de péptido C y proinsulina puede sugerir hipoglucemia facticia.

La localización de la lesión suele basarse en TC/RM. Si se visualizan metástasis hepáticas, se procederá al tratamiento de la enfermedad metastásica (v. apartado posterior de enfermedad metastásica); si se localizan varias lesiones, se recomienda realizar un cateterismo selectivo con perfusión con calcio y hacer la cirugía basada en el resultado; si se localiza una única lesión se procederá a la enucleación o resección segmentaria en la mayoría de los pacientes (cirugía oncológica en el 10% de los casos de insulinoma maligno). Si no se ha podido localizar la lesión por TC/RM, se realizará una ecoendoscopia. Si esta tampoco localiza la lesión, estaría indicado un cateterismo selectivo con perfusión de calcio. También se puede valorar PET con ^{68}Ga , que ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad. En el caso que esta tampoco localizara la lesión, se valoraría cirugía exploratoria (ecografía intraoperatoria) o tratamiento médico y seguimiento.

La **prueba de estimulación arterial con calcio mediante cateterismo selectivo** permite identificar el segmento pancreático en el que se localiza el insulinoma y consiste en estimular de manera selectiva, en ayunas, con calcio, las ramas arteriales del páncreas con tomas de muestras venosas para la determinación de insulina. El estudio es positivo si existe un gradiente significativo ($\times 2$) de concentraciones de insulina respecto a las restantes. Si hay una respuesta positiva en varias localizaciones, se deberá pensar en hiperplasia de células beta.

En la mayoría de casos la enucleación del tumor suele llevar a la curación, y la vía laparoscópica ha demostrado ser segura y eficaz con tasas de curación equiparables a la cirugía abierta. El uso de terapias ablativas percutáneas o endoscópicas también se ha realizado con éxito, así como la inyección de etanol, tanto en insulinomas esporádicos como asociados a MEN-1. El control clínico de la hipersecreción antes de la cirugía o en casos de insulinomas malignos se realiza con comidas poco copiosas con contenido mixto proteico y carbohidratos y frecuentes, y diazóxido. En un 30-50% de los casos responden a ASS. Everolimus y sunitinib también se han visto efectivos en pacientes con insulinoma maligno. La quimioembolización o terapia con radionúclidos también puede ayudar a controlar la hipoglucemia.

Gastrinomas: síndrome de Zollinger Ellison (ZES)

El diagnóstico del ZES es cada vez más difícil. Esto es así por la poca confianza de los ensayos comerciales de gastrina y por el uso concomitante de IBP (que induce hipergastrinemia en un 80-90% de los sujetos normales). Hay que tener en cuenta que no pueden suspenderse de manera brusca porque pueden aparecer complicaciones, por lo que se recomienda según el caso hacer el estudio manteniendo los IBP o sustituyéndolos por antagonistas de H₂. La CgA tampoco es útil en el diagnóstico de ZES y puede estar elevada en los que consumen IBP. Clínicamente, suele manifestarse como úlceras pépticas múltiples o recidivantes (espontáneas, por estrés o AINE) que pueden complicarse con sangrado digestivo o perforaciones o hipertrofia de los pliegues gástricos; también puede presentarse como reflujo gastroesofágico grave o diarreas crónicas con esteatorrea con síndrome malabsortivo. Debemos sospecharlo ante niveles elevados de gastrina con pH < 2 . Si los niveles de gastrina son bajos, ZES es poco probable. Si los niveles de gastrina son $\times 10$, los valores de normalidad con un pH < 2 el diagnóstico es casi seguro, si los niveles son altos pero $< \times 10$ se recomienda el test de provocación con calcio. Recientemente se ha introducido el test de provocación con glucagón en los casos en los que el test de secretina no es posible.

El estudio de localización se realiza con TC helicoidal o entero-TC, y si resulta negativo se procederá a ecoendoscopia. La punción de la lesión nos permitirá tener un diagnóstico anatomopatológico. En las formas asociadas a MEN-1 con lesiones ≤ 2 cm se recomienda seguimiento (el abordaje sigue siendo controvertido por la naturaleza multifocal de la enfermedad), mientras que en lesiones > 2 cm o esporádicas la indicación sería quirúrgica. Para lesiones pancreáticas o duodenales ≥ 1 cm se recomienda resección quirúrgica del gastrinoma esporádico con intención curativa, mientras que para lesiones < 1 cm se puede valorar la

resección endoscópica. Como parte de la cirugía del gastrinoma esporádica es importante la extirpación de las adenopatías peritumorales. El control médico de la hipersecreción se suele realizar mediante IBP a dosis 2 o 3 veces superiores a las habituales, o ASS cuando los IBP tienen un control insuficiente de la hipersecreción. Es importante monitorizar los niveles de vitamina B12 y valorar la hipomagnesemia asociada a los IBP.

