

Protocol de l'estudi i maneig terapèutic dels tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics



Coordiadors

C. Villabona. Hospital Universitari de Bellvitge (HUB)

R. Salazar. Institut Català d'Oncologia (ICO)

Col·laboradors:**Anatomia Patològica. HUB**

I. Català, T. Serrano

Angioradiologia. HUB

E. Escalante

Cirurgia. HUB

S. Biondo, J. Busquets, J. Fabregat, L. Farran, M. Millan, E. Ramos

Gastroenterologia. HUB

J. Gornals, L. Vilar, X. Xiol

Endocrinologia. HUB

C. Villabona

Laboratori de Bioquímica Hormonal i Gènica. HUB

P. Alia, M.A. Navarro

Medicina Interna. HUB

A. Vidaller

Medicina Nuclear. HUB

J. Martín, J. Mora

Oncologia Mèdica. ICO

R. Salazar, A. Teulé

Oncologia Radioteràpica. ICO

A. M. Boladeras

Radiologia. HUB

L. Martínez, C. Valls

Coordina:

Àrea de Qualitat Assistencial. HUB

Edita:

Àrea de Comunicació i Audiovisuals. HUB

Gener 2010

Protocol d'estudi i maneig terapèutic dels tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics

1a edició: gener 2010

Dipòsit legal B-23691-2010

Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

© Hospital Universitari de Bellvitge - Institut Català d'Oncologia

Índex

| | |
|--|----|
| Abreviatures | 5 |
| Introducció | 6 |
| Histopatologia dels TNE-GEP | 7 |
| Citologia dels TNE-GEP | 11 |
| Presentació clínica | 13 |
| A. Tumors funcionants | 13 |
| Insulinoma | 13 |
| Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) | 13 |
| Altres TNE-GEP funcionants, VIPoma, somatostinoma | 14 |
| B. Tumors carcinoides (Tca) | 15 |
| C. Tumors no funcionants | 17 |
| Marcadors sèrics tumorals | 18 |
| Marcadors sèrics hormonals dels TNE | 18 |
| Característiques generals de les extraccions | 20 |
| Sol·licitud d'estudi hormonal i marcadors sèrics | 21 |
| Periodicitat de l'estudi hormonal i marcadors sèrics durant el seguiment | 21 |
| Protocol diagnòstic | 22 |
| A. Tumors funcionants | 22 |
| Insulinoma | 22 |
| Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) | 23 |
| Altres TNE funcionants: glucagonoma, VIPoma, somatostinoma | 24 |
| B. Tumors carcinoides (TCa) | 25 |
| C. TNE-GEP no funcionants | 26 |
| Diagnòstic per la imatge | 27 |
| A. TNE pancreàtics | 27 |
| B. TNE gastrointestinals | 29 |
| Test d'estimulació arterial amb calci | 30 |
| Altres tècniques en el diagnòstic dels TNE-GEP | 31 |
| - Endoscòpia digestiva alta, colonoscòpia i enteroscòpia | 31 |
| - Ecoendoscòpia i l'estudi de TNE | 32 |
| USE diagnòstica | 32 |
| USE diagnòstica intervencionista (PAAF) | 33 |

| | |
|---|----|
| Tècniques radioisotòpiques en el diagnòstic, seguiment i tractament dels TNE | 34 |
| Indicacions de la gammagrafia amb In- ¹¹¹ -Pentretòida (Octreoscan®) | 34 |
| Tomografia per emissió de positrons (TEP) | 36 |
| Maneig terapèutic | 37 |
| Cirurgia del tumor primari | 37 |
| A. TNE-GEP | 37 |
| B. Tumors carcinoides (TCa) | 38 |
| C. TNE-GEP | 40 |
| Cirurgia de les metàstasis | 41 |
| Tractament quirúrgic de les MH dels TNE | 41 |
| Trasplantament hepàtic (TH) | 43 |
| Quimioembolització hepàtica | 45 |
| Tècniques ablatives | 48 |
| Ablació per radiofreqüència de MH dels TNE-GEP | 48 |
| Quimioteràpia i bioteràpia | 49 |
| Tractaments sistèmics | 49 |
| Radionúclids | 51 |
| Radioteràpia externa | 51 |
| Altres terapèutiques | 52 |
| Tractaments de diana molecular | 52 |
| Bibliografia | 54 |
| Figura 1 . Algoritme del diagnòstic de l'insulinoma | 59 |
| Figura 2. Algoritme del diagnòstic i tractament del gastrinoma | 60 |
| Figura 3. Algoritme diagnòstic i de maneig del TCa | 61 |
| Figura 4. Algoritme diagnòstic per a TNE pancreàtics no funcionants (modificat ENETS 2006) | 62 |
| Figura 5. Algoritme del maneig de les metàstasis hepàtiques en els tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics | 63 |
| Taula 12. Indicacions de la resecció d'MH de TNE ben diferenciats | 64 |

Abreviatures

CGA: Camps de gran augment

CgA: Cromogranina

DPC: Duodenopancreatectomia cefàlica

ENETS: European NeuroEndocrine Tumor Society

GEP: gastroenteropancreàtic

5-HIAA: Àcid 5-OH-indolacètic

IBP: Inhibidors de la bomba de protons

M1: Metàstasi

MH: Metàstasi hepàtiques

NEM 1: Neoplàsia endocrina múltiple tipus 1

PAAF: Punció i aspiració amb agulla fina

QE: Quimioembolització

RF: Radiofreqüència

RM: Ressonància magnètica

SPECT: Tomografia de fotó únic

TC: Tomografia computada

TCa: Tumor carcinoide

TEP: Tomografia d'emissió de positrons

TH / THO: Trasplantament hepàtic

TNE: Tumor neuroendocrí

TNE-GEP: Tumor neuroendocrí gastroenteropancreàtic

USE: Ecoendoscòpia o ultrasonografia endoscòpica

Introducció

Els tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics (TNE-GEP) són neoplàsies derivades del sistema endocrí difús i es formen a partir de cèl·lules neuroendocrines. Són tumors poc freqüents, que representen menys del 2 % dels tumors gastrointestinals i tenen una incidència que oscil·la entre 0,7 i 4,2 per 100.000 habitants/any. La incidència per a cadascun dels TNE-GEP més freqüents s'exposa a la taula 1.

Es poden classificar segons la seva localització i l'origen embriològic (derivats de l'intestí anterior, mitjà i posterior) i el seu comportament biològic (benigne, incert i maligne, ben o mal diferenciat) i en funcionants o no funcionants. Tot i que la majoria són esporàdics, poden formar part de síndromes genètiques, especialment, la neoplàsia endocrina múltiple tipus I (NEM I).

Els TNE-GEP són tumors heterogenis quant a la seva presentació i comportament, encara que sovint comparteixen trets comuns, com ara aspectes bioquímics, histopatològics, expressió de receptors de somatostatina, resposta a diversos tractaments, etc.

Tot plegat fa que aquests tumors puguin ser agrupats per al seu estudi, maneig terapèutic i seguiment. Constitueixen el paradigma de la patologia que cal abordar des d'un punt multidisciplinari, atès que hi participen diferents especialitats, en un grau més alt o més baix, com ara l'anatomia patològica, l'angioradiologia, la bioquímica, la cirurgia, l'endocrinologia, la gastroenterologia, la medicina nuclear, l'oncologia, la radiologia i d'altres.

Aquest protocol pretén donar resposta tant al diagnòstic clínic, bioquímic i histopatològic o al diagnòstic per la imatge i l'ús dels isòtops com al maneig quirúrgic i farmacològic, l'ús dels agents quimioteràpics i biològics o les noves modalitats terapèutiques que aquests tumors plantegen en l'àmbit del nostre hospital.

Taula 1. Incidència dels tumors TNE-GEP

| Tumor | Casos / 10 ⁶ / any |
|------------------|-------------------------------|
| Insulinoma | 4 |
| Gastrinoma | 0,5 |
| VIPoma | 0,1 |
| Glucagonoma | 0,05 |
| Somatostinoma | 0,025 |
| Tumor carcinoide | 15-25 |

Histopatologia dels TNE-GEP

Els TNE-GEP sorgeixen del sistema neuroendocrí difús. S'anomenen d'aquesta manera perquè comparteixen un immunofenotip comú amb les cèl·lules neurals. Expressen certes proteïnes, com la cromogranina A, la sinaptofisina o l'enolasa neuronal específica, entre d'altres. Tanmateix, poden expressar hormones del sistema endocrí GEP, de manera que s'han descrit com a mínim quinze tipus diferents de cèl·lules.

Els marcadors emprats en l'estudi d'aquestes cèl·lules inclouen:

- Marcadors citosòlics: proteïna producte del gen 9.5 (PGP9.5).
- Marcadors associats a vesícules petites: sinaptofisina, etc.
- Marcadors associats a grànuls secretors grans: cromogranina A i B, secretogranina, etc.
- Marcadors de membrana cel·lular: CDX2, etc.
- Receptors de somatostatina.
- Hormones: insulina, glucagó, gastrina, somatostatina, serotonina (5-HT), calcitonina, ACTH i PP, entre d'altres.

La primera descripció d'aquests tumors és d'Oberndorfer, l'any 1907, que va emprar el terme carcinoide per descriure una sèrie de tumors gastrointestinals d'estructura morfològica característica, creixement organoide i cel·lularitat monomorfa, i que tenen un comportament menys agressiu que els carcinomes.

La primera classificació d'aquests tipus de neoplàsies fou la de Williams i Sandler, l'any 1963, que dividia els carcinoides segons el seu origen embriològic: derivats de l'intestí anterior (broncopulmonars, estómac, duodè, jejú proximal i pàncrees), de l'intestí mitjà (jejú distal, ili, apèndix, cec i còlon ascendent), i de l'intestí posterior (còlon descendent i recte). Atès que, per exemple, els carcinoides de l'intestí anterior tenen un comportament molt diferent entre ells, aquesta classificació no va tenir una acceptació generalitzada.

L'OMS, l'any 2000, va fer una nova classificació dels TNE-GEP, la qual, de manera genèrica, reconeix 3 tipus de tumors, segons els criteris histopatològics següents:

- Grau de diferenciació (altament diferenciat - pobrament diferenciat).
- Mida del tumor.
- Extensió local.
- Presència o absència d'angioinvasió.
- Índex proliferatiu Ki67.

Així, doncs, la classificació actual dels TNE-GEP de l'OMS és la següent:

1. Tumor neuroendocrí ben diferenciat.
2. Carcinoma neuroendocrí ben diferenciat.
3. Carcinoma neuroendocrí mal diferenciat (generalment de cèl·lules petites) (taula 2).

Els tumors neuroendocrins ben diferenciats es caracteritzen per la seva estructura monomorfa trabecular i microlobel·lar, de vegades amb àrees més sòlides, atípia cel·lular lleu, baix índex mitòtic (1-2 mitosis/10 CGA) i baix índex proliferatiu avaluat pel Ki67 (<2 %).

Dins d'aquest apartat es distingeixen els tumors de comportament "benigne" i els de comportament "incert" o "impredictible" (taula 3).

Els carcinomes neuroendocrins ben diferenciats s'apliquen a neoplàsies que mostren predomini de nus sòlids, amb necrosi escassa, atípia més evident i activitat mitòtica important (2-20 mitosis/10 CGA), de vegades mitosis atípiques i un índex proliferatiu valorat amb un Ki67 >2 % i <20 %.

El carcinoma neuroendocrí poc diferenciat fa referència a neoplàsies molt agressives histològicament i citològica, amb atípia marcada, elevat índex mitòtic (>20 mitosis/10 CGA), mitosis atípiques i necrosi abundant. És freqüent observar-hi invasió vascular i perineural. L'índex proliferatiu Ki67 és >20 %.

Taula 2. Classificació general dels tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics

Classificació general dels tumors neuroendocrins gastroenteropancreàtics (OMS, 2000)

- Tumor endocrí ben diferenciat
 - De comportament benigne
 - De comportament incert
 - Carcinoma endocrí ben diferenciat
 - Carcinoma endocrí poc diferenciat
-

Taula 3. Criteris clinicopatològics dels tumors neuroendocrins pancreàtics

Comportament "benigne"

- Circumscriu al pàncrees
 - <2 cm
 - Absència d'angioinvasió
 - Absència d'invasió perineural
 - Mitosis <2/10 CGA
 - Índex Ki67 <2 %

Comportament "incert"

- Circumscriu al pàncrees i un o més:
 - ≥2 cm
 - Angioinvasió
 - Invasió perineural
 - Mitosis 2-10/10 CGA
 - Índex Ki67 >2 %
-

A la taula 4, s'exposa la classificació general dels tumors carcinoïdes (TCa) segons l'OMS.

Taula 4. Classificació general dels tumors carcinoïdes (OMS)

-
- **Tumor endocrí ben diferenciat**
 - Confinat a la mucosa-submucosa
 - Absència d'invasió de la capa muscular pròpia
 - De comportament benigne
 - Mida <1 cm (intestí prim, gàstric)
 - Mida <2 cm (còlon-recte, apèndix)
 - Absència d'invasió vascular
 - De comportament incert
 - Mida >1 cm (intestí prim, gàstric)
 - Mida >2 cm (còlon-recte, apèndix)
 - **Carcinoma endocrí ben diferenciat**
 - Invasió de la capa muscular pròpia o M1 a distància
 - **Carcinoma endocrí mal diferenciat**
 - Equivalent al carcinoma indiferenciat de cèl·lules petites
-

Problemes de la classificació de l'OMS

Els criteris inequívocs de malignitat que permeten classificar un TNE com a carcinoma no es poden valorar en una biòpsia:

- les metàstasis
- la invasió en profunditat
- la infiltració d'òrgans adjacents

Per tot plegat, els darrers anys (2006), impulsat per l'*European Neuroendocrins Tumors Society* (ENETS), s'ha proposat el sistema TNM i el sistema de gradació.

El sistema TNM s'estableix en cada part de l'intestí.

A títol d'exemple, a la taula 5 s'inclou la proposta dels TNE de jejú i de l'ili.

Taula 5. Proposta de l'ENETS per als tumors neuroendocrins de jejú i d'ili

-
- TX
 - T0
 - T1: Tumor envaeix mucosa o submucosa i ≤ 1 cm
 - T2: Tumor envaeix muscular pròpia o >1 cm.
 - T3: Tumor envaeix la subserosa.
 - T4: Invasió del peritoneu o d'altres òrgans.
-

Nota: afegir (m) per als tumors múltiples

A la taula 6 s'exposa la proposta de gradació dels TNE GEP segons l'ENETS

Taula 6. Proposta de gradació dels tumors neuroendocrins de l'intestí anterior

| Grau | Índex mitòtic | Índex Ki67 (%) |
|-------------|----------------------|-----------------------|
| G1 | <2 | ≤2 |
| G2 | 2-20 | 3-20 |
| G3 | >20 | >20 |

Sempre que sigui possible, en cas de necessitar un diagnòstic patològic preoperatori o en casos d'estadis avançats no candidats a cirurgia, s'afavorirà un procediment d'extracció de mostra per Tru-Cut i se n'emetrà un informe complet, seguint el procediment normalitzat següent.

En els casos en què les condicions clíniques desaconsellin una biòpsia Tru-Cut, es pot avaluar el procediment de PAAF per diagnòstic citològic (vegeu l'apartat següent).

Citologia dels TNE-GEP

PUNCIÓ ASPIRACIÓ (PAAF)

1. Introducció

La utilitat de la PAAF en el diagnòstic dels tumors neuroendocrins està àmpliament descrita a la literatura, tant pel que fa a tumors primaris com en el cas de metàstasis al fetge o altres localitzacions. Clàssicament, la punció es feia guiada per ecografia o TC; en l'actualitat, i amb la implantació de l'ecoendoscòpia, molts tumors poden ser abordats mitjançant aquesta tècnica. També és possible, en casos en què el diagnòstic no s'ha realitzat de forma preoperatòria, practicar una punció durant l'acte quirúrgic i processar-la com una peroperatòria.

2. Tecnificació

2.1. Els procediments i les tècniques aplicades al material de la PAAF són els següents:

- Tinció ràpida de Diff-Quick (extensions fixades a l'aire; durada total del processament 1 minut). Amb aquesta tècnica es valora, de manera ràpida, si el material és suficient per fer un diagnòstic concloent.
- Tinció de Papanicolau (extensions fixades amb alcohol de 96°; durada total del processament 30 minuts). En una segona fase es valoren les característiques citològiques i es fa un diagnòstic de sospita de TNE.
- Bloc cel·lular (material fixat en formol i processat en parafina, com una biòpsia).
- Tècniques d'immunocitoquímica sobre el material de les extensions citològiques o, preferiblement, en el bloc cel·lular. Són d'utilitat per confirmar l'origen neuroendocrí (sinaptofisina, cromogranina) i per determinar la funcionalitat del tumor (hormones). També es pot determinar l'índex de proliferació (Ki67) com a indicatiu de grau de malignitat.

2.2. La protocol·lització i manera de processar les mostres depèn de la forma en què s'obté el material:

PAAF guiada per ecografia – TC

Quan el material arriba al Servei d'Anatomia Patològica es fa una tinció ràpida de Diff-Quick.

Si la mostra és suficient, es fan més extensions per tenyir-les amb Papanicolau, i, en cas de material abundant, bloc cel·lular i tècniques d'immunocitoquímica.

En cas que la mostra no sigui suficient, es pot repetir la punció i reiniciar el procés.

Amb el resultat provisional de la tinció ràpida s'envia un fax al servei sol·licitant, especificant-hi si el material és suficient o no per al diagnòstic.

PAAF guiada per ecoendoscòpia

La valoració de la idoneïtat del material es realitza *"in situ"*; un citopatòleg i un citotecnòleg es traslladen a la secció d'endoscòpia, on es fan les extensions i la tinció de Diff-Quick, per valorar si el material és suficient o no. D'aquesta manera, augmenta de forma considerable la rendibilitat de la prova, ja que en un percentatge no menyspreable de casos cal més d'una punció per arribar a un diagnòstic definitiu.

Posteriorment, i al laboratori, es duen a terme la resta de tècniques esmentades anteriorment (apartat 2.1.).

PAAF peroperatòria

Es realitza tinció de Diff-Quick i tinció de Papanicolau ràpida. S'emet un diagnòstic provisional; s'envia el resultat per fax i telefònicament, si es creu convenient.

Posteriorment, de forma diferida, i si el material és adient, es fan la resta de tècniques esmentades anteriorment (apartat 2.1.).

3. Diagnòstics

La terminologia utilitzada per al diagnòstic citològic en l'estudi de tumors neuroendocrins i, per tant, que ha de constar en l'informe anatomopatològic és la següent:

- Material insuficient per a diagnòstic
- Citologia benigna
- Suggeriu de TNE
- Compatible amb TNE
- Altres (neoplàsies no neuroendocrines)

Si el material ha estat suficient per a la realització de tècniques, es farà constar a l'informe el resultat de la immunocitoquímica i el grau de proliferació del tumor (% de cèl·lules tumorals positives per a Ki67).

Presentació clínica

A. Tumors funcionants

Insulinoma

Els insulinomes són TNE pancreàtics generalment benignes (“*TNE ben diferenciat de comportament benigne*”, 90 %). Els carcinomes són rars i generalment no tenen metàstasis hepàtiques. Poden ser esporàdics (90 %) o aparèixer en el context d’una síndrome genètica, especialment la NEM 1.

