

Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal

DIEGO CARRILLO¹, MATÍAS MUÑOZ-MEDEL¹,
IGNACIO RETAMAL^{1,a}, MAURICIO PINTO^{1,a},
MARÍA L. BRAVO^{1,a}, BRUNO NERVI¹, JOSÉ PEÑA¹,
YASNA VALENZUELA², FRANCISCO J. GUARDA³,
FLAVIA NILO³, FERNANDO BELLO⁴, PILAR ORELLANA⁵,
DANIEL VICENTINI⁵, JUAN CARLOS QUINTANA⁵,
PAULA J. TORRES⁶, JOSÉ LUIS LEAL⁷, MARCELO GARRIDO¹

Update on neuroendocrine tumors

Neuroendocrine Tumors (NETs) encompass a wide variety of tumors arising from neuroendocrine cells, which produce bioactive substances. The incidence of NETs increased significantly lately, becoming one of the most common tumors of the digestive tract. Their clinical presentation is as diverse as their capacity for hormone production. Carcinoid syndrome is the most common hormonal syndrome produced by NETs and is characterized by diarrhea, flushing and cardiac valvular lesions. New research brought multiple changes in the classification of these neoplasms and a new understanding about their diagnosis and treatment, promoting a multidisciplinary approach. Somatostatin analogues, radiation, biological, and cytotoxic drugs have improved the prognosis of these patients, which entails a great challenge for healthcare providers.

(Rev Med Chile 2021; 149: 888-898)

Key words: Biomarkers, Tumor; Malignant Carcinoid Syndrome; Neuroendocrine Tumors; Somatostatin.

¹Departamento de Hematología-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Oncología, Hospital Base San José. Osorno, Chile.

³Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Endocrinología, Hospital las Higueras. Talcahuano, Chile.

⁵Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁷Servicio de Oncología Médica, Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile. ^aPhD.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1 de junio de 2020, aceptado el 13 de enero de 2021.

Correspondencia a:

Dr. Marcelo Garrido

Departamento de Hematología-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
mgarrido@med.puc.cl

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de células neuroendocrinas, productoras de monoaminas, péptidos y otras sustancias biológicamente activas, ampliamente distribuidas en el organismo. El estudio de los TNEs tiene más de un siglo de historia. En 1888, Lubarsch fue uno de los pioneros al describir múltiples tumores en el íleon en una autopsia¹; poco después, en 1907, Oberndorfer acuñó el término *karzinoid* para describir un grupo de tumores con un comportamiento menos agresivo comparado con los adenocarcinomas². En la década de 1950 surgieron los primeros reportes de manifestaciones clínicas características asociadas a tumores *carcinoides*, lo que posteriormente se denominó *síndrome carcinoide* (SC).

Epidemiología

La incidencia de los TNEs ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas³, desde 1,09 casos por 100.000 habitantes en 1975 hasta alcanzar 6,98 casos por 100.000 en 2012 en Estados Unidos. Este aumento se debe, principalmente, a tumores de bajo grado, en estadios tempranos, y a edades avanzadas⁴. Se cree que los avances en las técnicas de diagnóstico y los cambios demográficos de la población podrían estar involucrados.

La evolución indolente de un grupo de TNEs y la mejora del pronóstico dada por los nuevos tratamientos, han traído como consecuencia una alta prevalencia de esta enfermedad; actualmente, los TNEs ocuparían el segundo lugar en prevalencia dentro de las neoplasias digestivas en Estados

Unidos, solo detrás del cáncer colorrectal⁵. En Chile, no se conoce con precisión la incidencia ni prevalencia de los TNEs. En 2015 se implementó el primer registro multicéntrico de TNEs en el país, cuyo primer reporte se publicó en 2018, con 166 pacientes de 6 centros oncológicos del país. La edad promedio de presentación fue de 53 años, 64% fueron TNEs digestivos y 62% debutó en etapa IV⁶.

La mayoría de los TNEs se presentan de forma esporádica, mientras que 15 a 20% están asociados a síndromes genéticos que predisponen a presentar TNEs, como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 y 2 (NEM1 y NEM2), Von Hippel-Lindau, Neurofibromatosis tipo 1 y Esclerosis Tuberosa⁷.

Histología

En la microscopía óptica, los TNEs se presentan con células de citoplasma anfófilo y núcleos redondeados, con cromatina granular (patrón “en sal y pimienta”). En la inmunohistoquímica (IHQ), se caracterizan por expresar marcadores citoplasmáticos de diferenciación neuroendocrina, donde los principales son la Cromogranina A (CgA) y la Sinaptofisina. Otros marcadores IHQ utilizados son el CD56 y Enolasa Específica Neuronal (NSE), aunque estos últimos de baja especificidad para diferenciación neuroendocrina. Para evaluar su índice proliferativo se utiliza el número de mitosis en 2 mm² (evaluando al menos 10 mm cuadrados de tumor) y el índice de proliferación celular medido con Ki-67, con un conteo mínimo de 500 células tumorales. En ambos casos deben seleccionarse las áreas de mayor proliferación⁸.

