



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos:
Comparación de Tumores Esporádicos y
Hereditarios en el Contexto de Síndrome de
Neoplastia Endocrina Múltiple Tipo 1

D^a Gema Marín Zafra

2016

Tutor:

- **Profesor Dr Javier Tébar Massó.**
Catedrático de Medicina.

Directores:

- **Dr. Jose Luis Alonso Romero.**
 - Profesor Asociado Clínico del Departamento de Medicina Interna.
- **Dr. Jose Manuel Rodríguez García.**
 - Profesor Asociado del Departamento de Cirugía.
- **Dr. Antonio Hernández Martínez.**
 - Profesor Asociado Clínico del Departamento de Medicina Interna.

“Daría todo lo que sé por la mitad de lo que ignoro”

René Descartes.

AGRADECIMIENTOS

A mi marido Raul, por su paciencia, amor, apoyo y ayuda inestimable e incondicional durante todo este tiempo. A mis dos preciosos niños, Miguel, por animarme cada noche a seguir trabajando y mimarme con sus abrazos y a Álvaro por estar en mi vientre durante casi todo este trabajo y darme fuerzas para continuar con su alegría cada día. A la sonrisa de toda mi familia.

A mis padres, porque sin ellos, nada de esto sería posible. Por su amor y su presencia constante.

A mi hermano, mi cuñada Noe y mi sobrino Pablo por quererme tanto y estar siempre a mi lado.

Quiero agradecer a M^o Carmen, Zulema, Sonia, Javier y mis tres sobrinos leoneses (David, Daniel y Juan) todo el cariño y apoyo que he recibido durante todo este tiempo y quiero animar a Sonia a seguir adelante con su proyecto.

A mi querida Chus por ser una persona que siempre me acompaña, me aconseja y me anima en momentos difíciles y que está a mi lado en los momentos más alegres porque es una persona más de mi familia.

A M^o José, por darme fuerza, demostrarme su amistad y por compartir todo este esfuerzo juntas.

A M. Victoria, por formar parte de mi vida desde era muy pequeña y seguir siendo una persona muy especial que siempre está conmigo.

A mis amigas Laura y Pilar por ser tan maravillosas. A Olga por su sabiduría, consejos y todo su cariño.

A mi gran amigo Victor.

Al Dr. y catedrático Javier Tébar Massó del que destaco su gran calidad humana, experiencia y buen hacer y al que le expreso mi más sincera admiración y respeto por ser un magnífico tutor, confiar en mí desde el principio, acompañarme durante todo este tiempo y darme ánimos en momentos de flaqueza.

A mis tres directores de tesis, Jose Luis, Jose Manuel y Antonio por sus sabios consejos y toda su experiencia.

Quiero expresar mi admiración y gratitud a Pedro Segura por su generosidad y su amistad, y quiero darle las gracias por todo lo que me ha enseñado y hemos compartido juntos durante nuestro trabajo diario.

Al Comité de Tumores Neuroendocrinos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por ser un grupo de profesionales que me han enseñado que desde el respeto y el cariño se puede realizar un excelente trabajo.

A Enrique Martínez Barba y a Eduardo Ortiz por ayudarme y facilitarme toda la búsqueda referente a biopsias pancreáticas.

A Pablo Carbonel por facilitarme el trabajo referente a estudio genético y estar siempre enseñándome cosas.

Para terminar, quiero agradecer a todo el servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en especial a Agustín Navarrete, por todas las experiencias vitales que me han brindado y a todos los pacientes oncológicos que he tratado durante mi trayectoria profesional porque me enseñan cada día que la vida está llena de grandes cosas y que el esfuerzo siempre merece la pena.

ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

AJCC: American Joint Committee on Cancer Staging.

ASS: Análogos de la somatostatina.

CgA: Cromogranina A.

CGA: Campos de gran aumento.

EGFR: Factor de crecimiento epidérmico.

EMA: Agencia europea del medicamento.

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FDA: Administración de alimentos y medicamentos.

G1: Bien diferenciado.

G2: Moderadamente diferenciado.

G3: Pobremente diferenciado.

HPT: Hiperparatiroidismo.

HR: Hazard ratio.

5- HIAA: Acido 5 hidroxindolacético.

MEN: Neoplasia endocrina múltiple.

NEC: Carcinoma neuroendocrino extrapulmonar.

MGMT: 0-6 metilguanina DNA metiltransferasa.

OMS: Organización mundial de la salud.

PDGFR: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

PET: Tomografía de emisión de positrones.

PP: Polipéptido pancreático.

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results.

RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

RGETNE: Registro del grupo español de tumores neuroendocrinos.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SG: Supervivencia global.

SSTR: Receptor de somatostatina.

ST: Somatostatina.

SZE: Síndrome de Zollinger Ellison.

TAC: Tomografía axial computerizada

TNE: Tumor neuroendocrino.

TNEP: Tumor neuroendocrino pancreático.

TNEGEP: Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

TKI: Inhibidores tirosinasa.

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. HISTORIA Y DEFINICIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.	17
1.1.1. Historia.....	17
1.1.2. Definición.	18
1.2. CLASIFICACIÓN	18
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.	20
1.3.1. Registro suizo.	20
1.3.2. Registro sueco	21
1.3.3. Registro inglés.	22
1.3.4. Registro estadounidense.....	23
1.3.5. Registro español.	24
1.4. TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS.....	27
1.4.1. Definición y sistemas de estadificación.	27
1.4.2. Formas de presentación clínica.....	30
1.4.2.1. Tumores funcionantes	30
1.4.2.2. Tumores no funcionantes.....	45
1.4.2.3. Tumores pobremente diferenciados.	45
1.5. Diagnóstico de TNE pancreáticos.	47
1.5.1 Diagnóstico inmunopatológico:	48
1.5.2. Diagnóstico.....	50
1.5.3 Diagnóstico bioquímico.	54
1.6. Tratamiento de TNE pancreáticos.....	56
1.6.1. Enfermedad localizada.....	56
1.6.2 Tratamiento de la enfermedad avanzada.....	57
1.6.2.1 Análogos de la somatostatina.	58
1.6.2.2. Terapias dirigidas.	62
1.6.2.3. Quimioterapia.....	66
1.6.2.4 Radionúclidos:	69
1.6.2.5. Interferón	70
1.6.2.6. Terapias ablativas locorregionales.....	71