En el caso de enfermedad metastásica se puede plantear la embolización/quimioembolización de las metástasis hepáticas, radiofrecuencia o trasplante hepático (en casos muy excepcionales) o radionúclidos si hay múltiples lesiones hepáticas. En caso de enfermedad sistémica se puede plantear interferón, quimioterapia convencional o terapias dirigidas.

Glucagonomas

Clínicamente se manifiestan con el síndrome de las 4 D (Dermatosis + Diarrea + Depresión + Deep vein trombosis [trombosis venosa profunda]). Suelen cursar con el eritema necrolítico migratorio (80%), pérdida de peso (90%), diabetes mellitus (75%), trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar, queilitis-glositis, síntomas neuropsiquiátricos, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia o anemia. Desde el punto de vista bioquímico, la CgA y el PP están elevados con niveles altos de glucagón plasmático. En un 50% de los tumores puede haber cosecreción de VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH. El diagnóstico y tratamiento es similar a los TNEGEP no funcionantes. El zinc puede ser útil para la prevención de las lesiones cutáneas. El tratamiento médico se basa en soporte nutricional, ASS y anticoagulante profiláctico.

VIPomas

Clínicamente se manifiestan con el síndrome de Verner-Morrison (diarrea + hipopotasemia + hipocloremia). La diarrea suele ser copiosa y no cede con el ayuno, con dolor abdominal, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipercalcemia, alcalosis metabólica e hipo/aclorhidria, flushing e insuficiencia renal. Desde el punto de vista bioquímico, la CgA y el polipéptido pancreático están elevados con niveles altos de VIP plasmático (> 900 pg/ml). Puede haber cosecreción de neurotensina, metionina e histidina. El diagnóstico y tratamiento es similar a los TNEGEP no funcionantes. Se pueden usar corticosteroides para el control de las diarreas que no se controlan con ASS. El tratamiento médico se basa en soporte nutricional, ASS.

Somatostatinomas

Clínicamente cursan con diabetes mellitus y diarrea/esteatorrea, colelitiasis, hipoclorhidria, pérdida de peso, dolor abdominal y anemia. Desde el punto de vista bioquímico, cursan con niveles altos de somatostatina plasmático (> 160 pg/ml). Puede haber cosecreción de insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, glucagón y sustancia P. El diagnóstico y tratamiento es similar a los TNEGEP no funcionantes. El tratamiento médico se basa en soporte nutricional y ASS.

TNE de secreción hormonal ectópica

El ACTHoma cursa clínicamente con síndrome de Cushing y suelen ser metastásicos desde el diagnóstico con muy mal pronóstico asociado y mala respuesta a tratamientos sistémicos. Suponen el 4-6% de todos los síndromes de Cushing ectópicos. El GHRHoma cursa clínicamente con acromegalia y, aunque el origen es pancreático en el 30% de los casos, puede ser de yeyuno (7%) y de otras localizaciones (13%).

TNEGEP DE INTESTINO DELGADO

TNEGEP duodenales

Constituyen el 3,8% de los tumores carcinoides y el 1-3% de los tumores duodenales. Suelen aparecer en la 6.^a década de la vida con un ligero predominio en el varón. En la mayoría de los casos el diagnóstico es por efecto de masa o hallazgo casual por endoscopia digestiva alta. En la enfermedad locorregional se puede manifestar en forma de dolor, ictericia, náuseas y vómitos, sangrado digestivo, anemia, diarrea, obstrucción intestinal o ZES. El síndrome carcinoide suele aparecer en el contexto de metástasis hepáticas. Los más frecuentes son los gastrinomas (en torno al 50%), también pueden ser somatostatinoma, no funcionante, paraganglioma o carcinoma pobremente diferenciado. Suelen ser lesiones únicas de tamaño < 2 cm y limitado a la mucosa y submucosa, y cuando aparecen como múltiples suele ser en contexto de MEN-1. La afectación ganglionar puede aparecer en un 40-60% y metástasis hepáticas en un 10%. La supervivencia a 5 años es del 80-95% en la enfermedad local, 65-75% locorregional y 20-40% a distancia.

El diagnóstico bioquímico se realiza con CgA, 5-HIAA en orina, serotonina plasmática, gastrina, somatostatina y cortisol. El estudio de imagen requiere la valoración por ecografía endoscópica y TC/RM. Ante la sospecha de enfermedad diseminada se requiere RM y PET +/- MIBG y gammagrafía ósea si hay síntomas.