Los TNEs bien diferenciados comparten más características con el tejido neuroendocrino normal y pueden tener tasas de proliferación celular variadas. En contraste, los TNEs poco diferen-

ciados, tradicionalmente llamados *carcinomas neuroendocrinos* (CNE), presentan una menor expresión de marcadores neuroendocrinos y tasas de proliferación siempre elevadas. Los CNE, además, pueden encontrarse en asociación con neoplasias exocrinas, como el adenocarcinoma, lo que es extremadamente infrecuente en TNEs bien diferenciados⁹.

Clasificación

Históricamente, la nomenclatura y clasificación de los TNEs ha sido confusa y controvertida, y se basa en el sitio del tumor primario, origen embriológico, grado histológico, y estado funcional⁸.

Una de las clasificaciones comúnmente aceptada es la de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) para los TNEs gastroenteropancreáticos bien diferenciados, agrupándolos según su grado histológico (1, 2 o 3)¹⁰ (Tabla 1). La Organización Mundial de la Salud (OMS), a su vez, ha propuesto diversas clasificaciones histológicas con diferencias sustanciales entre sí. La más reciente de ellas, de finales de 2017, agrupa a los TNEs pancreáticos en 3 categorías: bien diferenciadas (TNE grado 1, 2 o 3), pobremente diferenciadas (CNE grado 3 de células grandes o pequeñas) y Neoplasia Mixta Neuroendocrina – No Neuroendocrina o MiNEN (*Mixed Neuroendocrine – Non-neuroendocrine Neoplasm*)¹¹ (Tabla 2). Ambas clasificaciones utilizan la proporción de Ki-67 en la muestra y el índice mitótico como estimaciones de la proliferación.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la ENETS han propuesto sistemas de etapa-pificación según TNM conceptualmente similares, pero con algunas diferencias que podrían tener implicancias en la estimación del pronóstico¹², por lo que es indispensable precisar el sistema utilizado.

Tabla 1. Clasificación del grado histológico de TNEs Gastroenteropancreáticos bien diferenciados según la ENETS 2014

Grado histológico	Mitosis	Ki 67
Bajo (grado 1)	0 a 1 por 10 campos	Menor a 3%
Intermedio (grado 2)	2 a 20 por 10 campos	3 a 20%
Alto (grado 3)	Más de 20 por 10 campos	Mayor a 20%

Tabla 2. Clasificación histológica de TNEs de páncreas endocrino según la OMS 2017

Grado histológico		Mitosis	Ki 67
Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada	TNE grado 1	0 a 1 por 10 campos	Menor a 3%
	TNE grado 2	2 a 20 por 10 campos	3 a 20%
	TNE grado 3	Más de 20 por 10 campos	Mayor a 20%
Neoplasia neuroendocrina pobremente diferenciada	CNE grado 3 (de células grandes o pequeñas)	Más de 20 por 10 campos	Mayor a 20%

Neoplasia mixta neuroendocrina – no neuroendocrina (MiNEN).

Finalmente, la producción de sustancias con actividad biológica puede ser utilizada para clasificar a los TNEs en funcionantes y no funcionantes. Esto se determina según la presencia de síntomas producto de la secreción de hormonas y la confirmación por exámenes de laboratorio del exceso de sustancias derivadas de la hipersecreción hormonal¹³.

Presentación clínica

Los TNEs pueden debutar de forma incidental, por síntomas producidos por efecto de masa o por enfermedad avanzada¹⁴, y en el caso de TNEs funcionantes, asociados a diversos síndromes clínicos derivados de la hiperproducción hormonal. El SC es el más frecuente, presente en 19% de los TNEs al momento del diagnóstico¹⁵. Este se relaciona con la secreción de sustancias como serotonina, calcitriol, histamina, bradicininas y taquiquininas, entre otras, mayoritariamente en TNEs bien diferenciados de origen intestinal, llamados clásicamente *tumores carcinoides*¹⁶. Una vez que se presentan metástasis hepáticas, las sustancias producidas pueden evitar su degradación en el hígado y llegar directamente a la circulación sistémica, provocando los síntomas característicos del SC: bochornos, diarrea, dolor abdominal, obstrucción bronquial y daño valvular cardíaco. Si existe la sospecha clínica de SC, el estudio debe incluir una ecocardiografía para evaluar el compromiso cardíaco¹⁷.

Otros síndromes pueden presentarse en TNEs funcionantes, como insulinomas, gastrinomas, feocromocitomas o hipercortisolismo, entre otros, dependiendo de la hormona específica secretada (Tabla 3).

Estudio de imágenes

La tomografía computada (TC) con medio de contraste yodado entrega una adecuada caracterización en la mayoría de los casos; los tumores primarios y las metástasis se presentan frecuentemente como lesiones sólidas hipervasculares, ocasionalmente con componente quístico, y en algunos casos, con un patrón de realce hipovascular¹⁸ (Figura 1B). La resonancia magnética (RM) logra un mayor contraste intrínseco, con una mejor sensibilidad y especificidad, especialmente en TNEs hepáticos y pancreáticos.