Tot i que són tumors infreqüents, juntament amb els gastrinomes, constitueixen els TNE pancreàtics funcionants més freqüents (vegeu taula 1).

Solen ser tumors hipervascularitzats de mida petita (< 2 cm, en un 90 %), la qual cosa determina la dificultat de la seva localització. Pràcticament tots són de localització pancreàtica.

Aquests tumors es caracteritzen per una secreció augmentada d’insulina, fins i tot en presència d’hipoglucèmia.

Clínica

El seu tret clínic més característic és la presència d’hipoglucèmia, sobretot la del dejuni (o postabsortiva) i postprandial.

- Es manifesta sovint amb símptomes de *neuroglucopènia* (confusió, alteracions de la conducta, convulsions i nivells variables de depressió de la consciència, fins al coma).
- Menys freqüentment es pot manifestar amb símptomes d’*hiperadrenèrgia* (tremolor, sudoració, palpitations, sensació de gana, ansietat, etc.). Sovint els malalts amb insulinoma presenten una tolerància a valors de glucosa sèrica molt baixos i és freqüent el guany de pes.

La hipoglucèmia és el signe-guia, i la seva troballa planteja el diagnòstic diferencial amb altres tipus d’hipoglucèmia (postprandial, induïda per fàrmacs, etc.).

Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)

Els gastrinomes són tumors productors de gastrina. Són els segons tumors funcionants pancreàtics més freqüents, després dels insulinomes, i són els primers malignes més freqüents. Poden ser esporàdics (aprox. 80 %, la meitat dels quals són malignes) o formar part de la NEM 1. En aquest cas, característicament són multifocals i de mida petita. La producció augmentada de gastrina dona lloc a la síndrome clínica caracteritzada per una hipersecreció àcida.

Tot i que tradicionalment s’ha considerat que els gastrinomes apareixen amb més freqüència en el pàncrees que no pas al duodè (proporció 3: 1), avui dia es considera que la distribució entre pàncrees i duodè és similar. Els tumors duodenals són més petits (<1 cm) que els pancreàtics (sovint >3 cm).

Clínica

La simptomatologia ve derivada de la hipersecreció àcida (vegeu taula 7):

- ulcus pèptic
- diarrea
- malaltia per reflux gastroesofàgic

La meitat dels gastrinomes presenten metàstasis en el moment del diagnòstic. La localització més freqüent són els ganglis regionals i, en segon lloc, les metàstasis hepàtiques.

Taula 7. Característiques clíniques que fan sospitar la síndrome de Zollinger-Ellison

- Úlcus pèptic associat a diarrea
 - Úlcus pèptic postoperat recurrent
 - Úlcus pèptic multifocal
 - Úlcus pèptic del duodè distal o jejú
 - Úlcus pèptic amb *Helicobacter pylori* Θ o no secundari a AINES amb mala resposta al tractament
 - Diarrea crònica d'etiologia no filiada
 - Història familiar d'úlcus pèptic
 - Úlcus pèptic associat a hipercalcèmia o altres dades de NEM1
 - Hipertròfia de plecs gàstrics (per Rx o endoscòpia)
-

Altres TNE-GEP funcionants: glucagonoma, VIPoma, somatostinoma

Glucagonoma

Són tumors de les cèl·lules α dels illots pancreàtics poc freqüents, ja que representen només el 5 % dels TNE pancreàtics i el 10 % dels funcionants. Generalment, són tumors més grans de 2 cm (mitjana de 6 cm) i pràcticament tots estan localitzats al pàncrees, amb predomini a la cua.

Només el 10 % formen part d'un NEM 1 i tres de cada quatre es consideren malignes. La presència de metàstasis hepàtiques no és imprescindible per donar lloc a la síndrome clínica.

Clínica

La troballa clínica més característica és l'*eritema nefrolític migratori*, que apareix en més de tres quartes parts dels casos. Comencen amb màcules, seguides de pàpules, i, més endavant, vesícules, que posteriorment es trenquen i deixen un exsudat serós, i finalment una lesió pigmentada. Les lesions evolucionen en uns 10 dies, són tòrpides i fluctuants, i molt sovint apareixen en regió perioral, perineu i extremitats inferiors. Tot i que són molt suggestives de la síndrome, no són patognomòniques.

Altres dades clíniques que sovint hi són presents:

- pèrdua de pes
- lesions de les mucoses: glossitis, queilitis, estomatitis i vulvovaginitis
- diabetis mellitus
- diarrea
- trombosis venoses
- alteracions neuropsiquiàtriques (depressió) i altres.

| |
|--|
| Glucagonoma = síndrome 4D: dermatosi, diarrea, trombosi venosa profunda (deep), depressió). |
|--|

Anàlíticament, és molt freqüent la presència d'anèmia normocítica, hipoproteïnèmia i hipoaminoacidèmia.

VIPoma

També anomenat síndrome de Verner-Morrison, síndrome WDHA (*watery, diarrhea, hypokaliemia, aclorhidria*) o còlera pancreàtic.

Són tumors poc freqüents (<3 % dels tumors TNE-GEP). La majoria estan situats al pàncrees i menys del 10 % fora del pàncrees. Rarament (<1 %) formen part de NEM 1. Habitualment són tumors grans (>3 cm), únics, i sovint amb metàstasis hepàtiques en el moment del diagnòstic (75 %).

Clínica

La clínica deriva de la hipersecreció del pèptid intestinal vasoactiu (VIP) i la manifestació més comuna és la diarrea aquosa, generalment >3 L (tot i que en situació de deshidratació pot ser <700 ml/dia).

- La diarrea és de tipus secretor, no té relació amb la ingesta i en la majoria de casos és també nocturna.
- Aquesta manifestació s'acompanya de trastorns hidroelectrolítics característics, hipokalèmia, hipoclorhídria, acidosi metabòlica i, en ocasions greus, amb deshidratació i fracàs renal prerenal, que pot emmascarar el quadre.
- Altres dades clíniques menys freqüents són: hipercalcèmia, trastorns del metabolisme de la glucosa i quadre de *flushing*.

Somatostatinoma

Els somatostatínomes són tumors molt rars. El 50 % de tumors rauen al pàncrees i l'altre 50 % al duodè. La meitat d'aquesta localització s'associa a neurofibromatosi tipus 1. Els tumors intestinals donen lloc a simptomatologia local, com ara obstrucció intestinal, icterícia obstructiva o hemorràgia gastrointestinal. La síndrome clínica reflecteix l'efecte inhibidor de la somatostatina sobre la bilis i la funció pancreàtica. Es caracteritza per la tríada: colelitiasi, esteatorrea per insuficiència pancreàtica exocrina i diabetis *mellitus*.

B. Tumors carcinoïdes

Els tumors carcinoïdes (TCa) poden originar-se en qualsevol lloc del cos humà, encara que clàssicament es distingeix entre els derivats de l'intestí anterior (timus, pulmó, estómac, duodè i pàncrees), l'intestí mitjà (jejú/ili, cec, còlon ascendent) i l'intestí posterior (còlon esquerre i recte). La seva incidència s'estima en 15-25 casos/10⁶/any (taula 1).

Les localitzacions més freqüents són: tracte gastrointestinal (65 %), broncopulmonar (25 %) i un 10 % resten no localitzats.

La relació de les diferents incidències dels TCa del tub digestiu s'expressa a la taula 8:

Taula 8. Localitzacions més freqüents dels tumors carcinoïdes del tub digestiu (%)

| | |
|-----------------|----|
| - Ili | 17 |
| - Recte | 16 |
| - Còlon | 8 |
| - Estómac | 5 |
| - Apèndix | 4 |

(Modificat de Modlin, 2007)

Els TCa són capaços de produir amines i polipèptids. Tots produeixen cromogranina A (CgA), marcador tumoral general de qualsevol tumor NE.

Clínica

La presentació clínica dependrà de la localització del tumor, de la seva extensió i de la producció hormonal. El producte clàssic és la serotonina (5-hidroxi-triptamina (5-HT)) i els seus metabòlits. La producció en excés d'aquesta amina és la responsable de la síndrome carcinoide.

- Asintomàtics o amb símptomes inespecífics (la majoria). Troballa casual (necròpsia, cirurgia per altre motiu, etc.).
- Símptomes gastrointestinals: obstrucció intestinal, dolor abdominal, diarrea.
- Síndrome carcinoide típica: *flushing* (episodis sobtats d'hiperèmia i rubor facial), diarrea, broncoespasme, lesions fibròtiques en vàlvules cardíaques, lesions cutànies, etc.
- Síndrome carcinoide atípica: *Flushing* perllongat, cefalea, llagimeig i broncoconstricció.

Dins dels diferents tipus de TCa, els localitzats a jejú/ili són els més freqüents. Tot i que el 70 % presenten metàstasis, tenen un índex de supervivència a 5 anys (SV5a) del 55 %. Són els TCa que més freqüentment (15 %) poden produir la síndrome carcinoide.

Els TCa de recte són els segons més freqüents del tracte gastrointestinal. Acostumen a diagnosticar-se per colonoscòpia. Solen ser de petita mida (< 1 cm) i amb poc potencial invasiu (14 % presenten metàstasi). Els metastàtics presenten una SV5a del 30 % i no acostumen a presentar una secreció endocrina evident. Els TCa de la resta del còlon són infreqüents, però presenten un comportament molt més agressiu (fins a un 71 % presenten metàstasis amb SV5a del 20 %) i tampoc solen ser funcionants.

Els TCa gàstrics són els tercers més freqüents del tracte gastrointestinal i es divideixen en 3 subtipus: els de tipus I s'associen a gastritis atròfica tipus A, constitueixen el 75 % dels casos, acostumen a ser < 1cm i metastatitzen en un 10 % dels casos; els de tipus II estan associats a la síndrome de Zollinger-Ellison (5-10 % dels casos), solen fer menys d'1,5 cm i al voltant d'un 25 % metastatitzen; i els de tipus III o esporàdics (15-25 % dels casos) tenen una mida i un potencial de metàstasi més gran. Ocasionalment, els de tipus III poden presentar una síndrome carcinoide atípica en forma de *rash* crònic causat per histamina.

Els TCa apendiculars acostumen a ser localitzats, de mida petita (< 1 cm) i descoberts incidentalment en una apendicectomia. La majoria són benignes o amb poc potencial invasiu (només un 10 % metastatitzen) i, en cas de presentar metàstasi, tenen una SV5a del 34 %. Els carcinoïdes *goblet-cell* (adenocarcinoïdes) poden tenir un comportament local més agressiu. És controvertit si s'originen de les mateixes cèl·lules que els carcinoïdes usuals i representen dos fenotips diferents d'una sola neoplàsia o, per contra, si es tracta de dues neoplàsies histogenèticament diferents que conflueixen en la mateixa estructura anatòmica. Quan metastatitzen, principalment a l'ovari i al peritoneu, es deu al component d'adenocarcinoma del *goblet cell*.

Etiopatogènia de la síndrome carcinoide

La síndrome carcinoide s'esdevé quan una quantitat suficient d'hormona és alliberada pel tumor al torrent sanguini. La gravetat de la síndrome carcinoide es relaciona amb la mida del tumor. En gairebé tots els casos apareix quan existeixen metàstasis a distància, especialment hepàtiques. En els carcinoïdes gastrointestinals s'han descrit metàstasis hepàtiques en el 90 % dels casos amb síndrome carcinoide.

En la *síndrome carcinoide típica*, la conversió de triptòfan a 5-hidroxitriptòfan és el pas limitant. Un cop format el 5-hidroxitriptòfan, per l'acció de la L-dopadecarboxilasa, es converteix ràpidament en 5-hidroxitriptamina o serotonina, que és la responsable de la síndrome.

La *síndrome carcinoide atípica* es caracteritza per la deficiència de l'enzim L-dopadecarboxilasa, per tant, el 5-hidroxitriptòfan no es converteix en 5-hidroxitriptamina i és alliberat directament al torrent sanguini.

C. Tumors no funcionants

Atesa la falta de símptomes relacionats amb la hipersecreció hormonal, els TNE-GEP no funcionants acostumen a presentar-se com a quadres clinicoradiològics inespecífics, amb períodes llargs de símptomes abans del diagnòstic, el qual s'endarrereix en el transcurs de la malaltia. La localització anatòmica del tumor primari influeix en la presentació clínica i la història natural i, per tant, també en el potencial invasiu i el pronòstic.

Els símptomes i els signes clínics es deuen a l'efecte massa del tumor, a la invasió local o a les metàstasis. El dolor abdominal és el símptoma més freqüent, seguit de la pèrdua de pes, l'anorèxia i les nàusees. El pacient pot presentar-se amb una hemorràgia intraabdominal, icterícia o una massa palpable.

Els TNE pancreàtics no funcionants representen més del 50 % dels TNE pancreàtics. Són tumors relativament agressius, i en un 50-70 % dels casos fan més de 5 cm. Generalment, són solitaris, excepte en el cas dels tumors associats a NEM-1. La localització més freqüent és al cap del pàncrees, seguit del cos i la cua. Poden secretar pèptids hormonals silents, com el PP (PPomes), o neurotensina (neurotensinomes), o nivells subclínic d'altres pèptids hormonals. Presenten un comportament maligne, amb invasió local o metàstasis. Sovint tenen un índex proliferatiu >2 % però <20 % (grup 2 de l'OMS). Més de la meitat dels casos (80 % en algunes sèries) presenten metàstasis hepàtiques sincròniques al diagnòstic. La supervivència a 5 anys és del ≤ 50 %.

Els tumors de menys de 0,5 cm es classifiquen com a microadenomes i presenten un comportament benigne. Moltes vegades es detecten de manera incidental, durant altres procediments quirúrgics.

Els TCa pancreàtics són anecdòtics i presenten un problema de diagnòstic diferencial amb els tumors neuroendocrins d'illots pancreàtics no funcionants.

Marcadors sèrics tumorals

Marcadors sèrics hormonals dels TNE

El laboratori d'hormones de l'HUB realitza les determinacions següents:

Corticotropina (ACTH):

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi quimioluminescent no competitiu en fase sòlida. La mostra és sang recollida en tubs amb EDTA-K3 i aprotinina i el plasma obtingut ha de mantenir-se fred i quantificar-se el mateix dia o conservar-se a -20°C .
- Els valors de referència són: 2-12 pmol/L.
- Els anticossos heterofilics presents en sèrum humà i procedents de persones en contacte amb animals o la seva sang poden provocar resultats anòmals de la corticotropina.

Calcitonina:

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi quimioluminescent competitiu en fase sòlida. La mostra és sang recollida en tubs sense anticoagulant i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia o s'emmagatzema a -20°C .
- Els valors de referència són: $\leq 0.012 \mu\text{g/L}$ en dones i $\leq 0.018 \mu\text{g/L}$ en homes, valorats segons l'estàndard internacional *WHO 2nd IRP 89/620*.
- Evitar sèrums lipèmics, hemolitzats o hiperbilirubinèmics.

Gastrina:

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi quimioluminescent no competitiu en fase sòlida. La mostra és sang recollida en tubs sense anticoagulant i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia, mantingut en fred, o s'emmagatzema a -20°C .
- Els valors de referència són: 4,77 - 62,31 pmol/L.

Glucagó:

- Mètode de radioimmunoassaig competitiu en fase líquida, amb doble anticòs i polietilenglicol. La mostra de sang és recollida en tubs amb EDTA-K3 i aprotinina i el plasma obtingut ha de mantenir-se en fred i quantificar-se el mateix dia o conservar-se a -20°C . El glucagó pancreàtic mesurat té una reacció creuada escassa davant el glucagó intestinal i d'altres molècules de glucagó, com ara les 22-29, 19-29, 30-37 i el preproglucagó 78-107.
- Els valors de referència són: 7-72 pmol/L, valorats segons l'estàndard internacional *WHO 69/194*.

Insulina:

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi quimioluminescent competitiu en fase sòlida. La mostra és sang recollida en tubs sense anticoagulant i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia o s'emmagatzema a -20°C .
- Els valors de referència són: 16-103 pmol/L, valorats segons l'estàndard internacional *WHO NIBSC 1st IRP 66/304*.
- Evitar sèrums lipèmics, hemolitzats o hiperbilirubinèmics. L'anticòs reconeix la proinsulina en un 8 %.

Pèptid C:

Mètode de quimioluminescència enzimomètrica en fase sòlida, tipus "sandvitx". L'anticòs reconeix la proinsulina en un 10 %.

- La mostra és sang recollida en tubs sense anticoagulant i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia o s'emmagatzema a -20°C.
- Els valors de referència són: 0.03-2.4 nmol/L.

Evitar sèrums lipèmics, hemolitzats o hiperbilirubinèmics.

PTH-rP (proteïna relacionada amb la paratirina):

- Mètode immunoradiomètric amb dos anticossos policlonals que reconeixen dues regions diferents de la molècula. La mostra de sang és recollida en tubs amb EDTA-K3 i aprotinina i el plasma obtingut ha de mantenir-se en fred i quantificar-se el mateix dia o conservar-se a -20°C.
- Els valors de referència són: ≤ 1.3 pmol/L.

Àcid 5-hidroxiindolacètic (5-HIAA):

- Mètode d'espectrometria d'absorció molecular a 540 nm. Es mesura en orina de 24 hores, amb instruccions precises per a la seva recollida i amb dieta prèvia de determinats aliments, per evitar contaminació.
- Els valors de referència són: 26-62.7 nmol/d.

Catecolamines/Metanefrines /Àcid vanil·lilmandèlic:

- Mètode de cromatografia d'intercanvi iònic. Es mesura en orina de 24 hores, en un context de detecció de les catecolamines totals i amb instruccions precises per a la seva recollida, amb dieta prèvia de determinats aliments, per evitar contaminació.
- Els valors de referència són:
Catecolamines: 116-590 nmol/d.
Metanefrines: 0.0-6.6 μ mol/d
Àcid vanil·lilmandèlic: 15.0-37.8 μ mol/d

IGF-1

- Mètode de quimioluminescència enzimomètrica en fase sòlida tipus "sandvitx".
- La mostra és sang recollida en tubs normals i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia o s'emmagatzema a -20°C.
- Els valors de referència són:
Dones i homes (20-40 anys): 11.12-38.57 nmol/L
Dones (41-60 anys): 8.06-32.41 nmol/L
Dones (61-80 anys): 5.46-20.48 nmol/L
Homes (41-60 anys): 6.91-31.77 nmol/L
Homes (61-80 anys): 6.10-24.83 nmol/L

Recentment, i de forma addicional s'han avaluat mètodes per quantificar la cromogranina A, PP, VIP i la somatostatina, tot i que es considera que els mètodes per quantificar el VIP i la somatostatina no presenten les característiques adequades de mesura per a la seva implantació en aquest hospital.

Cromogranina A (CgA):

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi no competitiu en fase sòlida amb dos anticossos que s'uneixen a diferents epítops de la molècula. La mostra és sang recollida en tubs normals i el sèrum obtingut es quantifica el mateix dia o s'emmagatzema a -20°C .
- Els valors de referència són: $\leq 100 \mu\text{g/L}$.
- Existeixen valors falsament elevats en: càncer de pròstata, nefropaties, hepatopaties, gastritis atròfica i inflamació de la bufeta biliar. En el mesurament de la cromogranina A es poden quantificar fragments de ruptura d'aquesta molècula, com la pancreostatina.

