

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

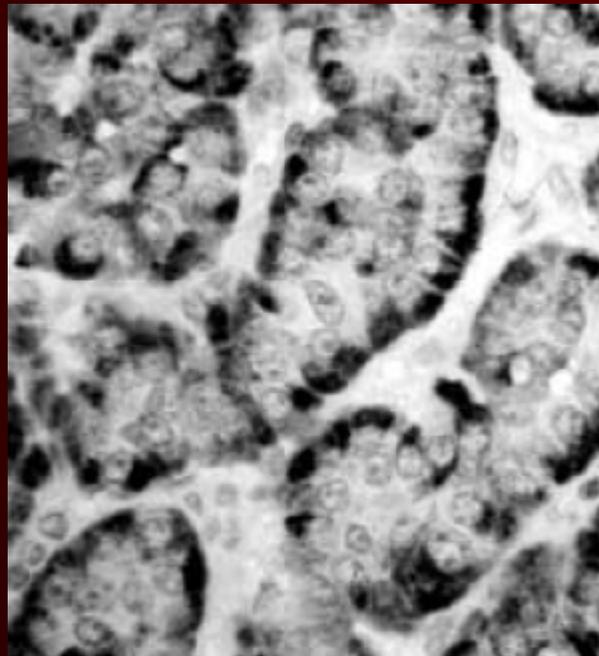
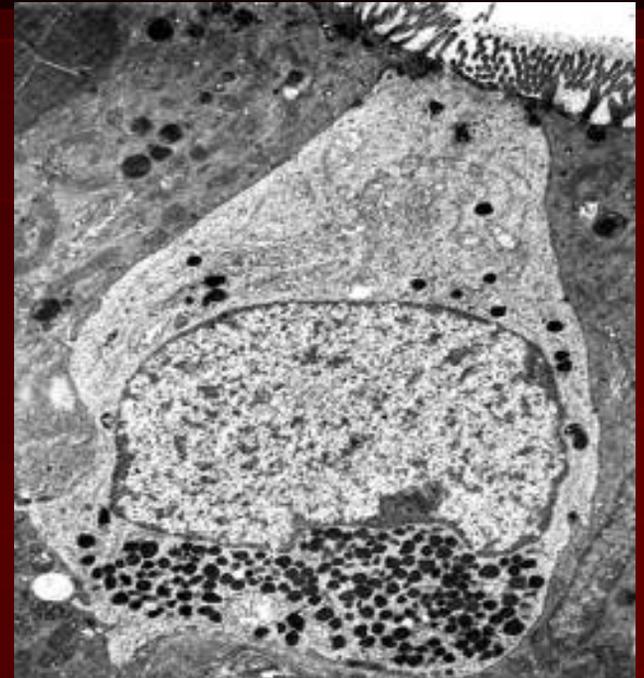
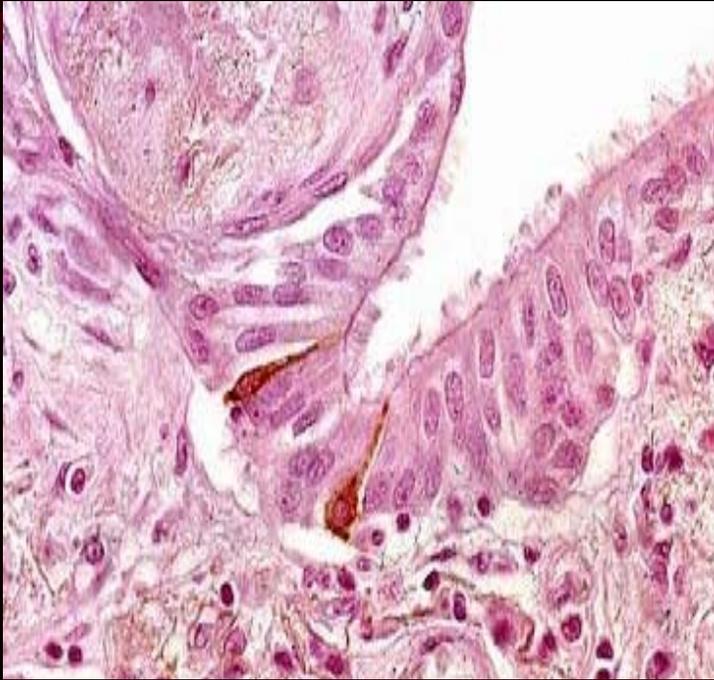