Durante las últimas décadas se han desarrollado métodos de imágenes funcionales que aprovechan la sobreexpresión de receptores de somatostatina en TNEs bien diferenciados. Estas técnicas son utilizadas en el estudio diagnóstico, etapificación, seguimiento y evaluación de respuesta a tratamiento en TNEs bien diferenciados. La cintigrafía planar, en 2 dimensiones, y SPECT, en 3 dimensiones, utilizan análogos de somatostatina marcados con emisores gamma. La Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computada (PET/CT) utiliza análogos de somatostatina marcados un emisor de positrones denominado Galio⁶⁸, como el Ga⁶⁸-DOTA-TOC (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide), Ga⁶⁸-DOTA-NOC (DOTA-1-Nal3-Octreotide) y Ga⁶⁸-DOTA-TATE (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-Octreotide). Tanto la cintigrafía como el PET/CT con análogos de somatostatina son útiles en TNEs bien diferenciados, pero el PET/CT tiene mejor rendimiento en la clínica¹⁹ (Figura 2B).

Por otra parte, los CNE y algunos TNEs de alto grado presentan una menor expresión de receptores de somatostatina y una mayor actividad metabólica, por lo que el estudio de imágenes

Tabla 3. Principales síndromes asociados a TNE funcionantes y sus características clínicas

Tipo de TNE funcionante	Principal hormona secretada	Principal síndrome	Manifestaciones clínicas
Tumor carcinoide	Serotonina	Carcinoide	Diarrea, bochornos, dolor abdominal, valvulopatía tricuspídea, obstrucción bronquial
Insulinoma	Insulina	Insulinoma	Hipoglicemia
Gastrinoma	Gastrina	Zollinger-Ellison	Dolor abdominal, diarrea, enfermedad péptica
Tumor productor de ACTH	ACTH	Cushing ectópico	Hiperpigmentación de piel y mucosas, hiperglicemia, hipertensión refractaria, hipokalemia, miopatía proximal, inmunosupresión, tromboembolismo, equimosis fácil y síndrome hemorrágico
Feocromocitoma	Adrenalina, noradrenalina	Hiperadrenérgico	Hipertensión, sudoración, cefalea, palidez, taquicardia
VIPoma	Péptido vasoactivo intestinal	Verner-Morrison, cólera pancreático	Diarrea acuosa, deshidratación, hipokalemia, aclorhidria, hipercalcemia
Glucagonoma	Glucagón	Glucagonoma	Hiperglicemia, baja de peso, diarrea, tromboembolismo, eritema necrolítico migratorio
Somatostatina	Somatostatina	Somatostatina	Diabetes, diarrea, esteatorrea, patología biliar, aclorhidria, baja de peso

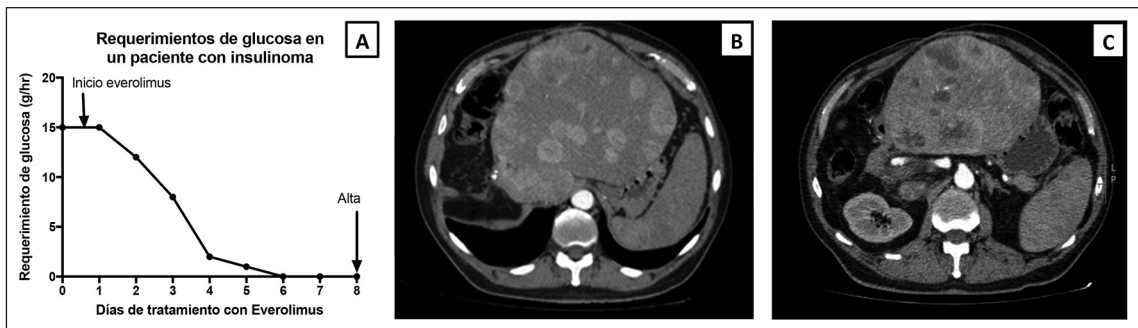


Figura 1. Imágenes seleccionadas correspondientes a un paciente de 54 años con diagnóstico de insulinoma metastásico, hospitalizado en una Unidad de Pacientes Críticos por hipoglicemias de difícil manejo. **(A)** Disminución progresiva de los requerimientos de aporte parenteral de glucosa desde el inicio de terapia con Everolimus. **(B)** Corte axial de TC en fase arterial que muestra extenso compromiso hepático secundario. **(C)** Disminución del compromiso hepático luego del tratamiento con Everolimus.

funcionales de elección en estos casos es el PET-CT con ^{18}F FDG (Fluorodeoxiglucosa)¹⁸.