El nostre laboratori ha estat seleccionat entre diversos de tot Espanya per participar en un estudi multicèntric de valors de referència i mètodes més apropiats.

PP (polipèptid pancreàtic):

- Mètode d'enzimoimmunoanàlisi competitiu en fase sòlida. La mostra de sang és recollida en tubs amb EDTA-K3 i aprotinina i el plasma obtingut ha de mantenir-se en fred i quantificar-se el mateix dia o conservar-se a -20°C o -70°C , per períodes prolongats de temps.
- Els valors de referència són: $0.57-1.03 \mu\text{g/L}$, establerts per nosaltres en una població sana.

Característiques generals de les extraccions

Com a norma general, totes les extraccions han de complir uns requisits habituals:

- Per obtenir resultats que siguin valorables, és aconsellable fer l'extracció després del repòs nocturn, en general de 7 h a 9 h, en dejú i en les màximes condicions de normalitat (temperatura, absència d'estrès, confort, etc.).
- A causa de l'elevat nombre de fàrmacs que interfereixen en la determinació de moltes hormones gastrointestinals, se aconsella no prendre'n cap durant els dies previs. Si és imprescindible continuar amb l'administració d'un fàrmac, cal consultar-ne la possible interferència amb totes les determinacions.

Hem de recordar que per a la determinació de l'àcid 5-hidroxiindolacètic (5-HIAA), marcador general de la producció de serotonina, és imprescindible fer una dieta els 5 dies previs a la recollida d'orina. Els aliments i les precaucions d'aquesta dieta es recullen en el full d'informació específic que es dona al pacient sobre la recollida d'aquest metabòlit. A més, s'ha de recordar la necessitat de recollida d'orina per a la determinació de 5-HIAA amb l'addició d'àcid acètic a la mostra.

De la mateixa manera, per a la determinació de catecolamines en orina els 5 dies previs cal fer una dieta específica, que s'indica en el full d'informació al pacient sobre la recollida d'aquestes substàncies. L'orina ha de recollir-se amb l'addició d'àcid clorhídric a la mostra.

En ambdós casos, el personal sanitari qualificat instruirà el pacient en el seu maneig i procediment.

Sol·licitud d'estudi hormonal i marcadors sèrics

1. Marcadors generals d'origen neuroendocrí:
 - 1A) CgA sèrica és el marcador tumoral més sensible i indicat en tots els tumors neuroendocrins, independentment del seu origen.
 - 1B) HCG/ β -HCG és un marcador poc freqüent, però està especialment indicat en els TNE-GEP no funcionants i en els carcinoïdes de pulmó i recte.
2. Amines biògenes amb potencial inducció de la síndrome carcinoide:
 - 2A) 5-HIAA en orina de 24 hores, indicat en els casos en què se sospita el diagnòstic d'un TCa clàssic de l'intestí mitjà. La determinació sol resultar positiva en els casos que s'acompanyen de síndrome carcinoide, però la seva sol·licitud està indicada també en els que no presenten aquesta simptomatologia específica.
3. Hormones secretades pels tumors endocrins pancreàtics:
 - 3A) Insulina, pèptid C, gastrina, glucagó, somatostatina, PP i ACTH, indicada en la bateria diagnòstica inicial, quan se sospita un tumor endocrí pancreàtic.
 - Afegir-hi calcèmia i PTH, si se sospita NEM 1, i
 - calcitonina i CEA, si se sospita NEM 2.
4. Metàstasis (M1) hepàtiques amb diagnòstic anatomopatològic o sospita clinicoradiològica d'origen neuroendocrí no filiat.

En els casos que debuten amb M1 hepàtiques d'origen no filiat, el més rendible durant l'estudi diagnòstic és incloure-hi totes les amines i les hormones esmentades als apartats 1-3, en la determinació sèrica inicial.

A més, si s'identifica una síndrome funcionant o un quadre clinicoradiològic sospitós amb una determinada localització o diagnòstic específic, cal fer l'estudi analític diagnòstic inicial de manera més dirigida.

Periodicitat de l'estudi hormonal i marcadors sèrics durant el seguiment

S'han de realitzar determinacions periòdiques, únicament dels marcadors sèrics i de les hormones els valors dels quals resultin elevats en l'estudi diagnòstic o basal.

- La periodicitat variarà en funció de la *situació clínica* i del *tipus de tumor*. No existeixen protocols ni guies detallades publicades, però el més habitual inclou un control semestral durant els primers 2 anys, després d'una cirurgia amb intenció radical, i posteriorment, anual.
- En els casos *metastàtics* o amb malaltia residual, la periodicitat de la sol·licitud (només dels marcadors inicialment elevats) serà d'1-3 mesos, en els casos en tractament actiu, segons la rapidesa evolutiva de la malaltia prèvia a l'inici del tractament, o cada 3-6 mesos, si la malaltia és poc evolutiva i no està rebent tractaments específics antitumorals.
- En els casos de *tumors endocrins pancreàtics*, s'ha de contemplar la sol·licitud d'una bateria bioquímica general anual, ja que hi ha casos que poden presentar elevació d'hormones no elevades prèviament, fet que forma part de la història natural d'aquests tumors en un nombre significatiu de casos.

Protocol diagnòstic

A. Tumors funcionants

Insulinoma

Diagnòstic

L'avaluació definitiva del malalt amb sospita d'un insulinoma, la farà el Servei d'Endocrinologia. Davant d'aquesta sospita, i excloses les causes d'hipoglucèmia postprandial, el malalt requereix l'hospitalització.

Cal diferenciar l'hiperinsulinisme endogen de l'induït per l'administració d'insulina i, sobretot, de l'induït per l'administració voluntària o no d'hipoglucemiants orals.

- Cal demostrar la hipoglucèmia i els nivells sèrics inadequadament elevats d'insulina.
- Juntament amb aquestes dades, cal determinar nivells sèrics de pèptid-C i nivells sèrics de les hormones de contraregulació (glucagó, GH, cortisol i catecolamines). Uns nivells alts de pèptid C exclouen l'administració exògena d'insulina, però no l'administració d'hipoglucemiants orals. És per això que és molt útil:
- Determinar en orina nivells d'hipoglucemiants orals (cal remetre la mostra a un altre centre (HCP), per tal d'excloure'n la hipoglucèmia induïda per antidiabètics orals, ja que tant els nivells sèrics d'insulina com els de pèptid C són alts.

També hi ajuda la determinació de nivells de proinsulina (no es fa de rutina a l'HUB) i de β -hidroxibutirat, marcador de l'acció anticetogènica de la insulina. En l'insulinoma, els valors són inferiors als individus sans.

Si durant l'hospitalització la hipoglucèmia és *espontània*, la determinació en sèrum de glucosa, insulina, pèptid C i hipoglucemiants orals en orina poden ser concloents en el diagnòstic. Si no, caldrà fer la *prova de dejú*, que està protocol·litzada en el Manual de proves funcionals d'endocrinologia.

Localització

Un cop s'ha arribat al diagnòstic bioquímic d'insulinoma, cal dur a terme tècniques de localització, abans de plantejar la cirurgia.

Les tècniques que cal fer depenen molt de l'experiència de cadascuna en cada centre.

Atès que són tumors de mida petita:

- La prova inicial aconsellable és la TC *helicoidal*, que ha augmentat de manera important el seu rendiment davant de la tècnica estàndard.
- *Ecoendoscòpia digestiva*: és de gran rendibilitat, permet explorar tota la glàndula pancreàtica i, a més, permet una PAAF guiada del tumor en temps real, amb valoració in situ per part del citopatòleg, i en cas de sospita d'un TNE, remetre material per a un estudi posterior d'immunohistoquímica. Aquesta tècnica és d'introducció recent en el nostre centre (vegeu pàg. 32). Per l'alta rendibilitat del diagnòstic per TC helicoidal, no es recomana la punció.
- *Cateterisme selectiu amb infusió de calci* (vegeu *test d'estimulació arterial amb calci*). S'efectua des del nostre centre i té una alta sensibilitat. Està indicat si les tècniques prèvies són negatives (vegeu pàg. 30).
- *Ecografia intraoperatoria*: és de rutina durant l'acte operatori, per localitzar la lesió i decidir la cirurgia que cal fer-hi.
- *Gammagrafia amb octreòtida* (octreoscan®): té un baix rendiment en els insulinomes i, per tant, no es recomana de forma habitual. Té especial interès en el cas dels insulinomes malignes.

L'algoritme del diagnòstic i maneig de l'insulinoma es mostra a la figura 1.

Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)

Diagnòstic

Cal demostrar:

1. Hipergastrinèmia
2. Presència d'hipersecreció àcida (en casos molt seleccionats)

1. Hipergastrinèmia

La gastrina sèrica es determina en situació basal. Atès l'ampli ús de fàrmacs que inhibeixen la secreció àcida, cal suspendre'ls per tal de valorar la gastrina en situació basal:

- els inhibidors H₂, cal suspendre'ls 3 dies abans.
- els inhibidors de la bomba de protons (IBP), cal suspendre'ls 2 setmanes abans.

Els valors de gastrina sèrica solen estar entre 5 i 10 vegades per sobre del límit superior de la normalitat, en el 90 % dels casos (VN: 4,7-44,9 pmol/L)(pmol/L x 2,114 = pg/mL).

Un valor superior a 241,1 pmol/L (500 pg/ml) pot ser molt suggestiu de gastrinoma, tot i que cal valorar:

- Si s'acompanya d'ulcus pèptics demostratius d'hipersecreció àcida, el diagnòstic de gastrinoma és altament suggestiu i es pot passar a les tècniques de localització del tumor i obviar les proves de secreció àcida.
- Si no hi ha clínica de lesions pèptiques típiques amb gastrina sèrica per sobre de 241.1 pmol/L (500 pg/mL), cal demostrar la hipersecreció àcida gàstrica.

Atès que són molt freqüents les causes d'hipergastrinèmia associades a una producció normal o disminuïda d'àcid gàstric, per exemple:

- gastritis crònica atròfica,
- antre retingut en pacients amb gastrectomia Billroth-II,
- malalts amb vagotomia i piloroplàstia,
- estenosi pilòrica,
- malalts amb budell curt,
- hiperplàsia de cèl·lules G de l'antre,
- malalts en tractament amb IBP,
- insuficiència renal crònica,
- hepatopatia crònica, etc.

és important excloure aquestes entitats i, davant el dubte, demostrar la presència d'hipersecreció àcida.

2. Hipersecreció àcida

La tècnica clàssica és el quimisme gàstric, amb la determinació de la producció basal d'àcid, *basal acid output* (BAO).

Valors diagnòstics:

- >15 mEq/h en malalts no intervinguts
- > 5 mEq/h en malalts gastrectomitzats

És d'ajuda, però no imprescindible, la determinació de la producció màxima àcida (*maximal acid output*, MAO). Un quocient BAO/MAO >0,6 és molt suggestiu de síndrome de Zollinger-Ellison.

Aquesta tècnica s'ha practicat durant molts anys al nostre centre, amb un bon rendiment. En el moment actual, si es considera imprescindible, cal que es dugui a terme en un altre centre.

Una prova alternativa al quimisme gàstric, concretament al BAO, i que es pot fer al nostre centre és la pràctica d'una pH-metria gàstrica durant 30 minuts. Si el pH és per sota de 2, és demostratiu d'hipersecreció àcida i altament suggestiu de gastrinoma. Amb pH > 2,5 en dejú és altament improbable el diagnòstic de gastrinoma, malgrat la hipergastrinèmia.

Aquesta prova es pot fer en tots aquells casos amb hipergastrinèmies i amb absència de lesions ulceroses (habitualment tenen xifres de gastrina sèrica per sota de 241.1 pmol/L (500 pg/ml), en els quals s'han descartat les entitats esmentades anteriorment, un cop practicades altres exploracions, com ara l'endoscòpia alta, les biòpsies de la mucosa gàstrica i/o antral, la gammagrafia amb pertecnetat de tecneci o d'altres. En aquestes circumstàncies, és important l'evidència de la hipersecreció àcida. Aquesta tècnica es pot fer a la Unitat d'Endoscòpies, amb l'equip que fa les manometries i pH-metries, i només cal estar en dejú 8 hores.

Les proves de provocació s'utilitzen en casos de dubte:

- test de secretina-gastrina, protocol·litzat en el Manual de proves funcionals d'endocrinologia.
- altres proves (infusió de calci, àpat estàndard, etc.) no aporten més informació i no es recomanen.

A més, cal determinar la cromogranina A en sèrum, marcador general dels TNE.

Localització

Les tècniques de localització principals són:

- *Endoscòpia digestiva alta*, que ja s'haurà practicat si el malalt té síndrome ulcerosa i que serveix per detectar lesions nodulars al duodè.
- *TC helicoidal*, i l'enteroTC, pot ser útil per descartar lesions a nivell distal al duodè.
- *Ecoendoscòpia digestiva*: és de gran rendibilitat i permet la localització del tumor primari i l'estadificació i la PAAF de la lesió.
Permet explorar amb detall la paret duodenal, localització molt freqüent d'aquest tipus de tumors, i, a més, descartar la presència d'adenopaties regionals. El seu patró sol ser homogeni, isoecoic i de marges regulars i ben definits. Aquesta tècnica és de recent introducció en el nostre centre (vegeu pàg. 32).
- *Gammagrafia amb octreòtida* (octreoscan®), generalment bastant sensible.
- *Ecografia intraoperatòria*: és una tècnica d'alta sensibilitat, especialment per a la detecció de tumors petits múltiples, per exemple, en el cas de la NEM1.

L'algoritme del diagnòstic i el tractament del gastrinoma es mostra a la figura 2.

Altres TNE-GEP funcionants: glucagonoma, VIPoma, somatostinoma

Glucagonoma

Diagnòstic

El diagnòstic s'estableix a partir de:

- sospita clínica
- tumoració pancreàtica
- nivells de glucagó sèric generalment >500 pg/mL (>Nx5) (N<100 pg/mL)). Tot i així, valors inferiors i fins i tot normals no n'exclouen el diagnòstic. Pot existir la cosecreció d'altres hormones gastrointestinals.

Localització

Atesa la seva mida, la TC helicoidal localitza els tumors en més del 80 % dels casos.

L'ecoendoscòpia o ultrasonografia endoscòpica (USE) permet diagnosticar tumors de mida inferior i la pràctica d'una punció guiada.

La presència de metàstasis hepàtiques permet la punció i el diagnòstic de les lesions hepàtiques.

Altres tècniques complementàries a les anteriors:

- gammagrafia amb octreòtida (Octreoscan®), generalment bastant sensible.

VIPoma

Diagnòstic

El diagnòstic es basa en:

- quadre clínic característic
- tumoració pancreàtica
- nivells sèrics molt elevats de VIP (>200 pg/mL)

Cal dir que aquest pèptid presenta falsos positius en situacions de dejú perllongat o insuficiència renal, etc.

Quan el quadre clínic sigui sospitos, caldrà determinar aquest pèptid en un altre centre.

B. Tumors carcinoides (TCa)

Diagnòstic

Cal demostrar l'augment de la secreció del metabòlit principal de la serotonina (5-HT), amb la determinació de *5-hidroxiindolacètic (5-HIAA)* en orina de 24 h.

- Aquesta prova té una sensibilitat d'aproximadament el 75 % i una especificitat de gairebé el 100 %.
- Cal fer-la després de 5 dies amb una dieta especial, sense determinats aliments i fàrmacs.
- Aquesta mesura pot no ser útil en el carcinoides bronquial o gàstric, atès que hi manca la des-carboxilasa, que transforma el 5-OH-triptòfan en serotonina, la qual cosa determina un augment de 5-OH-triptòfan, però no de 5-HT.

La determinació de *CgA* en sèrum té una alta sensibilitat i és una mesura molt útil com a marcador general de TNE, però la seva especificitat en el TCa és baixa. La determinació de *CgA* té valor pronòstic i és útil en el seguiment d'aquest tumor.

Localització

Els TCa són tumors de mida petita.

- Una prova inicial aconsellable és la *TC helicoidal/enteroTC*, que permet visualitzar lesions més petites d'1 cm.
- *Gammagrafia amb octreòtida (octreoscan®)*: en els TCa té un rendiment més alt que en altres TNE-GEP, com ara insulinomes, etc.
- Altres tècniques d'imatge, com el *trànsit intestinal*, són de baix rendiment.

En aquests casos, davant la sospita de TCa, per fer un estudi acurat del budell, la primera tècnica d'elecció és l'*enteroTC*.

- També cal fer en tots els malalts una *endoscòpia alta* amb enteroscopi, que ens permetrà explorar esòfag, estómac i duodè i arribar fins a 70-80 cm de jejú, i una *colonoscòpia amb ileoscòpia*, que ens permetrà explorar el còlon i fins a 30-50 cm d'ili terminal.
- *Ecoendoscòpia* per optimitzar l'estudi de les lesions, identificar lesions no observades per altres proves i realitzar puncions per a l'estudi histològic.
- La tècnica de la càpsula endoscòpica està recentment disponible en el nostre centre i està indicada quan se sospita d'un tumor primari intestinal no visible per la tècnica d'imatge TC-enterografia.
- El TEP amb 5-OH-triptòfan és una tècnica que es practica quan els altres mètodes han estat negatius. Tot i així, l'experiència en aquesta tècnica és limitada i cal prendre's els resultats amb cautela. Només es troba disponible a la Universitat d'Uppsala (Suècia). Es pot sol·licitar mitjançant permís E-112, en casos molt concrets, sota cobertura ICS.

L'algorisme del diagnòstic i el tractament dels TCa es mostra a la figura 3.

C. TNE-GEP no funcionants

Davant la sospita d'un TNE-GEP no funcionant, s'ha de completar l'estudi d'imatge habitualment amb una TC i una gammagrafia amb octreòtida, tot i que l'RMN i l'ecografia poden tenir el seu paper. S'ha de considerar també la realització d'un estudi hormonal inicial amb CgA sèrica i 5-HIAA en orina de 24 hores. A més, es poden fer proves més específiques de localització, com ara l'endoscòpia o l'ecoendoscòpia, segons la localització sospitada.

S'ha de fer una biòpsia tumoral, excepte en alguns casos de TNE pancreàtics localitzats, diagnosticats per tècniques d'imatge, en els quals es pot considerar la resecció quirúrgica sense diagnòstic histològic previ.

L'estudi anatomopatològic ha de proporcionar informació sobre la morfologia i el grau, i també altres factors, com ara la immunohistoquímica de marcadors neuroendocrins generals i específics i els factors pronòstics, com ara la invasivitat, la necrosi, l'índex mitòtic i l'índex proliferatiu Ki67 (vegeu pàg. 7).

En casos de malaltia avançada, s'ha d'intentar obtenir una biòpsia al més àmplia possible, i no més en casos excepcionals es contemplarà l'obtenció de material per al diagnòstic mitjançant una PAAF.

En els casos que debuten amb metàstasis hepàtiques d'origen no filiat, el més rendible és fer l'estudi histològic i un estudi sèric hormonal complet.

L'algoritme diagnòstic per a TNE pancreàtics no funcionants (ENETS 2006) es mostra a la figura 4.

Diagnòstic per la imatge

A. TNE pancreàtics

1. Mètodes d'imatge

Les diferents tècniques d'imatge que s'utilitzen en el diagnòstic de la localització dels TNE-GEP d'origen pancreàtic són múltiples i inclouen l'ecografia, la TC, l'RM i l'angiografia.