1.7. SINDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN1).....	75
1.7.1.Introducción:.....	75
1.7.2. Definición.....	75
1.7.3. Genética.....	75
1.7.4. Clínica.....	76
1.7.5 Indicaciones de estudio genético y seguimiento de portadores:.....	80
1.7.6.Tratamiento quirúrgico en el HTP asociado a S. MEN1:.....	81
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	82
3. OBJETIVOS.....	83
4. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	84
4.1. Diseño del estudio.....	84
4.2. Selección de casos, ámbito y periodo del estudio:.....	84
4.3. Criterios de inclusión:.....	84
4.4. Criterios de exclusión:.....	84
4.5 Variables evaluadas:.....	85
4.6. Análisis estadístico.....	96
4.6.1. Descripción de tareas.....	96
4.6.2. Lectura y validación de la base de datos.....	96
4.6.3. Unidades experimentales.....	96
4.6.4. Métodos estadísticos.....	96
4.6.4.1. Análisis descriptivo.....	96
4.6.4.2. Análisis bivariado.....	97
5. RESULTADOS.....	98
5.1. Resultados del análisis univariado.....	98
5.1.1. Características demográficas.....	98
5.1.1.1. Motivo de consulta.....	98
5.1.1.2. Año de diagnóstico del TNEP:.....	99
5.1.1.3. Edad de diagnóstico del TNEP:.....	99
5.1.1.4. Sexo.....	100
5.1.1.5. Localizado o metastático al diagnóstico.....	100
5.1.1.6. Localización metastática al diagnóstico.....	100

5.1.1.7. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría características demográficas.....	101
5.1.2. Curso evolutivo.....	101
5.1.2.1. Recaída.....	101
5.1.2.2. Año de la recaída.....	102
5.1.2.3. Tiempo a la recaída.....	102
5.1.2.4. Localización de la recaída.....	102
5.1.2.5. Progresión.....	103
5.1.2.6. Año de la progresión.....	103
5.1.2.7. Tiempo a la progresión.....	104
5.1.2.8. Éxitus.....	104
5.1.2.9. Año del éxitus.....	104
5.1.2.10. Supervivencia global.....	105
5.1.2.11. Otros tumores.....	105
5.1.2.12. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría curso evolutivo.....	106
5.1.3. Histología.....	106
5.1.3.1. Único o múltiple.....	107
5.1.3.2. Subtipo histológico.....	107
5.1.3.3. Localización del tumor.....	108
5.1.3.4. Tamaño del tumor.....	108
5.1.3.5. Grado de diferenciación.....	109
5.1.3.6. Ki 67.....	109
5.1.3.7. Índice mitótico.....	110
5.1.3.8. Invasión linfática.....	110
5.1.3.9. Expresión inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina y enolasa.....	111
5.1.3.10. Estadio tumoral.....	111
5.1.3.11. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría histología.....	111
5.1.4. Diagnóstico.....	112
5.1.4.1. Diagnóstico clínico.....	112
5.1.4.2. Diagnóstico bioquímico.....	112
5.1.4.3. Diagnóstico radiológico.....	113
5.1.4.4. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría diagnóstico.....	114

5.1.5. Tratamiento.....	115
5.1.5.1. Tratamiento quirúrgico.	115
5.1.5.2. Tratamiento farmacológico.	116
5.1.5.3. Terapias locorregionales.	116
5.1.5.4. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría tratamiento. .	117
5.1.6. Síndrome MEN1.....	117
5.1.6.1. Estudio genético.	117
5.1.6.2. Patología de paratiroides.	118
5.1.6.3. Patología de hipófisis.	120
5.1.6.4. Otros tumores.....	121
5.1.6.5. Resumen de variables clínicas específicas asociadas a pacientes con MEN1. .	121
5.2. Resultados del análisis bivariado.	121
5.2.1. Características demográficas.	122
5.2.1.1. Motivo de consulta.	122
5.2.1.2. Prevalencia e incidencia acumulada.	124
5.2.1.2. Edad al diagnóstico.	126
5.2.1.3. Sexo.....	128
5.2.1.4. Localizado o metastático al diagnóstico.....	128
5.2.1.5. Localización metastática al diagnóstico.	130
5.2.1.6. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría características demográficas.	130
5.2.2. Curso evolutivo.....	130
5.2.2.1. Recaída.	130
5.2.2.2. Supervivencia libre de recaída.....	131
5.2.2.3. Localización de la recaída.....	133
5.2.2.4. Progresión.	134
5.2.2.5. Supervivencia libre de progresión.	135
5.2.2.6. Éxitus.....	137
5.2.2.7. Supervivencia global.	138
5.2.2.8. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría curso evolutivo.....	139
5.2.3. Histología.	140
5.2.3.1. Único o múltiple.....	140

5.2.3.2. Número de tumores.....	141
5.2.3.3. Subtipo histológico.	143
5.2.3.4. Localización.	144
5.2.3.5. Tamaño.....	144
5.2.3.6. Grado de diferenciación.....	146
5.2.3.7. Ki 67.....	147
5.2.3.8. Índice mitótico.....	148
5.2.3.9. Invasión linfática.....	150
5.2.3.10. Expresión inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina y enolasa. ...	151
5.2.3.11. Estadio tumoral.....	151
5.2.3.12. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría histología.	153
5.2.4. Diagnóstico.....	154
5.2.4.1. Diagnóstico clínico.	154
5.2.4.2. Diagnóstico bioquímico.....	157
5.2.4.3. Diagnóstico radiológico.....	161
5.2.4.4. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría diagnóstico.	162
5.2.5. Tratamiento.....	162
5.2.5.1. Tratamiento quirúrgico.	162
5.2.5.2. Tratamiento farmacológico.....	168
5.2.5.3. Terapias locorregionales.	170
5.2.5.4. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría tratamiento.....	170
6. DISCUSIÓN.....	172
6.1. Discusión del análisis univariado.....	172
6.2. Discusión del análisis bivariado.....	185
7. CONCLUSIONES.....	194
8. ANEXO: Clasificación AJCC TNM (7th edición) y ENETS de TNEGEP.....	196
9. BIBLIOGRAFIA.	198

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HISTORIA Y DEFINICIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS.