Biomarcadores

Los TNEs constituyen un espectro heterogéneo de enfermedades, por lo que no existe un marcador ideal para su diagnóstico. Uno de los más utilizados es la CgA, una proteína de la familia de

las graninas secretada por células neuroendocrinas en conjunto con otras hormonas y neurotransmisores, cuya secreción puede persistir aún cuando la célula neuroendocrina sufre una transformación neoplásica²⁰. Actualmente, CgA es el biomarcador más estudiado y con el mejor rendimiento en la clínica²¹. Diversos estudios han correlacionado sus niveles plasmáticos con la carga tumoral y la sobrevida. La sensibilidad de la CgA fluctúa entre 43-100% y su especificidad entre 10-96%²¹, de-

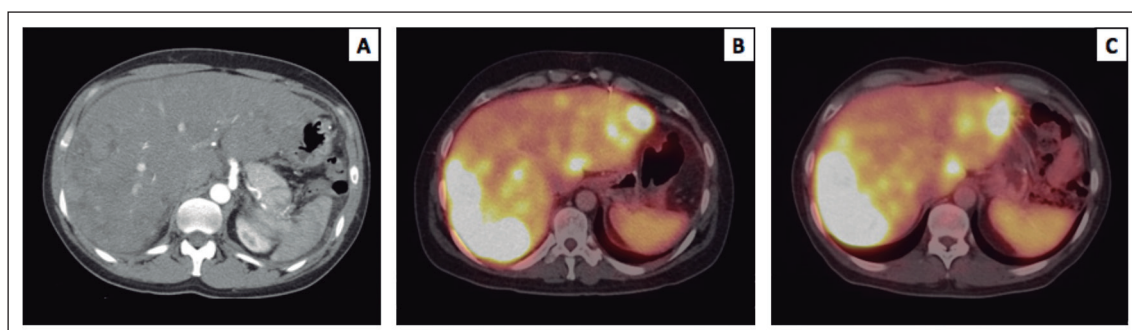


Figura 2. Imágenes seleccionadas de un paciente de 33 años que consulta por síndrome carcinoide. **(A)** Corte axial de TC en fase arterial muestra una lesión hipervascular en la cola del páncreas, compatible con un tumor neuroendocrino, asociado a múltiples lesiones hepáticas secundarias. **(B)** Corte axial de PET ^{68}Ga -DOTATATE luego de haber progresado al tratamiento con análogos de somatostatina. Se observa intensa captación del marcador a nivel hepático, dado por extenso compromiso secundario de tumor neuroendocrino. **(C)** Corte axial de PET- ^{68}Ga -DOTATATE luego de haber recibido 4 dosis de tratamiento de segunda línea con el radiofármaco ^{177}Lu -DOTATATE. Se observa estabilidad del tamaño de las lesiones hepáticas, pero menor intensidad de la captación del marcador, compatible con respuesta oncológica parcial. Clínicamente, este hallazgo se correlacionó con disminución síntomas de hipersecreción hormonal y de biomarcadores como CgA y Ácido 5-HIIA.

pendiendo del origen, carga tumoral e histología. Los casos de falsos positivos pueden deberse a insuficiencia renal, fármacos como los inhibidores de la bomba de protones, algunas endocrinopatías, enfermedades inflamatorias y algunos tipos de cáncer no TNE, entre otros²².

La serotonina intraplaquetaria (SIP), y su

producto de degradación, el ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIIA)²³, cuantificable en orina, son altamente específicos (hasta 100%) para tumores carcinoides, y se puede relacionar con presencia de SC, sin embargo, su sensibilidad es tan solo de 35% para TNEs, llegando hasta 75% en tumores bien diferenciados²⁴ (Figura 3).

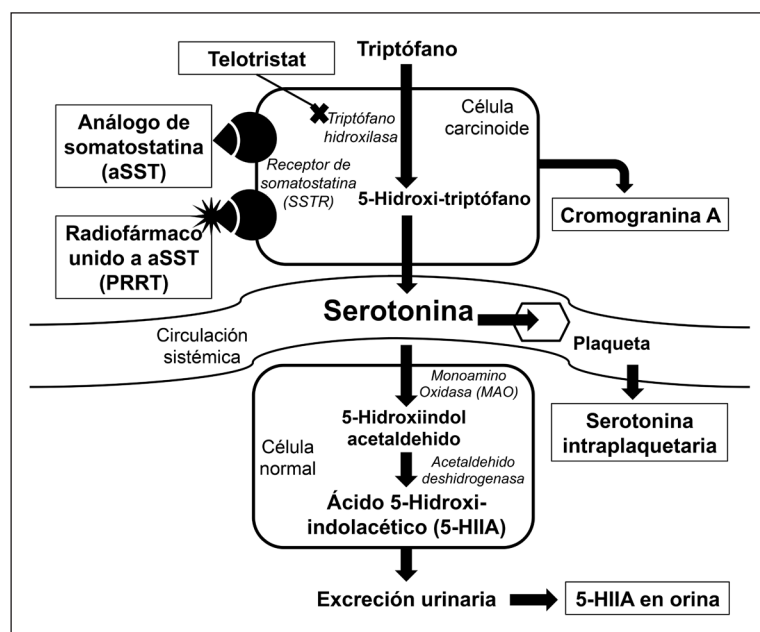


Figura 3. Esquema del modelo fisiopatológico del tratamiento con aSST y telotristat. Biomarcadores en TNEs.