Fig. 4: Positividad intensa para cromogranina A en el polo basal celular de un TEP bien diferenciado.

Exactamente, ¿de qué hablamos?

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Son tumores con características neuroendocrinas que tiene su origen en el tejido neuroendocrino de:

- Células neuroendocrinas del tracto respiratorio.
- Células parafoliculares de la glándula paratiroidea.
- Islotes pancreáticos.
- Tejido gastroentérico difuso (células neuroendocrinas difusas de todo el tracto digestivo).

Exactamente, ¿de qué hablamos?

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Estos tumores comparten algunas características con otros tumores neuroendocrinos, tales como:

- Tumores hipofisarios.

- Tumores de paratiroides.



- Neoplasias suprarrenales.

- Síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple (Men I, MEN II, complejo de Carney).

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- Incidencia de 2 casos por 100.000.
- Ligeramente más frecuentes en mujeres.
- Incidencia en necropsias más alta, alrededor del 10%

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

En un análisis epidemiológico de 13000 casos realizado en USA se determino que:

-La incidencia de segundos tumores no neuroendocrinos entre los afectados era del 20% ■

-La supervivencia a los cinco años era del 67,2%

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- La mayoría de los casos son esporádicos.
- Pequeño número de casos con agregación familiar.
- Pueden formar parte y ser la manifestación única o inicial de síndromes neoplásicos complejos como la neoplasia endocrina múltiple, el síndrome de Zollinger Ellison u otros.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

-Los familiares de un caso índice presentan un riesgo de padecerlos cuatro veces superior al de la población en general.

-Si se tienen dos familiares afectados el riesgo se incrementa a doce veces el de la población general.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Por ello, se recomienda:

- Realizar un examen adecuado para excluir la presencia de síndromes neoplásicos complejos, obteniendo una historia familiar para excluir la presencia de tales cánceres.

- Si hay historia familiar de tumores neuroendocrinos o si hay un segundo tumor endocrino, sospechar siempre un síndrome familiar.



- Los pacientes con tumores neuroendocrinos familiares o esporádicos bronquiales o gástricos deberán considerar realizar estudios de su línea germinal para descartar mutaciones MEN 1. El manejo de familias MEN 1 incluye screening de enfermedad paratiroidea y de tumores enteropancreáticos desde el final de la infancia, con realización de pruebas a los familiares de primer grado de todos los portadores.

- Todos los pacientes deberían ser evaluados para detectar la aparición de segundos tumores endocrinos y posiblemente la aparición de cánceres gastrointestinales no endocrinos.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

FOREGUT	MIDGUT	HINDGUT
Bronquios	Yeyuno	Colon Izquierdo
Estómago	Ileon	Recto
Páncreas	Apéndice	
Duodeno	Colon derecho	

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Frecuencia global de tumores neuroendocrinos del intestino y órganos anexos.

Localización	% del total
Pulmón	15
Estómago	3
Duodeno	3
Páncreas	5
Yeyuno	2
Ileon	15
Apéndice	35
Colon Derecho	4
Colon Izquierdo	3
Recto	10
Otros	5