1.1.1. Historia.

A lo largo del siglo XIX, distintos investigadores como Langhans (1867), Lubarsch (1888) y Ransom (1890) documentaron entidades neoplásicas, evaluadas principalmente en autopsias, de comportamiento invasivo pero crecimiento lento, que se diferenciaban de otras patologías neoplásicas. De hecho, Lubarsch (1888) definió conceptualmente por primera vez, el término “Karcnoid” y Ransom (1890), describió el desarrollo clínico de dos tumores de ileon con similares características histológicas con un curso evolutivo de diarrea y sibilancias (1).

Sería Siegfried Oberndorfer, en septiembre de 1907, en la Convención Alemana de Patología General celebrada en Dresde, el primer investigador que presentó sus observaciones sobre lo que definió con el término de “Karcinoide” mediante un manuscrito publicado en la revista *Frankfurt Journal of Pathology* en el mismo año. Caracterizó a unos tumores pequeños y múltiples rodeados de tejidos indiferenciados con potencial capacidad invasiva pero comportamiento benigno (2). A lo largo del tiempo, Oberndorfer, reconocía el potencial maligno de estas neoplasias, principalmente, por su capacidad metastásica, de hecho, en 1929, veintidós años después de su primera descripción de tumor carcinoide, publicó su experiencia con treinta seis casos de tumores de apéndice e intestino delgado y revisó su descripción inicial de la conducta benigna del tumor confirmando la posibilidad de que el término “karcinoide” podría exhibir características malignas y metastáticas (3).

En 1914 Gosset y Masson plantearon que los tumores carcinoides se originaban en células endocrinas gastrointestinales, lo que les confirió por primera vez el carácter de tumores endocrinos (4).

La producción hormonal de estos tumores no se describió hasta mucho tiempo después. En 1951 Scholte, fue el primero en tipificar el síndrome carcinoide. En 1958, Lembeck, identificó a la serotonina como la hormona responsable de gran parte de la clínica de este síndrome tras extraer serotonina de un tumor carcinoide (5).

En 1955, Page demostró la presencia de ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA) a nivel urinario en pacientes con síndrome carcinoide (6).

En los últimos 60 años se ha ido desarrollando un mayor conocimiento de estas neoplasias mediante aportaciones continuas con el diseño de ensayos clínicos, creación de grupos cooperativos, comités interdisciplinarios hospitalarios y mayor implicación por parte de los profesionales sanitarios con formación específica.

1.1.2. Definición.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen una variedad heterogénea de neoplasias que se originan a partir de células neuroendocrinas que pueden derivar de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), islotes (carcinoma medular de tiroides, páncreas o carcinoma de células de Merkel) o del sistema neuroendocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital). Estas células están ampliamente distribuidas por todo el organismo con un fenotipo caracterizado por la capacidad de secretar péptidos responsables de diversos síndromes clínicos (7,8).

El denominador común de estas neoplasias, es su heterogeneidad, tanto en su forma de presentación, localización, funcionalidad, curso evolutivo y pronóstico.

1.2. CLASIFICACIÓN

A lo largo del tiempo, han sido muchas las clasificaciones y nomenclatura utilizada para su correcta definición y manejo.

Williams y Sandler en 1963 proponen una clasificación de los TNE según su origen embriológico tipificando a estas neoplasias en tres grupos (9):

1. Tumores procedentes del intestino anterior (TNE de tracto respiratorio, estómago, primera porción duodenal y páncreas).
2. Tumores procedentes del intestino medio (segunda porción duodenal, colon ascendente y apéndice).
3. Tumores derivados del intestino posterior (colon transversal, descendente y recto).

Tabla1. Clasificación de Williams y Sandler de TNE según origen embriológico.

Tumores de intestino anterior	Tumores de intestino medio	Tumores de intestino posterior
Tracto respiratorio	Segunda porción duodenal	Colon transverso
Timo	Apéndice	Colon descendente
Estómago	Colon ascendente	Recto
Primera porción duodenal		
Páncreas		

Esta clasificación cuenta con importantes limitaciones, por las peculiaridades de estos tumores en cada localización y funcionalidad. De forma, que a lo largo del tiempo, se han desarrollado otras clasificaciones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2010 una clasificación basada en el grado histológico estableciendo tres grupos según el grado de diferenciación: tumores bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados (9).

Dentro de los tumores bien diferenciados se encuentran los tumores de bajo grado (G1) que tienen un índice de mitosis de <2 por cada 10 campos de gran aumento (CGA) y un índice Ki 67 <2%. En este grupo, típicamente se encuentran los tumores de los islotes pancreáticos.

Los tumores de grado intermedio (G2) se caracterizan por la presencia de un índice mitótico de 2-20 mitosis por cada 10 campos de gran aumento (CGA) y un Ki 67 entre el 3 y el 20%.

Los tumores pobremente diferenciados (G3) son neoplasias de alto grado con índice de mitótico de >20 por cada 10 CGA y un Ki 67 >20%.

Tabla 2. Clasificación de TNE de la OMS 2010.

Clasificación OMS 2010
1. TNE bien diferenciados <ul style="list-style-type: none">• TNE G1: Ki67 < 2% y/o índice mitótico < 2 x 10 CGA• TNE G2: Ki 67 3-20% y/o índice mitótico 2-20 x 10 CGA
2. TNE pobremente diferenciados <ul style="list-style-type: none">• TNE G3 de célula grande o pequeña: Ki 67 > 20% y/o índice mitótico > 20 x 10 CGA
3. Carcinoma mixto adenoneuroendocrino.
4. Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas.

TNE: tumor neuroendocrino CGA: campos de gran aumento

Otras clasificaciones que complementan las anteriores son las propuestas por AJCC (American Joint Committee on Cancer Staging) TNM, específica para cada localización (anexo 1), y la propuesta por ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) (anexo 1) con pequeñas diferencias entre sí. Todas ellas, pretenden ofrecer un valor pronóstico a los distintos TNE en las diferentes localizaciones, sin existir un claro consenso entre ellas (10).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA.