Según la sospecha clínica de funcionalidad se pueden medir hormonas específicas secretadas por el tumor, como gastrina, glucagón, insulina, catecolaminas, metanefrinas, y cortisol, con un alto rendimiento. Sin embargo, estos métodos son solo aplicables para el grupo minoritario de TNEs funcionantes²⁵.

Existe además una serie de nuevos biomarcadores potencialmente útiles para TNEs, incluyendo células tumorales circulantes²⁶, marcadores genómicos²⁷, metabólicos²⁸ y análisis por multimarcadores²⁹, actualmente en proceso de validación clínica.

Tratamiento

El manejo de los TNEs se orienta principalmente al control oncológico y de los síntomas producidos por la hipersecreción hormonal, y varía desde la observación a la aplicación de terapias multimodales según cada paciente en particular. Dada la complejidad y las múltiples alternativas terapéuticas actualmente disponibles,

el tratamiento debe ser definido y realizado por equipos multidisciplinarios, en los que participen especialistas en endocrinología, cirugía, radioterapia, oncología médica, anatomía patológica, radiología intervencionista, medicina nuclear y cardiología³⁰. La elección de la terapia sistémica se basa en el grado de diferenciación, origen y compromiso clínico; la secuencia y combinación en la que se realizan estos tratamientos debe ser evaluada caso a caso. En algunos pacientes con TNE bien diferenciados avanzados, asintomáticos y sin progresión evidente, podría plantearse el seguimiento (Figura 4).

Tratamientos locales

En TNEs localizados y localmente avanzados, la cirugía es el tratamiento de elección, ya que logra altas tasas de curación en etapas precoces de la enfermedad. En TNEs pancreáticos, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años alcanza 100%, 70% y 53%, para estadios I, II y III de la ENETS³¹. La quimioterapia y radioterapia tienen un rol en el tratamiento definitivo del CNE localizado.

En pacientes con TNEs bien diferenciados

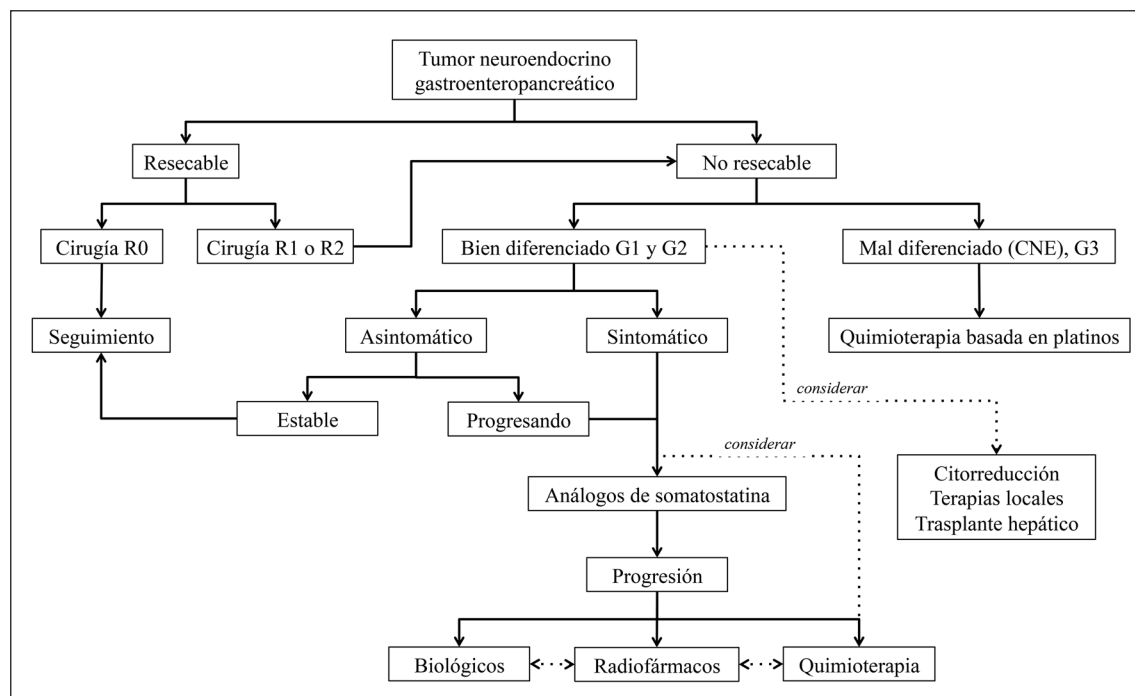


Figura 4. Algoritmo de manejo de TNEs Gastroenteropancreáticos. En el escenario de enfermedad no resecable, el tratamiento depende fundamentalmente de los síntomas, la histología del tumor y del origen pancreático versus extrapancreático.

con enfermedad avanzada, la cirugía citorreductiva y los tratamientos dirigidos al hígado, como la ablación por radiofrecuencia, quimioembolización y radioterapia interna selectiva, tienen un beneficio en casos seleccionados. El trasplante hepático es una alternativa para el tratamiento de metástasis hepáticas exclusivas irresecables, en pacientes menores de 55 años, previa resección del tumor primario, con enfermedad estable 6 meses previo al trasplante, Ki 67 positivo menor a 10%, y compromiso tumoral menor a 50% del hígado³². Menos de 1% de los pacientes con enfermedad avanzada son candidatos a esta terapia.

