

❖ TUMORES NEUROENDÓCRINOS

Dr. Mariano H. Dioca (Médico Oncólogo)
Dr Pablo Sánchez (Cirujano)
Dra. Llontop, Cecilia Alejandra (Patóloga)
Unidad funcional de tumores digestivos

INDICE DE CONTENIDOS

1-Introducción

2-Clasificación

3-Epidemiología

4- Biología Molecular

5-Métodos de evaluación y Diagnóstico

6-Tratamiento

6-1.Tumores carcinoides broncopulmonares

6-2.Tumores neuroendócrinos gástricos

6-3.Tumores neuroendócrinos del intestino delgado

6-4.Tumores neuroendócrinos del apéndice

6-5.Tumores neuroendócrinos de colon

6-6.Tumores neuroendócrinos de recto

6-7.Neuroendócrinos pancreáticos

7. Metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos

8. Pautas anatomía patológica

9-Bibliografía

- **Introducción**

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias originadas en células enterocromafines (CE) que tienen una amplia distribución en todo el organismo. Las CE son las células endocrinas más comunes y se identifican con mayor frecuencia en la submucosa del intestino y de bronquios. Sin importar su origen primario, todos los tumores carcinoides comparten características histológicas, inmunohistoquímicas y ultraestructurales, y pueden producir o contener una variedad de aminas, péptidos, y prostaglandinas. El término “síndrome carcinoide” es utilizado para describir las complejas manifestaciones producidas por la liberación sistémica de uno o más de sus componentes. Las manifestaciones sistémicas de este síndrome varían, dependiendo del origen embriológico del tumor primario y de la extensión o sitio de la enfermedad metastásica.

El tumor neuroendócrino bien diferenciado es el tumor endócrino más común del tracto gastrointestinal (GI).

- **Clasificación**

Williams y Sandler clasificaron a los tumores neuroendócrinos basándose en su probable sitio embriológico de origen (*tabla 1*), este sistema de clasificación embriológica distingue entre carcinoides originados en el ectodermo (tracto respiratorio, estomago, duodeno, árbol biliar, páncreas), mesodermo (intestino delgado, apéndice, colon derecho, ovario, testículo), y endodermo (colon transversal, colon izquierdo, recto). Los tumores en cada grupo tienen distintas características histológicas así como también distinto metabolismo y productos secretorios.

Actualmente la clasificación más utilizada es la de la organización mundial de la salud (OMS) ya que permite ubicar a estas neoplasias según su potencial maligno y de esta manera anticipar su comportamiento y decidir la estrategia terapéutica más adecuada. Esta clasificación se modificó nuevamente en el año 2017 y es la que actualmente se utiliza en nuestro Instituto.

| WHO 1980 | WHO 2000 | WHO 2010 |
|---------------------|---|---|
| I.Carcinoide | 1-tumor neuroendócrino bien diferenciado 2-Carcinoma neuroendócrino bien diferenciado 3.Carcinoma endócrino pobremente diferenciado/carcinoma células pequeñas. | 1.Tumor neuroendócrino G1 (carcinoide) 2.Tumor neuroendócrino G2 3.Carcinoma aneuroendócrino G3 A células grandes o pequeñas. |

| | | |
|---|--|--|
| | | |
| II.Mucocarcinoide III.Formas mixtas, carcinoide adenocarcinoma | 4-Carcinoma mixto (endócrino-exócrino) | 4-Carcinoma adenoneuroendócrino mixto. |
| IV-Lesiones pseudotumorales | 5-Lesiones simil tumor | 5-lesiones hiperplásicas y preneoplásicas. |

- Cuando el Ki67 excede el valor del 20%, el NET debe ser categorizado como G3.

WHO 2017 CLASIFICACIÓN

| Well differentiated NENs | Ki67index* | Mitotic index |
|--|------------|---------------|
| Neuroendocrine tumour (NET) G1 | <3 % | <2/10 HPF |
| Neuroendocrine tumour (NET) G2 | 3-20 % | 2-20/10 HPF |
| Neuroendocrine tumour (NET) G3 | >20 % | >20/10 HPF |
| Poorly differentiated NENs | | |
| Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 | >20 % | >20/10 HPF |
| Small cell type | | |
| Large cell type | | |
| Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN) | | |

| Sitio metástasis | distribución | síndrome carcinoide | |
|-------------------------------|--------------|---------------------|-------|
| | (%) | (%) | (%) |
| Ectodermo | | | |
| esófago | <1 | -- | 67 |
| estomago | 2-6 | 9.5 | 7-31 |
| duodeno | 2-4 | 3.4 | 20 |
| hígado | <1 | -- | 29 |
| vesícula | <1 | 5 | 33-56 |
| páncreas | <1 | 20 | 20-76 |
| traquea, bronquios, pulmón | 10-30 | 13 | 20-27 |
| mesodermo | | | |
| yeyuno | 1-2 | 9 | 35 |
| íleon | 10-23 | 9 | 35 |
| divertículo de merckel | <1 | --- | -- |
| apéndice | 2-44 | <1 | 2-35 |
| colon derecho | 4-6 | 5 | 60-71 |
| ovario | 1-2 | 33 | 6-32 |
| Testículo | <1 | ? | ? |
| endodermo | | | |
| colon transverso | <1 | -- | 30 |
| colon izquierdo | 2-4 | -- | 30 |
| recto | 9-19 | -- | 3-14 |

Tabla 1: Williams y Sandler, clasificación de los tumores carcinoides basándose en su probable sitio embriológico de origen.

- **EPIDEMIOLOGIA**

La incidencia histórica global de los tumores carcinoides (TC) es de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes en los Estados Unidos. Similar a varios países de Europa. En Argentina no hay datos disponibles.