Desde el punto de vista epidemiológico, la descripción de estas neoplasias es compleja por diversos motivos:

1. Tumores que empiezan a ser descritos relativamente tarde, Oberndorfer los describe a principios del siglo XX.
2. La recogida de datos no ha sido uniforme.
3. Escasez de registros sin criterios comunes entre sí.

Los registros de mayor relevancia en la literatura científica de los últimos años por orden cronológico de publicación son:

1.3.1. Registro suizo.

En la región suiza del Cantón, con una población aproximada de 570000 habitantes, tienen el registro llamado *Vaud Cancer Registry*. La última actualización del mismo se publica en 2000 con un total de 433 pacientes registrados entre los años 1974-1997.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 3. Tabla adaptada de tasas de incidencia ajustada por año, sexo y localización del registro suizo.

Tumor primario (Benignos y malignos)	Tasas de incidencia 1974-85 Hombres	Tasas de incidencia 1974-85 Mujeres	Tasas de incidencia 1986-97 Hombres	Tasas de incidencia 1986-97 Mujeres	Tasas de incidencia 1974-85 Hombres y mujeres	Tasas de incidencia 1986-97 Hombres y mujeres
Estómago	0,7	0,6	1,7	0,3	0,7	1,0
Intestino delgado	5,4	1,6	8,0	4,4	3,1	6,3
Colorrectal	4,5	17,7	9,8	17,0	11,2	13,4
Pulmón	3,3	4,3	5,8	3,8	3,7	4,8
Otros	1,3	0,6	3,0	2,7	0,9	2,7
TOTAL	15,2	24,8	29,3	28,2	19,6	28,2

Tasas de incidencia por cada millón de habitantes.

La distribución de casos acorde el sexo, localización, año y tipo histológico pone de manifiesto que la incidencia para ambos sexos y en todas las localizaciones en los años 1974-85 es 19,6/10⁶ con un incremento de la misma a cifras de 28,2/10⁶ en los años 1986-97. La localización más frecuente es colorrectal (n=174,40%) seguida de intestino delgado (n=116,27%), pulmón (n=79,18%) y estómago (n=19,4%).

Este registro no contempla los tumores neuroendocrinos pancreáticos (11).

1.3.2. Registro sueco

En Suecia se dispone del registro *Swedish Family-Cancer Database*, el cual incluye más de 10,2 millones de individuos con más de un millón de neoplasias registradas (se estima que el porcentaje de registro de neoplasias es cercano al 100%).

La última actualización se publica en 2001 con un total de 5184 TNE. Es la serie más amplia publicada en la literatura científica.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 4. Tabla adaptada de tasas de incidencia ajustada por sexo y localización del registro sueco.

Tumor primario	% de casos en varones	% de casos en mujeres	Tasas de incidencia en varones	Tasas de incidencia en mujeres	Tasas de incidencia en hombres y mujeres
Estómago	4,6	4,9	0,1	0,1	1,4
Intestino delgado	44,5	26,9	0,8	0,6	0,7
Colon	9,4	13,4	0,1	0,2	1,3
Apéndice	16,3	27,9	0,4	0,8	2,1
Recto	7,0	8,2	0,2	0,2	1,4
Pulmón	8,2	9,6	0,2	0,3	1,3
Otros	9,9	9,0	0,2	0,2	1,0
TOTAL	100	100	2	2,4	1,2

Tasas de incidencia por cada 100000 habitantes.

La incidencia anual para ambos sexos en el periodo 1958-1998 se sitúa en 2,5/100.000 en mujeres y 2/100.000 en hombres.

Los tumores de intestino delgado constituyen la localización más frecuente en hombres. Sin embargo, en mujeres, los más frecuentes son los tumores apendiculares. Esta localización se contempla de forma independiente a los carcinoides colorrectales (12).

La localización pancreática no se describe como tal en este registro y estos tumores se agrupan en el grupo de “otras localizaciones”.

1.3.3. Registro inglés.

Inglaterra y Gales cuentan con un registro nacional que permite evaluar la epidemiología de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) desde 1986 a 1999 con una última actualización de supervivencia a finales de 2001.

Es importante destacar, que es el primer registro, en orden de publicación, que incluye TNE pancreáticos con una mayor precisión en la descripción del tipo histológico y grado de diferenciación tumoral.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Los 4104 carcinomas neuroendocrinos incluidos, representan el 0,6% de neoplasias en el tracto digestivo en varones durante los años 1986-1999 y el 0,7% en mujeres en Inglaterra y Gales.

Los TNE bien diferenciados constituyen el 78,8%. Dentro de este grupo se contemplan tumores de los islotes pancreáticos (3,5%), insulinomas (1,2%), glucagonomas (0,4%) y tumores carcinoides (58%). Los TNE indiferenciados de célula pequeña representan el 21,2%. La media de edad al diagnóstico fue de 62,8 años para tumores bien diferenciados y de 70,6 años para tumores de células pequeñas (13).

Tabla 5. Tabla adaptada del registro inglés con porcentaje de TNGEP por subtipos histológicos.

TNGEP	Número de casos	%
Carcinoma de los islotes pancreáticos	142	3,5
Insulinoma	49	1,2
Glucagonoma	17	0,4
Gastrinoma	31	0,8
VIPoma	1	0,0
Tumores carcinoides	2379	58
Carcinoides de células enterocromafines	81	2,0
Tumores células enterocromafines-like	2	0,1
Tumor células Globet	208	5,1
Carcinoide tubular	27	0,7
Carcinomas de célula pequeña	871	21,2

Años 1986-1999 con edades comprendidas 15-99 años.

1.3.4. Registro estadounidense.

Desde el año 1973, en Estados Unidos existe una base poblacional llamada *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), la cual ha sido actualizada en 3 ocasiones. La última actualización, publicada en 2008, abarca periodos de 1973 a 2004 y se estima que cubre a un 26,2% de la población americana, incluyendo un total de 4.926.760 neoplasias, 35.825 son TNE.

Tabla 6. Tabla adaptada del registro estadounidense de tasas de incidencia por órgano ajustados a sexo.

Tumor primario	Tasas de incidencia en hombres	Tasas de incidencia en mujeres
Pulmón	1,3	1,4
Timo	0,02	0,01
Estómago	0,29	0,31
Duodeno	0,24	0,16
Yeyuno/Ileon	0,80	0,57
Ciego	0,16	0,17
Apéndice	0,14	0,16
Colon	0,23	0,17
Recto	0,92	0,81
Páncreas	0,38	0,27
Hígado	0,03	0,04
Otros/Desconocido	0,84	0,69

Tasas de incidencia por cada 100.000 habitantes.