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Clasificación de la WHO de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.				
Organo	Tumor endocrino bien diferenciado de comportamiento benigno.	Tumor endocrino bien diferenciado de comportamiento incierto.	Carcinoma endocrino bien diferenciado de bajo grado de malignidad.	Carcinoma endocrino pobremente diferenciado de alto grado de malignidad.
Páncreas	Confinado al páncreas, < 2cm. < 2 mitosis por 10 HPF. < 2% de células positivas para Ki 67, sin invasión vascular	Confinado al páncreas, > 2cm. > 2 mitosis por 10 HPF. > 2% de células positivas para Ki 67 o con invasión vascular.	Bien a moderadamente diferenciado. Invasión local grosera o metástasis. Tasa mitótica a menudo más alta (2-10 por 10 HPF). Índice Ki-67 > 5%.	Carcinoma de células pequeñas. Necrosis común. > 10 mitosis por 10 HPF. > 10% de células positivas para Ki 67. Invasión perineural y vascular prominente.
Estómago	Confinado a mucosa o submucosa. < 1 cm, sin invasión vascular.	Confinado a mucosa o submucosa. > 1 cm o invasión vascular.	Bien a moderadamente diferenciado. Invasión de la musculares propia o más allá, o metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
Duodeno. Yeyuno superior.	Confinado a mucosa o submucosa. < 1 cm, sin invasión vascular.	Confinado a mucosa o submucosa. > 1 cm o invasión vascular.	Bien a moderadamente diferenciado. Invasión de la musculares propia o más allá, o metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
Ileon. Colon. Recto.	Confinado a mucosa o submucosa. < 1 cm (intestino delgado) Confinado a mucosa o submucosa. < 2 cm (intestino grueso). No invasión vascular)	Confinado a mucosa o submucosa. < 1 cm (intestino delgado) Confinado a mucosa o submucosa. < 2 cm (intestino grueso), o invasión vascular)	Bien a moderadamente diferenciado. Invasión de la musculares propia o más allá, o metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.
Apéndice	No funcionante. Confinado a la pared del apéndice. < o igual 2 cm. No invasión vascular.	Productor de glucagón. Confinado a la subserosa. > 2 cm o invasión vascular.	Bien a moderadamente diferenciado. Invasión a mesoapéndice o más allá o metástasis.	Carcinoma de células pequeñas.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Tumor	Síntomas	Neoplasia	Supervivencia
Insulinoma	Confusión, sudoración, mareo, debilidad, síncope, mejoría con la alimentación	10% de pacientes desarrollan metástasis	La resección completa cura a la mayoría de los pacientes.
Gastrinoma	Zollinger-Ellison. Síndrome de ulceración péptica severa y diarrea	Metástasis en el 60% de los casos, probabilidad en relación al tamaño del primario.	Con resección completa supervivencia a 10 años del 90%, peor con tumores grandes
Glucagonoma	Eritema necrotico migratorio, pérdida de peso, diabetes, estomatitis, diarrea..	Se desarrollan metástasis en el 60% de los pacientes..	Mas favorable con resección completa. Prolongado aún con metástasis.
Vipoma	Síndrome de Werner - Morison de diarrea profusa con hipokaliemia severa.	Desarrollan metástasis el 70% de pacientes, la mayoría al diagnosticarlos	Resección completa supervivencia 95%, con metástasis 60%
Somatostatinoma	Colelitiasis, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea. Diabetes Mellitus	Metástasis en aproximadamente el 50% de los casos.	Resección completa supervivencia del 95%, con metástasis 60%
Tumor neuroendocrino pancreático no secretor	Síntomas de masa pancreática y/o metástasis hepáticas.	Desarrollan metástasis en el 50% de los pacientes.	Resección completa asociada con supervivencia a cinco años de al menos el 50%

Síndrome Carcinoide:

Flushing
Diarrea
Lagrimeo
Rinorrea
Palpitaciones
Broncospasmo
Pelagra
Enfermedad valvular cardíaca