La incidencia varía de acuerdo al género, edad, y raza. La distribución de TC en series de autopsias difiere de lo reportado en los estudios clínicos. Una serie de autopsias de la clínica Mayo y de Malmo, Suecia, reportaron que la incidencia de TC es de 0.65 a 1.2 %, lo cual representa el 28% de todas las neoplasias del intestino delgado. Se diagnostican en la 5ta. o 6ta. década de la vida y tienen una incidencia más alta en afroamericanos. Al momento del diagnóstico, 40-60 % de los Ptes. están asintomáticos. El estudio de Yao que evaluó en forma retrospectiva 35.825 pacientes desde el año 73 al 2004 mostro que la incidencia se encuentra en constante crecimiento y un aumento de 1,09/100.000 (año 73) a 5,25/100.000 (año 2004). El sitio primario mas fte. varió según raza y sexo. Las mujeres tuvieron mayor tendencia a primarios en pulmón, estómago, apéndice y ciego. Los hombres mayo tendencia en timo, duodeno, páncreas, yeyuno-íleon, y recto.

Pulmón fue el NET primario más frecuente en blancos (30%), así como también yeyuno-íleon (17%).

La introducción de los análogos de la somatostatina en el año 88' parece haber aumentado la expectativa de sobrevida en ptes con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

❖ **BIOLOGIA MOLECULAR**

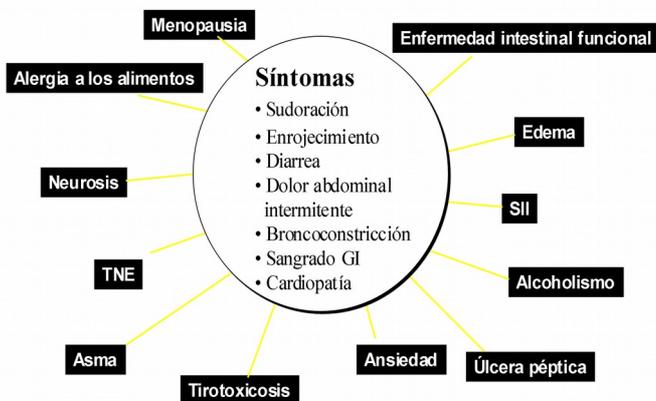
Los Tumores carcinoides (TC) han sido asociados con una variedad de alteraciones genéticas. La neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN 1) es una enfermedad autosómica dominante asociada a la pérdida del gen supresor del tumor *MEN1* en el cromosoma 11q13 que típicamente se caracteriza por tumores de la parótida, células de los islotes pancreáticos, y glándula pituitaria. Los carcinoides gástricos pueden ocurrir en el 10% de los individuos afectados por MEN 1. Por otro lado, el gen *MEN1* podría estar involucrado en tumorigénesis de carcinoides esporádicos, aun en ausencia de otras manifestaciones de MEN 1. Para TC del mesodermo, las mayores áreas de pérdida de material cromosómico son 18q (54%), 9p (15%), 11q (13%), y 16q (12%). Las mutaciones de *MEN1* han sido detectadas solo ocasionalmente en carcinoides del mesodermo. En ptes con carcinoides pulmonares, la sobreexpresión de bcl-2, y la disminución del número de receptores bax están asociadas con un peor pronóstico. En carcinoides gástricos, la expresión de bcl-2 es mayor en lesiones metastásicas cuando se las compara con el tumor primario. La expresión de factores de crecimiento, como factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), transformador del factor de crecimiento alfa (TGF- α) y beta (TGF- β), también factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), han sido identificados en carcinoides pulmonares y gastrointestinales. También se han identificado receptores para el PDGF (PDGFR) y para el factor de crecimiento epidermoide (EGFR). Recientemente se observó que la expresión del factor de crecimiento fibroblástico 13 (FGF13) estuvo asociada con peor pronóstico en tumores endocrinos pancreáticos. Inhibidores de la vía del MTOR han dado resultados promisorios en tumores endocrinos pancreáticos metastásicos en estudios recientemente realizados, lo cual supone una alteración constitutiva en esta vía.

❖ **MÉTODOS DE EVALUACIÓN Y DIAGNOSTICO**

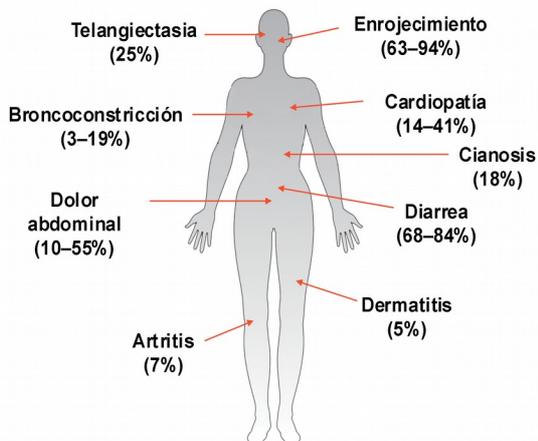
A-CLÍNICA

La constelación de síntomas puede dificultar el diagnóstico diferencial

Los síntomas inespecíficos son comunes a múltiples diagnósticos



Los primeros síntomas de los TNEs suelen ser inespecíficos y generalizados



- Los TNE son en su mayoría asintomáticos hasta que son metastásicos. Algunos TNE producen síntomas locales inespecíficos que se deben a los efectos de la masa tumoral y son similares a otros tumores sólidos malignos en una localización anatómica dada
 - Síntomas abdominales imprecisos
 - Obstrucción intestinal
 - Ictericia debida a obstrucción del conducto biliar
- Los síntomas sistémicos son consecuencia de las hormonas peptídicas liberadas por el tumor
 - Síndrome carcinoide

- Diarrea acuosa, hipocalcemia, aclorhidria
- Síndrome glucagonoma
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Síndrome hipoglucémico

B-BIOMARCADORES

- Cromogranina A sérica (CgA)
- Ácido 5 hidroxil indol acético urinario [(5-HIAA)] (con presencia de síndrome carcinoide)
- Otros biomarcadores, incluidos glucagon, gastrina, insulina plasmática en ayunas, péptido C pueden orientar al diagnóstico.