Este registro expresa los datos en virtud a la incidencia por órgano, a diferencia de los registros comentados previamente que aportan valores absolutos acerca del número de TNE por órgano.

A diferencia de los registros previos, contempla la localización pancreática y sitúa la incidencia de tumores pancreáticos en 0,38/100.000 habitantes en hombres y 0,27/100.000 en mujeres, ocupando el quinto lugar de las doce localizaciones descritas por órgano (14).

1.3.5. Registro español.

Los datos más recientes acerca de la epidemiología de los TNE fueron publicados en 2010 y proceden del *Registro Nacional de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos* (RGETNE), el cual dispone de un total de 837 pacientes, incluidos entre 2001 y 2008.

Este registro es el último en orden de publicación, estudia los TNE de origen digestivo y aporta valiosa información sobre población incluida en base a variables como edad, sexo, métodos diagnósticos, datos anatomopatológicos y funcionalidad en los tumores estudiados.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Es un registro meticuloso en cuanto a patrón de distribución en las distintas localizaciones del tracto digestivo y contempla pacientes con TNE en contexto de síndromes hereditarios como MEN 1, motivo de estudio en este trabajo.

Es el primer estudio que aporta información epidemiológica en pacientes del sur de Europa.

De los 837 pacientes incluidos, el 55% eran hombres y el 45% mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 59 años y el 25% de los tumores incluidos eran funcionantes.

Respecto a la distribución por órgano, los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes (TNEP-NF) ocuparon el segundo lugar en frecuencia (20%).

Como variable a destacar, este registro incluye pacientes con síndrome hereditario MEN1, en concreto, 43 pacientes, que representan el 5% de los incluidos y es reseñable el hecho que en ninguno de los pacientes registrados presentan tumores neuroendocrinos pancreáticos (15).

Tabla 7. Tabla adaptada del RGETNE según tipo tumoral.

Tipo de tumor	% Todos los casos	% Hombres	% Mujeres
Carcinoide enteral	54,5	57,1	51,4
Pancreáticos no funcionantes	20	20,3	19,6
Metástasis de tumor primario desconocido	9,1	8,5	9,8
Insulinoma	7,8	6,6	9,3
Gastrinoma	4,3	4,5	4,1
Glucagonoma	1,5	1,1	2,1
Pancreáticos funcionantes	1,4	1,1	1,8
VIPoma	0,8	0,6	1,0
Somatostatina	0,1	0,0	0,3
Histología mixta	0,4	0,2	0,5

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 8. Tabla adaptada del RGETNE según localización del tumor primario.

Tumor primario	% Todos los casos	% Hombres	% Mujeres
Páncreas	33,7	31,4	36,4
Estómago	6,0	6,2	5,7
Duodeno	3,5	3,6	3,4
Yeyuno/ileon	15,6	15,2	16
Apéndice	9,4	9,0	9,8
Colon	4,7	6,2	2,8
Recto	5,8	6,2	5,4
De origen incierto	19,5	19,9	19,1

Tabla 9. Tabla adaptada del RGETNE según características histopatológicas

Características histopatológicas	% Todos los casos	% Hombres	% Mujeres
Ki 67%			
<2	15,8	15,0	16,8
3-20	13,5	12,6	14,5
>20	6,3	7,3	5,2
NR	64,4	65,2	63,6
Invasión vascular			
Si	20,0	19,4	20,7
No	27,6	25,6	30,0
Invasión linfática			
Si	18,4	18,8	17,8
No	24,4	22,2	27,1
NR	57,2	59,0	55,0

Con todos los datos expuestos, podemos confirmar la importante variabilidad en los registros que dificulta una comparativa para inferir conclusiones.

La comparación de las localizaciones primarias no es sencilla por varios motivos:

Así como el registro español, sueco y suizo aportan valores absolutos acerca del número de TNE por órgano de origen, el registro Estadounidense lo expresa según la incidencia por órgano. Como podemos comprobar, no todos los registros, analizan las mismas localizaciones.

Los únicos registros expuestos que contemplan la localización pancreática son:

1. El registro inglés, que los sitúa en primer lugar por orden de frecuencia, teniendo en cuenta que solo describe TNEGEP.
2. El registro americano, donde los TNE pancreáticos ocupan el décimo lugar de las doce localizaciones descritas por órgano.
3. El registro español, que al igual que el registro inglés, los sitúa en primer lugar por orden de frecuencia, sin olvidar que sólo evalúa TNEGEP.

Por todo ello, con los datos disponibles, se estima que la incidencia de los TNE en todas las localizaciones, se sitúa entre 1 y 5 casos/100.000 habitantes y va claramente en aumento en la mayoría de los registros. Esto puede venir justificado, en parte, por la mejora en los métodos diagnósticos utilizados y la mayor implicación por parte de los profesionales, con el desarrollo de sociedades científicas orientadas al mejor estudio de estas neoplasias.

Todas las diferencias observadas en los distintos registros pueden ser debidas a motivos raciales o medioambientales, pero no podemos descartar que no sean reales por sesgos en la recogida de datos.

Esta revisión pone de manifiesto la necesidad de crear plataformas internacionales de registros tumorales con biobanco de muestras y criterios unificados con la finalidad de ofrecer una visión global y homogénea de estas neoplasias.

1.4. TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

1.4.1. Definición y sistemas de estadificación.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) constituyen un grupo de neoplasias heterogéneas, desde su origen y localización hasta su actividad secretora.

En realidad, bajo esta denominación, se agrupan una gran variedad de tumores que derivan del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal, que incluyen tumores neuroendocrinos gastrointestinales, conocidos como carcinoides gastrointestinales y tumores neuroendocrinos de páncreas.

Es importante destacar a efectos prácticos, que esta denominación no se contempla en las clasificaciones expuestas al inicio, de forma que es frecuente encontrar en publicaciones datos relativos a TNEGEP que puedan inducir a error puesto que engloban no solamente a los tumores pancreáticos si no también los carcinoides gastrointestinales, tratándose de dos grupos de tumores diferentes con distinto curso evolutivo y diferentes opciones de tratamiento.