TC

En la nostra pràctica clínica habitual, la TC és la tècnica d'elecció utilitzada en el diagnòstic i l'estudi preoperatori. La introducció recent del CT multidetector (TCMD) (TC helicoidal) permet fer una adquisició volumètrica de la totalitat del parènquima hepàtic i pancreàtic i combinar temps d'adquisició més curts, talls més fins i estudis multifàsics que milloren la detecció i la caracterització de lesions hepàtiques focals.

La sensibilitat en la detecció de TNE pancreàtics mitjançant el CT convencional era inferior al 50 %, en la majoria de les sèries. Després de la introducció del CT helicoidal i TCMD, la sensibilitat ha augmentat per a diversos autors fins al 82 %.

RM

En la majoria dels estudis comparatius de la literatura radiològica, l'RM no ha demostrat que sigui superior de forma estadísticament significativa en la detecció de metàstasis hepàtiques, en comparació amb el TCMD.

En general, l'RM és la tècnica d'elecció en l'estudi del parènquima hepàtic en:

- pacients amb contraindicacions al contrast iodat,
- l'estudi de lesions en el context d'esteatosi hepàtica, i
- la detecció i la caracterització de lesions hepàtiques infracentimètriques, especialment per distingir petites metàstasis d'hemangiomes o lesions quístiques.

Taula 9. Tècniques d'imatge en els TNE-GEP

• **CT:**

- Tècnica d'elecció
- Diagnòstic
- Estudi d'extensió locoregional i a distància

• **RM:**

- Al·lèrgia a contrast iodat
- Esteatosi hepàtica
- Lesions hepàtiques de petita mida indeterminades per TC

• **Ecografia (US):**

- Punció biòpsia metàstasis
 - Radiofreqüència (RF) de metàstasis hepàtiques guiades per ecografia
-

2. Preparació

Dejú de 6 hores.

3. Tècnica

La tècnica d'imatge ha de ser rigorosa i adaptada a la recerca del TNE-GEP.

Els TNE pancreàtics funcionants i no-funcionants són hipervasculars i mostren una hipercaptació durant la fase arterial i portal dels estudis amb contrast. Per tant, el protocol utilitzat ha de modificar-se per a la recerca de lesions hipervasculars i l'exploració, alhora, de la totalitat del parènquima hepàtic.

El protocol estàndard de CT en un estudi pancreàtic inclou 4 fases:

Les adquisicions després de l'administració de contrast s'obtenen amb una colimació fina, d'1,2 mm, que inclou tot el fetge (per a la detecció de metàstasis hepàtiques) i el pàncrees.

La dosi de contrast administrada és de 2 ml/kg, amb un cabal d'injecció de 5-7ml/seg.

- La primera adquisició es fa 25 segons després de l'inici de la injecció de contrast (fase arterial),
- seguida d'una fase als 35 segons (fase arterial tardana o pancreàtica),
- una altra tercera fase als 70 segons (fase portal),
- i, per últim, una fase tardana als 120 segons de l'inici de l'administració del contrast.

Típicament en la fase arterial, els tumors neuroendocrins pancreàtics s'identifiquen com a lesions ben delimitades, amb una marcada captació homogènia, que posa de manifest la seva naturalesa hipervasculars. Les lesions de mida més gran poden presentar una captació heterogènia, amb àrees d'hipocaptació central, que tradueixen canvis de necrosi i zones quístiques.

- La fase arterial precoç ens permet la detecció i la caracterització de lesions hepàtiques de mida petita, que poden passar desapercibudes en la resta de les fases. A més, permet fer una valoració de l'afectació arterial, celíaca, mesentèrica, esplènica o hepàtica, poc freqüent i sovint tardana, i també valorar les variants anatòmiques i les lesions dels troncs vasculars.
- La fase portal ens permet determinar l'afectació vascular venosa, la compressió o la infiltració, que normalment estan relacionades amb la mida de la lesió tumoral.
- La fase tardana permet caracteritzar lesions hepàtiques incidentals, com ara hemangiomes o quists.

- Adquisició helicoidal d'1,2 mm en fase arterial (25 s), arterial tardana (35 s), portal (70 s) i equilibri (120 s)
- Contrast: 2 ml/kg (150 ml-170 ml), amb un cabal d'injecció de 5-7 ml/s
- Hèlix fins a crestes

El protocol estàndard d'RM

- Seqüències T1 IP-OP
 - ✓ Esteatosi hepàtica
- Seqüències T2
 - ✓ Quists, hemangiomes
- Estudi dinàmic multifàsic amb gadolini T1 GE 3-D

Informe protocol·litzat dels TNE pancreàtics

- Localització anatòmica i mida del tumor primari.
- Afectació vascular:
 - ✓ Arterial
 - ✓ Venosa
- Adenopaties locoregionals:
 - ✓ Mida de les adenopaties
 - ✓ Localització: mesentèriques o retroperitoneals
- Lesions hepàtiques:
 - ✓ Caracterització: benignes o malignes

Localització: afectació unilobular o bilobular

B. TNE gastrointestinals

1. Mètodes d'imatge

- Entero-TC: tècnica d'elecció

La introducció del *TC multidetector* ha millorat la sensibilitat del diagnòstic, amb la combinació de temps d'adquisició més curts, talls més fins i estudis multifàsics que milloren la detecció i la caracterització del tumor primari.

En els pacients amb sospita de tumors neuroendocrins gastrointestinals, ja sigui per la clínica, per la troballa incidental d'adenopaties mesentèriques sospitoses o per l'existència de metàstasis hepàtiques hipervasculares, el mètode d'imatge d'elecció és l'entero-TC.

L'entero-TC inclou la distensió de l'intestí, que és crucial per a la detecció i el diagnòstic de les lesions de mida petita, confinades a la submucosa, en els estadis precoços. En aquests pacients, la TC, a més de detectar el tumor primari, permet determinar l'extensió local i regional (a mesura que el tumor creix, pot infiltrar el greix del mesenteri i produir una reacció desmoplàstica i la disseminació tumoral ganglionar) i a distància (metàstasis hepàtiques).

2. Indicacions

- Sospita clínica de TNE gastrointestinals
- Troballa incidental d'adenopaties mesentèriques hipervasculares
- Cerca del tumor primari en metàstasis hepàtiques hipervasculares

3. Preparació

- Dejú de 6 hores
- Opacificació digestiva 30 min. previ a la TC (per part del Servei de Radiologia):
 - ✓ Manitol® 5 % + 1.000-1.500 ml aigua
 - ✓ temps 0: 2 vasos
 - ✓ temps 1 10' després: 2 vasos
 - ✓ temps 2 10' després: 2 vasos
 - ✓ 1 mg glucagó ev previ a l'estudi dinàmic

L'entero-TC inclou la distensió de l'intestí prim, utilitzant com a medi de contrast oral l'aigua i el Manitol®. Després d'aconseguir una distensió adequada de l'intestí prim, el protocol del CT és un estudi trifàsic (fase arterial, portal i tardana), que es duu a terme de forma similar a la TC estàndard, després de l'administració de 150 ml de contrast ev (2 ml/kg) a un cabdal de 5 ml/s. Previ a l'adquisició, s'administra 1 mg de glucagó ev.

4. Tècnica

- Adquisició a nivell de crestes (determinar la distensió abdominal)
- Decúbit pron
- Adquisició helicoidal d'1,2 mm en fase arterial (35 s), portal (70 s) i tardana (120 s)
- Hèlix fins a símfisi
- Contrast: 150 ml a 5 ml/s

5. Contraindicacions

- L'única contraindicació absoluta és l'existència d'un antecedent comprovat de reacció al·lèrgica greu a un producte del contrast iodat. La colectomia subtotal/total contraindica de forma absoluta la realització de l'entero-TC.
- Contraindicacions relatives: s'haurà de valorar en cada cas i fer un balanç entre el risc del pacient i la necessitat de realitzar l'exploració. Les contraindicacions relatives són les mateixes que en qualsevol prova radiològica en la qual s'utilitzi contrast iodat. S'haurà de tenir en compte la funció renal, especialment en la nefropatia diabètica, l'estat d'hidratació del pacient i l'antecedent d'insuficiència cardíaca congestiva.

Test d'estimulació arterial amb calci

Quan els insulinomes no poden ser detectats amb les proves d'imatge habituals existeix la possibilitat de fer un test d'estimulació arterial amb Ca^{2+} , amb presa de mostres venoses. Requereix que el pacient es mantingui en dejú un mínim de 2 hores. S'obtenen un accés arterial femoral i un de venós central, també femoral, però contralateral i s'administren boles de 0,025 mEq de gluconat càlcic/kg de pes, diluïts en 5 ml de sèrum, selectivament en cada una de les artèries que vascularitzen el pàncrees (hepàtica pròpia, gastroduodenal, esplènica distal i proximal i mesentèrica superior). De forma basal, i als 30, 60 i 120 segons, es prenen mostres de sang venosa en una vena suprahepàtica. Després de la injecció a l'artèria que irriga el tumor, s'observarà un augment de la concentració hormonal en les mostres corresponents. L'estudi es considera positiu si es troba un gradient significatiu en la insulinèmia ($\times 2$) en una de les localitzacions. Una resposta positiva en diverses localitzacions obliga a considerar la hiperplàsia de cèl·lules dels illots.

Una alternativa és la presa de les mostres venoses en circulació portal, però l'accés portal directe suposa un risc més alt de complicacions.

Altres tècniques en el diagnòstic dels TNE-GEP

Endoscòpia digestiva alta, colonoscòpia i enteroscòpia

L'*endoscòpia alta* de rutina permet explorar des d'esòfag proximal fins a tercera o quarta porció duodenal; si cal, es pot explorar més enllà de l'angle de Treitz, fins a 70-80 cm de jejú, amb un colonoscopi pediàtric, que és el material que tenim al nostre centre.

La *colonoscòpia* permet explorar tot el còlon i habitualment 30-50 cm d'ili terminal.

- En tots els casos, el malalt ha d'estar en dejú i tenir un preoperatori complet, per fer l'exploració amb sedació.
- Cal suspendre prèviament medicacions anticoagulants orals o antiagregants plaquetaris tipus clopidogrel o ticlopidina i, en el cas de la colonoscòpia, fer la preparació adequada del còlon segons el protocol habitual.

Per explorar la resta de jejú i ili, al nostre abast només tenim la pràctica d'un entero-TC (vegeu pàg. 29).

També es pot considerar l'estudi amb càpsula endoscòpica, però no es pot realitzar al nostre centre, ja que no hi ha aquest aparell i caldria enviar el malalt a un altre centre per a la pràctica de l'exploració.

Indicació de l'endoscòpia alta

Es practicarà en tots aquells casos de sospita de TNE de localització freqüent a l'estómac o el duodè (gastrinoma, somatostatina, VIPoma, carcinoide) i sempre prèviament a la pràctica d'una ecoendoscòpia.

En aquests casos, s'intentarà arribar a la 3a o 4a porció de duodè i preferiblement es farà l'exploració amb colonoscopi pediàtric, per arribar també al jejú proximal.

Òbviament, s'haurà practicat en tots els malalts amb patologia ulcerosa i en aquells en què se sospita la presència d'un gastrinoma, per a la possible detecció de lesions nodulars al duodè.

Indicacions de la colonoscòpia i la ileoscòpia

Es practicarà en tots aquells casos en els quals s'ha detectat un TCa al tub proximal, per descartar la presència d'altres lesions al còlon o ili distal. En el cas de trobar-hi lesions polipoides, s'intentarà la resecció endoscòpica per a l'estudi histològic.

En aquests casos, també es farà un entero-TC per descartar lesions als trams de jejú i ili que no han estat accessibles en l'exploració endoscòpica.

Ecoendoscòpia i estudi dels TNE

Introducció

L'ecoendoscòpia o ultrasonografia endoscòpica (USE) és una tècnica que combina la visió endoscòpica i l'ecogràfica i que permet aconseguir unes imatges mitjançant la introducció d'un ecoendoscopi a l'interior del tub digestiu.

Les **indicacions** es divideixen en dos tipus:

USE diagnòstica: normalment s'empra l'ecoendoscopi *radial*, que obté unes imatges perpendiculars a la canya del tub. La seva indicació principal inclou l'estudi d'extensió de tumors de l'aparell digestiu i respiratori (grau T tumoral i N de ganglis regionals).

USE diagnòstica-intervencionista: s'utilitzarà l'ecoendoscopi *sectorial o lineal*, amb el qual s'obtenen unes imatges paral·leles a la canya del tub i que permet la pràctica de puncions aspiratives amb agulla fina (PAAF).

La visualització de tota la glàndula pancreàtica des de la cavitat gàstrica i el marc duodenal, i de les capes que formen la paret del tub digestiu, juntament amb una taxa de complicacions baixa (>1,5 %), fan que aquesta exploració s'inclouï dins l'estudi rutinari dels tumors neuroendocrins.

USE diagnòstica

La sensibilitat i la fiabilitat de la USE en la detecció dels TNE ha demostrat que és elevada en diversos estudis. En un estudi prospectiu de 82 pacients, s'hi detectaren tumors en 54 pacients, amb un diàmetre mitjà d'1,5 cm (29 insulinomes, 18 gastrinomes, 1 glucagonoma, 1 TCa i 1 somatostatina). La confirmació quirúrgica demostrà que la USE va localitzar correctament els TNE en 50 pacients (93 %). La seva especificitat fou del 95 % (20 USE negatives de 21 pacients).

1. Indicacions

- Prova complementària de les proves radiològiques davant l'estudi prequirúrgic de localització de lesions pancreàtiques de mida petita (<1,5 – 2 cm), sospitoses de TNE.
- Sospita clínica i/o bioquímica de TNE amb proves radiològiques negatives (ex.: casos de NEM 1).
- Estudi d'extensió de TNE localitzats al tub digestiu (ex.: gastrinomes, TCa), per definir el seu grau tumoral i el nombre de lesions. En el cas de no afectació de la capa muscular pròpia, es pot plantejar la possibilitat d'extirpació endoscòpica.

2. Circuit i preparació

- Circuit ambulatori.
- Dejú mínim de 6 hores.
- Caldrà un preoperatori complet, segons el protocol del Servei d'Anestesiologia i Reanimació.
- Cursar petició de proves complementàries i especificar-hi ecoendoscòpia i/o USE diagnòstica.

3. Procediment

- Totes les USE diagnòstiques es fan amb sedació.
- En cas de TNE del tub digestiu, primer es farà una exploració amb gastroscopi convencional (visió frontal) i després amb l'ecoendoscopi radial.
- La durada de la prova és de 40–60 minuts.

USE diagnòstica-intervencionista (PAAF)

La sensibilitat, especificitat i fiabilitat de la USE-PAAF, en el cas dels TNE, ha demostrat que és alta (82 %, 85 % i 83 %, respectivament) i segura (< 1 % complicacions), tal com es descriu en una sèrie de 30 pacients (33 tumors sospitosos de TNE) i comprovació quirúrgica posterior: 16 TNE funcionants, 7 TNE no funcionants, 5 adenopaties peripancreàtiques, 1 nòdul inflamatori intrapancreàtic i 1 melsa accessòria peripancreàtica; amb 1 fals positiu i 4 falsos negatius.

Respecte al seu diagnòstic citopatològic, s'han descrit unes característiques citomorfològiques, que, juntament amb les tincions específiques d'immunohistoquímica, permetran als citopatòlegs aconseguir un diagnòstic correcte dels TNE en la majoria dels casos.

1. Indicacions

- Necessitat d'obtenir mostra citològica de la lesió, per confirmar les troballes per imatge. Concretament, nòduls pancreàtics no filiatos, segons criteris clínics o bioquímics. Aquesta decisió normalment serà presa en sessió clinicoradiològica del Comitè TNE de l'Hospital.
- Davant dubtes d'un diagnòstic fet per proves d'imatge. Exemple: TNE quístics, diagnòstic diferencial amb altres tumors pancreàtics.
- Qualsevol situació on el resultat de la punció impliqui un canvi en el maneig medicoquirúrgic del pacient.

2. Circuit i preparació

- Ingress de 24 hores per a observació clínica (planta 6-3).
- Dejuni mínim de 6 hores.
- Caldrà un preoperatori complet, segons el protocol del Servei d'Anestesiologia i Reanimació.
- Aturar anticoagulants orals i antiagregants plaquetaris tipus *clopidogrel/ticlopidina*.
- Cursar petició de proves complementàries i especificar-hi ecoendoscòpia i/o USE diagnòstica.

3. Procediment

- Totes les USE-PAAF es fan amb sedació.
- En primer lloc, es practicarà un estudi diagnòstic i de localització amb l'ecoendoscopi radial. Si no existeixen contraindicacions, s'hi introduirà l'ecoendoscopi sectorial per practicar la punció.
- En cas de TNE amb contingut quíctic, s'aspirarà tot el seu contingut fins que es col·lapsi totalment la cavitat i s'administrarà profilaxi antibiòtica durant la punció i després de la punció, amb ciprofloxacina 200 mg /12 ev, per tal disminuir el risc d'infecció. A l'alta a domicili, es mantindrà la pauta de ciprofloxacina 500 mg/12 h durant 5 dies.
- La punció es practicarà amb agulles EchoTip Ultra (Echo 3-22, Wilson- Cook Medical), de 22 o 25 gauges.
- Una vegada localitzada la lesió, s'exclourà l'existència de vasos en el trajecte de l'agulla mitjançant el Doppler-color.
- Depenent de la localització de la lesió, la punció serà transgàstrica (cua, cos, istme) o transduodenal (cap, procés uncinat).
- La presència del citopatòleg permetrà fer una valoració *in situ* i confirmar si tenim mostra suficient per a estudi. Si cal, es farà una punció específica per obtenir material per fer un bloc cel·lular, necessari per a la immunohistoquímica.
- El límit del nombre de puncions realitzades dependrà de la valoració *in situ* del citopatòleg. La mitjana descrita a la literatura és d'1-5 puncions.
- La durada de la prova és de 60-90 minuts.

Tècniques radioisotòpiques en el diagnòstic, seguiment i tractament dels TNE

Indicacions de la gammagrafia amb In-¹¹¹-Pentreòtida (Octreoscan®)

La indicació principal de la gammagrafia amb In-¹¹¹-Pentreòtida és el diagnòstic per la imatge dels TNE-GEP i dels tumors del sistema simpàtic adrenal, que habitualment presenten una alta densitat de receptors de somatostatina.

Aquesta exploració també es pot emprar en el diagnòstic de tumors (d'altres orígens o estirps) que presenten receptors de somatostatina, però en aquests casos el seu ús no ha de considerar-se rutinari, tot i que pot ser útil en el cas de la planificació del tractament amb radionúclids lligats a anàlegs de la somatostatina, i també si es considera l'ús terapèutic d'inhibidors de la somatostatina.

La gammagrafia amb In-¹¹¹-Pentreòtida s'utilitzarà en els pacients diagnosticats de TNE-GEP per:

1. Localitzar el tumor primari i detectar possibles metàstasis (estadiatge i reestadiatge).
2. Detectar recidives o progressió de la malaltia (seguiment de pacients amb malaltia coneguda).
3. Dur a terme el monitoratge de l'eficàcia de la cirurgia, de la radioteràpia i/o de la quimioteràpia.
4. Predir la resposta a la teràpia (ha de considerar-se en aquest cas com a predictor pronòstic).
5. Seleccionar els pacients candidats a teràpia amb pacients anàlegs de la somatostatina.