Cromogranina A sérica (CgA)

Es una proteína de 49-kD contenida en los gránulos neurosecretorios de células de TNE. Existe una clara correlación entre carga tumoral y concentraciones séricas de CgA. Su medición se ha vuelto el parámetro más importante para el diagnóstico y el monitoreo de TNE. Ofrece una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96%.

Acido 5-Hidroxi-indol-acético (5-HIAA)

El 50% de los Ptes tienen niveles urinarios elevados aún sin evidencia de síndrome carcinoide. Un nivel anormal tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 88 a 100%; los niveles se correlacionan con la carga tumoral. Sin embargo, *Vegetales y frutas incluyendo la banana, el kiwi, el aguacate, los plátanos, el tomate, la guaifenesina, el acetaminofen, los salicilatos, y la l-dopa pueden afectar los niveles urinarios del 5-HIAA.*

C-DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

| | |
|--|---|
| <p>Centellografía de receptores de serotonina (SRS) / indio In-111 pentetreotida (Octreoscan™)^{1,2} También puede utilizarse Tc-99</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad aprox. del 86% al 95% (10% al 15% para insulinoma) • Especificidad del 80% (sin incluir insulinoma) |
| <p>Tomografía computada (TC) y resonancia magnética por imágenes (RMI)¹</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Útil para localizar tumores • Dificultad para detectar tumores <1 cm. • RNM recomendada en tumores de recto. |

| | |
|--|--|
| <p>Ecografía endoscópica de TNE de páncreas¹</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad del 80% al 90% (94% para insulinoma) • Lesión mínima detectable 5 mm en la cabeza del páncreas. • Especialmente útil en t.gastricos. |
| <p>Tomografía con emisión de positrones (PET)³</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Puede usarse con precursores de aminas marcados con [11C] y con 18F como serotonina y levodopa³ • PET con análogo de la somatostatina (SSA) marcado con [Ga-68] puede identificar TNEs metastásicos bien diferenciados. (Disponible en nuestro país en Fundación centro diagnóstico nuclear). |

Tabla 3. Referencias: 1. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. *Endocrine-Related Cancer*. 2004; 11:1-18. 2. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, et al. *J Nucl Med*. 2001;42:1134-1138. 3. Modlin IM, Öberg K, Chung DC, et al. *Lancet Oncology*. 2008;9(1):61-72

❖ TRATAMIENTO

❖ 6-1. TUMORES CARCINOIDES BRONCOPULMONARES

Los carcinoides típicos o bien diferenciados se encuentran en la quinta década de la vida. Debido a su localización perihiliar, estos tumores se presentan con neumonía obstructiva recurrente, tos, toracodinia, o hemoptisis.

Se han reportado tasas de sobrevida a 5 años del 60-100% y a 10 años del 40-100%. Las metástasis, generalmente hacia ganglios mediastinales, hígado, hueso y piel se producen en menos del 15 % de los casos. Los carcinoides atípicos, representan 1/3 de los carcinoides broncopulmonares y comúnmente se presentan en la sexta década de la vida. Histológicamente tienen mas atipia nuclear y figuras mitóticas, y a diferencia de los carcinoides típicos, los tumores atípicos son de mayor longitud, y se localizan más periféricamente. Tienen mayor agresividad y se pueden presentar con compromiso nodal en un 30-50% de los casos. Los carcinoides pulmonares localizados pueden tratarse con cirugías conservadoras o segmentarias según el caso. Mientras que los carcinoides atípicos requieren cirugías más extensas, incluyendo lobectomía.

La edad, el tamaño tumoral, y la extensión hacia ganglios linfáticos, han sido identificados como factores de mal pronóstico. Los estudios reportan una sobrevida a 5 años mayor a 90% para carcinoides típicos y entre 40-60% para atípicos. La sobrevida global a 5 años para carcinoides broncopulmonares con enfermedad localizada, diseminación local y metástasis a distancia es del 81%, 77%, y 26% respectivamente.

❖ 6-2. TUMORES NEUROENDÒCRINOS GÁSTRICOS

Los tumores neuroendòcrinos gástricos representan menos del 1% de las neoplasias gástricas. Pueden diagnosticarse de manera incidental en una endoscopia o presentarse con dolor abdominal, hemorragia digestiva o anemia. Los TNE gástricos se originan en las CE productoras de histamina. La gastrina puede ser mitogénica para estas células. Generalmente se trata de pacientes con carencia de células parietales que tienen aclorhidria e hipergastrinemia. Basándose en herramientas clínicas o histológicas, los TNE gástricos pueden clasificarse en 3 grupos: aquellos asociados a gastritis crónica atrófica tipo A (GCA-A), aquellos asociados a síndrome de Zollinger Ellison, y por último TNE gástricos esporádicos. Tumores menores de 1 cm de diámetro pueden ser tratados con resección limitada o inclusive resección endoscópica, luego deberían ser vigilados con seguimiento endoscópico cercano. Tumores mayores o recurrentes requieren resección más extensa. Debido a la agresividad natural de los carcinoides gástricos esporádicos, los pacientes afectados podrían beneficiarse de resecciones más radicales incluyendo gastrectomía.

Tabla 4. Subtipos de TNE gástrico

| características | Frecuencia | | distribución | tamaño |
|--|------------------------|------------|--------------|----------------------------|
| | tasa de metástasis (%) | Por genero | | |
| Gastritis crónica células | 75% | F > M | < 1cm | ausencia de |
| Atrófica tipo aclorhidria, nemia, | | 10 | | parietales, Hipergastri |
| Sme.de Zollinger- Ellison 25 | 5-10% | F = M | 1.5cm | MEN 1 |
| Esporádico carcinoide | 15-20% 54-66 | F < M | >1cm | Síndrome |
| | | | atípico | |

❖ 6-3. TUMORES NEUROENDÒCRINOS DEL INTESTINO DELGADO

Representan el 29.6% al 42.3% de las neoplasias primarias del intestino delgado. Su distribución es diferente con respecto al adenocarcinoma de intestino delgado. Los TNE raramente se encuentran en el duodeno, representando el 3.4% al 11.9 %

de todas las neoplasias duodenales y 0.7% al 1.8% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado. se encuentran con mayor frecuencia en el íleon, de hecho es la neoplasia más frecuente y por lo general localizada en los 60 cm. terminales. Los TNE del íleon representan el 54.5% al 67.2 de todos los tumores del íleon y 15.85 al 25.8% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado. Los tumores son con frecuencia multicéntricos.