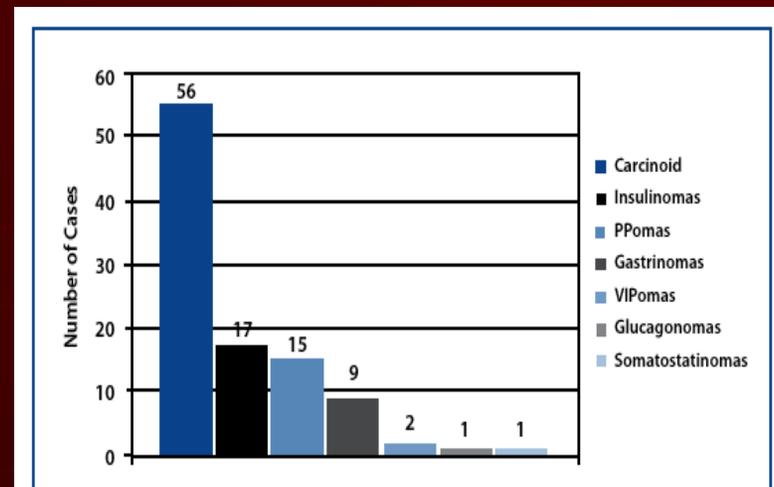


Figure 1-2. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: Annual Incidence 10 Cases per Million (From Vinik AI, Perry RR. Neoplasms of the gastroenteropancreatic endocrine system. In: Holland JF, Bast RC Jr, Morton DL, et al, eds. Cancer Medicine, vol. 1, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997:1605-41.)

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Sin embargo, pueden:

- ser asintomáticos.
- presentar con un cuadro de molestias gastrointestinales vagas
- presentar con un cuadro de dolor, náuseas y vómitos.
- presentar como un cuadro de apendicitis.
- presentar con neumonitis obstructiva, dolor pleurítico, atelectasia, disnea, hemoptisis.
- presentar con náuseas, debilidad, anorexia, sudoración nocturna.
- presentar como una neuralgia
- presentar como síndrome de Cushing

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos pueden producir síntomas y hormonas específicos. Por lo tanto su diagnóstico se basará en:

- el cuadro clínico. ■
- la concentración de hormonas.
- las pruebas radiológicas y de medicina nuclear.
- la confirmación histológica.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

PRUEBAS EN SANGRE Y ORINA:

Si se sospecha un paciente con síntomas sospechosos de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático:

- El despistaje inicial incluye niveles séricos de cromogranina A y de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Puede ser apropiado determinar los niveles PTH, calcio, calcitonina, prolactina, alfa-fetoproteína, CEA, B-HCG y pruebas de función hepática.
- Deben solicitarse pruebas específicas dependiendo del síndrome que se sospeche.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Pruebas adicionales utilizadas en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroentero pancreáticos		
Síndrome	Prueba	Resultado
Carcinoide		
Foregut	5-HIAA en orina de 24h.	Elevado algunas veces
Midgut	5-HIAA en orina de 24h. Taquikininas (neurokininas A y B)	70% de veces elevado. Elevadas.
Hindgut	5-HIAA en orina de 24h.	No elevado.
Otros tumores NE.		
Gastrinoma	Gastrina en ayunas, estudios de secreción de gastrina.	Gastrina basal elevada. Altos niveles de gastrina.
Insulinoma	Gastrina en ayunas, glucemia, peptideo C	Ratio insulina/glucosa alto en ayunas, Peptideo C elevado.
Vipoma	Hormonas intestinales en ayunas, biopsia de piel.	Peptideo intestinal vasoactivo elevado en ayunas.
Pipoma	Hormonas intestinales en ayunas	Polipeptideo pancreático elevado en ayunas.
Somatostatina	Hormonas intestinales en ayunas	Somatostatina en ayunas elevada.
Todos los tumores NE	Cromogranina sérica	Cromogranina elevada en la mayoría de los casos
Hormonas ectópicas	GHRH, ACTH, HCG alfa y beta.	Elevadas, pero con muy baja incidencia.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