Si el tumor mide < 1 cm, la resección endoscópica suele ser suficiente con controles a los 6 y 12 meses, y posteriormente anuales mediante ecoendoscopia o eco-TC y CgA. Si el tumor mide > 2cm o es periampular o hay afectación ganglionar, se requiere resección quirúrgica mediante duodenectomía o duodenopancreatectomía. En los casos intermedios el tratamiento no está estandarizado. El control es cada 6-12 meses con TC y CgA. Los casos con afectación locorregional o metastásica se detallarán más adelante.

TNEGEP de yeyuno e íleon

Constituyen el 26% de los carcinoides gastrointestinales y con frecuencia son multicéntricos (26-30%) y suelen aparecer en la 6.^a-7.^a década de la vida y ligeramente más frecuente en hombres. Presentan un comportamiento más agresivo que otros TNE, pero globalmente tienen mejor pronóstico que otras neoplasias de intestino delgado como linfomas o adenocarcinomas. La supervivencia a los 5 años es del 60,5%. Aunque las formas G3 son excepcionales, las formas G1-G2, debido al curso larvado, a menudo se descubren en fases avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas son inespecíficos, como dolor abdominal vago o pérdida de peso, o específicos de enfermedad local como oclusión o suboclusión por estenosis o melenas, o sistémica como diarrea o rubefacción. El síndrome carcinoide se puede presentar en un 20-30% de los casos con metástasis hepáticas, pero también se pueden observar en metástasis retroperitoneales u ováricas.

En el diagnóstico bioquímico se usa la CgA, marcador y muy sensible indicador pronóstico, y la 5-HIAA, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85-90% para síndrome carcinoide y una sensibilidad del 70-75% y especificidad casi del 100% para TNE de yeyuno-íleon. Sin embargo, la determinación de serotonina no se recomienda. La localización de la lesión primaria se hará con colonoscopia/ileoscopia o enteroscopia con doble balón, cápsula endoscópica o enterólisis. Para el estudio de extensión se realizará TC o RM abdominal y prueba de imagen con receptores de somatostatina con ¹¹¹Indio o PET marcada con ⁶⁸Galio. La PET con FDG no se recomienda, ya que es poco sensible para tumores bien diferenciados. La PET con ⁶⁸Ga-DOTATOC también puede ser de utilidad.

En tumores < 1 cm sin afectación ganglionar está indicada la resección segmentaria con linfadenectomía, mientras que para tumores > 1 cm con afectación ganglionar está indicada la resección intestinal amplia con linfadenectomía. Si la lesión está localizada a nivel de íleon terminal se recomienda hemicolectomía derecha. El seguimiento se hará con CgA, 5-HIAA y TC/RM cada 6-12 meses y posteriormente, anual. Si el tumor es G3, el seguimiento se debería realizar cada 3-6 meses. En los casos de enfermedad metastásica la cirugía se puede plantear tanto con finalidad curativa como paliativa para mejorar los síntomas. En estos casos el tratamiento médico puede ser necesario a nivel pre, peri o postoperatorio.

TNEGEP COLORRECTAL

TNEGEP de colon

Suponen el 4-7% de todos los tumores carcinoides y el 30-40% son metastásicos al diagnóstico. El 40% se sitúan en el ciego. La supervivencia a los 5 años es del 40-70%. Son, junto los gástricos, los TNEGEP de peor pronóstico, asociándose a un mejor pronóstico en hombres, raza hispana, edad inferior a 65 años y la localización en sigma y unión rectosigmoidea. El diagnóstico suele ser casual al realizar una colonoscopia, pero puede manifestarse clínicamente con diarrea, malestar abdominal, hemorragia digestiva, síndrome constitucional y obstrucción intestinal. Tras la colonoscopia se debe realizar una TC toracoabdominopélvica y/o RM abdominal o prueba de imagen nuclear.

En el caso de tumor primario ≤ 2 cm G1 o G2 sin afectación ganglionar se realizará extirpación completa endoscópica, mientras que en casos de lesión > 2 cm o invasión de la muscular o G3 estaría indicada la colectomía con linfadenectomía regional. El seguimiento se realizará con CgA y TC cada 6-12 meses, más a menudo si se trata de un G3.

