

TUMORES NEURO ENDOCRINOS

Autor

Dra. Mayté Lima Pérez
Dr. Jorge L. Soriano García

Colaboradores

Dr. Joaquín González González, Dra. Elia Nenínger Vinageras
Dr. Relmer Febles Cabrera, Lic. Elizabeth Ugando García,
Lic. Ramón E. Ramírez Román, Lic. Marta González Dueñas,
Lic. Magdalena Lorenzo Rodríguez, Lic. Luís A Fuente Crespo,
Téc. Ana Artilles Morales.

Servicio

Oncología Clínica

Participan

Oncología Clínica, Medicina Interna, Endocrinología,
Gastroenterología, Anatomía Patológica, Imagenología,
Laboratorio Clínico, Farmacia

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo relativamente heterogéneo y de escasa incidencia, representando menos 2 % del total de las neoplasias gastro intestinales. Se consideran tumores de crecimiento lento y prolongada expectativa de vida, con una incidencia en aumento en los últimos treinta años, especialmente en hombres y sujetos de la raza negra, conformando un grupo de tumores en los que no se alcanza el diagnóstico temprano. El 75% de ellos, se encuentra en fase diseminada en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Desde el punto de vista de la clasificación de estos tumores, los TNE se dividen en función de la localización, según su secreción hormonal, o mediante la llamada clasificación de la OMS. Esta última considera aspectos tales como la diferenciación, el tamaño del tumor, la posible invasión vascular, el índice proliferativo o el grado de metástasis, de forma que se dividen en alto o bajo grado o bien, en comportamiento benigno o incierto. La historia natural de estos tumores dicta que son lesiones que se expresan en función de las alteraciones hormonales secretadas, por su localización y, especialmente, según su porcentaje de curación.

El manejo apropiado de este tipo de pacientes requiere un conocimiento de múltiples aspectos clínicos y patológicos que ayudarían a identificar los pacientes que más se beneficiarían de una terapéutica específica.

OBJETIVOS

Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control de los tumores neuroendocrinos en nuestra institución.

Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad.

DESARROLLO

Universo

Pacientes con tumor neuroendocrino que se diagnostique y sea tratado en nuestro centro.

Procedencia de los pacientes

Pacientes con tumor neuroendocrino que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidas a las consultas de cirugía, endocrinología u oncología para la atención de este tipo de enfermedad.

Criterios de admisibilidad

Todo paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino que se atienda en el HHA.

Criterios diagnósticos

- Manifestaciones clínicas (Tabla 1)

Manifestaciones clínicas

Neoplasia endocrina múltiple (MEN 1)

- Enfermedad hereditaria autosómica dominante, que afecta paratiroides, hipófisis y páncreas endocrino, y en menor lugar, el carcinóide.
- Diagnóstico: 3 lesiones clásicas ó 1 en familiar con síndrome.
- Predomina hipercalcemia por hiperparatiroidismo (85-90 %) y síntomas derivados de:
 - ⊕ Tumores endocrinos de páncreas: (Ppoma (75-85 %), Gastrinoma (55 %), insulinoma (21%), glucagonoma (3 %), VIPoma (1 %)
 - ⊕ Hipofisarios (50-80 %): prolactinoma (70 %), acromegalia (20 %)
 - ⊕ Otros: neoplasia suprarrenal, tumores tiroides, carcinoides, lipomas
- También suele cursar con galactorrea, síndrome de Cushing, acromegalia, síndrome carcinóide e hipoglicemia (80 % de los casos por insulinomas múltiples de páncreas)
- Causa fundamental de muerte: tumor maligno islotes pancreáticos y carcinóide de timo

Neoplasia endocrina múltiple (MEN 2)

- Enfermedad hereditaria autosómica dominante ligado a una mutación del proto-oncogen RET, que asocia el cáncer medular de **tiroides** (CMT), al **feocromocitoma** y a tumores de **paratiroides**.
- 75 % de los CMT son esporádicos, y el resto, familiar, presentándose entre la primera y segunda década de la vida. Los CMT familiares son multicéntricos, y son más agresivos

que aquellos CMT no asociados al síndrome. Los CMT esporádicos son monofocales. La diarrea acuosa acompaña a 30 % de los casos de CMT.

