

Tumores neuroendocrinos: una revisión sobre los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento

Lisbet Rodríguez Fernández^I; Arturo Hernández Yero^{II}; Yordanka Piña Rivera^I; Marelys Yanes Quesada^{III}

^IEspecialista de I Grado en Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar. INEN. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Endocrinología. Asistente e Investigador Agregado. INEN. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El estudio de los tumores neuroendocrinos ha sido objeto de interés por la ciencia médica. Se han desarrollado diversos métodos para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico, cada uno con sus ventajas e inconvenientes. Los resultados publicados son experiencias de otros países, que sería de mucha utilidad aplicar en nuestro país, para aproximarse a la prevalencia real de estos tumores en nuestro medio y tener un tratamiento adecuado de los pacientes afectados con esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es brindar una panorámica de las tendencias actuales acerca de los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos, que sirva como

herramienta de trabajo para la práctica médica y para la actividad docente de los médicos relacionados con el tema.

Palabras clave: Neuroendocrino, carcinoide.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) fueron identificados por primera vez a mediados de los años 1800's, como un tipo específico de neoplasias con un crecimiento peculiar.¹ Se les denominó en sus inicios con el término *karcinoide*, empleado por primera vez en 1907 por *Oberndorfer*² en Europa, para señalar su evolución más lenta y el pronóstico más benigno. En 1954 se describió y aceptó por primera vez el *síndrome carcinoide* como una enfermedad específica.³

Los TNE se originan en tejidos derivados de la cresta neural, el neuroectodermo y el endodermo, y afectan con más frecuencia el páncreas y el tracto gastrointestinal.⁴⁻⁷ Su incidencia varía, según se considere solo los que son sintomáticos, o todos los tumores. La incidencia de los tumores sintomáticos varía de 7 a 13 casos por millón de hab/año, y la prevalencia es de 10 casos por millón de hab/año. Los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios realizados de necropsias se ha encontrado que entre el 0,5 y el 1,5 % de estas presenta TNE, sin embargo en menos 1/1 000 aparece un tumor funcionante. El comportamiento es generalmente maligno (entre un 50 y un 100 %) excepto los insulinosomas, en los que se encuentra malignidad en menos del 10 %.^{5,6} En nuestro país esos indicadores probablemente tengan un valor similar, por lo que resultan relativamente raros en la práctica médica usual. En consecuencia, el tema de los TNE ha sido poco revisado. El objetivo de este trabajo es brindar una panorámica de las tendencias actuales acerca de los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento de los TNE, que sirva como herramienta de trabajo para la práctica médica y para la actividad docente de los médicos relacionados con el tema.

1. Características generales⁵⁻⁷

Los TNE comparten una serie de características comunes que podrían resumirse de la forma siguiente:

- Expresan marcadores celulares neuroendocrinos (cromograninas, enolasa neuroespecífica, entre otros).
- Semejanzas anatomopatológicas: microscópicamente tienen gránulos de secreción de núcleo denso (> 80 nm), histología similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes.
- Semejanzas de comportamiento biológico: generalmente son de crecimiento lento, pero algunos son agresivos, secretan péptidos biológicamente activos que pueden producir síntomas. En general tienen gran densidad de receptores de somatostatina, que se utilizan para su localización y tratamiento.

Los TNE pueden localizarse en glándulas endocrinas como la hipófisis, las paratiroides, los paraganglios, la médula adrenal y el páncreas endocrino; pero también en tejidos diseminados, entre los que se encuentran, el tracto gastrointestinal, el biliar, el respiratorio, el urogenital, el timo, las células c tiroides y la piel. Pueden clasificarse, de acuerdo con su origen embriológico (tabla 1) en: derivados de la porción anterior (*foregut*), de la porción media (*midgut*) y de la porción caudal (*hindgut*).^{6,8-11}

La tabla 2 muestra la clasificación histológica de la OMS, publicada en el año 2000. La información que brinda permite un acercamiento al pronóstico real de estos tumores.¹² Actualmente los términos *carcinoide*, *foregut*, *midgut*, y *hindgut* han quedado en desuso y se prefiere el término tumor neuroendocrino.¹²

2. Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos

2.1. Diagnóstico clínico

Desde el punto de vista clínico, los TNE pueden ser no funcionantes y funcionantes. Estos últimos pueden presentar manifestaciones debido a la secreción de productos hormonales, o dar lugar a un síndrome carcinoide.