TNEGEP de recto

Suponen el 27% de los TNEGEP y el 2% de las neoplasias norrectales. El 4-20% tiene metástasis al diagnóstico. Son más frecuentes en la 4.^a-5.^a década de la vida, y el 80% tienen un tamaño < 1 cm (supervivencia a 5 años del 100%). La presentación clínica también suele ser casual al realizar una colonoscopia, pero se puede manifestar clínicamente con rectorragia, dolor rectal o abdominal o prurito rectal o alteración del ritmo deposicional.

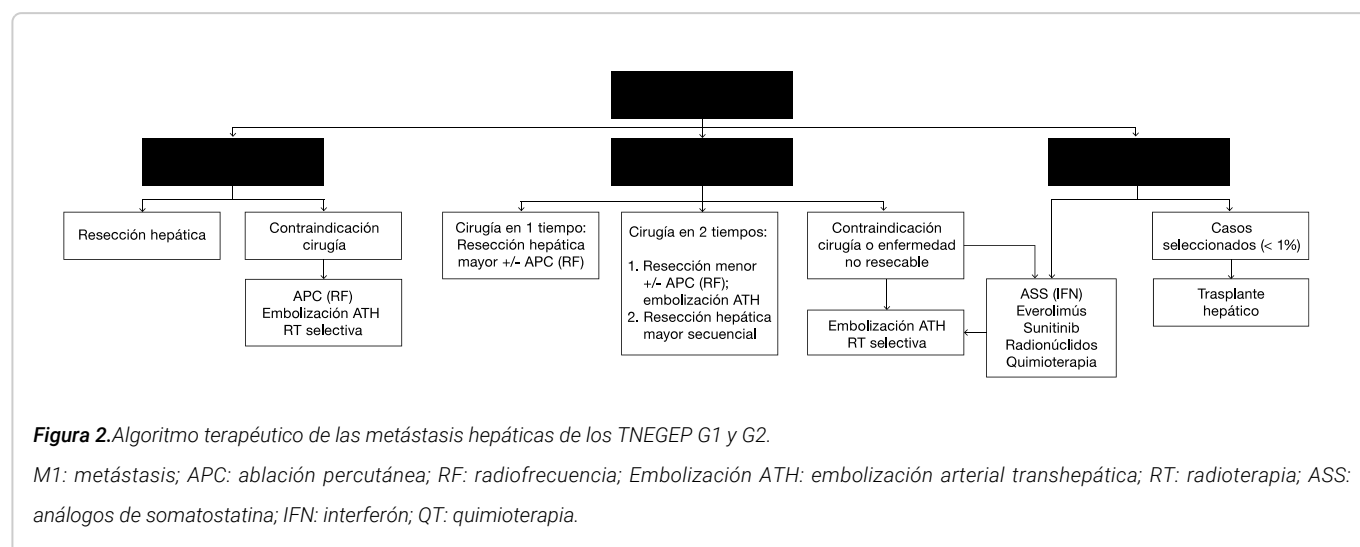
Las lesiones ≤ 1 cm y de 1-2 cm sin infiltración se tratan con resección endoscópica y no requieren seguimiento oncológico. En tumores de > 2 cm o de 1-2 cm con infiltración muscular o vascular se realizará resección anterior baja con amputación abdominoperineal. En estos casos el seguimiento se realizará con rectoscopia y CgA cada 6 meses durante 2 años y anual hasta los 5 años y TC anual durante 3 años.

TNEGEP de apéndice

Son muy poco frecuentes, constituyen el 25-30% de las neoplasias endocrinas de origen intestinal, y solo el 17% de las malignas. El pronóstico de la mayoría es excelente, con supervivencia en torno al 100%, sin embargo cuando hay afectación a distancia el pronóstico es del 12-28%, y para tumores < 2 cm la probabilidad de metástasis es muy baja. Los tumores > 2 cm, con afectación de la base, invasión profunda del mesoapéndice o invasión de márgenes son factores pronósticos desfavorables. El diagnóstico suele ser casual al realizar una apendicectomía por apendicitis aguda. Si la lesión es ≤ 2 cm se realiza apendicectomía; si hay invasión se debería realizar hemicolectomía derecha.

