

Epidemiología y diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

A. Sebastián-Ochoa*, C. Tenorio**, E. López-Mezquita Torres***, E. Torres Vela*.

*S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. **S. Endocrinología y Nutrición. H. Clínico San Cecilio, Granada. ***S. Endocrinología y Nutrición. Fundación Jiménez-Díaz, Madrid

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, pueden ser funcionantes y producir un síndrome clínico específico o no funcionantes. Constituyen el 2% de los tumores malignos del tracto gastrointestinal y se originan en el sistema endocrino difuso. Desde el punto de vista inmunohistoquímico presentan positividad para determinados marcadores neuroendocrinos como la Cromogranina A, la sinaptofisina, o la enolasa neuronal específica etcétera.^{1, 2}

Epidemiología

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se consideran tumores poco frecuentes; sin embargo, el registro norteamericano del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) muestra un aumento importante de los mismos en las últimas tres décadas, debido en parte a la mejoría en las técnicas de diagnóstico³.

La epidemiología en los TNE es difícil de estimar. Los TNE se conocen como tal desde hace sólo un siglo y su clasificación ha sufrido múltiples modificaciones. Por otra parte, los TNE incluyen a un amplio espectro de neoplasias. La incidencia exacta no se conoce debido a la escasez de registros, aunque se estima que representa aproximadamente el 0,5% de todos los tumores⁴. En el registro norteamericano SEER desde 1973 hasta 2002, el 2,2% de un total de 3.122.042 tumores eran TNE³. Las cifras publicadas según el Registro de Tumores Británicos y el registro norteamericano SEER muestran una tasa de incidencia ajustada de 0,7/100000 a 4,2/100000 habitantes/año respectivamente^{5, 6}. Existe un aumento importante de la incidencia del año 1973 (1,09/100000) al 2004 (5,25/100000) según se muestra en los diferentes análisis de los registros SEER, en

todos los lugares de localización así como estadios de la enfermedad^{3, 7}. Además, la prevalencia de los TNE es mayor de lo que se ha pensado hasta ahora como se muestra en los datos publicados recientemente por Yao et al. La prevalencia estimada como el número de pacientes vivos diagnosticados de TNE en los últimos 29 años fue de 103.312 en 2004.

Las características de los 35.618 pacientes identificados en la base de datos SEER fueron: edad media al diagnóstico 63 años, un 52% mujeres, un 81% raza caucásica, 12% africanos-americanos, 12% asiáticos y un 1% indios americanos. En cuanto a la extensión, el 40% se trataban de TNE localizados, el 19% presentaron metástasis regionales y el 21% metástasis a distancia, el resto no están descritos. La localización tumoral varió según el sexo. Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener un tumor primario en el pulmón, estómago, apéndice o ciego; y los varones en timo, duodeno, páncreas, yeyuno-íleon o recto. También varió la localización según razas, siendo predominante en el pulmón (30%) en la raza caucásica³.

La media de supervivencia de 35.097 casos del registro SEER fue de 75 meses. Los pacientes en estadios iniciales G1 (bien diferenciados) y G2 (*moderadamente diferenciados*) presentaron una supervivencia media de 124 y 64 meses respectivamente. Los casos en estadios más avanzados, G3 (*poco diferenciados*) y G4 (*no diferenciados*), presentaron supervivencia media de 10 meses. Los factores pronóstico más importantes fueron el estadio tumoral, histología, edad, sexo, raza, período desde el diagnóstico, siendo el principal factor la localización del tumor primario. El pronóstico no ha cambiado de forma sustancial en las últimas tres décadas en los pacientes con enfermedad localizada o con metástasis regionales; sin embargo, observaron una mejora significativa en el pronóstico de los pacientes con TNE con metástasis a distancia entre 1988 y 2004, que Yao et al. sugieren como posible consecuencia de la introducción del octreótide en 1987³.

En España se dispone de un Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RETNEGP), que incluye hasta la actualidad, a 262 pacientes, con una edad media de 58 años (un 58% varones y un 42% mujeres). El 49 % son carcinoides,

Correspondencia: A. Sebastián-Ochoa. S. Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

el 19 % pancreáticos no funcionantes, el 9 % insulinomas, el 6 % gastrinomas y el 8 % de origen desconocido. Un 38 % son funcionantes y un 14 % asociados a MEN 1^{8,9}.