El síndrome carcinoide es la situación clínica resultante de la acción de diversas sustancias elaboradas en exceso por el tumor neuroendocrino. Se presenta aproximadamente en un 3 % de los pacientes, y cuando aparece este

síndrome frecuentemente existen metástasis hepáticas. Se caracteriza por la presencia de fenómenos vasomotores, dado por enrojecimiento cutáneo o flushing (tabla 3).

En general, flushing puede ser espontáneo o precipitado por diferentes factores, como el stress físico y mental, las infecciones, el alcohol, ciertos medicamentos, la palpación del tumor, la defecación o ciertas comidas.^{5,6,13} Las manifestaciones digestivas están dadas por dolor abdominal, borborigmos y diarreas;^{5,6,13} y dentro de las respiratorias se encuentra el broncoespasmo con disnea asmoide y polipnea. Pueden presentarse también lesiones cardíacas, que afectan, sobre todo, el lado derecho del corazón, causando estenosis y/o insuficiencia tricuspídea o pulmonar. Se ha descrito un caso excepcional de asistolia con gasto cardíaco, y se piensa que la sustancia P tenga un papel fundamental en este hecho. Pueden presentarse manifestaciones clínicas similares a la pelagra, debidas a un déficit de ácido nicotínico por alteraciones en el metabolismo del triptófano.^{5,6,13} La tabla 4 presenta las características más importantes de los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes bien establecidos.^{5,13}

Los TNE pueden ser esporádicos, o estar asociados a trastornos familiares, entre los que se encuentran: la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (con más frecuencia los TNE no funcionantes.¹⁴ En el caso de los pacientes afectados por la enfermedad de Von Hippel Lindau, de un 12-17 % del total de casos padecen TNE, casi siempre no funcionantes.¹⁴ En la neurofibromatosis o enfermedad de Von Recklinghausen, se presentan TNE no funcionantes, y rara vez los somatostatatomas duodenales. En la esclerosis tuberosa rara vez se presentan estas neoplasias.^{5,6,13}

2.2. Diagnóstico bioquímico

En la tabla 5 se muestran los diferentes marcadores específicos y no específicos usados en el diagnóstico de los TNE.^{11,14-18} La determinación de 5-HIAA (ácido 5- hidroxindolacético en orina de 24 h) es el dato bioquímico de mayor valor. Normalmente su valor en orina no rebasa los 9 mg/día. Si se obtiene un valor superior a los 25 mg/día, la sospecha de síndrome carcinoide es alta.¹¹ Las cromograninas, son los marcadores más utilizados, especialmente la cromogranina A. Otro marcador frecuentemente usado es enolasa neuroespecífica, su valor normal en plasma es inferior a 15 mg/L.

2.3. Diagnóstico histológico

Para la realización de este diagnóstico se emplean diferentes técnicas. La histoquímica estándar (uso de sales de plata), la microscopía electrónica (identifica los gránulos de secreción de la célula neuroendocrina, y el análisis inmunohistoquímico (permite identificar diferentes marcadores de la célula).^{10,14-18}

2.4. Diagnóstico imagenológico

Este diagnóstico se basa en diferentes técnicas. Entre las más utilizadas están el ultrasonido endoscópico, la tomografía computarizada, el ultrasonido transabdominal, la resonancia magnética nuclear y la gammagrafía metayodobencilguanidina (MIBG). Existen otras modalidades como la centellografía de receptor de somatostatina (octreoscan) y la tomografía de emisión de positrones, que han tenido un gran impacto en el tratamiento de estos tumores porque brindan información acerca del estadio de la enfermedad, permiten la visualización de tumores ocultos, y evalúan la posibilidad de elegir tratamiento con análogos de somatostatina.¹⁹⁻²¹