En 2006 Rindi et al. propusieron una clasificación TNM para TNE gastroduodenales y pancreáticos que también ha sido adoptada por la *European neuroendocrine tumors society* (ENETS) y validada en un análisis retrospectivo en 202 pacientes (16,17). Fue en la 7ª edición en 2010, cuando la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha incorporado una clasificación TNM para los TNEP que tiene valor pronóstico en supervivencia global (18).

Existen diferencias entre ambas clasificaciones TNM. La AJCC en el estadio I incluye todos los tumores limitados al páncreas y resecables mientras que en la clasificación TNM de ENETS el estadio I se limita a los tumores menores de 2 cm. Asimismo, la AJCC limita su definición de estadio III a tumores localmente avanzados con afectación de la arteria mesentérica superior o del eje celiaco, mientras que en la clasificación ENETS, la definición del estadio III es más amplia, incluyendo a todos los tumores localmente avanzados irresecables o resecables.

Tabla 10. Clasificación TNM.

Clasificación TNM			
T_x	El tumor primario no se puede evaluar		
T₀	No hay indicio de tumor primario		
T_{is}	Carcinoma in situ.		
T₁	Tumor limitado a páncreas ≤ 2 cm. en su mayor dimensión.		
T₂	Tumor limitado al páncreas > 2 cm. en su mayor dimensión.		
T₃	El tumor se extiende más allá del páncreas pero sin compromiso del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior.		
T₄	El tumor afecta al tronco celiaco o arteria mesentérica superior.		
N_x	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.		
N₀	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.		
N₁	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.		
M₀	Sin metástasis a distancia.		
M₁	Metástasis a distancia.		
Estadios			
Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio IIa	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio IIb	T ₃	N ₀	M ₀
Estadio IIIa	T ₄	N ₀	M ₀
Estadio IIIb	Cualquier T	N ₁	M ₀
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M ₁

Tabla 11. Clasificación ENETS.

Clasificación ENETS	
T₁	Tumor limitado al páncreas < 2 cm.
T₂	Tumor limitado al páncreas 2-4 cm.
T₃	Tumor limitado al páncreas > 4 cm o que invade duodeno o el conducto biliar común.
T₄	Tumor que invade estructuras adyacentes.
N₀	No metástasis en ganglios locorregionales
N₁	Metástasis en ganglios locorregionales
M₀	No metástasis a distancia.
M₁	Presencia de metástasis a distancia.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes (TNEP-NF) son bien diferenciados (60-100 %). Sólo en el 10 % de los casos se presentan con una histología pobremente diferenciada de peor pronóstico (19). Dada la diferencia entre ambos grupos, en cuanto a pronóstico y consecuentemente manejo, se considera que deben estudiarse de manera independiente.

La supervivencia en los TNEP-NF está determinada por la presencia de metástasis a distancia. La mediana de supervivencia global para los pacientes con TNEP-NF es de 38 meses, siendo de 23 meses en aquellos pacientes con enfermedad a distancia y de 70 a 124 meses en aquellos con enfermedad locorregional (20). La supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes con afectación hepática es del 46 % y 38 %, respectivamente (21).

1.4.2. Formas de presentación clínica

Los TNEP se dividen en funcionantes y no funcionantes.

1.4.2.1. Tumores funcionantes

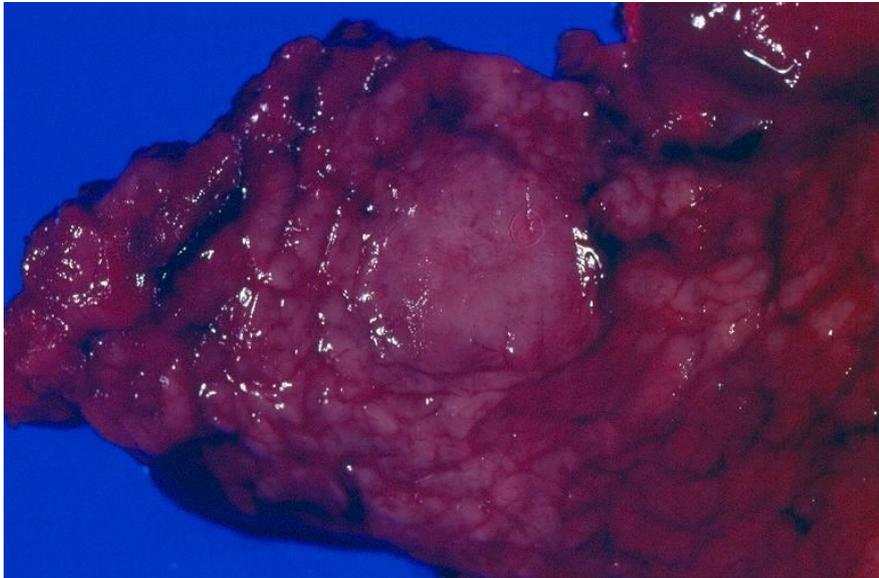
Las manifestaciones clínicas de los tumores funcionantes se deben básicamente, a la clínica derivada de la secreción hormonal. Los más frecuentes son:

a) Insulinoma:

Se trata de un tumor poco frecuente, con una incidencia de 1 a 4 casos por millón de personas/año, posicionándose como el segundo tumor funcionante de los islotes pancreáticos más frecuente. Constituye la causa más frecuente de hiperinsulinismo e hipoglucemia en adultos (22). Suele presentarse en la quinta década de la vida y son ligeramente más frecuentes en mujeres. Solo en un 10 % de los casos son malignos, y en la mayoría solitarios. Las manifestaciones clínicas son de hipoglucemia generalmente en ayuno, que se produce por la secreción inadecuada de insulina por el tumor (23).

Los insulinomas son lesiones típicamente solitarias, de pequeño tamaño (90% son menores de 2 cm), bien definidas y su distribución es homogénea en toda la anatomía del páncreas (cabeza, cuerpo y cola) (24).

Imagen 1. Insulinoma (cortesía Dr. Tébar).



Este tumor se presenta de forma característica con hipoglucemia del ayuno y en casos seleccionados, hipoglucemias postprandiales. Como consecuencia a la hipoglucemia se produce una activación del sistema nervioso autónomo, con respuesta simpático-adrenal que se traduce en sudoración, taquicardia, temblor y náuseas.