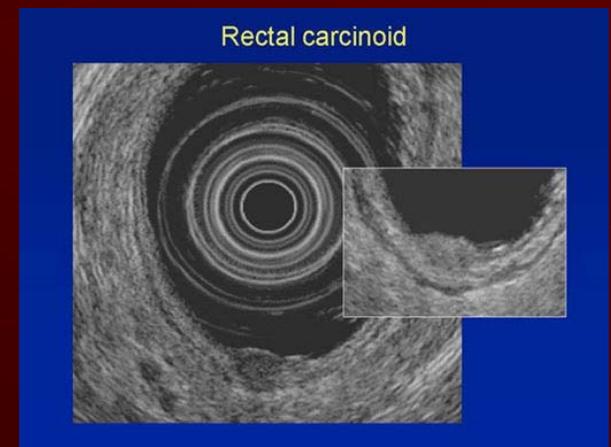
TÉCNICAS DE IMAGEN:

Para detectar el primario, lo mejor es una aproximación multimodal que puede incluir TAC, RNM, octreoscan, ecografía endoscópica, angiografía de substracción digital y muestreo venoso.



Para evaluar la extensión, el octreoscan es la técnica más sensible.

Cuando se ha resecado un primario, el octreoscan puede ser la mejor técnica para seguimiento.



TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

Sensibilidad (%) de las varias modalidades de imagen para detectar tumores neuroendocrinos específicos.					
	Tumor carcinoide primario	Metástasis hepáticas de carcinoide	Gastrinoma primario	Metástasis hepáticas de gastrinoma.	Insulinoma primario
Ecografía	46	83	23	50	27
TAC	64	88	38-75	54-88	30
RNM	56	85	22-90	63-90	10
Octreoscan	80	90	72	97	25
Eco endoscópica	80 gástrico		90-100		88
Angiografía + estimulación con calcio			93		95

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.-Realizar cirugía con intención curativa donde sea posible.
- 2.-Si no es posible, mantener al paciente libre de síntomas.
- 3.- Retardar el progreso de la enfermedad tanto como sea posible.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- Determinación de la extensión de la enfermedad local.
- 2.- Identificación de tumores no carcinoides sincrónicos.
- 3.- Corrección de los posibles desequilibrios electrolíticos
- 4.- Detección de anomalías cardíacas.
- 5.- Identificación de casos más sutiles de síndrome carcinoide.
- 6.- Prevención de la crisis carcinoide (octreotido 50 mcg/ hora comenzando 12 horas antes y terminando 48 horas tras la cirugía)

En el síndrome carcinoide, raramente hay metástasis si el tumor es menor de 2 cm. Sin embargo, hay metástasis hepáticas o ganglionares en el 40-70 por ciento de los pacientes. ■

Localización	% del total	Metas ganglionares	Metas hepáticas
Pulmón	15	15	5
Estómago	3	35	15
Duodeno	3	60	30
Páncreas	5	45	25
Yeyuno	2	60	30
Ileon	15	60	30
Apéndice	35	5	2
Colon Derecho	4	70	40
Colon Izquierdo	3	40	20
Recto	10	15	5
Otros	5	50	30

Tratamiento: Aproximación a la cirugía.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- Pacientes con apendicitis, obstrucciones u otras urgencias GI requieren resección para resolver el problema inmediato.
- 2.-Una vez obtenido el informe de A patológica, puede ser necesaria una resección mas amplia (I delgado.).
- 3.- La circunstancia más común es la apendicitis aguda; si el tumor es mayor de 2 cm, se realiza hemicolectomía derecha aun con AP de buenas características.
- 4.- Tumores de 1-2 cm pueden requerir resección y linfadenectomía (invasión de la serosa, células tumorales “Goblet”, rasgos adenocarcinoides, localización a la base del apéndice y/o invasión vascular.
- 5.-Tumores menores de 1 cm no requieren hemicolectomía aunque invadan serosa por la baja probabilidad de metástasis.