3. Tratamiento de los tumores neuroendocrinos

3.1 Tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia

El tratamiento de elección es el tratamiento quirúrgico si no existe metástasis, pues son resistentes a la radioterapia. Respecto a la quimioterapia, no todos los TNE tienen la misma respuesta, los tumores carcinoides *midgut* son muy resistentes, así como los tumores carcinoides gastrointestinales bien diferenciados. Los TNE pancreáticos responden en un 40 % a combinaciones con estreptozotocina, fluoracilo y doxorubicina. Los poco diferenciados exhiben una buena respuesta a la combinación de cisplatina y etoposide.^{5,6,13,22}

3.2. Tratamiento sintomático

Las manifestaciones clínicas hiperserotoninérgicas mejoran con el uso de fármacos antiserotoninérgicos, tales como la ciproheptadina y la metisergida. Se ha empleado la paraclorofenilalanina, en dosis de 2 g/día. El 5-

fluorotriptófano, a 200 mg/8 h, la clorpromazina, los bloqueadores α adrenérgicos como la α metildopa. También se utilizan los derivados de la niacina cuando existen manifestaciones clínicas similares a la pelagra.^{5,6,13}

3.3. Bioterapia

3.3.1. Análogos de somatostatina: se han desarrollado compuestos análogos, con efectos más prolongados que la hormona original, tales como el octreotide y el lanreotide (tabla 6). Ambos medicamentos mejoran síntomas serotoninérgicos, como la diarrea y el flushing en un 70 % de los pacientes.^{23,24}

3.3.2. Terapia antiproliferativa: se ha empleado el interferón α (IFN- α) en dosis de 3-10 x 10⁶ UI/día durante 3-7 días por semana. Este tratamiento está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, arritmias, epilepsia, enfermedad psiquiátrica, enfermedad autoinmune y disfunción del tiroides.²⁵

3.4. Tratamiento con altas dosis de radionucleidos

El tratamiento con altas dosis de radionucleidos para receptores de péptidos, usando In ¹¹¹- DTPA Octreotide, es una modalidad útil en pacientes con tumores no resecables y que tengan un octreoscan positivo. Se puede lograr destrucción del tumor y mejoría considerable de los síntomas y del estado general del paciente.^{26,27}

3.5. Tratamiento de las metástasis hepáticas

Se han empleado 2 métodos: la quimioembolización y la embolización de la arteria hepática por ligadura. Otras técnicas ablativas incluyen la inyección percutánea de etanol, la criocirugía y la ablación por radiofrecuencia.²⁸

4. Pronóstico de los tumores neuroendocrinos

El pronóstico depende del sitio y la extensión del tumor. Desde el punto de vista clínico la presencia del síndrome carcinoide es manifestación de una fase avanzada de la enfermedad. La supervivencia en tumores resecables es

del 50-65 % a los 5 años. Si existen metástasis hepáticas la supervivencia se reduce a un 33-36 %. Diferentes aspectos se relacionan con un pronóstico más malo, si estos son un tamaño mayor de 2 cm, la presencia de invasión vascular o perineural, infiltración de la cápsula pancreática, el número de mitosis, la atipia celular, el índice Ki-67 alto y la presencia de metástasis hepáticas o linfáticas. Otros factores relacionados con un peor pronóstico son la ausencia de proteínas receptoras de progesterona, la actividad proliferativa tumoral detectada por MIB-1.^{5,6,12,13}

CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados publicados son experiencias de otros países, las que serían de mucha utilidad aplicar en Cuba, con el objetivo de aproximarse a la prevalencia real de estos tumores en nuestro medio y tener un tratamiento adecuado de los pacientes afectados con esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lubersch O. Uber deun primaren Krebs des ileum nebst Bemerkungen uber des gleichzeitige von Krebs und tuberculos. Virchows Arch Patol. 1888;111:281.
2. Oberndorfer K, Frankf Z. Karcinoide tumoren des dunndarms. Pathol. 1907;1:426-9.
3. Lembeck F. The detection of 5-Hydroxitryptamine in carcinoids tumors. Arch Exp Pathol Pharmacol. 1954;222(1-2):235-8.
4. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoids: a comprehensive review. Acta Oncológica. 2003;42:672-92.
5. Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. In William's Textbook of Endocrinology. 10th edition. Philadelphia: Editorial Elsevier Sciences; 2003.p.1857-76.
6. Farreras R. Endocrinología. En: Medicina Interna. [Edición en CD-ROM] 14ta edición. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2000.
7. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Practice of Research Clinical Gastroenterology. 2005; 19(5):753-81.

8. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumours: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*. 2006;449:395-401.
9. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2006;40:572-82.
10. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(1):15-31.
11. Warner RR. Enteroendocrine tumours other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology*. 2005;128(6):1668-84.
12. Solcia E, Klöppel G, Socin LH (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries). In histological typing of endocrine tumours. WHO international histological classification of tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000.
13. Abbrum B. Síndromes APUD. En: Lavin N. *Endocrinología y metabolismo*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003.p.755-68
14. Turner GB, Johnston BT, Mc Cance DR. Circulating makers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoids tumors. *Gut*. 2006;55:1586-91.
15. Pavel ME, Hoppe S, Papadopoulos T. Adrenomedullin is a novel marker of tumor progression in neuroendocrine carcinomas. *Hormone and Metabolic Research*. 2006;38:112-8.
16. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocrine Pathology*. 2003;14:293-301.
17. Erickson LA, Papouchado B, Dimashkieh H. CDX2 as a marker for neuroendocrine tumors of unknown primary sites. *Endocrine Pathology*. 2004;15:247-52.
18. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumours. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(1):1-14.
19. Rufini V, Calcagni ML and Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumours. *Seminars in Nuclears Medicine*. 2006; 36:228-47.
20. Jarrit PH, Carson KJ, Hounsell AR, Visvikis D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *The British Journal of Radiology*. 2006;79(Spec No I):S27-S35.
21. Rockall AG, Reznik RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(1):43-68.

22. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P. Fluorouracil, doxorubicin and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:4762-71.
23. Marazuela Azpíroz M, Bernabeu Morón I. Tratamiento farmacológico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, análogos de somatostatina. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:44-50.
24. Plöckinger U, Wiedenmann B. Biotherapy. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 21(1):145-62.
25. von Marschall Z, Scholz A, Cramer T. Effects of interferon alfa on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:437-48.
26. Reubi JC, Macke HR and Krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(supplement I):67-75.
27. Forrer F, Valkema R, Kwekkboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(1): 111-29.
28. Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Cytotoxic treatment including embolization/chemoembolization for neuroendocrine tumours. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;21(1):131-44.

Recibido: 31 de marzo de 2008.

Aprobado: 10 de abril de 2008.

Dra. *Lisbet Rodríguez Fernández*. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail: mangely@infomed.sld.cu

Tabla1. Clasificación según el origen embriológico de los TNE

Origen	Síndrome carcinoide	Alteración genética	Localización	Relación con sales de plata	Síntomas asociados
Derivados del intestino proximal (<i>foregut</i>)	Presente en el 30 % de los casos	Cromosoma 11q13	Carcinoides bronquiales y gástricos	Argentafín negativos, son argirófilos	Tos, hemoptisis, neumonías a repetición, síndrome de Cushing. Los gástricos, por lo general, constituyen un hallazgo, porque son asintomáticos
Derivados del intestino medio (<i>midgut</i>)	Presente en el 70 % de los casos	Cromosoma 18q,18p	Tumores de ciego y apéndice	Argentafín positivos	Obstrucción intestinal, por efecto de masa, isquemia mesentérica
Derivados del intestino distal (<i>hindgut</i>)	Ausente	Desconocida	Carcinoides rectales	Argentafín negativos y argirófilos	Sangrado rectal, dolor abdominal o constipación