Altres consideracions

Com que la densitat de receptors de somatostatina en els diferents tipus tumorals (gastroenteropancreàtics) és diferent, la sensibilitat de l'exploració varia segons el tipus tumoral:

TCa: 80 %, gastrinoma: 95 %, insulinoma: 31 %, glucagonoma: 71 %, VIPoma: 86 %, feocromocitoma: 100 %.

La sensibilitat de l'exploració pot disminuir en pacients que reben tractament amb anàlegs de la somatostatina.

L'exploració NO està indicada com a primera elecció en tumors "no endocrins", el seu ús únicament es reserva per establir si el tumor presenta receptors de somatostatina

Precaucions

Embaràs:

En principi és una contraindicació (com tota exploració que utilitzi radiació ionitzant). Tot i això, en alguns casos es pot utilitzar, sempre valorant la relació cost-benefici.

Lactància:

S'ha de suspendre després de l'administració del radiofàrmac i no pot tornar-se a reiniciar fins que la quantitat de radioactivitat present en la llet materna no ocasioni una dosi de radiació al nen superior a 1 mSv.

Pacients menors de 18 anys:

En aquest cas, ha de sospesar-se la necessitat de la realització de l'exploració, sempre tenint en compte el risc-benefici.

Insuficiència renal:

En els pacients amb insuficiència renal no es recomana l'administració de l'¹¹¹In-Pentreòtida, ja que l'eliminació més baixa de radiofàrmac condiciona un augment considerable de la dosi d'irradiació en el cos sencer (augment de la "vida mitjana biològica" del radiofàrmac). Tot i això, es poden obtenir gammagrafies interpretables després de la realització d'hemodiàlisi posterior a l'administració del radiofàrmac. (Abans de la diàlisi les imatges són difícilment interpretables a causa de la gran activitat en circulació.)

Tractament farmacològic amb anàlegs de la somatostatina:

Es recomana (si és possible) la retirada del tractament amb anàlegs de la somatostatina, per evitar una possible saturació dels receptors que impedeixi la fixació de l'anàleg marcat.

En alguns casos, no és possible retirar els anàlegs de la somatostatina, especialment en els pacients amb insulinoma (hipoglucèmia) i en els pacients amb síndrome carcinoide.

Protocol de l'exploració:

1. Retirada dels anàlegs de la somatostatina (quan és possible):
 - depèn del tipus de molècula:
 - 1 dia per als de vida mitjana curta, fins a 3 setmanes per als de vida mitjana més llarga.
2. Com que existeix una eliminació fisiològica per via biliar i intestinal, es recomana l'administració d'un laxant suau via oral el dia anterior a l'exploració, i s'ha de continuar durant els dies que s'obtenen imatges. En els pacients amb insulinoma, aquesta actuació ha de considerar-se amb precaució i s'ha de contactar amb l'endocrinòleg responsable del pacient, abans de l'administració del laxant.
3. El pacient ha d'estar ben hidratat, per facilitar l'eliminació i disminuir la dosi de radiació rebuda.
4. Dosi administrada:
 - 4.1 Radioactiva de 120 a 220 Mbq (3,2 a 5,9 mCi)
 - 4.2 Farmacològica: equival aproximadament a uns 10 micrograms de somatostatina.
5. Imatges:
 - Al cap de 4 hores, p.i. Rastreig de cos sencer i SPECT (si és possible amb coregistre de TC).
 - Al cap de 24 hores, p.i. Rastreig de cos sencer i d'altres projeccions segons necessitat.

Dosi d'irradiació

Dosi segons l'activitat administrada (mGy/MBq)

Òrgans crítics:

Melsa: 0,57

Ronyons: 0,41

Bufeta: 0,20

Dosi cos sencer (dosi efectiva): 0,054 mSv/MBq

Tomografia per emissió de positrons (TEP)

La sensibilitat de la TEP en tumors diferenciats és més baixa que la de la gammagrafia amb In-111-Pentreòtida, tant per a la detecció del tumor primari com per a la de les metàstasis, per la qual cosa, en principi, no és una tècnica que es pugui considerar d'ús rutinari. Pot considerar-se la seva indicació en els casos en què la gammagrafia amb In-111-Pentreòtida és negativa.

Maneig terapèutic

Cirurgia del tumor primari

A. TNE-GEP

Els TNE-GEP i periampul·lars requereixen una consideració especial. La cirurgia s'hauria de dur a terme en una unitat de cirurgia hepatobiliopancreàtica especialitzada, ja que la valoració preoperatòria, quant a diagnòstic i planificació operatòria, és complexa i s'ha de dur a terme en centres amb experiència.

L'objectiu de la cirurgia en els TNE-GEP és la curació, que s'obtindrà resecció de la lesió primària i les adenopaties afectades. Un cop que el diagnòstic ha estat ben establert, des del punt de vista bioquímic, s'haurà de localitzar la lesió que causa el quadre.

TNE-GEP funcionants

En general, els TNE-GEP funcionants pancreàtics o duodenals poden ser enucleats o bé resecció sense necessitat de realitzar una pancreatectomia. Aquells tumors localitzats al coll pancreàtic poden ser resecció o enucleats segons el diàmetre i la relació amb el Wirsung. Per norma general, els malalts amb TNE-GEP esporàdics solen curar-se en un 100 % dels casos en l'insulinoma i en un 40 % dels casos en el gastrinoma.

Insulinoma

L'insulinoma esporàdic acostuma a ser de mida petita i comportament benigne. Habitualment és únic, encara que hi ha casos descrits de lesions múltiples. La majoria de casos es localitzen a la glàndula pancreàtica, per la qual cosa l'exploració manual de tot el pàncrees i l'ecografia intraoperatòria en lesions de difícil localització són bàsiques per a l'abordatge correcte d'aquests malalts. La cirurgia haurà de localitzar de forma precisa la lesió i resecció-la totalment (enucleació), tractant de ser el més econòmic possible amb la resta del teixit pancreàtic i la melsa.

L'anàlisi anatomopatològica és necessària per demostrar-ne l'excisió completa i el seu grau de malignitat.

Quant a la tècnica quirúrgica, s'individualitzarà segons el cas. Així, s'indicarà l'enucleació de la lesió si és una lesió petita, sense contacte amb el Wirsung, o pancreatectomia distal, amb preservació esplènica, en cas de lesions del coll o cua del pàncrees; en cas de lesions de coll pancreàtic, es podria valorar la realització de pancreatectomia medial. Per últim, en cas de sospita de malignitat, malaltia regional (adenopàtica) o compromís vascular o ductal, es realitzarà una DPC si la lesió és cefàlica o pancreatectomia distal, amb esplenectomia, si és una lesió corporocaudal.

El tractament farmacològic queda reservat per a insulinomes malignes no reseccióables o contraindicacions absolutes de la cirurgia. Els fàrmacs emprats són: diazòxid, anàlegs de la somatostatina, pautes de quimioteràpia amb estreptozocina, interferó alfa o 5-FU.

En insulinomes malignes amb metàstasis hepàtiques funcionants, i després de la cirurgia del tumor primari completa, es valorarà la possibilitat de resecció hepàtica (en cas de malaltia hepàtica localitzada) o bé de trasplantament hepàtic.

Gastrinoma

En malalts amb gastrinoma i síndrome de Zollinger-Ellison no afectats de NEM 1, l'exploració quirúrgica hauria de proposar-se com a possibilitat quirúrgica.

La cirurgia es podria considerar per prevenir l'aparició de metàstasis. El 60-80 % dels tumors es localitzen al duodè i les lesions duodenals són petites (< 1cm de diàmetre) i de difícil detecció mitjançant tècniques d'imatge. Per això, alguns autors preconitzen la duodenotomia o la duodenoscòpia intraoperatòria amb transil·luminació. La cirurgia habitual serà l'enucleació o bé la resecció local. En el gastrinoma, la cirurgia sol ser curativa i ofereix una supervivència del 50 % als 5 anys.

En cas de presentar-se com una lesió de mida gran (> 4 cm), en el moment del diagnòstic o sospita d'extensió regional s'indicaria cirurgia de resecció àmplia (DPC o pancreatectomia distal).

L'aparició dels antagonistes H_2 , i posteriorment els inhibidors de la bomba de protons, ha modificat l'estratègia habitual en el maneig terapèutic d'aquests tumors. Atès que bona part de gastrinomes són múltiples i no sempre localitzats, el tractament mèdic ha alterat la indicació de gran part dels casos. Això és especialment aplicable als gastrinomes en el context del NEM 1.

TNE-GEP en malalts amb NEM 1

Existeix controvèrsia sobre la conveniència de tractament en els malalts afectes de NEM 1. La presència i l'absència de NEM 1 ha de detectar-se de forma prèvia a la cirurgia, atès que l'extensió i el nombre de tumors és sensiblement diferent a la resta de malalts. Una altra dada important que cal tenir present és la presentació clínica de la lesió. Normalment, el malalt es diagnostica per la síndrome clínica d'una massa pancreàtica.

En el context NEM 1, els tumors són múltiples i es localitzen al duodè i al pàncrees. Els malalts amb NEM 1 i síndrome clínica es caracteritzen perquè tenen un gran nombre de tumors. La majoria es localitzen al duodè. Segons alguns autors, la curació d'aquests malalts és baixa sense DPC (0-10 %), atesa la dificultat en la localització de totes les lesions. No obstant això, en l'insulinoma en el context NEM 1 la localització és més senzilla i la TC demostrarà una lesió de més entitat. Tanmateix, la hipoglucèmia es resoldrà mitjançant l'excisió de la lesió en la majoria de malalts amb NEM1 i insulinoma. Altres autors propugnen l'enucleació a demanda de les lesions cefàliques, juntament amb la pancreatectomia distal, com a tècnica per solucionar l'insulinoma en el malalt amb NEM 1. El maneig dels malalts afectes de NEM1 és complex i s'hauria d'avaluar en centres de referència i de forma multidisciplinària.

B. Tumors carcinoides (TCa)

Els TNE gastrointestinals s'anomenen carcinoides. Si la lesió primària és inferior a 2 cm de diàmetre, la incidència de metàstasis és baixa. No obstant això, la presència de metàstasis hepàtiques o limfàtiques en el moment del diagnòstic dels TCa és del 40-70 %.

Prevenió de les crisis carcinoides

En casos de TCa funcionants caldria prevenir les crisis de forma prèvia a la intervenció, mitjançant l'administració d'octreòtida (vegeu "Pautes de preparació quirúrgica i de les crisis carcinoides amb anàlegs de la somatostatina", pàg. 43).

Malgrat el tractament amb octeòtida, alguns malalts podran desenvolupar complicacions cardio-respiratòries, que caldrà que avaluï prèviament un anestesista experimentat en l'ús de fàrmacs alfa i beta bloquejants. Aquestes mesures profilàctiques també s'haurien de prendre en el tractament de tumors pancreàtics periampul·lars. Per exemple, la perfusió de glucosa en el tractament de l'insulinoma o la perfusió d'inhibidors de la bomba de protons i octeòtida en el gastrinoma.

Presentació en cirurgia d'urgències

Aquests malalts poden presentar-se amb quadres d'apendicitis, obstrucció intestinal o altres emergències gastrointestinals i requereixen reseccions suficients per corregir el problema immediat. Una vegada s'obté el diagnòstic anatomopatològic, s'haurà de plantejar una cirurgia més radical.

Si la lesió és inferior a 1 cm de diàmetre, el rescat quirúrgic posterior no sembla justificat i l'apendicectomia es considera curativa. La situació més freqüent és l'evidència de TCa apendicular, de 2 cm de diàmetre o més. Sota aquestes circumstàncies, es practicarà hemicolectomia dreta.

Els tumors d'1-2 cm, aquells que envaeixen la serosa o bé els tumors amb component adenocarcinoides hauran de ser rescatats amb una resecció posterior. Si es localitzen a la base apendicular, o la histologia mostra invasió del mesoapèndix i/o invasió vascular, l'hemicolectomia dreta amb limfadenectomia regional també estaria indicada.

En qualsevol cas, s'haurà de fer el seguiment del malalt durant cinc anys.

En casos de tumors d'intestí prim, la cirurgia de rescat s'indicarà segons les troballes de la primera intervenció, l'extensió de la malaltia després de l'estudi postoperatori i les característiques del malalt. Una minoria de malalts presentaran tumors d'intestí prim múltiples, que justifiquin la laparotomia exploradora després de la cirurgia d'urgències.

TCa gastrointestinal

La majoria de tumors d'estómac, duodè o recte són de mida petita (inferiors a 1 cm de diàmetre) i poden ser rescatats de forma endoscòpica. En cas contrari, s'haurà de dur a terme la resecció.

TCa d'estómac

En els malalts amb TCa gàstric, el maneig dependrà del tipus de tumor.

El TCa gàstric tipus 1 s'associa a hipergastrinèmia i gastritis atròfica i s'origina en les cèl·lules enterocromafins, que poden sintetitzar histamina. La freqüència de metàstasis és baixa. En els tumors inferiors a 1 cm, el tractament d'elecció és la resecció endoscòpica amb control ecoendoscòpic; en tumors més grans, si no és possible la resecció endoscòpica, es farà resecció quirúrgica.

El TCa gàstric tipus 2 es presenta amb hipergastrinèmia en el context de la síndrome de Zollinger-Ellison amb NEM 1. El tractament del tumor gàstric dependrà del tractament combinat amb el del NEM.

El TCa gàstric tipus 3 és esporàdic, té un curs més maligne i poden tenir metàstasis en el moment del diagnòstic. No s'acompanyen d'hipergastrinèmia. A causa de la seva natura més agressiva, el tractament recomanable és la gastrectomia reglada amb limfadenectomia D1.

TCa d'intestí prim

La majoria de malalts presenten malaltia extensa, amb patologia metastàtica, fet que limita la cirurgia curativa. No obstant això, la resecció amb limfadenectomia, per evitar complicacions intestinals, com ara oclusió intestinal o hemorràgia digestiva, podria beneficiar el malalt.

TCa de còlon i recte

La resecció colorectal amb limfadenectomia és la cirurgia apropiada. Lesions inferiors a 1 cm podrien ser considerades tributàries de resecció endoscòpica.

C. TNE-GEP no funcionants

Els TNE-GEP no funcionants solen manifestar-se clínicament amb el creixement de la lesió, i aparició clínica segons el lloc on s'originin o en el context de NEM 1. Atès que solen tenir un gran volum en el moment del diagnòstic, aquestes lesions solen ser tributàries de reseccions àmplies (DPC), amb limfadenectomia. La cirurgia es podrà plantejar fins i tot en cas que presentin metastasis hepàtiques, ja que el seu objectiu seria resecar el tumor primari i prevenir complicacions locoregionals futures, a banda d'analitzar el tipus de tumor i les seves característiques anatomo-patològiques i avaluar l'extensió de malaltia hepàtica de forma intraoperatòria, per planificar una resecció hepàtica.

Els TNE pancreàtics no funcionants diagnosticats incidentalment s'han de valorar de forma individualitzada. En lesions >2 cm es recomana la resecció, ja que la malignitat té relació amb la mida tumoral. Ara bé, en cas de lesions <2 cm, estables en el temps, el maneig és discutible. Com que es pot tractar de lesions de baixa malignitat, s'hauria de prendre una decisió multidisciplinària, sobretot en pacients d'edat avançada tributaris de cirurgia agressiva.

Cirurgia de les metàstasis

Tractament quirúrgic de les MH de TNE

La presència d'MH, que és un fenomen freqüent en l'evolució dels TNE, és un predictor negatiu molt important per a la supervivència dels pacients.

Tot i això, fins i tot en presència d'MH, la supervivència espontània dels pacients amb tumors ben diferenciats pot ser prolongada i està influïda per dos aspectes, que són:

- El creixement de la massa tumoral.
- L'efecte de la producció hormonal del tumor. L'efecte d'aquesta sobreproducció d'hormones pot escurçar la supervivència dels pacients.

L'objectiu del tractament dels TNE amb MH és el control de les manifestacions de la secreció hormonal i, si és possible, s'ha de tractar d'eliminar, reduir o evitar la progressió de la massa tumoral.

Opcions terapèutiques

Existeix una gran varietat de terapèutiques disponibles:

- La cirurgia que inclou la resecció i el trasplantament hepàtic (TH).
- L'embolització o quimioembolització (QE) arterial, la radiofreqüència (RF).
- La terapèutica biològica amb anàlegs de la somatostatina i l'interferó, la quimioteràpia i els radiofàrmacs.

En qualsevol cas, el tractament sempre ha de ser multidisciplinari i ha d'incloure l'oncòleg, l'endocrinòleg, el cirurgià i el radiòleg.

El tractament més adequat per als pacients amb MH de TNE no està perfectament definit; tanmateix es pot afirmar que només els pacients amb MH de tumors ben diferenciats poden beneficiar-se del tractament quirúrgic. De totes les terapèutiques disponibles, només la cirurgia té impacte en la supervivència a llarg termini dels pacients amb MH de TNE, tot i que només és aplicable al 10-20 % dels casos. Alguns estudis han documentat els efectes beneficiosos de l'octreòtida, en relació amb la milloria dels símptomes, qualitat de vida i estabilització tumoral.

Limitació de la qualitat de les evidències de la utilitat de la cirurgia

La cirurgia hepàtica té en l'actualitat una morbimortalitat acceptable i és més eficaç que els tractaments mèdics per alleugerir els símptomes hormonals. Tot i això, falta demostrar si produeix beneficis reals quant a la supervivència dels pacients.

Les evidències disponibles sobre la utilitat de la cirurgia en la prolongació de la supervivència té diverses limitacions:

- Els estudis disponibles són retrospectius i es basen en la comparació de cohorts de malalts recollides durant un període prolongat de temps i que han rebut tractaments associats molt variables.
- Moltes de les sèries de pacients publicades seleccionen malalts amb menys volum tumoral que els pacients no tractats quirúrgicament.
- La supervivència espontània dels pacients és prolongada, per la qual cosa, per establir conclusions, es necessita un seguiment molt llarg.
- Cada institució, de forma aïllada, té poc volum de casos i, per tant, d'experiència.

Amb aquestes limitacions, de les experiències publicades es poden extreure les conclusions següents:

- El tumor primari intestinal s'ha de reseccar àmpliament, tot i la presència d'MH, per evitar les complicacions locals que poden ocasionar. La resecció del tumor primari, encara que les MH no siguin completament reseccables, és important per eliminar el risc de símptomes mecànics, ja que els TCa intestinals amb freqüència produeixen oclusió.
- La resecció quirúrgica ha de ser considerada una malaltia operable en tots els pacients sans amb tumors ben diferenciats, encara que només entre el 10 i el 20 % dels pacients seran finalment tributaris de cirurgia.
- L'objectiu ha de ser l'extirpació o la destrucció completa, però la cirurgia continua estant indicada si és possible extirpar almenys el 90 % de la malaltia tumoral hepàtica. La cirurgia citoreductora és beneficiosa per als pacients, ja que és capaç de reduir símptomes i facilitar l'efecte de les estratègies no quirúrgiques.
- La presència de malaltia tumoral que afecta més del 50 % del fetge és una dada de mal pronòstic i podria considerar-se una contraindicació.
- Els resultats de la cirurgia pel control dels símptomes i de l'evolució tumoral són superiors als de la QE i als del tractament biològic. El benefici de la cirurgia és més evident en pacients amb tumors funcionants que no poden ser controlats amb tractament mèdic i obté respostes simptomàtiques en el 90 %, d'una durada mitjana de 19 mesos.
- Malauradament, les metàstasis difuses són freqüents, per la qual cosa la recidiva després de la cirurgia és la regla i, per tant, s'haurien de recomanar tècniques estalviadores de teixit hepàtic.