Tratamiento: Cirugía, presentaciones urgentes.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- Carcinoide tipo I: Hipergastrinemia y gastritis atrófica crónica, baja frecuencia de metástasis pueden tratarse con observación, polipectomía endoscópica o antrectomía simple.
- 2.- El carcinoide gástrico tipo II ocurre dentro del contexto de MEN I.
- 3.-El carcinoma gástrico tipo III es usualmente más maligno y es ya metastásico a su presentación. Si no ha invadido la muscular por eco endoscópica o TAC puede ser susceptible de resección endoscópica, pero la mayoría de las lesiones necesitan resección quirúrgica y linfadenectomía.

Tratamiento: Cirugía, Estómago.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- De lejos, la gran mayoría son malignos.
- 2.- Haya metástasis hepáticas presentes o no, se reseca el primario y los ganglios regionales. Estos ganglios metastatizados pueden causar esclerosis con compromiso vascular, que puede causar dolor, malabsorción o la muerte.
- 3.- En el caso de un diagnóstico postoperatorio, usualmente suele ser necesario ampliar la resección y proceder a linfadenectomía mesentérica.



Tratamiento: Cirugía, Intestino Delgado..

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- Con tumores menores de 1 cm es suficiente la resección endoscópica, pero el paciente debe ser sometido a un seguimiento continuado.
- 2.- Si es mayor de 1 cm, una resección estándar con linfadenectomía locoregional es suficiente.

Tratamiento: Cirugía, Colon.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- Debería realizarse la cirugía en unidades especializadas dada su complejidad.
- 2.- En general la localización del tumor se consigue preoperatoriamente, o bien una aproximación (“en el triángulo del gastrinoma”). Si es un insulinoma, bien localizado, cerca de la superficie y fácilmente visualizado durante la cirugía, la enucleación puede ser suficiente.
- 3.- Si esto no es posible, un procedimiento tipo whipple, una pancreatectomía parcial izquierda incluso una pancreatectomía total pueden ser necesarias.
■
- 4.- Esta actitud es también aplicable a otros tumores neuroendocrinos funcionantes o no funcionantes.
- 5.- En pacientes con Síndrome de Zollinger Ellison sin MEN 1 debe ofrecerse la cirugía dada la posibilidad de curación.
- 6.- Hay controversia con respecto a la cirugía en pacientes con MEN 1 ya que los resultados de las series parecen sugerir una supervivencia pobre de los pacientes tratados quirúrgicamente.

Tratamiento: Cirugía, Páncreas.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

- 1.- En presencia de metástasis hepáticas, una resección con intención curativa es posible en el 10% de los casos, si la lesión está confinada a un lóbulo.
- 2.- Si la lesión es bilobar y una de las lesiones es muy dominante, puede realizarse una resección paliativa, sobre todo si hay resistencia a la terapia médica.
- 3.- La supervivencia postresección hepática a 5 años es del 87% y la mortalidad postoperatoria es del 6%
- 4.- A veces la lesión es el primario, en cuyo caso la cirugía es obligada y las series muestran una supervivencia a los cinco años es del 74% con una tasa de recurrencia del 18%.
- 5.- Debe realizarse una colecistectomía, ya que los tratamientos con análogos de la somatostatina causan cálculos biliares.