Diagnóstico clínico y bioquímico

Los TNE pueden ser funcionantes o no funcionantes y presentarse con clínica de hiper-producción hormonal (<10%) o bien con síntomas digestivos inespecíficos secundarios a compresión tumoral o diagnóstico fortuito (> 90%). Pueden presentarse de forma familiar y/o asociada o de forma esporádica y/o aislada. Suelen ser bien diferenciados y de crecimiento lento y la mayoría expresan receptores de somatostatina. Se considera de mal pronóstico la presencia de metástasis, tamaño tumoral >4 cm, presencia de síndrome ectópico, expresión de Ki67 >10, negatividad en el rastreo con análogos de Somatostatina (SST) existencia de angiоinvasión o invasión neuronal y la sobreexpresión de la proteína p53^{10,11}.

Debido a la gran variedad que representan estos tumores, motivado por su diversa secreción, expondremos de forma separada cada entidad clínico-patológica. (tabla 1)

Tumores carcinoides:

La mitad de los casos se localizan en el intestino, por lo que pueden dar clínica compresiva, siendo la obstrucción intestinal y el dolor abdominal la sintomatología más característica. La producción hormonal varía ampliamente, encontrándose entre sus productos de secreción, las aminas, los polipéptidos y las prostaglandinas. El producto clásico es la serotonina, cuyo exceso es el causante del síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide es poco frecuente, se caracteriza en el 85% de los casos por rubefacción de forma súbita en cara, cuello y tórax superior, acompañado de calor y sensación, de segundos a pocos minutos de duración, de palpitations y mareo, debido a la caída de la tensión arterial. La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes y no coincide necesariamente con los episodios de rubefacción. El broncoespasmo y la disnea se presentan con menor frecuencia. La afectación valvular cardíaca se presenta en un 70% con criterios ECG y en un 33% con criterios clínicos. Necesitan tratamiento solo un 10-15% del total de los pacientes. En su fisiopatología se ha implicado a la serotonina y a las taquicinas, inductoras de fibrosis¹². Se presenta con mayor frecuencia en los TNE del intestino delgado siendo menos frecuentes en los del apéndice o el recto. La mayoría de los pacientes con síndrome carcinoide presentan metástasis al diagnóstico.

Ante la sospecha clínica de síndrome carcinoide la mejor prueba bioquímica es la medida del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en la orina de 24 h (Sensibilidad 75% y especificidad del 100%)¹². Esta medición puede no ser útil en el carcinoide gástrico, ya que carece de la descarboxilasa que transforma el 5-hidroxitriptófano en serotonina.

Tumores neuroendocrinos no carcinoides (tabla 1)

De forma similar a los carcinoides entéricos, el resto de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGP)

pueden producir síntomas derivados de su presencia, crecimiento y metástasis, o causados por el efecto de sus productos de secreción¹³.

Su crecimiento es lento y su diagnóstico se suele retrasar una media de 4-6 años, debido en gran parte a que los síntomas de presentación son a menudo poco específicos, como por ejemplo: pirosis, dolor abdominal, astenia, alteraciones ponderales, ictericia o masa abdominal descubierta casualmente por el propio paciente.

Actualmente, se reconoce que, a excepción de los insulinomas, todos tienen potencial maligno a largo plazo y que, un 60% lo son, al presentar metástasis hepáticas al diagnóstico (14). Estos tumores tienen la capacidad de producir cualquiera de las 2-3 docenas de productos del sistema endocrino APUD.

Entre los TNE no Carcinoides podemos incluir TNE funcionantes como el Insulinoma, Gastrinoma y con menor frecuencia Glucagonoma, VIPomas y Somatostatina y los no funcionantes y PPomas.

El cuadro clínico (tabla 1) depende del tipo de producto secretado (hipoglucemias, úlceras pépticas, diarreas, eritema necrolítico migratorio, etc) o del efecto masa.

Los tumores funcionantes son extremadamente raros^{15,16,17} y se presentan con un síndrome clínico muy característico. Los no funcionantes se presentan con síntomas compresivos. Como rasgos comunes, podemos destacar la alta prevalencia de metástasis en el momento del diagnóstico (50-90%) de manera preferente en el hígado y ganglios linfáticos. La mayoría son esporádicos o bien asociados a MEN 1 en el 1-13% de los casos¹⁷.

Tras el diagnóstico clínico de sospecha, deberemos solicitar estudio funcional mediante la determinación de marcadores bioquímicos. Estos pueden ser específicos según el tipo de tumor (ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), insulina, glucagón, VIP, Somatostatina etc) o inespecíficos (cromogranina A, polipéptido pancreático (PP), enolasa específica neuronal y las cadenas α y β de la gonadotropina coriónica⁴, útiles como marcadores de TNE funcionantes y no funcionantes.