Selecció de pacients per a la cirurgia hepàtica

Per a la selecció dels pacients per a la cirurgia és necessari fer un estudi curós d'extensió, que, a més de les exploracions d'imatge habituals, també ha d'incloure l'octreoscan.

Els tumors que capta l'octreoscan solen ser més ben diferenciats i més sensibles als anàlegs de la somatostatina. El receptor de la somatostatina està present en el 80 % dels TNE, fet pel qual l'octreòtida marcat amb indi¹¹¹ pot ser usat per a l'estadiatge i el diagnòstic. Així mateix, la captació de l'anàleg pot confirmar la utilitat del tractament amb els anàlegs de la somatostatina. L'octreoscan és especialment útil per estudiar la malaltia extrahepàtica, per això sistemàticament en aquests pacients s'ha de realitzar una TC i un octreoscan.

En un futur, podrien ser útils, en l'algoritme de decisió per a la cirurgia, dades de cinètica tumoral com el nombre de mitosis, el tant per cent d'expressió del Ki67 i altres dades de biologia molecular.

Alguns pacients poden ser rescatats per a la cirurgia mitjançant la QE i les teràpies biològiques.

A la figura 5 s'exposa l'algoritme del maneig de les MH en els TNE.

Les indicacions de la resecció de MH en els TNE ben diferenciats es mostra a la taula 10.

Característiques de la cirurgia en el tractament de les MH de TNE

La dificultat de tractar les MH d'aquests tumors radica en el fet que amb freqüència són multifocals i bilobulars, i per això la cirurgia estàndard és insuficient.

Casos inicialment no reseccables poden ser revalorats després de l'embolització.

La combinació amb l'RF pot fer reseccables casos que inicialment no ho eren.

- Estalviar parènquima, en la qual cosa pot col·laborar l'ús simultani de l'RF.
- Associar sempre una colecistectomia pel risc de complicacions biliars en relació amb la somatostatina i la QE.
- Descartar patologia valvular cardíaca en tots els pacients amb TCa.

El creixement intrahepàtic, de les MH de TNE facilita una estratègia agressiva, ja que amb freqüència desplacen sense atrapar estructures vasculars i biliars més grans. Les metàstasis poden ser reseccades amb un marge mínim, per preservar parènquima adjacent. Tot i això, la recidiva als marges de resecció és poc freqüent. Desgraciadament, alguns pacients tenen una forma milliar sense lesions predominants.

És possible una crisi carcinoide intraoperatoria associada a hipotensió i xoc, per això es recomana el bloqueig previ amb somatostatina i, fins i tot, intraoperatori.

Pautes de preparació quirúrgica i de les crisis carcinoïdes amb anàlegs de la somatostatina

Abans de qualsevol intervenció quirúrgica, les 24-48 h prèvies s'ha d'administrar octreòtida a dosis de 100-250 µg.

En pacients que no reben tractament amb anàlegs d'acció prolongada, s'hauria d'administrar octreòtida a dosis de 100-250 µg / 6 h - 8 h, via sc, les 24 h - 48 h prèvies, abans de qualsevol intervenció quirúrgica per prevenir una crisi carcinoide.

En pacients que ja reben tractament amb anàlegs d'acció prolongada, s'hauria d'administrar, dues hores abans de la intervenció, una dosi suplementària d'octreòtida, de 250 a 500 µg, per via subcutània.

En una cirurgia d'emergència en pacients amb TNE que mai han rebut octreòtida, és recomanable administrar de 500 a 1.000 µg en bola endovenosa abans de la intervenció.

Durant la cirurgia, es pot mantenir una perfusió contínua ev de 100-200 µg/h. La crisi aguda intraoperatoria es pot controlar amb boles intravenoses de 100-500 µg, seguides de 50 µg cada hora, fins que es controla la crisi, amb un màxim de 1.500 µg/24 hores. També pot establir-se una perfusió contínua de 25-50 µg/h.

Poden aparèixer crisis carcinoïdes durant el postoperatori, per la qual cosa és important continuar amb el tractament durant 3 dies. La dosi postoperatoria recomanable és de 50 a 200 µg en 24 hores.

Trasplantament hepàtic (TH)

El trasplantament hepàtic és una indicació controvertida i s'hauria de limitar probablement només a pacients joves, no susceptibles de ser tractats mitjançant resecció, que es troben simptomàtics i en els quals l'evolució de la malaltia o d'altres dades suggereixen una malaltia poc agressiva.

Més dubtosa és la indicació en pacients asimptomàtics, però és possible que quan la malaltia estigui limitada al fetge es pugui fer un intent de curació.

L'any 2005, l'experiència publicada quant al TH en pacients amb TNE es limitava a 150 casos, amb pocs pacients lliures de malaltia 5 anys després de seguiment, fet que suggeriria que la curació amb el TH no és habitual.

Els resultats de les sèries més antigues són mediocres, amb una supervivència lliure de malaltia (SLM) molt baixa al cap de 5 anys. En aquestes sèries és freqüent la cirurgia combinada amb grans reseccions, i fins i tot amb cirurgia multivisceral o DPC.

Les anàlisis estadístiques demostren que l'edat >50 anys, les reseccions agressives associades i l'origen pancreàtic són signes de mal pronòstic.

A més, de manera retrospectiva hi ha evidències que una expressió >10 % del Ki-67 s'associa a un pronòstic pitjor.

Més recentment, dues sèries (Milán i Clínica Mayo) han publicat millors resultats d'SLM, seguint un protocol clínic concret. Aquests darrers resultats suggereixen que el TH pot ser curatiu en pacients seleccionats.

Les evidències són febles i contradictòries, de manera que la indicació d'un TH s'ha de prendre en el context del Comitè de TNE.

Taula 10. Proposta d'indicacions del trasplantament hepàtic en els TNE gastroenteropancreàtics

-
- Edat <50 anys
 - Resecció prèvia del tumor primari
 - Absència de malaltia extrahepàtica després d'un període d'almenys 6 mesos posteriors a l'extirpació del tumor primari
 - TCa
 - Expressió baixa del Ki-67
-

Quimioembolització hepàtica

L'embolització i la quimioembolització (QE) hepàtiques es fan servir des de fa anys com a tractament pal·liatiu en l'afectació tumoral hepàtica primària i secundària.

Es basen en el fet que els tumors hepàtics estan gairebé exclusivament vascularitzats per via arterial, mentre que la resta del parènquima presenta una doble circulació arterial i portal, per la qual cosa, si s'oclou l'aportació arterial hepàtica, la massa tumoral quedarà isquèmica i la resta de l'òrgan no es veurà afectat significativament.

La QE afegeix a l'oclusió arterial l'administració local d'una dosi alta d'un quimioteràpic, que no només arribarà a una concentració elevada *in situ*, sinó que hi persistirà durant més temps, en ocloure les aportacions arterials a la massa tumoral.

La QE ha demostrat que no presenta més toxicitat que l'embolització aïllada, però sí una milloria en el temps de progressió, en el control de la simptomatologia i en la supervivència.

La QE, en sèries publicades i en la nostra experiència, ha demostrat el seu valor com a tractament pal·liatiu en pacients amb MH de TNE en casos no resecables, ja que ajuda a controlar la simptomatologia i millora la supervivència lliure de progressió i global. Tanmateix, és un tractament repetible que presenta una morbimortalitat escassa.

Indicacions

- MH en pacients no candidats a resecció quirúrgica, especialment si s'objectiva progressió de l'afectació metastàsica. Encara que els pacients estiguin asimptomàtics o amb bon control mèdic dels símptomes, si existeix gran càrrega (volum) tumoral hepàtica (risc d'insuficiència hepàtica, si progressió).

Quan el volum tumoral hepàtic és gran (>70 %), s'ha de realitzar la QE en diverses sessions parcials, separades per 4-6 setmanes, per disminuir la probabilitat de complicacions (insuficiència hepàtica aguda).

És possible que després de la QE, en disminuir el volum tumoral, pacients no candidats a cirurgia puguin ser quirúrgics.

- Síndrome carcinoide que no respon totalment o parcial al tractament mèdic (anàlegs de la somatostatina).

La QE té millor pronòstic si:

- Es realitza precoçment
- Ja s'ha resecat quirúrgicament el tumor primari
- No existeix malaltia metastàsica extrahepàtica

Però l'incompliment d'un d'aquests punts no contraindica la QE.

Contraindicacions

Contraindicacions de l'angiografia:

- Coagulopatia severa no corregible
- Insuficiència renal moderada-greu, tot i diàlisi
- Ateromatosi molt greu
- Al·lèrgia greu als contrastes iodats (tipus xoc anafilàctic)

Contraindicacions de la QE:

- Hepatopatia concomitant (Child C)
- Patologia biliar concomitant no drenada (risc d'infart + abscessificació dels segments no drenats)

Relatives:

Compromís de la circulació portal de l'àrea hepàtica que cal embolitzar

Volum hepàtic ocupat pel tumor >50 % (QE en diverses sessions)

Preparació

- Si el pacient presenta síndrome carcinoide, ha d'estar sota tractament amb anàlegs de la somatostatina durant la realització de la intervenció, per evitar l'aparició de crisis carcinoïdes.
- Consentiment informat signat pel pacient abans del dia de la intervenció.
- Preoperatori i visita amb l'anestesiista recents: bioquímica bàsica, hemograma i proves de coagulació recents i correctes.
- TC hepàtica recent (< 30 dies) o una altra prova d'imatge similar.
- Ingrés hospitalari mitjà 24-48 h.
- Dejú de 6 hores previ a la intervenció.
- Antibioticoteràpia profilàctica, si bilioenteroanastomosi o esfinterotomia (ampli espectre del tipus piperacilina/tazobactam).

Tècnica:

- La intervenció es duu a terme a la sala d'angiografia, sota sedació i analgèsic.
- S'obté un accés arterial, preferentment femoral.
- S'obtenen angiografies selectives de l'artèria mesentèrica superior (variants anatòmiques i permeabilitat portal), del tronc celíac (variants anatòmiques i permeabilitat portal) i les branques hepàtiques o extrahepàtiques (localització, mida i distribució de les metàstasis) i d'altres aportacions arterials sistèmiques a les metàstasis que s'hagin de quimioembolitzar.
- Cap règim específic de quimioteràpia ha demostrat prospectivament millor resultat que un altre, de manera que de moment ens adherim al règim estàndard a l'HUB d'adriamicina (50 mg) + Lipiodol Ultrafluït (15 ml) dosi màxima. Després de l'administració selectiva de la dosi de l'emulsió entre les artèries que cal embolitzar s'oclouen amb partícules de spongostan o PVA.
- Un cop finalitzada la QE, es retirarà la via arterial i s'aplicarà compressió digital forta, fins aconseguir hemostàsia local i un embenat compressiu a la zona. El pacient es mantindrà en repòs absolut 24 hores.

Complicacions:

Síndrome postembolització: 80-90 % dels pacients. Dolor, febrícula, nàusees i vòmits. La gravetat i la durada (d'hores a dies) varia molt d'un pacient a un altre. Es tracta de forma simptomàtica.

Altres complicacions:

- Crisi carcinoide
- Complicacions vasculars relacionades amb l'accés arterial:
 - Hematoma
 - Dissecció
 - Embòlia

- Insuficiència hepàtica
- Infart hepàtic
- Abscés hepàtic
- Colecistitis química
- Embolització d'altres òrgans no desitjats (intestí) que puguin produir úlceres gàstriques o duodenals
- Insuficiència renal (nefropatia per contrast)

Seguiment:

- L'equip d'angioradiologia programarà una TC abdominal de control en el termini aproximat de 3 mesos, per valorar la resposta morfològica de les lesions.
- Controls clínics i morfològics posteriors, com a mínim cada 6 mesos durant els primers 2 anys, i després anualment (a criteri del clínic).
- Es programaran sessions noves en funció de la resposta del pacient, la tolerància i l'objectivació de progressió de l'afectació metastàtica.

Radioembolització amb microesferes carregades amb Ytrium⁹⁰

Encara que a la literatura, de moment, hi ha poques dades sobre el tractament dels TNE amb microesferes amb Ytrium⁹⁰, els resultats clínics preliminars són esperançadors. Aquest tractament ha demostrat un marge de seguretat excel·lent i uns resultats pal·liatius consistents, especialment quant a citoreducció tumoral.

En el nostre hospital, aquesta terapèutica pot començar a ser disponible a mitjà termini i se li ha de reservar un paper en el tractament pal·liatiu dels pacients amb MH de TNE.

Tècniques ablatives

Ablació per radiofreqüència d'MH de TNE-GEP

L'ablació tumoral per radiofreqüència (RF) és un procediment relativament recent que permet una destrucció tumoral completa, sense necessitat de resecció i, en conseqüència, es pot emprar com a alternativa a la cirurgia, o complementàriament.

L'avantatge principal de l'ablació tumoral tèrmica percutània és que permet fer una terapèutica mínimament invasiva en pacients fràgils i amb comorbiditat important, als quals no es podria fer una resecció quirúrgica.

Indicacions

En el context de pacients amb una MH única de TNE, l'RF percutània s'ha de considerar la primera opció terapèutica inicialment, ja que, en moltes ocasions, el seguiment evolutiu demostrarà malaltia metastàtica multicèntrica.

Contraindicacions

Les contraindicacions absolutes a un tractament amb RF són:

- Antecedents de DPC prèvia
- Marcapassos
- Coagulopatia incorregible (plaquetes <50.000, TP >1,5)

Quimioteràpia i bioteràpia

Tractaments sistèmics

La dificultat en el desenvolupament d'assajos clínics de qualitat impedeix que s'estableixin protocols estandarditzats per al tractament de la malaltia metastàtica irreseccable. Durant anys, els estudis presentaven grups heterogenis quant a pronòstic, que incloïen tumors de diferents graus de diferenciació i diverses localitzacions, i el nombre de pacients inclosos en els assaigs era baix. A més, la resposta no sempre es pot mesurar amb criteris RECIST.

En certes ocasions, la malaltia metastàtica pot tenir un curs indolent i s'hi pot mantenir una actitud expectant, tot i que el 90 % dels casos progressen al cap d'un any i per això cal fer-hi un seguiment clínic, bioquímic i radiològic, per no endarrerir l'inici del tractament, ja que el volum de la malaltia disseminada és un factor pronòstic reconegut.

Interferó alfa

L'interferó alfa (IFN) és un agent amb efecte antitumoral conegut. Actua a nivells diferents, sobre receptors específics de la membrana cel·lular, i bloqueja el cicle cel·lular i inhibeix factors hormonals i de creixement, mentre estimula el sistema immunològic i té un efecte antiangiogènic.

L'interferó facilita el control de la síndrome funcional refractària i pot tenir un efecte citostàtic en els tumors amb baixa activitat proliferativa.

En els diferents estudis realitzats en TCa i TNE pancreàtics ben diferenciats, s'hi aprecien respostes bioquímiques del 25-57 %, i radiològiques del 0-20 %. Tot i això, l'efecte més rellevant d'aquest tractament és la taxa elevada d'estabilitzacions i de control simptomàtic (ambdues entre el 40-60 % en TCa).

Els efectes secundaris més freqüents són: la síndrome pseudogripal (el més freqüent, que sol manejar-se de forma acceptable amb paracetamol), la pèrdua de pes, l'astènia, l'hepatotoxicitat, els processos autoimmunes, l'alteració del perfil lipídic, les nàusees i els vòmits. La seva aparició i intensitat es relacionen amb la dosi utilitzada. Actualment, la dosi més usada és 3-5 milions UI, tres vegades a la setmana, tot i que s'ha d'individualitzar en funció del sexe, l'edat, el pes i la tolerància al tractament.

Es necessiten més estudis per establir el paper de l'interferó pegilat (permet una única administració a la setmana) en el tractament dels TNE.

Estudis de combinació de QT amb interferó no han demostrat cap benefici addicional respecte a la monoteràpia i s'associen a una tolerància pitjor al tractament.

Anàlegs de la somatostatina

La somatostatina és una hormona peptídica entre les accions fisiològiques de la qual es troba la inhibició de la secreció glandular endocrina. La seva acció s'estén a través de 5 tipus de receptors diferents, el més freqüentment expressat dels quals és el tipus 2. Els anàlegs de la somatostatina, controlen la hipersecreció hormonal en aquells tumors que expressen els receptors de la somatostatina. Com que la vida mitjana de la somatostatina és només de 3 minuts, la seva aplicabilitat clínica és escassa. Per aquest motiu se'n van sintetitzar 2 d'anàlegs (octreòtida i lanreotida), que tenen una vida mitjana més gran (90-120 minuts), i se'n van fer necessàries diverses administracions diàries. S'han desenvolupat formes d'alliberació retardada d'ambdós fàrmacs (Sandostatin® LAR i Somatulina® Autogel), que poden ser administrats cada 28 dies.

S'han publicat diversos estudis en TCa amb els anàlegs de la somatostatina. Modlin *et al*, l'any 2005, van publicar els resultats d'un estudi en què s'extreien les dades de 400 pacients tractats amb octreòtida, on s'observava una taxa de respostes bioquímiques del 37 % i una taxa de respostes simptomàtiques del 71 %, amb milloria de la diarrea i el *flushing*. Estudis realitzats amb

lanreotida mostren resultats molt semblants. Els estudis fets amb les formulacions depot mostren que, una vegada que s'aconsegueixen concentracions estables, els efectes són comparables, en termes de respostes bioquímiques i simptomàtiques.

El seu efecte advers més rellevant és la litiasi biliar, a causa de la inhibició de la secreció de colecistoquinina. Altres efectes secundaris causats per la inhibició de la secreció pancreàtica exocrina són dolor abdominal, diarrea, esteatorrea i nàusees. També pot provocar intolerància a la glucosa o diabetis mellitus, per inhibició de la secreció d'insulina.

Quant als efectes antiproliferatius, els anàlegs de la somatostatina produeixen llargues estabilitzacions de la malaltia, amb una taxa mitjana de respostes tumorals força discreta (0-9 %).

Per tant, estarien indicats en aquells pacients amb TNE ben diferenciats, amb simptomatologia deguda a síndrome carcinoide o hipersecreció d'altres substàncies actives. A més, són tractaments que poden combinar-se fàcilment amb altres tractaments sistèmics, com ara la QT.

En els casos d'insulinoma, l'inici del tractament s'ha de fer amb el malalt ingressat, per la possibilitat d'hipoglucèmies greus.

Actualment no hi ha una evidència (existeixen estudis contradictoris) que la seva combinació amb interferó millori els resultats, en comparació amb la monoteràpia, i sí que sembla que n'augmenta la toxicitat. Per tant, en aquest moment, no es recomana l'ús de la teràpia combinada, excepte en aquells casos en què existeix progressió clínica al tractament amb anàlegs de la somatostatina.

Quimioteràpia

S'ha de valorar l'inici del tractament amb QT en aquells TNE irreseccables o disseminats mal diferenciats o en aquells ben diferenciats amb malaltia metastàsica voluminosa o quan han fallat altres tractaments (quirúrgics, ablatius, embolització o tractaments biològics).

a) TNE ben diferenciats:

La localització del tumor primari és un dels factors predictius de resposta principals, amb millor taxa de resposta en els TNE pancreàtics.