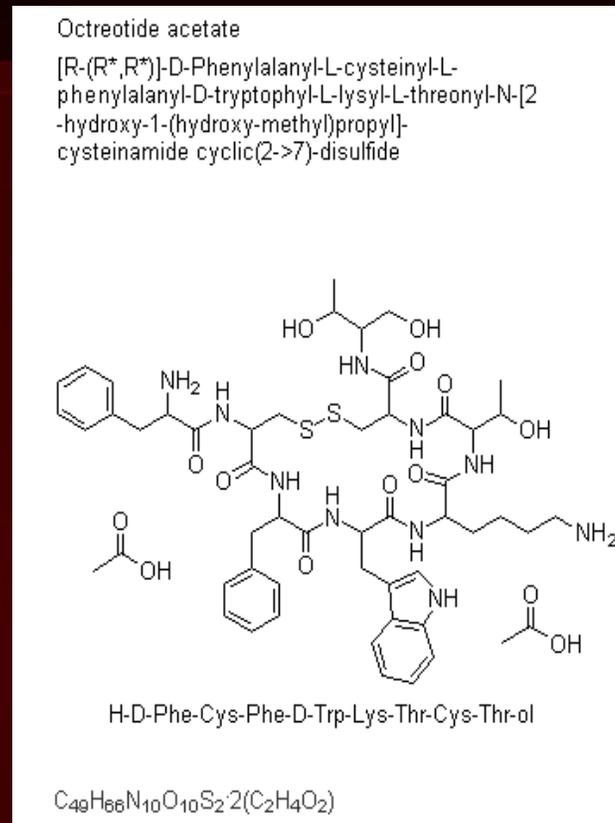
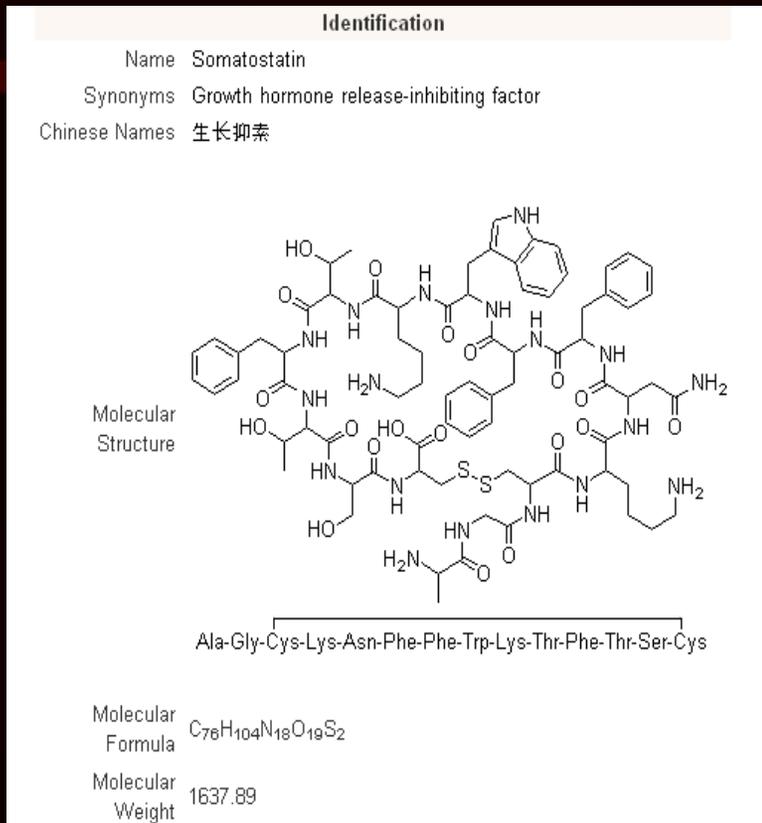
Tratamiento: Cirugía, Hígado Metastásico.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

TRATAMIENTO SINTOMATICO

- 1.- Análogos de la somatostatina.
- 2.- Inhibidores de la bomba de protones (Tumores productores de gastrina)
- 3.- Diazóxido (Insulinomas)
- 4.- Interferon-alfa
- 5.-Quimioterapia.
- 6.- Terapia con radionúclidos.
- 7.-Embolización de la arteria hepática.
- 8.- Ablación por radiofrecuencia.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS



- 1.- Octreotido (Sandostatina) acción corta. 50-100 mcg dos veces al día .
- 2.- Lanreotido (Somatulina autogel) bisemanalmente.
- 3.- Sandostatina LAR (Mensual)

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

ANALOGOS DE LA SOMATOSTATINA

- 1.- porcentaje de mejoría clínica por inhibición hormonal del 30-70%
- 2.- Estabilización temporal de la enfermedad en porcentajes similares.
- 3.- En el 15% de casos, reducción del tamaño tumoral.
- 4.- Los escasos efectos secundarios son malabsorción de grasa, cálculos biliares, malabsorción de vitaminas A y D, diarrea, mareos, hipotensión e hiperglucemia.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