Análogos de somatostatina (aSST)

Se utilizan para el control de síntomas en TNEs bien diferenciados en estadios avanzados, sin embargo, recientemente se han reconocido sus efectos antitumorales y su beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP)³³. El primero en desarrollarse fue el octreótide³⁴ que requería múltiples dosis diarias. Posteriormente aparecieron fórmulas de acción prolongada como el octreótide LAR³⁵, lanreótide³⁶ y pasireótide³⁷. El estudio fase III PROMID, mostró una SLP significativamente mayor en el grupo tratado con octeótride LAR versus placebo (14,3 versus 6 meses) en TNEs bien diferenciados de intestino medio metastásicos. Asimismo, el estudio fase III CLARINET obtuvo una mayor SLP en pacientes tratados con lanreótide versus placebo (media no alcanzada versus 18 meses) en pacientes con TNEs enteropancreáticos bien diferenciados no funcionantes. Algunos mecanismos que podrían explicar el efecto antitumoral de los aSST son, por un lado, la acción antimitótica directa, que induce detención del ciclo celular y/o apoptosis; y por otro lado, la acción indirecta inhibiendo la liberación de factores de crecimiento como el IGF-1, la Insulina y la Gastrina, entre otros (Figura 3). En general, estos fármacos son bien tolerados, aunque su uso en pacientes con insulinoma debe ser controlado, pues pueden empeorar la hipoglicemia debido a la supresión del glucagón³⁶.

Radiofármacos (PRRT)

La modalidad más estudiada es la terapia con péptidos radiactivos dirigidos a receptores de somatostatina (PRRT). El primero que se utilizó fue In¹¹¹-Pentetreótide, con respuesta oncológica

solamente en 8% de los pacientes debido a la baja penetración del electrón Auger emitido por el In¹¹¹³⁸. Actualmente se utilizan radioisótopos emisores beta de mayor energía (Lutecio-177 (Lu¹⁷⁷) o Itrio-90 (Y⁹⁰)), asociados a análogos sintéticos de somatostatina (generalmente DOTATATE o DOTATOC), los que se unen y se depositan en células que expresan el receptor de somatostatina, otorgando un efecto de radiación localizada sobre las células tumorales (Figura 3). El estudio fase III NETTER-1 mostró una mayor SLP a 20 meses (62,5 vs 10,8%) y una mayor tasa de respuesta (18 vs 3%) con PRRT (Lu¹⁷⁷-DOTATATE) asociado a octreótide LAR versus octreótide LAR en forma aislada, en pacientes con TNE intestinales avanzados, progresando tras terapia de primera línea con aSST (Figura 2B y 2C). Los análisis preliminares muestran un aumento en la sobrevida global (SG), lo que deberá ser confirmado en el análisis final. Algunos efectos adversos graves como mielosupresión se presentaron en menos de 10% de los pacientes³⁹. Esta terapia es particularmente promisoría en el tratamiento de los TNEs bien diferenciados. Otra estrategia en desarrollo es el uso de emisores alfa unidos a análogos de somatostatina (Pb²¹²-Octreotate, actualmente en estudio)⁴⁰.

Terapias biológicas

Se han utilizado diferentes vías de señalización celular para lograr efectos antitumorales en TNE. Algunas de las vías utilizadas son las Tirosina Kinasas (TK), "Mammalian Target of Rapamycin" (mTOR) y la del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El estudio fase III RADIANT-2 concluyó que Everolimus, un inhibidor de mTOR, mejoró la SLP frente a placebo (16,4 versus 11,3 meses) en TNEs bien diferenciados, funcionantes, provenientes del pulmón o enteropancreáticos tratados previamente con aSST⁴¹. Se han obtenido resultados similares en TNEs pancreáticos (RADIANT-3)⁴² y TNEs intestinales no funcionantes (RADIANT-4)⁴³ (Figura 1). Sunitinib, un inhibidor de TK antiangiogénico demostró un aumento en SLP (11 vs 5,5 meses) y SG (92 vs 85% a 6 meses) en TNEs pancreáticos avanzados, bien diferenciados, en progresión⁴⁴. Otros agentes biológicos, como el inhibidor del receptor del VEGF Bevacizumab, tienen un efecto al usarse en conjunto con otras terapias en escenarios seleccionados.