Insulinomas: La Insulina y péptido C (descarta insulina exógena)¹⁵ elevados coincidiendo con hipoglucemia espontánea o inducida confirmarían el diagnóstico de insulinoma (tras descartar previamente hipoglucemia por toma de sulfonil-ureas).

Gastrinoma: La gastrina sérica, está elevada entre 5 y 10 veces por encima de lo normal en el 90% de los casos. Para determinarla es necesario retirar el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y los anti-H2. Si un valor elevado de gastrina, se acompaña de úlceras y / o lesiones esofágicas sugestivas de hipersecreción, podremos pasar directamente a técnicas de localización del tumor. Si no, debemos demostrar la existencia de hipersecreción ácida gástrica. Para ello, la técnica validada es el *basal acid output* (BAO)¹⁶. Las pruebas de provocación se utilizan en caso de duda: estimulación con secretina o infusión de calcio¹⁶.

Debido a que la primera manifestación de un MEN 1 puede ser un Síndrome de Zollinger Ellison hasta en 1/3 de los pacientes, ante un gastrinoma debemos hacer un cribado genético (cromosoma 11q13) y un seguimiento bioquímico.

Glucagonomas: Concentraciones plasmáticas de glucagón mayores de 1000 pg/ml, en ausencia de causas de hiperglu-

Tabla 1
Características Clínicas y Bioquímicas específicas de los TNE-GEP funcionantes

<i>Tumor</i>	<i>Denominación del síndrome</i>	<i>Marcador bioquímico</i>	<i>Características clínicas</i>
Carcinoide	Carcinoide	5-HIAA	–Rubefacción –Palpitaciones –Diarrea
Insulinoma	Insulinoma	Insulina Péptido C	–Hipoglucemia –Ganancia ponderal
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	–Dolor abdominal –Úlceras pépticas (95%, 36% múltiples, 10% sangrado, 7% perforación) –Diarrea
VIPoma	–Verner-Morrison –Cólera pancreático –Síndrome WDHA	Péptido intestinal vasoactivo	–Diarrea acuosa. (deshidratación, acidosis metabólica, pérdida de electrolitos, hipopotasemia y aclorhidria) –Dolor abdominal –Rubefacción Alteraciones Metabolismo Hidrocarbonado
Glucagonoma	Glucagonoma	Glucagón	–Diabetes Mellitus (40%) –Pérdida ponderal (50–91%) –Eritema necrolítico migratorio (50–75%) –Trombosis venosa profunda (30%)
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Somatostatina	Pancreáticos: –Diabetes Mellitus –Esteatorrea –Colelitiasis Extrapancreáticos: – 50% asociados a E. von Recklinghausen –Efecto masa – Pérdida de peso – Anemia
<i>TUMORES MUY POCO FRECUENTES</i>			
ACTHoma	Síndrome de Cushing Ectópico	ACTH	–HTA –Diabetes Mellitus –Debilidad
PTHrPoma	Hiperparatiroidismo	PTHrP	–Hipercalcemia –Nefrolitiasis
Neurotensinoma	?	Neurotensina	–Diabetes Mellitus –Diarrea –Rubefacción –Edema –Pérdida de peso
Calcitoninoma	?	Calcitonina	?
GRFoma	Acromegalia	GHRH	Acromegalia

Adaptado de *Gastroenterology* 2005; 128: 1668-16

Tabla 2

Sensibilidad de la Cromogranina A y otros marcadores en el diagnóstico de tumores carcinoides gastrointestinales.			
Marcador	Gástricos %	Yeyuno/ Ileon %	Colón y Recto %
Cg A	90-100	87	80-100
Cg B	-	67	-
5HIAA	8	76	0
NSE	-	31-47	80-100
HCG- α	-	39	25
NpéptidoK	-	46	-
NKA	-	81	-
PP	-	13-25	25
CEA	-	15	<10
SST	0	0	35
PYY	0	0	30

Cg Ay B: Cromogranina A y B, 5HIAA: Ácido 5 Hidroxi-indol acético, NSE: Enolasa neuro-específica, HCG: Gonadotropina corionica, NpéptidoK: Neuropeptido K, NKA: Neurocinina, PP: Polipéptido pancreático, CEA: Antígeno carcinoembrionario, SST: Somatostatina, PYY: Polipéptido Y. Adaptado de Endocrinol Nutric 2008; 55 (supl 6) 9-23

Tabla 3

Sensibilidad de la Cromogranina A y otros marcadores en el diagnóstico de Tumores endocrinos pancreáticos

Marcador	No funcionantes%	Gastrinoma %	Insulinoma %
Cg A	69-84	100	10
Cg B	71		
PP	56	45	45
CgA+PP	96	96	96
NES	31	44	38
Gastrina	-	>95%	-
HCG- α	23-40	33	0
HCG- β	20	-	-

Adaptado de Endocrinol Nutric 2008; 55 (supl 6) 9-23

cagonemia secundarias confirman el diagnóstico. Valores inferiores o incluso normales, en presencia de síntomas compatibles, no pueden excluirlo^{15, 16}.