INTERFERON-ALFA

- 1.-Usado en carcinoides secretores o no secretores, solo o en combinación con los análogos de la somatostatina cuando el paciente no responde a niveles máximos de somatostatina (1500 mcg día).
- 2.- Dosis de 3-5 millones de unidades SC 3-5 veces por semana.
- 3.-parece ser mejor en tumores de baja tasa de mitosis.
- 4.- respuesta bioquímica 40-60% de pacientes.
- 5.- Mejoría sintomática en el 40-70% de pacientes.
- 6.- disminución de la masa tumoral en el 10-15% de pacientes.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

QUIMIOTERAPIA:

- 1.- Correlación inversa entre la escintigrafía y la respuesta a la quimioterapia.
- 2.- Respuesta en carcinoides fuertemente positivos 10%.
- 3.-Carcinoides negativos a receptores para somatostatina, tasa de respuesta 70%.
- 4.- En anaplasicos duración de la respuesta de 8 a 10 meses con cisplatino/etoposido.
- 5.- En carcinomas de los islotes pancreáticos, combinaciones de estreptozocina, dacarbazina y adriamicina dan tasas de respuesta del 40-70%.
- 6.- Carcinoides “midgut” dan peores resultados, con tasa de respuesta del 15-30%, con una duración media de 6 a 8 meses.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

TERAPIA CON RADIONUCLIDOS

- 1.- Se sustituye una fuente de emisión gamma por una fuente beta (¹³¹Iodo metaiodobenzilguanidina en vez de ¹²³I-IMBG, ⁹⁰Y octreótido (DOTATOC) en vez de ¹¹¹In octreótido o ⁹⁰Y Lanreotido en vez de ¹¹¹Y Lanreótido).
- 2.- Solo dar radionuclido si hay captación incrementada del trazador por el tumor.
- 3.- Contraindicaciones incluyen embarazo, lactancia, mielosupresión y fallo renal.
- 4.- Los pacientes deben ser continentales y capaces de autocuidado para minimizar riesgos al personal de enfermería.

¹³¹I IMBG

Requiere aislamiento
Bloqueo tiroideo con Ioduro potásico
Actividad administrada de 7,4 a 11,2 Gbq
Fracciones cada 3-6 meses.
Control sintomático 80%
Supervivencia a 5 años 60%
mielosupresión es la toxicidad limitante

⁹⁰Y Octreotido DOTATOC

Precisa preadministración de aminoácidos como la D lisina.
Actividad acumulada 12 a 18 Gbq
fracciones de 3-6 Gbq cada 6-8 semanas
mayor parte de pacientes estabilizan
20% de regresiones significativas
Toxicidad es mielosupresión, linfopenia y nefrotoxicidad

⁹⁰Y LANREOTIDO

Experiencia limitada
en una prueba con 154 pacientes, enfermedad estable en 41%, regresión 14%

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

EMBOLIZACION DE LA ARTERIA HEPATICA

- 1.-Supervivencia a cinco años postembolización 50-60%.
- 2.- Respuesta sintomática en el 40-80% de los casos.
- 3.-Respuesta bioquímica en el 50-60%
- 4.- Mortalidad global 4-6%
- 5.- Tasa de complicaciones 17%

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

ABLACION POR RADIOFRECUENCIA

- 1.- Faltan pruebas randomizadas.
- 2.- Puede estar indicada en pacientes con metastasis bilobares en los cuales fallo la embolización. ■
- 3.- Puede realizarse por via percutánea o laparoscópica.
- 4.- Pueden tratarse hasta 20 lesiones menores de 3 cm en múltiples sesiones de tratamiento en un periodo de años.
- 5.- Es necesario acabar con el 90% de tumor visible para reducir la secrección hormonal.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