La sintomatología es inespecífica con distinta gradación por lo que el diagnóstico suele ser tardío con riesgo de complicaciones neurológicas (coma hipoglucémico). También se ha descrito ganancia ponderal en un 18% de los pacientes (25).

La Endocrine Society recomendó en sus guías de práctica clínica en 2009 considerar exclusivamente hipoglucemia cuando se constate la clásica *tríada de Whipple*, que incluye la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia coincidiendo con glucemia plasmática baja y desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa (26).

El diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno se realiza mediante el *test del ayuno de 72 horas*. Distintas publicaciones constatan que un 65 % de los insulinomas provocan hipoglucemia en las primeras 24 horas, un 93 % a las 48 horas y el 99 % a las 72 horas (27).

La prueba se realiza con el paciente ingresado en el hospital, donde se monitoriza la presencia de signos y síntomas de hipoglucemia, niveles de glucosa, insulina y péptido C cada 6 horas y cada hora (o cada 2 horas) si la glucemia es menor de 60 mg/dL.

El procedimiento se suspende cuando aparecen síntomas de hipoglucemia junto con niveles de glucosa < 55 mg/dL. En este momento, se recogen muestras de sangre para determinar glucemia, insulina, proinsulina, péptido C, beta hidroxibutirato, además de muestra de sangre u orina para determinación de sulfonilureas. Al final del test se mide la respuesta de la glucemia tras la administración de 1 mg de glucagón intravenoso (28).

Durante el episodio de hipoglucemia deben constatarse de forma concomitante niveles bajos de glucemia (< 55 mg/dL) junto con niveles de insulina elevados (> 3 mU/mL), niveles de péptido C elevados (> 0,6 ng/mL) y bajos de cuerpos cetónicos (beta hidroxibutirato \leq 2,7 mmol/L) (29).

Los métodos diagnósticos utilizados son la ecografía abdominal, la ecoendoscopia, que permite obtener muestras histológicas y tiene una sensibilidad del 93% para lesiones de cabeza de páncreas, 79% para tumores de cuerpo y 40% en la identificación de tumores de cola respectivamente. Otras técnicas diagnósticas utilizadas son la TAC y la RMN (30).

Respecto al papel de la gammagrafía con ¹¹¹In-Pentetreótido (OctreoScan®) es importante destacar que solo detecta el 50 % de los casos, debido a la menor expresión de receptores de somatostatina tipo 2 y tipo 5 (SSTR2 y SSTR5) (31).

La arteriografía selectiva con inyección intraarterial de calcio fue descrita y aplicada por Doppman en 1991. Se basa en que la administración de gluconato cálcico no produce aumento en la secreción de insulina en las células beta normales pero sí en las del insulinoma. Esta técnica consigue una sensibilidad y especificidad mucho mayores que otras técnicas de localización, llegando su sensibilidad al 88 % en series publicadas recientemente (32).

Tabla 12. Diagnóstico de insulinoma.

Insulinoma		
Diagnóstico clínico	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico radiológico
Tríada de Whipple	Test del ayuno de 72 horas	Ecografía Ecoendoscopia TAC RMN Arteriografía selectiva con inyección intraarterial de calcio OctreoScan®

El tratamiento de elección en la enfermedad localizada es la cirugía. Las técnicas quirúrgicas son la enucleación, en los adenomas de pequeño tamaño, la pancreatometomía distal o la duodenopancreatectomía para los tumores malignos o de gran tamaño que afecten la cabeza del páncreas o la región periampular (33).

Por su idiosincrasia y efectos secundarios a la hipoglucemia, el fármaco de elección para el control de las hipoglucemias es el diazóxido, que consigue un efecto hiperglucemiante a través de la activación de los canales de potasio ATP-dependientes, dando lugar a una inhibición de la secreción de insulina. La dosis es de 200-600mg al día repartidos en tres tomas. Entre los efectos secundarios más graves destaca la retención hídrica que puede condicionar desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. Otros efectos son el hirsutismo y el riesgo de insuficiencia renal, por ello, se recomienda administrarlo asociado a tiazidas (34).

Otras opciones de tratamiento pasarían por el uso de análogos de la somatostatina, cuya actividad es controvertida por la variable expresión de receptores de la somatostatina de los insulinomas, quimioterapia o nuevas terapias dirigidas que se relatan en capítulos posteriores (35,53,190,202).

b)Gastrinoma:

En 1955, Zollinger y Ellison describieron el síndrome de hipersecreción ácida gástrica y enfermedad ulcerosa péptica intratable asociada a un tumor pancreático de células

no beta. Así, el término Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se utiliza para describir un cuadro clínico donde el responsable es un TNE que secreta gastrina (36).

Es el tumor pancreático funcionante maligno más frecuente con una incidencia anual de 1 por un millón. La edad media de aparición son los 50 años. Un 75-80 % son esporádicos y de éstos son malignos un 40-85 % (37).

El síntoma inicial más frecuente es el dolor abdominal. El 90-95 % de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. Hay un porcentaje de pacientes (18-25 %) que no presentan úlceras al diagnóstico. El uso de fármacos antisecretores más potentes puede ser una causa de los cambios en la expresión clínica de los gastrinomas (38).

La diarrea es el segundo síntoma más frecuente, aparece en el 71 % de los pacientes, puede preceder al diagnóstico en muchos años y ocurrir en ausencia de síntomas de úlcera péptica. Su patogenia es multifactorial. Existe esteatorrea y maldigestión por el pH ácido que puede conducir al daño de la mucosa, provocando aplanamiento de las vellosidades intestinales y conduciendo a una malabsorción (38).