La enfermedad avanzada de manera característica suele inducir una reacción desmoplásica que resulta en fibrosis mesentérica o retroperitoneal, lo cual puede provocar potencialmente obstrucción intestinal y/o isquemia mesentérica.

Tratamiento quirúrgico:

Todos los NETs duodenales deberían ser removidos, excepto casos de enfermedad diseminada o determinadas condiciones médicas que limiten marcadamente la expectativa de vida o aumenten el riesgo quirúrgico. En el caso de tumores pequeños (≤ 1 cm), sin evidencia de compromiso linfático, sería viable realizar resección local endoscópica; si la localización es periampular se recomienda resección quirúrgica. Tumores extensos (≥ 2 cm), o de cualquier diámetro pero con evidencia de compromiso linfático se tratarán por cirugía convencional con resección local (1ra. parte del duodeno), duodenectomía distal (4ta. parte del duodeno), o duodenopancreatectomía (requerida para la 2da. Y 3ra. parte del duodeno).

Tratamiento medico:

Los smes funcionantes se presentan en Ptes con enfermedad metastasica, se recomienda la utilización de análogos de somatostatina para estos casos. Las respuestas con quimioterapia son excepcionales, debido a esto se ha recurrido a agentes inmunomoduladores como el interferon. Octreotide y lanreotide han demostrado en forma prospectiva actividad antiproliferativa con mejoría del tiempo a la progresión estadísticamente significativa, por lo están recomendados en el tratamiento de los pacientes con tumores avanzados funcionantes y no funcionantes.

En caso de sme. carcinoide no controlado los procedimientos de citorreduccion hepática (hepatectomía, quimioembolización hepática, y ablación por radiofrecuencia) han dado buenos resultados.

En casos de progresión de enfermedad a pesar del tratamiento instaurado la terapia con radiofármacos utilizando Ytrio-90 o Lutecio-177 produce respuesta bioquímica, sintomática y tumoral efectiva con periodos duraderos de estabilización de enfermedad.

❖ 6-4. TUMORES NEUROENDÒCRINOS DEL APÉNDICE

Los TNE son los tumores más comunes del apéndice. Generalmente son hallazgos incidentales durante apendicectomía, llegándose a diagnosticar 1cada 200-300 casos. Se diagnostican en edades relativamente jóvenes, entre la 4ta y 5ta. década de la vida. Los TNE de apéndice son más comunes en mujeres, un hallazgo que no puede ser explicado solo por la alta tasa de apendicectomías incidentales que se realizan durante colecistectomías y procedimientos ginecológico-obstétricos. Solo el 10% de los carcinoides de apéndice son sintomáticos, esto se debe a que el 75%

se localizan en el tercio distal del apéndice donde es poco probable que causen obstrucción.

Los tumores menores a 1 cm. de diámetro pueden ser tratados solo con apendicectomía. El manejo de aquellos entre 1-2 cm. es más controversial, el tratamiento debería individualizarse basándose en la localización del tumor y los factores de riesgo específicos de cada paciente. Moertel y colegas¹ recomiendan la apendicectomía simple en tumores de 2 cm. o menores, aún en pacientes jóvenes en excelentes condiciones, ya que el riesgo asociado a una hemicolectomía derecha excede el riesgo de muerte de un carcinoide de apéndice metastásico. Aquellos tumores mayores a 2cm. deberán someterse a hemicolectomía derecha dado el alto de riesgo de metástasis a ganglios linfáticos y la alta recurrencia local observada en Ptes. tratados con apendicectomía simple. La presencia de invasión del mesoapéndice es una indicación de hemicolectomía derecha, aunque no se han reportado recurrencias locales en estos pacientes aún después de haber sido tratados con apendicectomía simple. El compromiso nodal también es una indicación de hemicolectomía derecha. El compromiso multicéntrico es poco común (4.2%).

La cirugía peritoneal citorreductiva utilizando quimiperfusión hipertérmica podría prolongar la sobrevida en pacientes con diseminación peritoneal avanzada. En casos de enfermedad metastásica la quimioterapia con esquema que contengan 5-fluorouracilo podrían ser útiles.

❖ 6-5. TUMORES NEUROENDÓCRINOS DE COLON

Representan menos del 1% de los tumores primarios de cólon. Son más frecuentes en la séptima década de la vida. Los síntomas como dolor, anorexia, o pérdida de peso, se presentan solo en casos de enfermedad avanzada. El síndrome carcinoide se presenta solo en el 5% de los casos. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ se localizan en el ciego y cólon derecho. Los segundos primarios tanto en aparato gastrointestinal como genitourinario se presentan en el 25-40%. El tratamiento en la mayoría de los casos es la colectomía radical con resección mesentérica en bloque.

❖ 6-6. TUMORES NEUROENDÓCRINOS DE RECTO

Representan el 1-2% de todos los tumores de recto. Usualmente son asintomáticos y se presentan en la sexta década de la vida.

Los TNE se detectan incidentalmente en 1 de cada 2500 rectoscopias, y se localizan con mayor frecuencia en las paredes anterior y/o lateral del recto. Los síntomas, cuando están presentes, son dolor, constipación y proctorragia. Rara vez se acompaña de síndrome carcinoide.

Tumores menores de 1 cm. (que representa $\frac{2}{3}$ de los casos), podrían ser tratados con resección local amplia solamente, la conducta es más controversial en lesiones de 1-2 cm., aquellos con compromiso de la muscular propia, síntomas al momento del diagnóstico, y ulceración tienen un peor pronóstico y deberían tratarse con cirugías amplias (resección abdominoperineal). Aquellos mayores de 2 cm.