VIPomas: La determinación de VIP plasmático es la prueba de elección siempre que se haga durante los episodios de diarrea. Un valor de más de 200 pg/ml es muy sugestivo de VIPoma en presencia de clínica compatible^{17, 18}.

Somatostatínomas: La somatostatina plasmática, suele estar elevada en más de 10 veces en los de localización pancreática y normal o discretamente elevados en los de localización duodenal^{17, 18}.

PPomas y No funcionantes: Los tumores no funcionantes con frecuencia secretan hormonas que no producen un síndrome clínico característico, tales como el polipéptido pancreático (PP), u hormonas relacionadas con clínica específica en pequeña cantidad^{17, 18}.

Cromogranina A.

La cromogranina A (Cg A)^{1, 2}, ha demostrado ser un marcador útil y sensible para el diagnóstico y seguimiento de TNE gastroenteropancreáticos (TNEGEP)¹⁶. Es especialmente útil para los TNE no funcionantes que no producen síndrome hormonal por secreción de hormona específica, para los que

no hay otros marcadores. Su sensibilidad depende del método empleado para su análisis y del tipo de tumor (tabla 2). La cromogranina A puede estar elevada en algunas situaciones no relacionadas con TNE (Insuficiencia renal, gastritis crónica atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardiaca, embarazo, HTA y tras toma de fármacos como los inhibidores de la bomba de protones, y algunos antidepresivos) que es conveniente descartar antes de utilizarla como marcador. Su utilidad es menor en los insulinomas, que rara vez la secretan¹³. En la mayoría de los casos, menos en el gastrinoma, los valores muestran correlación con el volumen tumoral y son mayores ante la presencia de metástasis. Niveles muy elevados de cromogranina A se han asociado a peor pronóstico. Suele descender tras iniciar el tratamiento médico por lo que se puede utilizar como marcador temprano de respuesta clínica y bioquímica, pero no tumoral. En carcinoides de intestino medio es el método más sensible de detectar recidiva.

Otros marcadores inespecíficos usados son el polipéptido pancreático (PP) y la enolasa específica neuronal (NSE) (especificidad intermedia) y las cadenas α y β de la gonadotropina coriónica (HCG α y β) (especificidad baja)⁴. (tabla 2 y 3)

Conclusiones

Los TNEGEP son neoplasias poco frecuentes de crecimiento lento, se diagnostican de forma habitual de forma casual o por síntomas derivados del efecto masa, y con menor frecuencia por un síndrome hormonal específico.

Bibliografía

- 1 Aller J, Domínguez R, Estrella A, Estrada J. Cromograninas A en el diagnóstico y seguimiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55 (Supl 6): 9-23
- 2 Páramo Fernández C y Álvarez García E. Cromogranina A. La familia cromogranina-secretogranina. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55 (Supl 6): 2-8.
- 3 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072
- 4 Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2004;80:3-7
- 5 Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grohman-Smith OG, Primitesta P et al. The epidemiology of carcinoid tumors in England and Scotland. *Br J Cancer.* 1994;70:939-42
- 6 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-59
- 7 SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/
- 8 Díaz Pérez A, Villar E, Sevilla I. Primeros resultados 2001-2005 del Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RET-NEGEP). *Endocrinol Nutr.* 2005; Supl 52-59
- 9 Villabona C, Casanovas O, Salazar R. Biología molecular, epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP). *Endocrinol Nutri.* 2007;54(Supl 1):2-8
- 10 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-51
- 11 De Herder WW, Krenning EP, Van Eijck CH, Lambert SWJ. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:19-34.
- 12 Gaztambide Sáenz S. Diagnóstico y clínica de los carcinoides intestinales. El síndrome carcinoide. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (Supl 1): 9-14.
- 13 Warner RRP. Enteroendocrine Tumors Other Than Carcinoid: A Review of Clinically Significant Advances. *Gastroenterology* 2005;128:1668-1686..
- 14 Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139-161..
- 15 Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenia and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-310.
- 16 Sanabria C, Pérez Ferre N, Lecumberri E, de Miguel PI. Gastrinoma. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (Supl 1): 21-30.
- 17 Aller J, Domínguez R, Estrada J et al. Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54 (Supl 1): 31-7.
- 18 Halfdanarson et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatitis endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer.* 2008; 15: 409-427.