De tots els esquemes estudiats, l'activitat més alta s'ha demostrat en esquemes que combinen estreptozocina (STZ) amb 5-fluoruracil (5-FU) o adriamicina.

L'any 1992, Moertel *et al* van publicar un assaig randomitzat en TNE pancreàtics, en el qual es comparava STZ-5FU contra STZ- adriamicina. La taxa de respostes anava de 45 i 69 %, respectivament, i es va aconseguir també l'esquema amb adriamicina i una millor supervivència global. Fins ara, aquests resultats no han millorat.

b) TNE mal diferenciats:

Presenten una agressivitat similar al carcinoma microcític de pulmó, amb una mitjana de supervivència d'uns 7 mesos sense tractament. El tractament estàndard en aquests tumors és la combinació de cisplatí i etopòsid, amb una alta taxa de respostes tumorals, entre el 42-67 %, i taxes mitjanes de supervivència, al voltant de 15 mesos. Tot i això, el temps a la progressió és curt (8-9 mesos). Els TNE ben diferenciats responen poc a aquesta combinació. Implica una toxicitat important, amb alopecia, emesi, toxicitat renal, hematopoètica i neuropatia. La combinació amb carboplatí i etopòsid és menys tòxica, però la seva efectivitat no ha estat avaluada.

No hi ha predictors de resposta durant el tractament amb agents citotòxics. Els marcadors bioquímics poden ser útils, però habitualment s'ha d'esperar almenys 2-4 setmanes fins que se'n pugui apreciar una disminució significativa.

Tractament amb derivats de la somatostatina marcats amb isòtops radioactius (Radionúclids)

L'eficàcia d'aquests tractaments s'ha confirmat recentment i és molt esperançadora. Consisteix en l'administració sistèmica de radionúclids emissors de radiacions beta o alfa (Ytri-90, Luteci-177), units a anàlegs de la somatostatina. Pot considerar-se en qualsevol moment del curs evolutiu dels TNE-GEP ben diferenciats, amb positivitat a la gammagrafia amb octreòtida. Actualment, no estan disponibles al nostre país. El facultatiu especialista ha de valorar la possibilitat d'enviar el malalt a tractar a l'estranger, en centres de referència (Uppsala o Rotterdam), amb sol·licitud E112 per a casos concrets, sota cobertura ICS.

Radioteràpia externa

La radioteràpia externa està indicada com a teràpia pal·liativa en casos amb metàstasis òssies doloroses o amb comprimís neuroradicular, metàstasis cerebrals o, més rarament, en altres localitzacions, sempre amb intenció pal·liativa.

Altres terapèutiques

Tractaments de diana molecular

Els agents citotòxics tradicionals que actuen i danyen l'ADN i els interferons tenen una eficàcia limitada en el tractament dels TNE-GEP. En els TNE-GEP, els receptors de la somatostatina 1-5 estan àmpliament sobreexpressats i els anàlegs de la somatostatina són eficaços en el control de les síndromes hormonals en un 50-70 % dels pacients, però el seu efecte antiproliferatiu és dubtós i encara hi ha espai per a la millora en el control dels símptomes, fet que pot obtenir-se amb anàlegs del receptor SST de més ampli espectre. El SOM230 és un d'aquests nous anàlegs que ja han donat resultats preliminars en el control de la síndrome en pacients resistents.

Des del punt de vista molecular, els TNE-GEP no expressen els oncògens comuns (src, ras, myc, jun), ni tenen alteracions en els gens de supressió de tumors comuns (p53, gen de susceptibilitat ret). Es coneixen molt poques alteracions oncogèniques específiques i cap és clínicament aplicable. No obstant això, la seva elevada expressió de diverses molècules proangiogèniques, incloent-hi el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), els fa potencialment susceptibles a les estratègies terapèutiques angiogèniques. Els agents antiangiogènics analitzats en la pràctica clínica, incloent-hi petits inhibidors multitirosina cinasa, són: bevacizumab, un anticòs monoclonal contra VEGF (Avastin™); sunitinib malat (SU-11248, Sutent™), un potent inhibidor oral del VEGFR-1 a 3, PDGFR, FLT-3, c-KIT i RET; Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar™), un inhibidor del VEGFR-2 a 3, PDGFR, FLT-3, c-KIT, que també afecta el BRAF, FGFR-1 i Vatalanib (PTK787/ZK222584); un fàrmac sintètic de baix pes molecular, biodisponible oralment, que inhibeix totes les tirosina cinases del VEGFR. La talidomida (Thalidomid™) és un fàrmac biodisponible per via oral que presenta activitat antiangiogènica per interferència amb les vies del FGF i VEGF i l'endostatina és un inhibidor endogen de la proliferació de les cèl·lules endotelials. Tots els fàrmacs esmentats presenten un rang d'activitat antitumoral del 0-20 %, en termes de taxa de resposta RECIST (vegeu taula 12), amb efectes adversos substancials en determinats casos.

Altres factors de creixement oncogènics i els seus receptors, tractables com a agents terapèutics, incloent-hi el receptor del factor de creixement epitelial (EGFR), el receptor del factor de creixement insulínic (IGFR) i els components de les vies de senyalització PI3K/AKT/MTOR, que en alguns TNE-GEP se sobreexpressen amb pèrdua de la proteïna supressora tumoral relacionada PTEN. Les estratègies que utilitzen agents farmacològics davant de totes aquestes dianes moleculars noves són prometedores, però fins ara els inhibidors de MTOR han produït els resultats clínics més prometedors. Temsirolimús (CCI-779), un inhibidor del 2-mTOR, s'uneix intracel·lularment a la immunofilina FKBP-12 (unió FK 506 proteïna-12) i crea un complex que inhibeix l'activitat proteïna cinasa de mTOR. La inhibició de mTOR impedeix la fosforilació de la p70^{S6} cinasa, 4E-BP1 i, indirectament, altres proteïnes implicades en la transcripció i el control del cicle cel·lular, i dóna lloc a la interrupció del creixement G₁. Les taxes de resposta en carcinoides i carcinomes de cèl·lules dels illots en un estudi de fase II no van ser de més del 5 %. L'everolimús és un altre inhibidor de 2-mTOR, biodisponible per via oral, que ha generat taxes de resposta superiors, amb un notable índex del 27 % de respostes en la investigació inicial en un estudi en fase II, que ha portat a un programa de registre amb un gran estudi de fase II en carcinoides i tumors de cèl·lules dels illots. El factor de creixement insulínic tipus 1 (IGF-1) és un regulador autocrí dels TCa i la regulació per disminució del senyal d'IGF-1 s'ha proposat com a diana terapèutica dels anàlegs de la somatostatina, però encara no disposem de dades clíniques sobre els inhibidors d'aquest factor de creixement i el seu receptor en TNE-GEP.

En resum, diverses molècules proangiogèniques, incloent-hi els factors de creixement endotelial vascular (VEGF) o receptors de membrana i els seus components relacionats de les vies de senyalització, com el receptor del factor de creixement epitelial (EGFR), receptor del factor de creixement insulínic tipus 1 (IGFR) i PI3K/AKT/MTOR, estan regulats a l'alça en els TNE. Això pot ser una diana per a noves molècules, algunes de les quals ja han donat resultats clínics preliminars (taula). Fins ara, s'ha observat activitat antitumoral interessant tant amb inhibidors de l'angiogènesi com d'MTOR, però les taxes de resposta radiològiques estan encara per sota del 20 %.

Les taxes d'estabilització són elevades amb els inhibidors angiogènics i de MTOR. Això és una exigència persistent en aquest tipus de tractaments mèdics, però s'ha de ser prudent amb la seva interpretació, a causa de les taxes de progressió natural lenta d'aquestes malalties. En el disseny d'aquests assajos clínics s'han de tenir clarament definits els punts temporals de la taxa de progressió individual, abans i després de l'entrada a l'estudi. Un efecte d'estabilització real només pot validar-se en assajos aleatoritzats controlats amb placebo.

Tot això garanteix investigacions noves amb aquests dos components nous de tipus diana-inhibidors angiogènics i d'MTOR –per elucidar factors biològics predictius de resposta, assajos de combinació i un gran esforç cooperatiu internacional en investigació per a una selecció sensata (recursos limitats) dels assajos de fase 2-3, incloent-hi el disseny de les variables principals translacionals prospectives. Finalment, en aquest àmbit calen urgentment nous biomarcadors i candidats a dianes moleculars més específics.

Taula 11. Fàrmacs de diana molecular emprats en els TNE gastroenteropancreàtics

| Fàrmac Companyia | Diana i mecanisme | Tipus d'assaig | Taxa de resposta | Referència |
|--|--|---|-----------------------------|---------------------------------|
| Bevacizumab (Avastin™) Genentech/Roche | VEGF mAb | Aleatoritzat Fase II | 18 % | (Yao et al., 2008) |
| Sunitinib (SU-11248, Sutent™) Pfizer | VEGFR1-3, PDGFR, c-KIT, RET, FLT3, inhibidor tirosina cinasa | Fase II Carcinoide Cèl·lules dels illots | 2 % 15 % | (Kulke et al., 2005) |
| Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar™) Bayer | VEGFR2-3, PDGFR, FLT3, BRAF, c-KIT, FGFR-1 Inhibidor tirosina cinasa | Fase II Carcinoide Cèl·lules dels illots | 7 % 17 % | (Hobday et al., ASCO2007) |
| Vatalanib (PTK787/ZL222584) Schering AG, Novartis | VEGFR1-3, PDGFR, c.KIT Inhibidor tirosina cinasa | Fase II | 0 % | (Anthony et al., ASCO 2007)* |
| rH-Endostatina Entremed Inc | Inhibició endotelial endògena | Fase II | 0 % | (Kulke et al., 2006) |
| Talidomida Cellgene | VEGF & bFGF | Fase II | 0 % | (Xu et al., 2002) |
| Temsirolimús (CCI-779) Wyeth | MTOR Inhibidor proteïncinasa | Fase II Carcinoide Cèl·lules dels illots | 4,8 % 6,7 % | (Duran et al., 2006) |
| Everolimús (RAD001) Novartis | MTOR Inhibidor proteïncinasa | Fase II Carcinoide Cèl·lules dels illots | 13 % 27 % | (Yao et al., 2007) |

Bibliografia

Histopatologia i Citologia

Al-Kaisi N et al. Fine needle aspiration cytology of neuroendocrine tumors of the pancreas. A cytology, immunocytochemical and electron microscopic study. *Acta cytol* 1992; 36(5):665-60

Chang F et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours:cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Cytopathology* 2006;17(1):10-7

Chatzipantelis P et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer* 2008;114(4):255-62

Jiménez-Heffernan JA et al. Fine needle aspiration cytology of endocrine neoplasma of the pancreas: Morphologic and immunocytochemical findings in 20 cases. *Acta Cytol* 2004;48(3):295-301

Rindi, G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449:395-401

Rindi, G, Klöppel G, Couvelard A, et. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451:757-62

Diagnòstic per la imatge

Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, Service FJ. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *Am J Roentgenol* 2003;181(3):775-80

Herwick S, Miller FH, Keppke AL. MRI of islet cell tumors of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2006;187(5):W472-80

Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *Am J Roentgenol* 2004;182(3):559-67. Review.

Kim T, Federle MP, Baron RL, et al. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001; 219:699-706.

Levy AD, Sobin LH From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics* 2007 ;27(1):237-57.

Romano S, De Lutio E, Rollandi GA, Multidetector computed tomography enteroclysis (MDCT-E) with neutral enteral and IV contrast enhancement in tumor detection. *Eur Radiol* 2005; 15(6):1178-83

Sheth S, Hruban RK, Fishman EK Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am J Roentgenol* 2002;179(3):725-30.

Tomoaki Ichikawa, Mark S. Peterson, Michael P. Federle Islet Cell Tumor of the Pancreas: Biphasic CT versus MR Imaging in Tumor Detection *Radiology* 2000; 216: 163

Endoscòpia, ecoendoscòpia i estudi de la secreció gàstrica

Anderson M, Carpenter S, Thompson N, Nostrant T, Ita G, Scheiman J. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9): 2271-7

Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS –guiede FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(3):378-84

ASGE: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005;61(1): 8-12.

Baker MS, Knuth JL, Dewitt J, Leblanc J, Cramer H, Howard TJ, Schmidt CM, Lillemoe KD, Pitt HA. Pancreatic Cystic Neuroendocrine Tumors: preoperative Diagnosis with Endoscopic Ultrasound and Fine-Needle Immunocytology. *J Gastrointest Surg* 2007; 22

Chang F, Vu C, Chandra A, Meenan J, Herbert A. Endoscopic ultrasound –guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours: cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Cytopathology* 2006;17(1): 10-7

Cotton PB, Williams CB. Tratado práctico de endoscopia digestiva. Ediciones científicas y técnicas. Masson-Salvat 1992

Dalenbäck J, Havel G. Local endoscopic removal of duodenal carcinoid tumors. *Endoscopy* 2004; 36:651-5

Erickson R. Technological review: EUS –guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004;60(2):267-79

European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines. Endoscopic Ultrasound. Part II. Available at: <http://www.esge.com/>

Ginès A, Vázquez-Sequeiros E, Soria M, Clain J, Wiersema MJ. Usefulness of EUS –guided fine needle aspiration (EUS –FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(2):291-6

Kann PH, Kann B, Fassbender WJ, Forst T, Bartsch DK, Langer P. Small neuroendocrine pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): least significant change of tumor diameter as determined by endoscopic ultrasound (EUS) imaging. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(7):361-5

Larghi A, Waxman I. Endoscopic mucosal resection: treatment of neoplasia. *Gastrointestinal endoscopy Clin N Am.* 2005; (15) 431-454.

Roy P, Venzon D, Feigenbaum K, Koviak P, Bashir S, Ojeaburu J, Gibril F, Jensen R. Gastric secretion in Zollinger-Ellison Syndrome: Correlation with Clinical Expression , Tumor Extent and Role in Diagnosis- A Prospective NIH Study of 235 Patients and ReviEw of 984 Cases in the Literature. *Medicine* 2001; 80 (3): 198-222.

Schwartz GD, Barkin JS. Small bowell tumors. *Gastrointestinal endoscopy Clin N Am.* 2006; (16) 267-275.

Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm, Buhr H, Riecken E, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut.*1996;39(4):562-8

Zimmer T, Ziegler K, Liehr R, Stölzel U, Riecken E, Wiedenmann B. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 1994;15(733):425-36

Tècniques isotòpiques

Adams S, Baum RP, Hertel H, et al. Intraoperative gamma probe detection of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 1998; 39:1155-1160

Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. *J Nucl Med* 2001; 42: 1134-8

Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E et al Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours *Ann Oncol* 2001; 12: S51-61

Warner RR, O'dorisio TM. Radiolabeled peptides in diagnosis and tumor imaging: clinic overview. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 79-83

Kwekkeboom, D. J., J. J. Teunissen, et al. (2005). Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroentero pancreatic tumors. *J Clin Oncol* 23(12): 2754-62.

Cirurgia tumor primari

- Ahlman, H.**, Surgical treatment of carcinoid tumours of the stomach and small intestine. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999. 31 Suppl 2: p. S198-201.
- Modlin, I.M., et al.**, Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*, 2005. 128(6): p. 1717-51.
- Norton, J.A.**, Surgery for primary pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*, 2006. 10(3): p. 327-31.
- Norton, J.A.**, Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005. 19(4): p. 577-83.
- Norton, J.A. and R.T. Jensen**, Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*, 2004. 240(5): p. 757-73.
- Thompson, N.W.**, Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease.
- Ramage, J.K., et al.**, Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*, 2005. 54 Suppl 4: p. iv1-16
- Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med*, 1998. 243(6): p. 495-500.
- Thompson, N.W., et al.**, The surgical treatment of gastrinoma in MEN I syndrome patients. *Surgery*, 1989. 106(6): p. 1081-5; discussion 1085-6.

Cirurgia de les metàstasis

- Dana A. Osborne, MD,¹ Emmanuel E. Zervos, MD,^{1,2} Jonathon Strosberg, MD,² Brian A. Boe, BS,¹ Mokenge Malafa, MD,² Alexander S. Rosemurgy, MD,¹ Timothy J. Yeatman, MD,² Larry Carey, MD,¹ Lisa Duhaine, MD,² and Larry K. Kvols, MD²** Improved Outcome With Cytoreduction Versus Embolization for Symptomatic Hepatic Metastases of Carcinoid and Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology* 13(4): 572-581
- Dominique Elias, MD, PhD, Philippe Lasser, MD, Michel Ducreux, MD, Pierre Duvillard, MD, Jean-Francois Ouellet, MD, FRCSC, Clarice Dromain, MD, Martin Schlumberger, MD, PhD, Marc Pocard, MD, PhD, Valérie Boige, MD, Catherine Miquel, MD, and Eric Baudin, MD,** Villejuif, France. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well differentiated endocrine tumors: A 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003;133:375-82
- Jeffrey A. Norton.** Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005. 19(4): 577-83
- John G. Touzios, MD,* James M. Kiely, MD,* Susan C. Pitt, BA,* William S. Rilling, MD,† Edward J. Quebbeman, MD, PhD,* Stuart D. Wilson, MD,* and Henry A. Pitt, MD*.** Neuroendocrine Hepatic Metastases. Does Aggressive Management Improve Survival? *Annals of Surgery* 2005; 241(5):
- Juan M. Sarmiento, MD*, Florencia G. Que, MD.** Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231-42
- Sandeepa Musunuru, MD; Herbert Chen, MD; Sharad Rajpal, MD; Nicholas Stephani, MD; John C. McDermott, MD; Kyle Holen, MD; Layton F. Rikkens, MD; Sharon M. Weber, MD** Metastatic Neuroendocrine Hepatic Tumors Resection Improves Survival. *Arch Surg* 2006; 141:
- Vincenzo Mazzaferro*, Andrea Pulvirenti, Jorgelina Coppa.** Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation?. *Journal of Hepatology* 2007; 47:454-75

Y. Patrice Le Treut, M.D.,* Jean R. Delpero, M.D.,* Bertrand Dousset, M.D.,† Daniel Cherqui, M.D.,‡ Philippe Segol, M.D.,§ Georges Manton, M.D.,|| Laurent Hannoun, M.D., Guy Benhamou, M.D.,# Bernard Launois, M.D.,Olivier Boillot, M.D.,†† Jacques Domergue, M.D.,‡‡ and Henri Bismuth, M.D., F.A.C.S. (Hon)§§** Results of Liver Transplantation in the Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors. A 31-Case French Multicentric Report. *Annals of Surgery* ----; 225(4): 355-64

Quimioembolització hepàtica

Bloomston M, Al-saif O, Klamansko D, Pinzone JJ, Martin EW, palmer B, Guy G, Khabiri H, Ellison EC, Shah MH. Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:264-271

Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasm: safety, complications and when to worry. *Radiographics* 1999; 19:399-414

Gupta s, Yao JC, Ahrar K, wallace M, Morello FA, Madoff DC, Murthy R, Hicks ME, Ajani JA. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumor: the M.D. Anderson experience. *Cancer Journal* 2003; 9(4):261-276

O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastasis of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract res Clin Gastroenterol.* 2005; 19(4):585-594

Ho, AS, Picus J, Darcy MD, Tan B, Gould JE, Pilgram TK, Brown DB. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR* 2007; 188:1201-1207

Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, Lasser P, Schlumberger M, Ducreux M. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment of hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13:136-140

Ruszniewski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80(suppl 1):74-78

Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TWI, Mondschein JI, Stavropoulos W, Tretola SO. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:847-855

Shinazi F, Zins M, Menu Y, Bernades P, Ruszniewski P. Liver metastases of digestive endocrine tumors: natural history and response to medical treatment. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1996,8: 673-678

Thèrèse E, Beitmayer F, Roche A et al. Trans-catheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastases. *Radiology* 2003; 189: 541-547

Quimioteràpia, bioteràpia i tractaments de diana molecular

Anthony LB, McCall J, Nunez J, O'Doriso T, O'Doriso S. An open-label phase II clinical trial of PTK787 in patients with progressive neuroendocrine cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25 (18S):14127. Available from: URL: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/14127.