Tumores endocrinos pancreáticos (TEP)

Gastrinoma

- Síndrome de exceso hormonal: Zollinger-Ellison. Hormona: gastrina.
- Localización: fundamentalmente en 2ª y 3ª porción del duodeno (peor que el pancreático) y la unión cuello-cuerpo del páncreas.
- Malignidad: 60-90 %: metástasis ganglionares peri-pancreáticas, hepática y ósea, generalmente en hombres entre 40-50 años con síndrome ulceroso típico.
- Síntomas: hiperacidez, dolor abdominal, diarrea, y úlceras pépticas recurrentes.

Insulinoma

- Síndrome exceso hormonal: severa hipoglucemia. Hormona: insulina.
- Porcentaje de malignidad: 15 %.
- Generalmente en mujeres e/45-50 años con sobrepeso y episodios de hipoglucemia.
- Se presentan con tumores mayores de 6 cm, hipersecreción de insulina: crisis de hipoglucemia (confusión, disturbios visuales, sudores, temblores), rápido restablecimiento con glucosa, glucemia < 50 mg/dL.

VIPoma

- Síndrome de exceso hormonal: cólera pancreático. Hormona: VIP.
- Malignidad: 80 %: la gran mayoría se presentan en enfermedad metastásica. Generalmente se presentan con tumores solitarios y grandes en cola de páncreas.
- Síntomas: diarrea secretoria entre 1-3 L/día con hipopotasemia grave, deshidratación y acidosis metabólica.

Glucagonoma

- Síndrome exceso hormonal: diabetes y dermatosis. Hormona: glucagón.
- Malignidad: 60 %. Generalmente en pacientes entre 50-70 años.
- Síntomas: hiperglucemia, pérdida peso, diarrea, trastornos psiquiátricos, enfermedad tromboembólica, eritema migratorio necrótico. Se localizan habitualmente en páncreas, tumores > 5 cm e invasión de cápsula pancreática y ganglionar

Somatostatinoma

- Síndrome de exceso hormonal: adelgazamiento, coledoclitiasis. Hormona: somatostatina.
- Malignidad: 60 %. Son muy raros. Se localizan en páncreas y duodeno, solitarios; se diagnostican tardíamente c/metástasis en ganglios, hígado, hueso.
- Clínicamente: diarrea, litiasis biliar, diabetes, pérdida de peso, esteatorrea, hipocloridria. La presentación duodenal se asocia a neurofibromatosis

GRFoma

- Síndrome de exceso hormonal: acromegalia. Hormona: péptido liberador de GH.
- Porcentaje de malignidad: 30 %.

ACTHoma

- Síndrome de exceso hormonal: Cushing ectópico. Hormona: ACTH.
- Porcentaje de malignidad: 95 %.

Tumor no funcionante

- Síndrome de exceso hormonal: Tumor pancreático endocrino.
- Malignidad: > 60 %. Generalmente se presentan con tumores >4 cm

PPoma (Polipéptidoma pancreático)

- Síndrome de exceso hormonal: PPoma.

- Porcentaje de malignidad: > 60 %. Se presentan generalmente en > 50 años, con tumores mayores de 5 cm y solitarios (excepto si se asocia con MEN 1).
- Pueden acompañarse de diarrea, pérdida de peso y úlcera duodenal.

Tumores carcinoides

Timo

- Son raros y ocurren predominantemente en hombres. Son muy agresivos e invaden localmente. Las metástasis ocurren en más de 70 % de los casos y comúnmente a ganglios linfáticos regionales. Se asocian a Síndrome de Cushing y MEN y muy raramente, al síndrome carcinoide (*). Son muy frecuentes las recurrencias locales y las metástasis a distancia ocurren en más de 30 % de los casos.