Quimioterapia citotóxica (QMT)

Diversos agentes citotóxicos han sido utilizados en el tratamiento de los TNEs. La estreptozocina, un alquilante aprobado por la FDA para TNEs pancreáticos en el año 1982, actualmente se encuentra en desuso debido a sus efectos adversos. La temozolamida es un alquilante de administración oral que ha mostrado resultados favorables en estudios como monodroga o en combinación^{45,46}. Otros regímenes basados en fluoropirimidinas como el 5-Fluorouracilo⁴⁷ o capecitabina⁴⁶, en distintas combinaciones, han demostrado eficacia en TNEs digestivos. En TNEs bien diferenciados, la indicación de QMT se reserva para escenarios clínicos seleccionados: en el caso de tumores pancreáticos de moderado y alto grado (G2 y G3 de la ENETS), y en tumores extrapancreáticos de alto grado (G3 de la ENETS)⁴⁸, se puede utilizar en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, sintomática y/o voluminosa. En CNE avanzado, la QMT basada en etopósido y platinos han demostrado entregar un beneficio significativo en sobrevida⁴⁹, estableciéndose como la primera línea de tratamiento⁵⁰. En este escenario, el índice de Ki67 $\geq 55\%$ se relaciona con mejor respuesta a QMT con platinos⁵¹.

Otras terapias dirigidas

Existe una serie de fármacos utilizados para controlar los efectos de la hipersecreción hormonal, sin tener una acción antineoplásica conocida. El telotristat, de administración oral, es un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, una enzima que transforma el triptófano a serotonina, y actúa disminuyendo la hipersecreción de serotonina en tumores carcinoides (Figura 3). Esta terapia dirigida, aprobada en 2017 por la FDA, ha demostrado utilidad en el manejo del SC refractario⁵². A su vez, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), se utilizan para tratar la hipersecreción de ácido clorhídrico gástrico en el síndrome de Zollinger-Ellison secundario a gastrinoma. En el caso de los insulinomas, puede utilizarse el diazóxido, un activador de canales de potasio que inhibe la secreción de insulina, controlando los síntomas de hipoglicemia. En el Cushing Ectópico, el uso de inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal como el etomidato⁵³ o ketoconazol, o antagonistas del receptor de glucocorticoides como la mifepristona, también han demostrado beneficio en hipercortisolismos graves⁵⁴.

Pronóstico

La evolución y sobrevida de los pacientes con TNEs son muy variables. Los factores demográficos que clásicamente se han asociado a peor pronósticos son edad avanzada, sexo masculino, nivel socio-económico bajo y ruralidad⁵¹. Los relativos al tumor son el estadio avanzado, grado histológico y Ki67 positivo elevados⁵⁵, tumores poco diferenciados, histología mixta con adenocarcinoma, y el origen colorrectal⁵⁶ de la lesión primaria. Otras variables clínicas descritas son el mal estado funcional, la presencia de SC⁵⁷ y biomarcadores, como la CgA, plaquetas, LDH, entre otros⁵⁸. La SG media reportada en estudios poblacionales es de 75-112 meses^{4,5}, con una SG a 5 años de entre 56,5% y 75,4%^{59,60}. En Chile, la SG media reportada es de 110 meses, con una SG a 5 años de 91,3% para los TNEs grado 1, 77,4% para los grados 2, y 60,1% para los grados 3⁶. En el caso de los CNE, el estudio escandinavo NORDIC NEC reporta una SG de 15 meses en tumores con Ki67 $< 55\%$, y 10 meses para Ki67 $\geq 55\%$ ⁵¹. Estos hallazgos ponen en evidencia la importancia de la estimación de proliferación celular como marcador pronóstico en TNEs.

Conclusión

La complejidad biológica y la gran heterogeneidad que caracteriza a los TNEs, plantean múltiples desafíos en los ámbitos de diagnóstico, tratamiento, investigación traslacional y políticas públicas en salud. Los TNEs se perfilan como un modelo de enfermedad en el que cobra especial valor la interacción en equipos multidisciplinarios, la integración del sistema de salud en sus distintos niveles y la cooperación del mundo público, privado y la sociedad civil.

Durante los últimos años en Chile se ha mejorado el acceso a terapias específicas para TNEs, como los análogos de somatostatina o inhibidores de la vía mTOR, a través de protocolos de acceso a “medicamentos de alto costo”, sin embargo, aún hay terapias para que no se encuentran disponibles en el sistema público de salud, como los radiofármacos contra receptores de somatostatina. Implementar sistemas que respondan de forma eficiente a las necesidades de los pacientes con TNEs, sumado a los notables avances terapéuticos

en desarrollo, permitirá generar un escenario promisorio para los pacientes con este tipo de neoplasias, cada vez más frecuentes en la práctica clínica.