Corleto, V. D., G. Delle Fave, et al. (2002). "Molecular insights into gastrointestinal neuroendocrine tumours: importance and recent advances." *Dig Liver Dis* 34(9): 668-80.

Calender, A., C. Vercherat, et al. (2001). "Deregulation of genetic pathways in neuroendocrine tumors." *Ann Oncol* 12 Suppl 2: S3-11.

Duran, I., J. Kortmansky, et al. (2006). "A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas." *Br J Cancer* 95(9): 1148-54.

Duran, I., R. Salazar, et al. (2007). "New drug development in digestive neuroendocrine tumors." *Ann Oncol* 18(8): 1307-13.

Hobday, T.J., Rubin, J., Holen. K., et al. A phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol (Meeting abstracts)* 25(8_suppl): 199s.

Kulke, M. H., E. K. Bergsland, et al. (2006). "Phase II study of recombinant human endostatin in patients with advanced neuroendocrine tumors." *J Clin Oncol* 24(22): 3555-61.

Kulke, M., Lenz, H. J., Meropol, N. J., Posey, J., Ryan, D. P., Picus, J., Bergsland, E., Stuart, K., Baum, C. M., and Fuchs, C. S. (2005). A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23, 4008-.

Modlin, I. M., Oberg, K., et al. (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9, 61-72.

Vilar, E., R. Salazar, et al. (2007). "Chemotherapy and role of the proliferation marker ki-67 in digestive neuroendocrine tumors." *Endocrine related cancer*(14): 221-232.

Xu, Y, Ellison C, et al. A phase II study of thalidomide in metastatic neuroendocrine tumors. *Proc. Am. Soc Clin Oncol* 20, 2002 (abstr 1931).

Yao, J. C., A. Phan, et al. (2008). "Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b." *J Clin Oncol* 26(8): 1316-23.

Yao, J. C., Phan, A. T., Jacobs, C., Mares, J. E., and Meric-Bernstam, F. (2007). Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 25(8_suppl): 198s.

Figura 1. Algoritme del diagnòstic de l'insulinoma

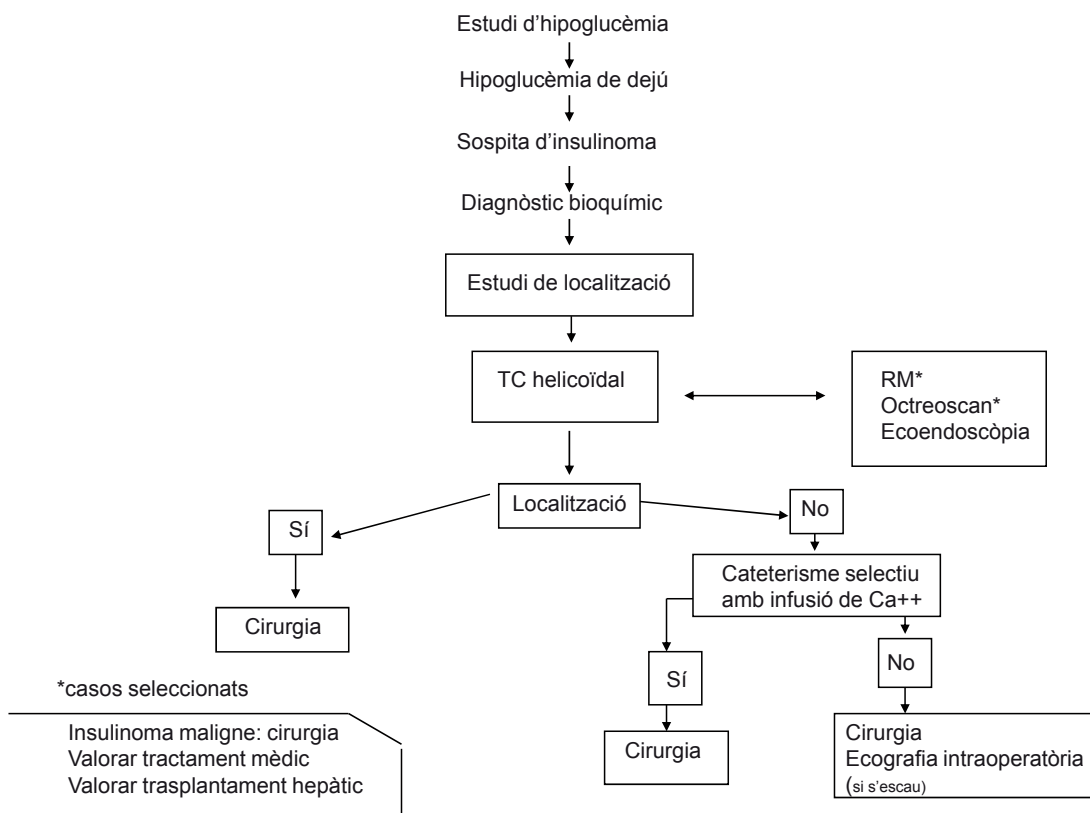
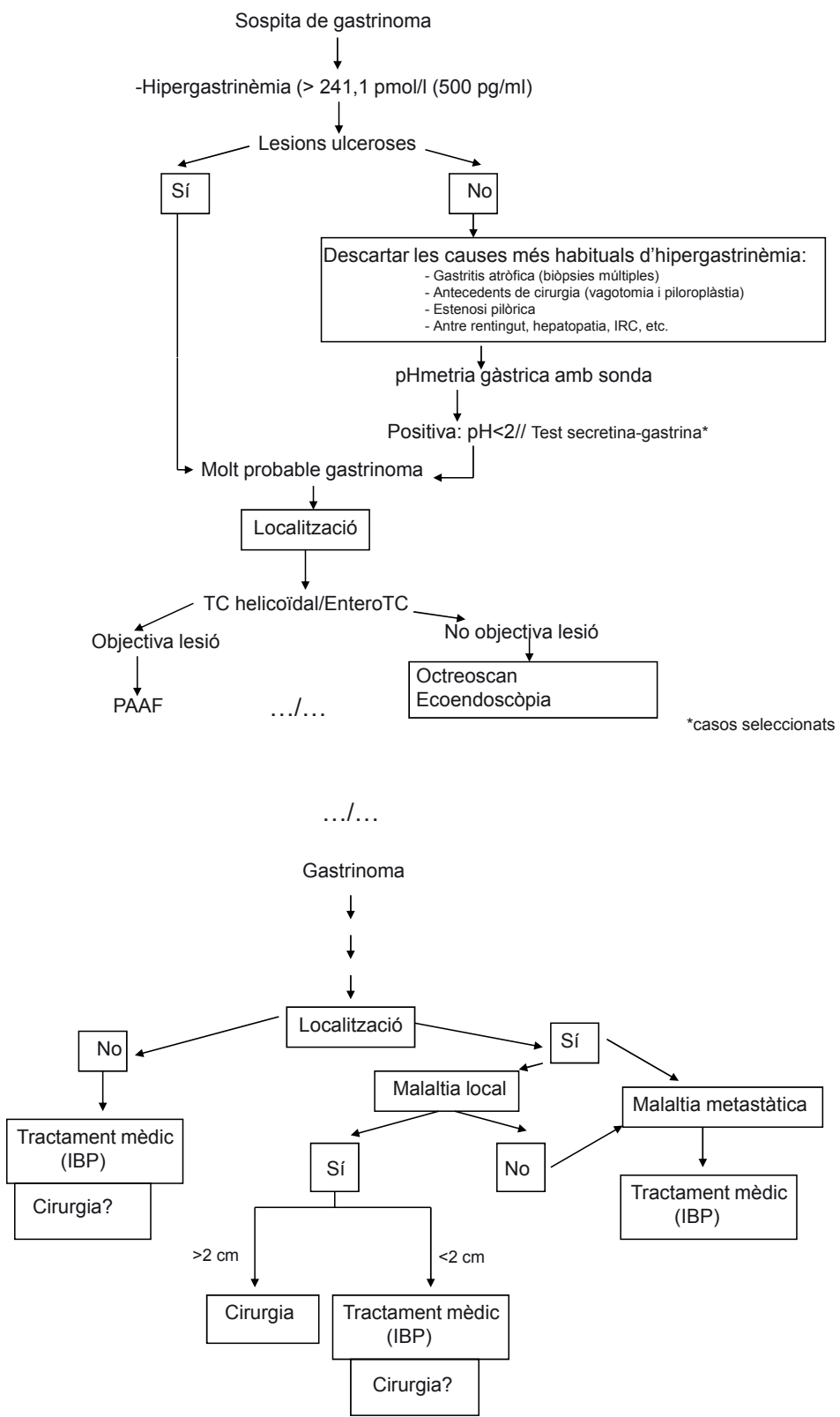


Figura 2. Algoritme del diagnòstic i tractament del gastrinoma



*casos seleccionats

Figura 3. Algoritme diagnòstic i de maneig del tumor TCa

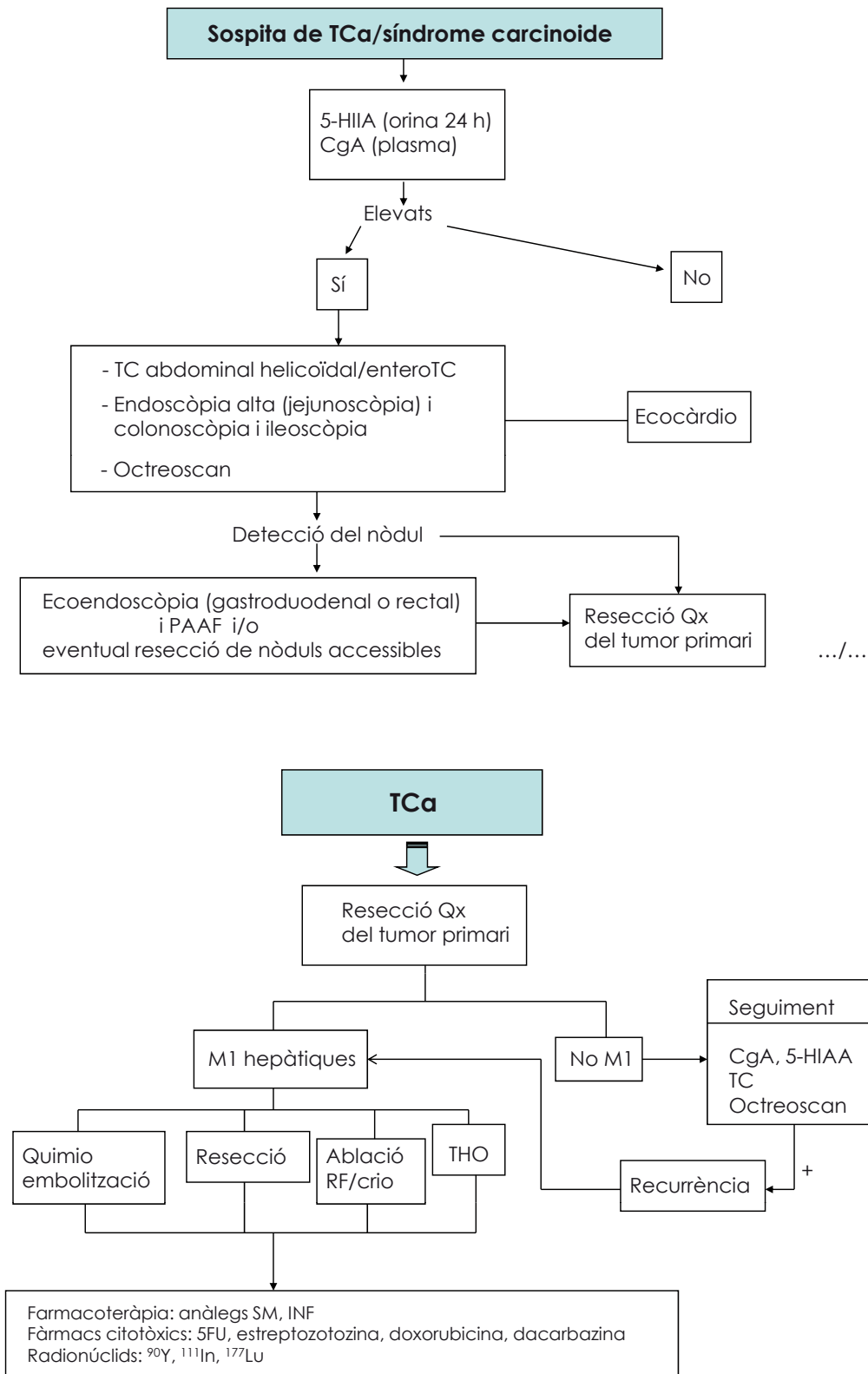
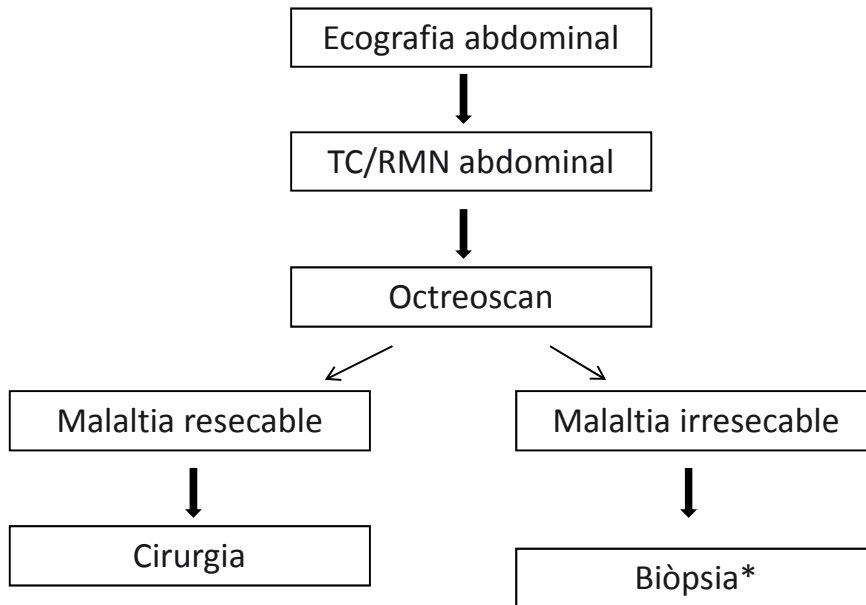
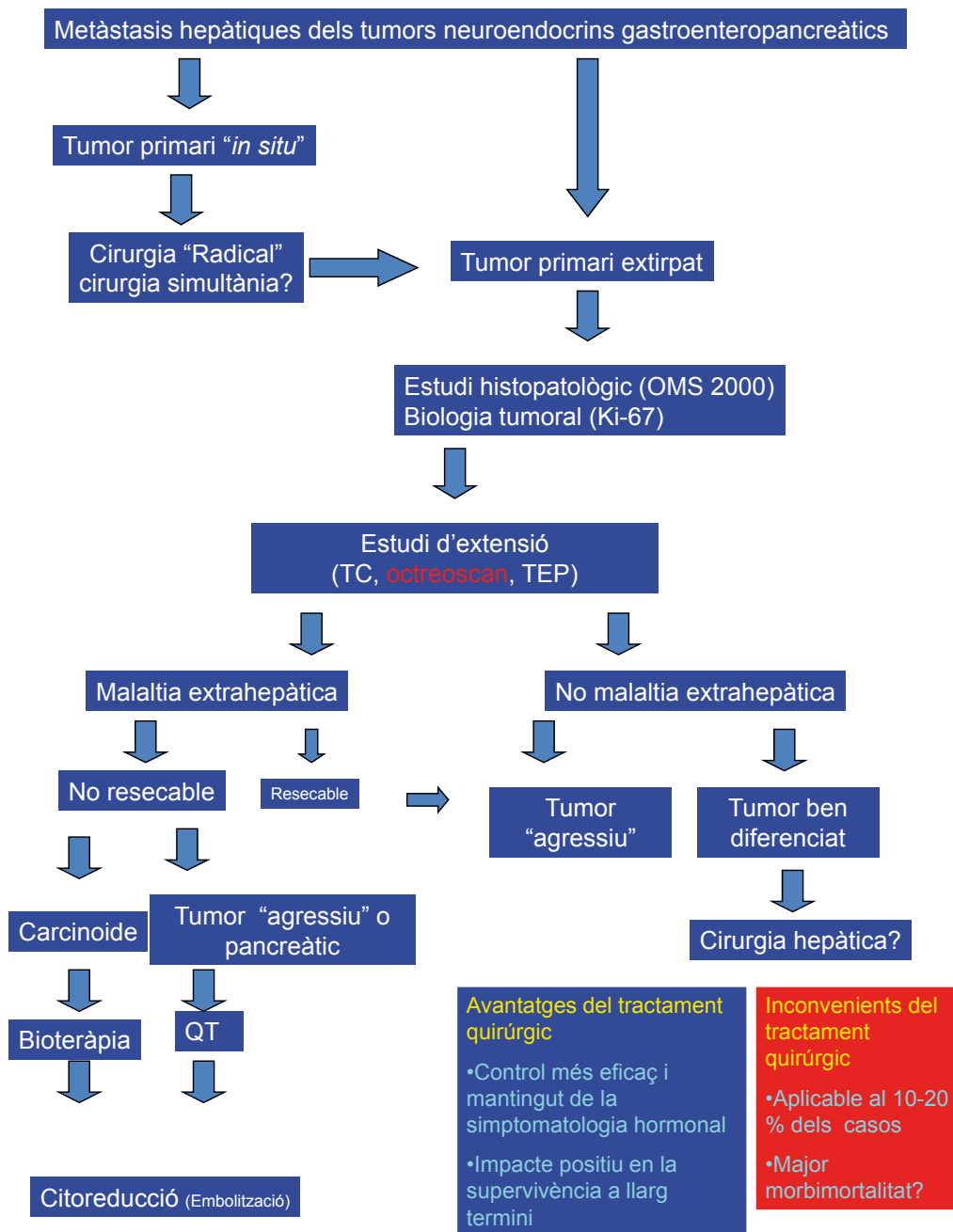


Figura 4. Algoritme diagnòstic per a TNE pancreàtics no funcionants (modificat ENETS 2006)



*Si cirurgia derivativa no necessària

Figura 5. Algorisme del maneig de les metàstasis hepàtiques en els TNE-GEP



Taula 12. Indicacions de la resecció d'MH de TNE ben diferenciats

- Resecció > 90 % tumor i volum tumoral < 50 % del fetge
- Captació en l'octreoscan / estabilització amb octreòtida
- Valorar el rescat mitjançant embolització