Bronquial

- Se dividen en carcinoides típicos (bajo grado) y atípicos (intermedio):
- **Típicos:** aparecen en la quinta década de la vida, no asociado al tabaco, localización central en más de 60 % de los casos, indolentes en 50 % de los pacientes, se asocia a síndrome carcinoide (*) en 5% fundamentalmente si se asocia a metástasis hepáticas. Síntomas: hemoptisis, neumonitis obstructiva, disnea. Adenopatías al diagnóstico en 15 % y metástasis hepáticas en menos del 15 %.
- **Atípicos:** aparecen en la sexta década de la vida, asociado al tabaco en la mitad de los pacientes, localización preferente es periférica, tienen mayor tamaño que los típicos, son más agresivos. Adenopatías mediastinales al diagnóstico en 30-50 %.

Gástrico

- Ocurre en 2-4 % del total. Se acompaña de síntomas de síndrome carcinoide (*) en cerca de 10 % de los casos. Son tres sub-tipos: El grado I y II están asociados con estados de hipergastrinemia y gastritis crónica atrófica y generalmente tienen un curso benigno, y solo 9 y 30 % desarrollan metástasis, respectivamente. El grado III se presenta sin hipergastrinemia, con curso más agresivo y 54-66 % desarrollarán metástasis.

Apéndice

- Se presentan en pacientes de 40-50 años, incidental, raro que asocie a síndrome carcinoide (*); complicación fundamental: apendicitis
- Muy bajo porcentaje de afectación múltiple y de segundos primarios.

Intestino delgado

- Se presentan en pacientes entre 50-60 años, se localiza fundamentalmente en íleon y su sintomatología es inespecífica, es frecuente que se asocie a síndrome carcinoide (*) si presenta metástasis hepáticas. La obstrucción y las hemorragias son las complicaciones fundamentales. En 30-50 % de los casos se presenta afectación múltiple y 20-30 % asociado a segundos primarios.

Colon

- Se presentan en pacientes de más de 70 años. Se localiza de 4-13 cm de línea dentada. Su sintomatología es escasa e incidentalmente puede verse hemorragia; raro que se asocie a síndrome carcinoide (*). La rectorragia es la complicación fundamental. Infrecuente afectación múltiple; 7-32 % se asocia a segundos primarios

Rectal

- Se presentan en pacientes entre 50-70 años. El ciego es la localización fundamental; su sintomatología es inespecífica; raro que se asocie a síndrome carcinoide (*); la obstrucción, es la complicación fundamental. Es infrecuente la afectación múltiple y de 25-40 % se asocia a segundos primarios.

Tumor Adrenal

- Son poco frecuentes. Tiene una ocurrencia bimodal por la edad, una en los menores de 5 años y un segundo pico entre la cuarta y quinta década de la vida. Ha sido descrito como parte de un síndrome hereditario complejo, donde se incluye sarcoma, mama y pulmón.
- Los tumores son generalmente mayores de 6cm y se caracterizan por la pérdida de peso, feminización y metástasis ganglionar y a distancia. La virilización es el signo más frecuente (95%), y muchas veces se acompaña de Síndrome de Cushing. La mayoría de los pacientes se presentan en etapas avanzadas.

Feocromocitoma

- Son tumores raros. Los tumores extra-adrenales tienden a ser más malignos que los propios tumores adrenales. Los feocromocitomas medulares bilaterales son componentes del MEN 2A y MEN 2B, además de presentarse en el 25% de pacientes con von Hippel-Lindau y en menos del 1% de los pacientes con neurofibromatosis.
- Los síntomas más frecuentes: ataques de hipertensión en un 50%, hipertensión mantenida, ataques de ansiedad o muerte súbita.

Nota: Síndrome carcinoide: flush, diarrea, Manifestaciones cardíacas, Broncoespasmo.