¹ Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB, Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. N Engl J Med 1987;317: 1699-701

tradicionalmente han sido tratados con cirugías amplias, aunque el riesgo de metástasis a distancia en estos pacientes tal vez exceda el beneficio, por lo que cirugía local con preservación esfinteriana y control cercano podría ser lo más apropiado en estos casos.

Los sitios comunes de metástasis son ganglios linfáticos e hígado. Las metástasis frecuentemente se presentan con tumores mayores a 2 cm. de diámetro, en menos del 5% pueden hacerlo con primarios menores de 1 cm. Los TNE primarios sincrónicos se presentan en el 0-3% de los casos, y los segundos primarios ocurren en el 7-32%. La sobrevida global a 5 años para pacientes con enfermedad localizada, metástasis regionales y metástasis a distancia es del 90%, 49%, y 26% respectivamente.

❖ 6-7. TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Pueden ocurrir esporádicamente o en el contexto de MEN 1 y Von Hippel Lindau Kindreds, pero no en familias con neurofibromatosis 1. Estos tumores generalmente se originan en los islotes pancreáticos y los síntomas están dados por la liberación hormonal. Dentro de las hormonas liberadas se incluyen: gastrina, insulina, glucagon, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, factor regulador de hormona de crecimiento y hormona adrenocorticotrofica. Debido a su curso indolente, el diagnóstico puede demorar entre 4 y 6 años por lo que se hacen clínicamente evidentes cuando son inoperables o metastásicos. A pesar de su comportamiento indolente, pueden tener un comportamiento agresivo y ser resistentes a la terapia. Aquellos localizados en cabeza, cuello y proceso uncinado del páncreas podrían ser tratados con duodenopancreatectomía. Los localizados en el cuerpo o cola podrían requerir pancreatectomía distal con o sin esplenectomía.

Para pacientes con enfermedad diseminada, las opciones terapéuticas incluyen: cirugía citorreductiva, bioterapia con interferon alfa, y supresión de la liberación hormonal con análogos de la somatostatina.

El interferon alfa ha resultado en respuestas bioquímicas y en casos aislados en reducción tumoral.

La embolización y la quimioembolización pueden disminuir el tamaño tumoral y mejorar el control de los síntomas consecuentes de la liberación hormonal y debería plantearse en pacientes sintomáticos que no responden al tratamiento médico. La quimioterapia utilizando esquemas que contengan fluorouracilo, doxorrubicina y estreptozotocina han dado resultados satisfactorios según la experiencia del MD Anderson con tasas de respuesta del 39%, y una mediana de duración de respuesta de 9.3 meses. También existe evidencia de estudios fase II en cuanto a la utilización de esquemas con capecitabine y temozolamida. En tumores pobremente diferenciados se utilizan esquema como cisplatino-etoposido. En caso de tumores bien o moderadamente diferenciados sunitinib y everolimus mostraron actividad en estudios Fase III. (recomendación Categoría 2A NCCN). De igual forma, lanreotide también prolongó el tiempo a la progresión en tumores pancreáticos (estudio Clarinet).

Para pacientes resistentes o refractarios a los tratamientos mencionados existe la posibilidad de tratamiento con radiofármacos utilizando Ytrio-90 o lutecio-177.