Tabla 2. Clasificación histológica de la OMS

Comportamiento biológico	Metástasis	Invasión órganos vecinos (a)	Diferenciación histológica	Tamaño tumoral	Angio-invasión	Índice Ki-67	Síndrome hormonal
Benigno	-	-	Bien diferenciado	< 1 cm	-	< 2 %	-/+b
Benigno o bajo grado de malignidad	-	-	Bien diferenciado	> 2 cm	-/+	< 2 %	-/+c
Bajo grado de malignidad	+	+	Bien diferenciado	> 3 cm	+	> 2 %	+c
Alto grado de malignidad	+	+	Pobrementemente diferenciado	Cualquier	+	> 30 %	-

a) invasión a órganos vecinos (ej: duodeno, estómago)
 b) insulinoma
 c) insulinoma más otros tumores funcionantes (ej: glucagonoma)

Tabla 3. Tipos de flushing

Tipo de flushing	Localización	Duración del flushing	TNE o enfermedad a la que se asocia	Síntomas asociados
Eritematoso	Enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y parte superior del tórax	Pocos min	Tumores de ciego y apéndice de poco tiempo de evolución	Palpitaciones y sensación de sofoco
Violáceo	Localización similar al anterior, coloración de piel violácea	Desde min hasta varias h	Tumores de ciego y apéndice de largo tiempo de evolución	Telangiectasias
Prolongado	Todo el cuerpo	Desde pocas h hasta varios días	Carcinoma bronquial maligno	Hipersecreción de las glándulas salivares, lacrimales, hipotensión y edema facial
Rojo brillante	Todo el cuerpo	Desde min hasta h	Gastritis atrófica crónica	Cualquier síntoma del síndrome carcinoide

Tabla 4. Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes

Nombre	Péptido activo	Incidencia (nuevos casos/millón /hab/año)	Localización	% de malignidad	% de asociación a MEN 1	Síntomas más frecuentes
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas más del 99 %	< 10	4-5	Hipoglicemia
Síndrome Zollinger-Ellison	Gastrina	0,5-1,5	Duodeno 70 %	60-90	20-25	Úlcera péptica
VIPoma	VIP	0,05-0,2	Páncreas 90 %	40-70	6	Diarrea acuosa, hipocaliemia, hipoclorhidria
Glucagonoma	Glucagón	0,01-0,1	Páncreas 100 %	50-80	1-20	Eritema necrolítico migratorio, estomatitis, entre otras.
Somatostatinoma	Somatostatina	Raro	Páncreas 55 %	> 70	45	Colelitiasis, esteatorrea, diabetes
GHRHoma	Hormona del crecimiento	Desconocida	Páncreas 30 %	> 60	16	Acromegalia
ACTHoma	ACTH	Raro	Páncreas	> 95	Raro	Cushing
Hipercalcemia maligna	Desconocida	Raro	Páncreas	84	Raro	Alteraciones óseas y litiasis renal
Tumor productor de calcitonina	Calcitonina	Raro	Páncreas	> 80	16	Síndrome carcinoide

Tabla 5. Marcadores usados para el diagnóstico de TNE

Específicos		No específicos (presentes en cualquier tipo de TNE)
Marcador	TNE	
Gastrina	Gastrinoma	Cromograninas (cromograninas A y B, secretogranina II o cromogranina C y la secretogranina III, IV, V y VI, NCAM)
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Síndrome de Verter-Morrison	CD56 (moléculas de adhesión de la célula neura)
		Factor de transcripción CDX2
Somatostatina	Somatostatinoma	Sinaptofisina, SV2 y sinaptobrevina
Insulinemia, péptido C, prueba de ayuno	Insulinoma	TTF-1 (factor de transcripción del tiroides 1)
		Enolasa neuroespecífica
		Subunidad α de hormonas glicoproteicas
GH	GHoma	Catecolaminas, taquicininas (neurocinina A y sustancia P)
ACTH	ACTHoma	Grelina y la adrenomodulina

Tabla 6. Farmacología de análogos de somatostatina

Fármaco	Administración	Dosis	Duración de los efectos clínicos
Octreotide	Subcutánea	3x100-300 µg/día	6 h
Octreotide LAR	Intramuscular	10-30 mg/mes	4 sem
Lanreotide LAR	Intramuscular	10-20 mg/14 días	2 sem
Lanreotide autogel	Subcutánea	60-120 mg/mes	4-6 sem