- Exámenes de laboratorio convencionales y específicos (en dependencia del tumor)
- Imágenes
 - ⊕ **TAC**, para estadiamiento, valoración pre-operatoria y el seguimiento. Tiene una elevada sensibilidad y de especificidad (TAC espirales)
 - ⊕ **RMN**, para estadiamiento, valoración pre-operatoria y el seguimiento como una alternativa de la TAC. Es superior en lesiones vascularizadas, especialmente en lesiones hepáticas y con el uso de angioresonancia
 - ⊕ **Ecografía**: fundamental en la evaluación de las lesiones hepáticas y ganglios intra-abdominales. Inestimable en la modalidad transoperatoria.
 - ⊕ **Ecografía endoscópica**, para evaluar tumores de la pared del tracto digestivo de hasta 2 mm. Tiene una elevada sensibilidad para lesiones pancreáticas y para la evaluación de los ganglios.
 - ⊕ **Gammagrafía**, evalúa la enfermedad por sus propiedades funcionantes (con la utilización de octreotide unido a un radio-isótopo, aportando datos adicionales sobre actividad. Actualmente no disponible en el país.
- Historia familiar
- CAAF o biopsia
- Técnicas especializadas de Anatomía Patológica (incluyendo la determinación del grado de diferenciación)

El resultado final del estudio debe conducir a la posibilidad de categorizar el proceso en una de las siete entidades en las que se agrupan los tumores neuroendocrinos:

- ⊕ Neoplasias endocrinas múltiples (MEN 1 y 2)

- ⊞ Tumores endocrinos pancreáticos
- ⊞ Tumor carcinoide
- ⊞ Feocromocitoma y paragangliomas
- ⊞ Carcinomas anaplásicos y de células pequeñas
- ⊞ Carcinomas de células pequeñas del pulmón
- ⊞ Carcinoma de células de Meckel

El presente protocolo de actuación va a hacer énfasis en las cuatro primeras entidades ya que los paragangliomas son tumores de la infancia, las tres restantes son abordadas en el protocolo de actuación de pulmón y en dermatología.

Tabla 2: Exámenes complementarios en los tumores neuroendocrinos.

<i>Localización</i>	<i>Proceder</i>
Tumores endocrinos pancreáticos (TEP)	
Gastrinoma	•TC, RMN, calcio, prolactina, gastrina
Insulinoma	•US endoscópico, TAC, RMN
Glucagonoma	•TC, RMN
VIPoma	•TC, RMN
Ppoma	•TC, RMN
Somatostatinoma	•TC, RMN
Asociados a neoplasias endocrinas múltiples (MEN 1 o MEN 2)	
Tumor Pituitario	<ul style="list-style-type: none"> •Prolactinoma: RMN de la silla turca, niveles de prolactina •Enfermedad Cushing: RMN silla turca, cortisol libre/orina 24h •Acromegalia: RMN silla turca, test de supresión de glucosa •Tumor productor de TSH: Niveles séricos de TSH, T3, T4 •Tumor no funcionante: nivel sérico LH, TSH, FSH, cortisol
CMT	•US/TAC/RMN selectivo, Niveles séricos de calcitonina, CEA
Hiperparatiroidismo	•PTH, Calcio/Creatinina en orina de 24 horas
Tumores carcinoides	
Timo	•TC/RMN tórax, broncoscopia, niveles séricos de ACTH
Bronquial	•TC/RMN de tórax y abdomen
Gástrico	•Endoscopia (EED), US endoscópico, TAC/RMN de abdomen, Niveles séricos de gastrina y de B12
Apéndice	•TC de abdomen y pelvis
I. Delgado/colon	•TC de abdomen y pelvis, tránsito intestinal, colonoscopia
Rectal	•Colonoscopia
Tumor adrenal	•TC/RMN, cortisol libre en 24 horas, ACTH, niveles séricos de cortisol, electrolitos,
Feocromocitoma	•TC/RMN de tórax y abdomen, niveles séricos de catecolaminas y dopamina, GG con MIBG, GG ósea