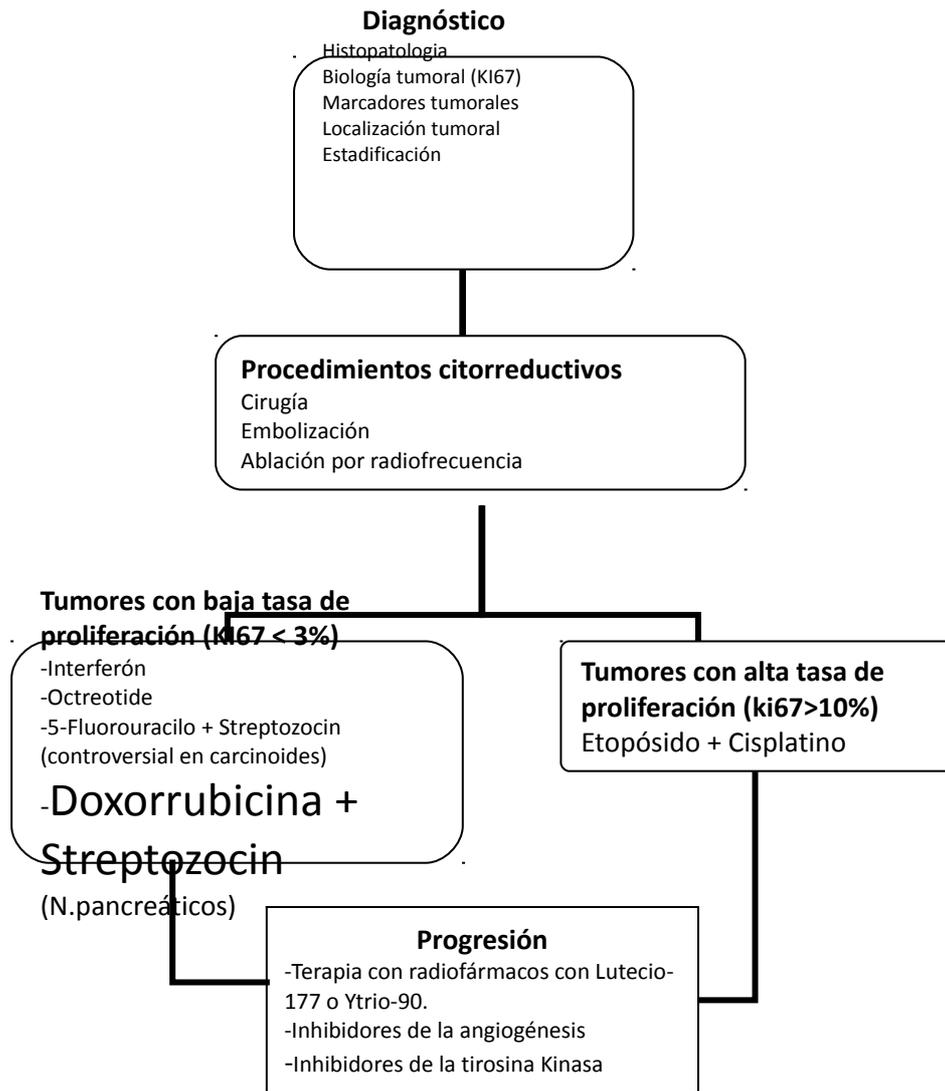


Tabla 5: Algoritmo diagnóstico y de tratamiento

❖ 7. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

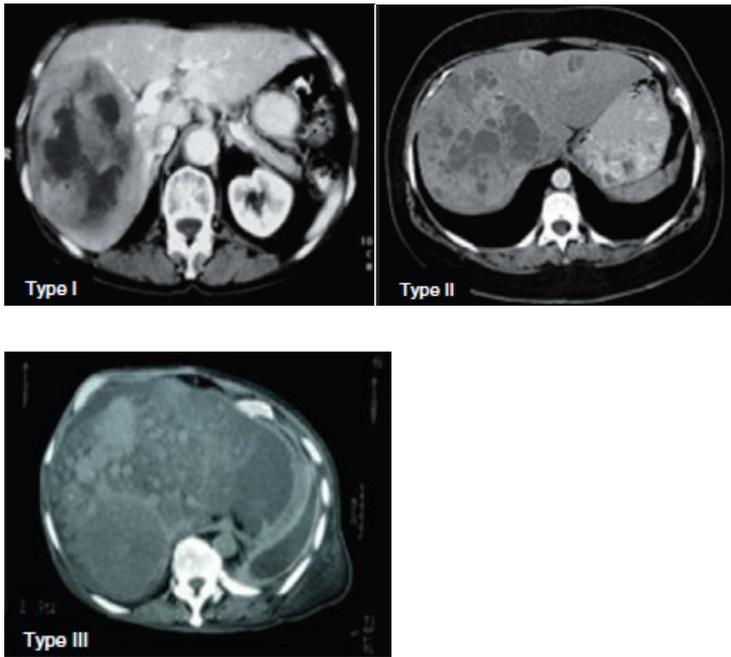
Las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos (TNE) deben considerarse aparte de los demás tipos de cáncer. Su crecimiento lento se asocia con un mejor pronóstico, con una supervivencia máxima que oscila entre los 5 y 10 años después del inicio de los síntomas.

Existen varias consideraciones a tener en cuenta en las metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos

- 46 a 93% de los TNE tienen metástasis hepáticas al momento del diagnóstico
- La sobrevida en pacientes con metástasis hepáticas no tratados va del 13 al 54%
- La hepatectomía es considerada el Gold Standard de tratamiento.
- La resección R0 es posible sólo en un subgrupo de pacientes
- Otras técnicas incluyen cirugía de debulking o citoreducción, trasplante hepático, técnicas de ablación local con radiofrecuencia o microondas (19,20)

Desde el punto de vista morfológico podemos diferenciar 3 tipos de metástasis (mtts), Tipo 1 mtts única de cualquier tamaño, tipo 2, mtts de gran tamaño asociada a depósitos tumorales contralaterales con afectación de ambos lóbulos y Tipo 3, mtts diseminadas en ambos lóbulos. Cada uno de ellos corresponde a diferentes grados evolutivos de la enfermedad. (19)





El diagnóstico se fundamenta en tres pilares, Bioquímico, Imágenes e Histopatológico

Bioquímico: Determinación de 5 Hidroxiindolacético en orina (Diagnóstico y seguimiento), determinación de Cromogranina A (Diagnóstico, pronóstico y monitoreo)

Imágenes: Resonancia Magnética o Tomografía Multicorte para diagnóstico y planeamiento de cirugía, 68 Ga DOTATATE PET-CT para evaluación de extensión extrahepática de la enfermedad

Histopatológico: Biopsia con aguja fina o tru-cut para de terminación de Ki67, índice mitótico, invasión vascular e invasión neural.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA RESECCIÓN R0)

- TNE bien diferenciados (G1 o G2)
- Buen Performance Status
- Enfermedad extrahepática resecable
- R0 con Remanente Hepático de 30%
- Ausencia de afectación valvular cardíaca por síndrome carcinoide
- Morbilidad del menor a 15% y mortalidad menor a 1,5%

La importancia de la resección R0 radica en que las tasas de recurrencia son del 10% vs 75% cuando la resección es incompleta, la resección curativa está asociada con sobrevida prolongada a 3 años 83%; pero sin embargo la cirugía de citoreducción (90% de la enfermedad hepática) logra el control de síntomas en pacientes con tumores funcionantes y ha demostrado sobrevida media más prolongada que la embolización de la arteria hepática (21,22,23)

Técnicas de ablación local con Radiofrecuencia o Microondas pueden ser usados como tratamiento primario o en conjunto con cirugía resectiva. Estos métodos pueden ser usados por vía percutánea o laparoscópica, pueden ser repetidos en el

tiempo, pero tienen la limitante del tamaño (3 a 5 cm). Diferentes series muestran baja morbilidad (6%) con baja mortalidad (1%). En pacientes sintomáticos logran el control de síntomas en el 97% de los casos y la supervivencia media reportada alcanza los 3,9 años. (19)

El trasplante hepático no es considerado una opción curativa, tiene alta mortalidad perioperatoria 10-20%, pobre supervivencia libre enfermedad y la dificultad del bajo pool de donantes cadavéricos. En EEUU entre los años 1988-2011, se realizaron 185 trasplantes con supervivencia global a 5 años del 58%. Mazafarro ha publicado criterios de selección para trasplante hepático en pacientes con TNE que se enumeran a continuación: (24)

- Pacientes jóvenes (< 50 años)
- Afectación de menos del 50% del hígado
- Resección del tumor primario al menos 1 año previo a la evaluación para trasplante
- No evidencia de enfermedad extrahepática
- Enfermedad estable al menos durante 1 año
- TNE origen gastrointestinal (drenaje sistema portal)
- Ki 67 menor a 10%