ABORDAJE TERAPÉUTICO EN LOS TNEGEP METASTÁSICOS

La enfermedad metastásica en los TNE es muy prevalente en los tumores pancreáticos e intestinales. Al diagnóstico, en torno al 30% de los pacientes con TNE, tienen metástasis con un aumento de la prevalencia a lo largo del tiempo en función del estadio inicial. Se encuentran mayoritariamente en el hígado y/o los ganglios linfáticos. En este punto la enfermedad es raramente curable. Las manifestaciones clínicas en esta situación son la presencia, acompañada o no de molestias, de una masa tumoral o las manifestaciones propias de secreciones hormonales específicas. Los posibles tratamientos incluyen la cirugía (rara vez curativa, pero permite reducir la masa tumoral), ASS y/o interferón, procedimientos físicos con la radiofrecuencia o embolización, radionúclidos, terapias dirigidas (everolimus o sunitinib) o quimioterapia. Debido a la gran variedad de opciones, la heterogeneidad de los TNE y la complejidad individual de la enfermedad, es importante la discusión de los pacientes en un equipo multidisciplinario tras la valoración cuidadosa de la anatomía patológica y las pruebas de imagen. Sin embargo, podemos esquematizar el manejo de las metástasis en la [figura 2](#). En los tumores G1 y G2 siempre se tiene que considerar la cirugía con intención curativa, tanto del hígado como linfática. Si la enfermedad no es resecable, se pueden considerar otras opciones para controlar los síntomas y/o el crecimiento tumoral, como terapias locales con radiofrecuencia o embolización, la cirugía *debulking*, ASS, interferón, everolimus/sunitinib o quimioterapia.



ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS POBREMENTE DIFERENCIADOS

Según la clasificación de la OMS 2010, corresponden a TNE pobremente diferenciados con Ki-67 > 20% y G3. A su vez parece que podrían clasificarse en aquellos que tienen un Ki-67 del 20-55% y Ki-67 > 55%, que responden mejor a quimioterapia basada en platinos pero tienen una supervivencia unos 4 meses menor que los G3 con Ki-67 del 20-55%. Suponen un 5% del total de los TNEGP y < 1% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. Se consideran de peor pronóstico que los diferenciados, y la media de supervivencia en los localizados es de 15-20 meses, con una supervivencia a 2 años del 20-40%. Los casos irresecables o metastásicos son incurables y tienen una media de supervivencia de 8-13 meses y solo el 5% sobreviven a los 2 años.

La mayoría son no secretores y los síntomas derivan de la localización del tumor o síndrome constitucional por enfermedad avanzada. En la mayoría de casos la CgA está aumentada, pero suele ser menor que en los diferenciados. Sin embargo, la enolasa neuronal específica suele estar más elevada en los pobremente diferenciados que en los diferenciados y se asocia a supervivencia. El diagnóstico de imagen y localización se realiza mediante endoscopia/ecoendoscopia para localizar el tumor primario, TC/RM o PET-FDG para el estudio de extensión. La gammagrafía con receptores de somatostatina no se suele usar, ya que los pobremente diferenciados no suelen expresar receptores de somatostatina.

Si la enfermedad es local, se debe intentar una cirugía radical curativa seguida de tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia. Algunos autores proponen quimioterapia neoadyuvante. Si la enfermedad es localmente avanzada, la cirugía radical resulta imposible, por lo que se suele plantear un tratamiento local con radioterapia sola o combinada con quimioterapia y reevaluar la cirugía si ha habido respuesta. Si no ha habido respuesta se planteará quimioterapia en primera línea si no se ha utilizado previamente, o de segunda línea con ASS. La quimioterapia de primera línea consiste en cisplatino o carboplatino con etopósido cada 21 días.

El seguimiento de la enfermedad localizada debe realizarse cada 3-6 meses durante 2-3 años, y después cada 6-12 meses. En caso de enfermedad activa, se recomiendan controles cada 2-3 meses.

Bibliografía

1. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119-24.
2. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimir F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125-38.
3. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:139-43.
4. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevilla J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-71.
5. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevilla J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-85.
6. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. 3.ª Edición. EDITA: Edika Med SL, 2016.
7. García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, González-Campora R, González E, Cuatrecasas M, et al. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2014;16:243-56.
8. García-Carbonero R, Capdevilla J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21:1794-803.
9. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
10. Piris MA, González E. Manual de ayuda en el diagnóstico anatomopatológico de TNE gastroenteropancreáticos. Ediciones Mayo, S.A.; 2016.
11. Kjell Öberg B. Neuroendocrine gastrointestinal and lung tumors (carcinoid tumors) and the carcinoid syndrome, and related disorders. En: Williams Textbook of Endocrinology, 13th Edition. Melmed S, Polonsky S, Larsen R, Kronenberg H (eds.).

Elselvier, 2015. p. 1833-53.

12. De Miguel MP, Fernández F, Redondo JV, Sellers M, Aranda V, Ortiz P, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: clinical characteristics, diagnosis and prognosis at Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid). *Endocrinol Nutr* 2014;61:234-41.
13. Martín-Pérez E, Capdevila J, Castellano D, Jiménez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain-Gómez A, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology* 2013;98:156-68.