Nota: **TAC:** Tomografía Axial Computarizada; **US:** Ultrasonido; **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear. **GG:** Gammagrafía; **Rx:** Radiografía; **EED:** Esófago-Estómago-Duodeno; **CEA:** Antígeno Carcinoembrionario; **MIBG:** Meta Iodo Bencil Guanidina;

Tratamiento

Tabla 3: Tratamiento recomendado para subgrupos clínicopatológicos específico

<i>Proceder</i>
Tumores endocrinos pancreáticos (TEP)
<p>Gastrinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no tumor primario: observación. • Si tumor ≤ 5 cm y no invasivo: <ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: observación. -Opción 2: enucleación + duodenectomía + ganglios periduodenales \pm pancreatectomía distal. • Si tumor > 5 cm o invasivo: proceder de Whipple + disección ganglionar periduodenal. • Si tumor distal: pancreatectomía distal o enucleación, duodenectomía (preservación del bazo).
<p>Insulinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar niveles glucosa y diazóxido y/o octreotide. Luego: • Pancreatectomía subtotal+enucleación tumor cabeza páncreas \pm US intraoperatorio.
<p>Glucagonoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar con dieta y anticoagulante peri-operatorio. -Opción 1: Exéresis tumor + disección ganglionar peri pancreáticas -Opción 2: pancreatectomía distal +disección \pm esplenectomía <p>Nota: Si enfermedad irresecable y se considera tratamiento con octreotide debe realizarse colecistectomía profiláctica.</p>
<p>VIPoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar glucosa y tratamiento con octreotide (considerar nutrición parenteral total) y corregir desbalance electrolítico (potasio, magnesio, bicarbonato). • Exéresis tumor + disección ganglionar peripancreática o proceder de Whipple + disección ganglionar peripancreática.
<p>Ppoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resección más disección ganglionar
<p>Somatostatinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resección más disección ganglionar
Asociados a Neoplasias Endocrinas Múltiples (MEN 1 o MEN 2)
Tumor pituitario
<p>Prolactinoma</p> <p>Comenzar con agonistas de la dopamina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buena respuesta: continuar tratamiento. • No respuesta: Resecar. Resección incompleta: redesechar o RTP
<p>Enfermedad de Cushing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar cirugía trans-esfenoidal. Si resección incompleta: <ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: Re-operar. -Opción 2: RTP más inhibidores adrenales. -Opción 3: considerar adrenalectomía laparoscópica bilateral.
<p>Acromegalia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si tumor ≤ 1cm: cirugía trans-esfenoidal • Si tumor > 1cm o sintomático: cirugía trans-esfenoidal. Considerar octeotride, al menos dos semanas pre-operatorio

- Si resección incompleta: Tratamiento con octreotide ± RTP

Tumor Productor de TSH

- No Cambios visuales: observación.
- Cambios visuales: cirugía trans-esfenoidal.
 - ✧ Si resección incompleta:
 - Opción 1: RTP.
 - Opción 2: observación continuada. Incremento tumor: RTP.

Tumor No Funcionante

- No Cambios visuales: observación.
- Cambios visuales: cirugía trans-esfenoidal.
 - ✧ Si resección incompleta:
 - Opción 1: RTP.
 - Opción 2: Observación continuada. Incremento tumor: RTP.

Tumores de tiroides o paratiroides

CMT

- Si tumor **< 1 cm** y unilateral: tiroidectomía total + disección funcional de cuello bilateral (Grupo 6).
- Si tumor **≥ 1cm** o bilateral: tiroidectomía total + disección funcional de cuello bilateral (Grupo 6) y radical modificado ipsilateral de los grupos 2-5.
- Si asociado a MEN 2B: Realizar al año del diagnóstico, tiroidectomía total + disección funcional de cuello bilateral (Grupo 6). Si tumor (es) > 0,5 cm: considerar disección más amplia que abarque los niveles 2-5.
- Si asociado a MEN 2A: realizar antes de los 5 años, tiroidectomía total + disección funcional de cuello bilateral (Grupo 6) y radical modificado ipsilateral de los grupos 2-5.
- Si metástasis a distancia:
 - Opción 1: RTP para síntomas focales.
 - Opción 2: QTP basada en DTIC
 - Opción 3: ensayo clínico