❖ 8. ANATOMÍA PATOLÓGICA

NUEVOS ASPECTOS EN LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA NET-NEC 2017

- Hasta el año 2010 fueron definidos los Tumores Neuroendócrinos (NET) G1 y G2, el Carcinoma Neuroendócrino (NEC) G3, y el carcinoma mixto adenoneuroendócrino (MANEC)
- Sin embargo, el grado de diferenciación es la principal variable que determina el pronóstico: Bien diferenciados G1 y G2 se refiere a la semejanza con su contraparte no neoplásica. Pobremente diferenciados, son los G3
- EL GRADO PREDICE LA EVOLUCIÓN y se establece por medio del índice mitótico y el Ki67.
- Concepto de graduación: es el reflejo de comportamiento biológico. Se dividen en Bajo Grado (G1): menos agresivos; Grado Intermedio (G2): menos predecible, mod. agresivo y Alto Grado (G3): muy agresivos
- Principales cambios en la nueva clasificación de la WHO del 2017 de NET:
 - 1- Se modificó el punto de corte del Ki67 a <3% para definición de NET G1
 - 2- Definición de PanNETs: son en realidad un grupo heterogéneo de neoplasias. Así, en el 2017, los NETs Bien Diferenciados se dividen en tres categorías: G1, G2 y G3, éste último con un rango mitótico de 8-12 /10HPF y un Ki67: 45-55%
 - 3- Surge un nuevo concepto: el de **NET Bien diferenciado G3**: Patrón histológico organoide, Alto conteo mitótico y Alto Ki67
- El Ki67 > 20% estratifica dos subgrupos en el grupo G3: el Bien diferenciado (NETs)G3 con alto rango mitótico (*generalmente Ki67 40%*), y el Pobremente diferenciado (NECs) G3 – De células grandes o células pequeñas (*generalmente Ki67 70%*)

- Por lo tanto, los NETs G3 no son todos la misma entidad: comprende tres categorías: NEC de células pequeñas, NEC de células grandes y el *NET G3*
- No es correcto considerar la categoría G3 como una misma enfermedad. La distinción entre NET bien diferenciado con alto rango proliferativo y NEC es necesario para la toma de decisiones pronósticas y terapéuticas
- Pacientes con Ki-67 <55% responden menos a la quimioterapia basada en platino, pero tienen mejor supervivencia que los pacientes con un Ki-67 más alto. Esto indica que podría no ser correcto considerar a todos los GI-NEC como una única entidad como la clasificación de la OMS(2010)
- Los NETs bien diferenciados G3 representan el 6% de NETs, tienen Morfología y genética de NET bien diferenciado, se localizan en estómago, páncreas, colon, recto, metastatizan en el 43% de los casos, pero sin mts el trat. Quirúrgico es de elección. Son clínicamente menos agresivos que los NEC, tienen menos rta al cisplatino que NEC, y pueden tener histologías discordantes: *DISCORDANTES NETs (M: G2/Ki67: G3) MEJOR SOBREVIDA QUE LOS CONCORDANTES NECs G3 (32 vs 15 meses)*
- NET CON HISTOLOGÍAS DISCORDANTES: Son aquellos clasificados como G2 por mitosis y G3 por elevado Ki67 o G1 por mitosis y G2 por Ki67. Gralmente son bien diferenciados. Serían menos agresivos que los NEC pobremente diferenciados. Muestran un leve peor pronóstico que los grupos concordantes clasificados G2 por mitosis y Ki67.
- La recomendación para histología discordante es: NETs bien diferenciado con alto índice de proliferación
- El grupo discordante (G1-m y G2-ki67) tiene sobrevida más corta, tumores más voluminosos, mts y parámetros agresivos histológicos (infiltración vascular de pequeños vasos, perineural, crecimiento infiltrativo y necrosis)
- Concepto de progresión de NET a NEC: 50% coexistiendo con el primario y 50% en la MTS Sin MTS: cirugía es la mejor opción. Tienen una sobrevida del 88% a los 2 a. y 49% a los 5 años
- Cuándo sospechar NET BIEN diferenciado G3? Tumores localizados en pancreas, estómago, no funcionantes en 75%, Positivos SRS, Índice de Ki67 entre 20 y 40%, baja cantidad de necrosis.
- 18 fluorodeoxiglucosa PET/CT no distingue entre NETG3 y NEC
- NET G3 sobrevida mayor que NEC G3

❖ VALOR DE LA IHQ PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LOS NET

- Para la mayoría de los sitios la cromogranina y la sinaptofisina son los marcadores más específicos para tumores Neuroendócrinos, y cuando se usan en combinación, la sensibilidad aumenta al 95%. Puede haber un 2-5% de marcación idiosincrática en neoplasias no neuroendócrinas
- **EL USO MASIVO DE IHQ** sólo sería necesario para diagnósticos Diferenciales específicos, para los casos de enfermedad metastásica.