Referencias

1. Lubrasch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch.* 1888; 111: 280-317.
2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathol.* 1907; 1: 425-32.
3. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121 (4): 589-97.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335-42.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (18): 3063-72.
6. Pinto MP, Muñoz-Medel M, Carrillo D, Retamal IN, Bravo ML, Valenzuela Y, et al. Chilean Registry for Neuroendocrine Tumors: A Latin American Perspective. *Horm Cancer* 2019; 10 (1): 3-10.
7. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: Building on success. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (16): 1855-63.
8. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 23-36.
9. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The spectrum of neuroendocrine tumors: histologic classification, unique features and areas of overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ book. Am Soc Clin Oncol Meet.* 2015; 92-103.
10. García-Carbonero R, Vilardell F, Jiménez-Fonseca P, González-Campora R, González E, Cuatrecasas M, et al. Guidelines for biomarker testing in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A national consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2014; 16 (3): 243-56.
11. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel GRJ, editores. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/ IARC Classification of Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2017; 355.
12. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456 (6): 595-7.
13. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (1): 1-16.
14. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davi MV, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35 (9): 817-23.
15. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (4): 525-34.
16. Van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (1): 28-32.
17. Hassan SA, Banchs J, Iliescu C, Dasari A, López-Mattei J, Yusuf SW. Carcinoid heart disease. *Heart.* 2017; 103 (19): 1488-95.
18. Van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 10 (2): 102-14.
19. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Role of imaging in diagnosis and management. *Radiology.* 2013; 266 (1): 38-61.
20. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The Chromogranin-Secretogranin Family. *N Engl J Med.* 2003; 348 (12): 1134-49.
21. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 (9): 2427-43.
22. Marotta V, Nuzzo V, Ferrara T, Zuccoli A, Masone M, Nocerino L, et al. Limitations of Chromogranin A in clinical practice. *Biomarkers.* 2012; 17 (2): 186-91.
23. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86 (5): 858-65.
24. Feldman JM, O'dorisio TM. Role of neuropeptides and

- serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med.* 1986; 81 (6): 41-8.
25. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46 (3): 669-77.
 26. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T, García-Hernández J, Hartley JA, Caplin ME, et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (3): 365-72.
 27. Zatelli MC, Grossrubatscher EM, Guadagno E, Sciammarella C, Faggiano A, Colao A. Circulating tumor cells and miRNAs as prognostic markers in neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24 (6): 223-37.
 28. Kinross JM, Drymoussis P, Jiménez B, Frilling A. Metabonomic profiling: a novel approach in neuroendocrine neoplasias. *Surgery.* 2013; 154 (6): 1185-92-3.
 29. Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, Callahan S, Teixeira N, Bodei L, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (4): 615-28.
 30. Singh S, Asa SL, Dey C, Kennecke H, Laidley D, Law C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev.* 2016; 47: 32-45.
 31. Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, Ghayouri M, Han G, Hodul PJ, et al. Relapse-Free Survival in Patients With Nonmetastatic, Surgically Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg.* 2012; 256 (2): 321-5.
 32. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (7): 2398-405.
 33. Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012; 17 (6): 747-55.
 34. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med.* 1986; 315 (11): 663-6.
 35. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminosadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results of long-term survival. *Neuroendocrinology* 2016; 104 (1): 26-32.
 36. Caplin ME, Pavel M, Wikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2014; 371 (3): 224-33.
 37. Wolin E, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9 (9): 5075-86.
 38. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *SeminNucl Med.* 2002; 32 (2): 123-32.
 39. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376 (2): 125-35.
 40. Tworowska I, Delpassand ES, Bolek L, Shanoon F, Sgouros G, Frey E, et al. Targeted Alpha-emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors using 212Pb-octreotate (AlphaMedix TM). *J Med Imaging and Rad Sci.* 2019; 50 (4): 105-6.
 41. Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, Hainsworth JD, Voi M, Rouyrre N, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol.* 2017; 28 (7): 1569-75.
 42. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364 (6): 514-23.
 43. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016; 387 (10022): 968-77.
 44. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364 (6): 501-13.
 45. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *i.* 2006; 24 (3): 401-6.
 46. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117 (2): 268-75.
 47. Faure M, Niccoli P, Autret A, Cavaglione G, Mineur L, Raoul J-L. Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017; 6 (1): 44-8.

48. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103 (2): 172-85.
49. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999; 81 (8): 1351-5.
50. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Poorly Differentiated (High-Grade) Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas. *Pancreas* 2010; 39 (6): 799-800.
51. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24 (1): 152-60.
52. Molina-Cerrillo J, Alonso-Gordoa T, Martínez-Sáez O, Grande E. Inhibition of Peripheral Synthesis of Serotonin as a New Target in Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2016; 21 (6): 701-7.
53. Carroll TB, Peppard WJ, Herrmann DJ, Javorsky BR, Wang TS, Patel H, et al. Continuous Etomidate Infusion for the Management of Severe Cushing Syndrome: Validation of a Standard Protocol. *J Endocr Soc*. 2018; 3 (1): 1-12.
54. Fleseriu M, Castinetti F. Updates on the role of adrenal steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome: a focus on novel therapies. *Pituitary* 2016; 19 (6): 643-53.
55. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors - Well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2007; 87 (1): 8-19.
56. Russolillo N, Vigano' L, Razzore P, Langella S, Motta M, Bertuzzo F, et al. Survival prognostic factors of gastro-enteric-pancreatic neuroendocrine tumors after primary tumor resection in a single tertiary center: Comparison of gastro-enteric and pancreatic locations. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41 (6): 751-7.
57. Ducreux M. Carcinoid syndrome in neuroendocrine tumors: a prognostic effect? *Lancet Oncol*. 2017; 18 (4): 426-8.
58. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (9): 435-46.
59. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010; 21 (9): 1794-803.
60. Lepage C, Rachet B, Coleman MP. Survival From Malignant Digestive Endocrine Tumors in England and Wales: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 899-904.