Hiperparatiroidismo

- Parotireidectomía subtotal con timectomía superior bilateral ± criopreservación de paratiroides

Tumores carcinoides

Timo

- Resección más RTP

Bronquial

(Estadamiento igual que para pulmón, Ver Protocolos de Pulmón)

- Estadios I, II: resección quirúrgica, preferiblemente lobectomía.
 - ✧ Si típico: no tratamiento adyuvante.
 - ✧ Si atípico: Opción 1: QTP. Opción 2: QTP más RTP
- Si Estadios III
 - ✧ Si típico: Opción 1: Cirugía ± RTP. Opción 2: RTP
 - ✧ Si atípico: Opción 1: Cirugía + QTP + RTP. Opción 2: QTP + RTP
- Si Estadio IV – QTP + octreotide.

Gástrico

- Niveles gastrina normales: resección radical + disección ganglionar.
- Si niveles de gastrina elevados:
 - ✧ Tumor ≤ 2cm solitario o múltiple:

<ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: cirugía (resección. Endoscópica + biopsia de la mucosa adyacente -Opción 2: observación. -Opción 3: octreotide (Si Zollinger-Ellison asociado). <p>✧ Tumor > 2 cm solitario o múltiple:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: cirugía - resección endoscópica. -Opción 2: cirugía - resección quirúrgica. -Opción 3: si progresión- antrectomía.
<p style="text-align: center;">Apéndice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor \leq 2 cm confinado al apéndice: apendicectomía simple. • Tumor > 2 cm o resección incompleta: hemicolectomía derecha.
<p style="text-align: center;">Intestino delgado & colon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resección quirúrgica (si lesión en el duodeno, considerar resección endoscópica). Considerar colecistectomía profiláctica.
<p style="text-align: center;">Rectal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si tumor \leq 2 cm: resección trans-anal o endoscópica. • Tumor > 2 cm: resección anterior baja o abdomino-perineal.
<p style="text-align: center;">Tumor adrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funcionante: adrenalectomía \pm disección ganglionar \pm nefrectomía • Si no funcionante, > 4 cm: adrenalectomía \pm disección gan-glionar \pm nefrectomía. • Si No funcionante y < 4 cm: <ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: observación. -Opción 2: adrenalectomía (si cápsula irregular heterogénea, ganglios o sintomático).
<p style="text-align: center;">Feocromocitoma</p> <p>Bloqueo con α y β-bloqueadores e hidratación forzada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si resecable: resección (preferiblemente laparoscópica). • Si localmente irresecable: cirugía reductora \pm RTP. • Si metástasis a distancia: <ul style="list-style-type: none"> -Opción 1: Cirugía reductora \pm RTP. -Opción 2: Ensayo clínico. -Opción 3: QTP (ciclofosfamida + vincristina + DTIC).

Nota: QTP: Quimioterapia; **RTP:** Radioterapia;

Consideraciones especiales sobre el tratamiento de las metástasis hepáticas

- El **tratamiento quirúrgico** está indicado únicamente cuando éstas están limitadas en número y/o localizadas en un lóbulo. De igual forma, el trasplante hepático está indicado en pacientes que presentan enfermedad limitada al hígado (con afectación < 50 %) por períodos prolongados y con crecimiento lento, que no responden a tratamiento médico o quimioembolización, < 55 años, y siempre que se presenten tumores bien diferenciados y de bajo grado.
- La **quimioembolización (QE)** se realiza fundamentalmente con doxorubicina (en la arteria mesentérica superior y, por tanto, en las arterias hepáticas derecha e izquierda) y luego, se utilizan agentes

embolizantes como spongel para bloquear los vasos que alimentan las metástasis.