- Marcadores convencionales: Cromogranina A, Sinaptofisina, CD56 (neural cell adhesion molecular / NCAM), Enolasa (NSE), CD57 / Leu7, PGP9.5
- Marcadores novedosos: Synaptic vesicle protein 2 (SV2), Achaete-scute complex homolog (MASH1), Insulinoma-associated protein 1 (INSM1), Neuroendocrine secretory protein 55 (NESP55)
- No se recomienda el término insulinoma glucagonoma, gastrinoma etc, si no se encuentra asociado a síndrome clínico asociado al exceso de producción hormonal.
- Excepciones a la marcación específica de anticuerpos NE: Cromogranina A negativa: en NET rectal, NET duodenal productor de somatostatina, Paraganglioma. Sinaptofisina positiva en: tumores de la corteza adrenal, Tumor sólido quístico papilar de páncreas
- Recordar que el **PARAGANGLIOMA es un “NET PARTICULAR” ya que tiene AUSENCIA DE MARCADORES EPITELIALES: CKAE1AE3, CAM5.2, CK18, un 40% SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA**, positividad para TIROXINA HIDROXILASA (producto final de la síntesis de catecolamina) Excepción: Algunos no funcionantes de CyC. Positividad con S100 sustentacular (mismo patrón en adenomas de hipófisis, NET GEP y pulmonares). El GATA-3 puede ser Positivo (incluyendo los no funcionantes). El P. GANGLIOCÍTICO (cel. NE, Schwann y ganglionares) expresan CK (diferenciación epitelial divergente)
- LOCALIZACIÓN EXTRAABDOMINAL: TTF-1(+) en un net bien diferenciado: descartar medular tiroideo y carcinoide pulmonar). Calcitonina y CEA agrega especificidad
- *TTF1 (-) CK 20 (DOT): CA. MERKEL*
- ATENCIÓN: LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN PIERDEN ESPECIFICIDAD EN LOS NET POBREMENTE DIFERENCIADOS
- PANEL IHQ PARA NET DE LOCALIZACIÓN INTRAABDOMINAL: *NO TODOS LOS NET HEPÁTICOS SON MTS. EXCLUIR PARAGANGLIOMA PRIMARIO*
 - TTF1. ES EXPRESADO EN LA MAYORÍA DE LOS NET POBREMENTE DIFERENCIADOS A PESAR DEL SITIO DE ORIGEN DEL TUMOR
 - CDX2. Factor de transcripción nuclear distal al estómago.
 - ISL1 (-) Factor de transcripción encargado de la diferenciación de cél. NE pancreáticas, en cel C de tiroides e hipófisis
 - PDX1 (-) Factor de transcripción que participa en desarrollo de páncreas y duodeno
- LOCALIZACIÓN INTRAABDOMINAL:
 - NET BIEN DIFERENCIADO ORIGINADO EN ILEON, APÉNDICE, COLON ASCENDENTE Y CIEGO: TTF1 (-), CDX2 (POSITIVO), ISL1 (-), PDX1 (-). Considerar al ileon como el sitio primario más frecuente en NET Bien diferenciados metastásicos de origen desconocido

- NET BIEN DIFERENCIADO ORIGINADO DE PÁNCREAS Y DUODENO: TTF1 (-), CDX2 (Negativo o positivo débil), ISL1 (+), PDX1 (+), PAX8 (+) EN PÁNCREAS Y RECTO. EN ILEON ES (-)
- En las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (PanNEN) con Ki67 > 20%, los marcadores que distinguen entre NET y NECs son p53/ TP53, Rb1/ rb1, SSTR2A.
- La expresión de PDL-1 esta presente en los net g3(expresión intensa. Score 3)
- Los NET G3 se caracterizan por fuerte expresión de PD-L1 tanto en cel. Tumorales como inmunes, reflejando un microambiente de agresión tumoral desfavorable mediado por células T.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA CUANTIFICACIÓN DEL KI67 Y CONTEO MITÓTICO

- El conteo mitótico y el índice de proliferación ki67 son parámetros con fuerte correlación pronóstica, recomendados por la WHO para la evaluación de NET`s.
- Se deben contabilizar las mitosis claramente identificables, en los “hot spots”.
- La cantidad de campos a evaluar tiene que ver con el diámetro del campo del objetivo de 40x de cada microscopio (consultar tablas del CAP). El área tumoral a evaluar recomendada por la WHO es de 10mm²
- Deben reportarse X mitosis / 10 HPF (calcular en función de la cuenta total obtenida de los campos evaluados)
- El Ki67 debe expresarse en porcentaje de células positivas dentro de los “hot spots”, contabilizando al menos 500 células.
- La gradación final del tumor resultará del grado más alto asignado (generalmente será más alto el ki67)

BIBLIOGRAFIA

1. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localizacion, hormone production, and survival. Ann surg 1987; 206: 115-25.
2. Eriksson B, oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. Acta Oncol 1989; 28:373-7.

3. Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997;27: 112-9.
4. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79:813-29
5. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963;1:238-9.
6. Lips CJ, Lentjes EG, Hoppener JW. The spectrum of carcinoid tumors and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003;40.
7. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126-31.
8. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid- a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42: 672-92
9. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998 ; 352 :799-805.
10. Kulke MH, Mayer RJ, Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340:858-68.
11. Jensen RT, Doherty GM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: Devita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkins; 2001; pp 813-33.
12. Lundin L, Norheim L, Landelius J, et al. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988; 77:264-9.
13. Pellikka PA, Tajik AJ, Kandheria BK, et al. Carcinoid Heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 Patients. *Circulation* 1993; 87: 1188-96.
14. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid Síndrome : a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Res* 1999; 18:133-41.

15. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al, Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189:541-7.
16. Perry LJ, Stuart KR, Clouse ME. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 1994;116: 1111-6
17. Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, et al, selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999; 17:474-8.
18. Douglas JG, Anthony LB, Blair TK, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. *Am J Surg* 1998;175:408-12.
19. Frilling A; et al Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB* 2010, 12: 361-379
20. Chamberlain R; et al. Hepatic Neuroendocrine Metastases: Does Intervention Alter Outcomes? *Am Col Surg* 2000: 432-445
21. Gomez D, et al. *HPB* 2007, 9:345-351
22. Elías D, et al. *Surgery* 2003, 133:375-382
23. Osborne DA, et al. *Ann Surg Oncol* 2006, 13:572-581
24. Coppa J, Mazzaferro V, et al. *Transpl Proc*, 2001; 33:1537-39
25. WHO 2017 Neuroendocrine tumor grading system. 4ta edición 2017
26. Carlie S, Sigel et al Well Differentiated Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Tumors Compared With Related Neoplasms: A Morphologic Study. *Cancer Cytopathology* Month 2018
27. Bryan Oronsky et Al. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. Volume 19 Number 12 December 2017 pp. 991–1002
28. Ivan Kruljac et al. The classification of neuroendocrine neoplasms: "Neuroendocrine carcinomas" revisited – a 2017 update and future perspectives
29. Joo Young Kim et al. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med—Vol 140*, May 2016