Es particularmente indicada en metástasis hepáticas no resecables (con compromiso entre 25-90 %), enfermedad metastásica progresiva (sin enfermedad extra-hepática), poco sensibles al tratamiento sistémico y las metástasis carcinoides hepáticas.

Debido al deterioro marcado del estado general de los pacientes, la quimioembolización controla los síntomas y el tamaño del tumor, mejora significativamente la calidad de vida. Los pacientes con síndrome carcinoide u otras neoplasias asociadas al síndrome clínico causado por excesiva producción de hormonas, siempre deben ser tratados con análogos de la somatostatina antes de la quimioembolización, ya que cualquier interferencia con las células tumorales puede ocasionar, potencialmente, episodios de crisis fatales.

Los prerequisites esenciales para realizar la quimioembolización son la permeabilidad de la vena portal y la ausencia de ascitis. Esta forma de tratamiento no se recomienda en pacientes con fallo renal, hepático o anastomosis bilio-digestiva (alto riesgo de abscesos hepáticos).

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal transitorio (50-60 %), náuseas y vómitos (50-70 %), fiebre (30-60 %), y niveles altos de transaminasas (100 %).

- El **tratamiento médico** de los tumores endocrinos del páncreas y tracto gastrointestinal se basa en el uso de análogos de la somatostatina, interferón y quimioterapia. Un estudio de la Clínica Mayo arrojó que en 111 pacientes se obtuvo una tasa de respuesta del 80 % a la quimioterapia sistémica, luego de la QE de metástasis hepáticas. La tasa máxima de respuesta con la QE sola fue de 60 %. La QTP puede obtener sus mejores resultados en pacientes con TNE indiferenciados donde alcanzan tasas de respuestas superiores al 65% y media de supervivencia al año de 65 %.

⊕ El **octreotide** es utilizado ampliamente en la práctica clínica para controlar el síndrome carcinoide, para el tratamiento de urgencia de las crisis agudas desencadenadas como resultado de operaciones y/o maniobras quirúrgicas en pacientes con este tipo de tumor y también como tratamiento paliativo en pacientes inoperables o pacientes con metástasis hepáticas.

La síntesis de análogos de acción prolongada ha mejorado aún más la calidad de vida de los pacientes con TNE, ya que algunos pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con estos fármacos necesitan aumentar las dosis gradualmente (taquifilaxia) debido a la subregulación del receptor y a un incremento del tamaño de la masa tumoral. La

combinación con el interferón parece aumentar la tasa de respuestas, disminuir los efectos secundarios del interferón y no provoca taquifilaxia.

Tabla 4: Manejo estandarizado de los TNE avanzados.

<i>Tratamiento</i>	<i>Proceder complementario</i>	<i>Observaciones</i>
Cirugía radical	<ul style="list-style-type: none"> No tratamiento complementario 	Seguimiento
Cirugía no radical	<ul style="list-style-type: none"> Elevada proliferación (Ki-67>10 %): QTP Si baja proliferación (Ki-67<10%): tratamiento biológico (interferón α \pm análogos de somatostatina \pm embolización. Si progresión: QTP 	Si progresión: Radio-inmuno terapia c/MIBG

Tabla 5: Tratamientos sistémicos en pacientes con tumores neuroendocrinos.

<i>Esquema QTP</i>	<i>Dosis</i>	<i>Administración</i>	<i>Administrar</i>
EP (ciclos cada 3-4 semanas) (*). Máximo 6 ciclos			
Cisplatino	25 mg/m ² /día	EV (1 h Infus.)	D 1-3
Etopósido	100 mg/m ² /día	EV (1 h Infus.)	D 1-3
AF (ciclos cada 3-4 semanas) Modificado (**). 6 ciclos			
5 Fluorouracilo	600 mg/m ² /día	EV (Cont. infus)	D 1-4
Doxorrubicina	40 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1
CVD (ciclos cada 3-4 semanas) (***). 4 a 6 ciclos			
Ciclofosfamida	750 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1
Vincristina	1,4 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1
Dacarbazina	600 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1+ 2
EAP (ciclos cada 4 semanas) (****). Máximo 6 ciclos			
Doxorrubicina	20 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1, 8
Cisplatino	40 mg/m ² /día	EV (1h Inf.)	D 2, 9
Etopósido	100 mg/m ² /día	EV (1h Inf.)	D 5-7
5FU/DTIC/VP-16 (ciclos cada 3 semanas) (*****). Máx, 9 ciclos			
5 Fluorouracilo	500 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1-3
Dacarbazina	200 mg/m ² /día	EV (30 min. Inf.)	D 1-3
Etopósido	30 mg/m ² /día	EV (bolo)	D 1-3
Octreotide LAR	20 mg	IM	C/4 semanas
Semanalmente			
Interferón alfa	5 x 10 ⁶ UI	SC	D 1, 3, 5

Nota: (*) Para tumores carcinoides, fundamentalmente pulmonares y para TNE anaplásicos; (**) Para tumores endocrino-pancreáticos; (***) Para carcinoma medular del tiroides; (****) Para tumores adrenales corticales; (*****). Para tumores carcinoides, tumores endocrino-pancreáticos, carcinoma medular del tiroides, feocromocitomas.

Seguimiento

- Se debe realizar una evaluación de factores pronósticos y exámenes post-operatorios (en el caso de pacientes operados) que incluyan estudios hormonales y marcadores de TNE para diagnóstico (según corresponda).
- Examen clínico, hemoquímica, estudios hormonales y de marcadores

específicos, radiografías y/o estudios endoscópicos y/o TAC/RMN

⊕ Si pronóstico desfavorable (cada 4-6 meses)

⊕ Si pronóstico favorable (cada 6-12 meses)

⊕ Si TNE no funcionantes asintomáticos y metastásicos (cada 4 meses)

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de estructura y procesos	Excelente%	Bueno%	Deficiente%
% pacientes diagnosticados en el centro que son vistas en Consulta Especializada	> 95	90-95	<90
% pacientes con criterios de TNE que se le realiza la evaluación primaria	>95	85-95	<85
% pacientes con criterios de TNE que se le realiza la evaluación secundaria acorde a las guías de práctica clínica	>90	80-90	<80
% pacientes con TNE y criterios de QTP o bioterapia con esquemas acorde a las Guías Prácticas	>90	80-90	<80
% pacientes con TNE y criterios de RTP con metodología acorde a las guías de práctica clínica	>90	80-90	<80
% pacientes perdidos de seguimiento	<10	10-15	>15
Indicadores de resultados	Excelente%	Bueno%	Deficiente%
% supervivencia global a 3 años	>50	45-50	<45
% pacientes tratados con cirugía con complicaciones que conlleven a retardo en la aplicación de otras modalidades terapéuticas	<15	15-20	>20
% pacientes tratados con quimioterapia y complicaciones que conlleven a suspensión de quimioterapia	<10	10-15	>15
% pacientes tratados con radioterapia y complicaciones que conlleven a suspensión de total de radioterapia	<15	15-30	>30

Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.

- Se le deberá realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

Bibliografía

1. Modlin I, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
2. Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557-60.
3. Lamberts SWJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334:246-53.
4. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestión* 2000; 62: 92-7.
5. Rougier P, Mitra E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestión* 2000; 62: 73.
6. Oberg K. Management of neuroendocrine tumors. En: American Society of Clinical Oncology. 2002. Educational Book 2002: 401-5.
7. Pelley RJ, Bulowski RM. Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Current Opinión in Oncology* 1999; 11: 32-7.
8. García Alfonso P, Pachón V, Abad, G. Tumores Neuroendocrinos. En: Abad A, Gascón P, Díaz-Rubio E. (Eds.) *Guía práctica de tumores sólidos*. Primera Edición. TEAM Project 2004: 225-245.