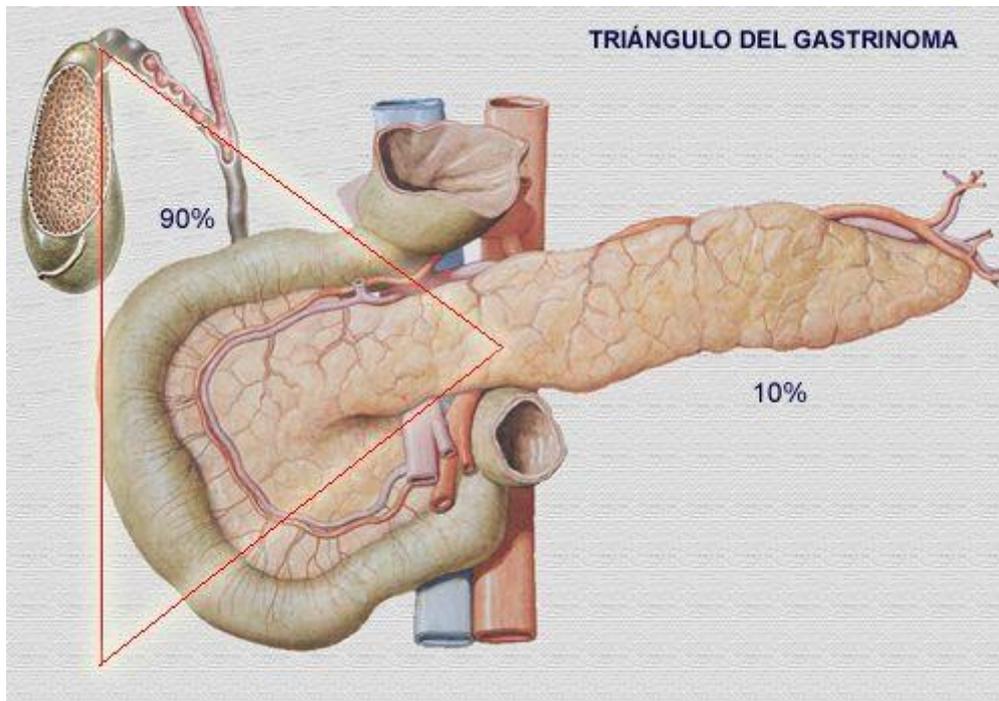
La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) está presente en dos tercios de los pacientes y puede variar desde formas leves poco sintomáticas hasta formas severas con esofagitis erosiva, úlceras, estenosis o esófago de Barret (39).

Más de la mitad de los gastrinomas (60-90 %) presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La localización más frecuente son los ganglios regionales, seguidos por el hígado y, más tardíamente, en el curso de la enfermedad, aparecen las metástasis óseas y a distancia (40).

Entre el 60-90 % de los gastrinomas ocurren en el «*triángulo del gastrinoma*», que es el área formada en la unión de los conductos biliares cístico y común posteriormente, la unión de la segunda y tercera parte del duodeno inferiormente y la unión del cuello y cuerpo pancreático medialmente.

De forma que aproximadamente el 50-60% se presentan en páncreas y el 40-50% en duodeno (41).

Imagen 2. Triángulo del gastrinoma.



El diagnóstico suele ser tardío por la inespecificidad de los síntomas, se asocia a un retraso diagnóstico entre 4 y 7 años. Se basa en los datos clínicos y en la demostración de niveles elevados de gastrina sérica asociados a hipersecreción mantenida de ácido gástrico.

La gastrina sérica se determina generalmente por radioinmunoanálisis (RIA). El límite superior normal es de 100 pg/mL (45). Está elevada entre 5 y 10 veces por encima de lo normal en el 90 % de los casos. No existe un punto de corte para establecer los niveles de gastrina o de secreción ácida basal en relación con el gastrinoma (42).

Un valor mayor de 1000 pg/mL es muy sugerente de gastrinoma. Si se acompaña de úlceras y/o lesiones esofágicas demostrativas de hipersecreción ácida gástrica podemos pasar directamente a técnicas de localización del tumor, obviando los test de secreción ácida gástrica (43).

La técnica diagnóstica más utilizada para confirmar el diagnóstico de gastrinoma es el *test de la secretina* que se basa en la particularidad de que la secretina estimula la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma, mientras que las células

G normales son inhibidas por ésta. Se administra una inyección intravenosa de secretina 2 U/kg de peso y se mide la gastrina a los -15, -2, 2, 5, 10 y 20 minutos. El test es positivo si se consigue una elevación de gastrina mayor o igual a 200 pg/mL sobre su nivel basal. El pico máximo suele alcanzarse a los 10 minutos. Es un test muy rápido y carente de efectos secundarios, pero es caro y no se dispone de él en todos los centros (44).

En un estudio más reciente se establece que el criterio de gastrina mayor o igual a 120 pg/mL es el que tiene mayor sensibilidad (94 %) y una especificidad del 100 % y debe sustituir al antiguo criterio de gastrina mayor o igual a 200 pg/mL (45). Es importante realizar el test de secretina previa suspensión de los inhibidores de la bomba de protones, porque estos pueden dar lugar a falsos positivos en el test (46).

La cromogranina A (CgA) es un marcador de TNE que está elevado en la mayoría de los gastrinomas (47).

El estudio diagnóstico del gastrinoma se complementa con OctreoScan®, TAC, ecoendoscopia y la RMN abdominal. Con la llegada del OctreoScan®, se han hecho menos necesarios los estudios funcionales invasivos como la angiografía visceral selectiva, la angiografía con infusión de secretina y el cateterismo venoso portal transhepático, que son técnicas más costosas, que requieren más tiempo y personal especializado y se basan en la medición de gradientes hormonales, en este caso de gastrina (48).

Tabla 13. Diagnóstico de gastrinoma.

Gastrinoma		
Diagnóstico clínico	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico radiológico
Dolor abdominal Diarrea ERGE Úlceras pépticas Esteatorrea	Test de la secretina	OctreoScan® Ecografía Ecoendoscopia TAC RMN Estudios funcionales

En el 75 % de los pacientes, la enfermedad continúa con un curso no agresivo y con una supervivencia a los 10 años del 96 %. En el 25 %, el tumor crece más agresivamente y solo el 30 % de éstos sobrevive a los 10 años. En series recientes se describe una media de supervivencia de 6,6 años desde el diagnóstico, con importante participación de las comorbilidades presentes en la supervivencia a largo plazo (49).

c) Glucagonoma.

El glucagonoma es un tumor derivado de las células alfa pancreáticas que produce un cuadro clínico característico secundario a la hipersecreción de glucagón. El glucagón pancreático es un polipéptido de 29 aminoácidos. La función del glucagón es restaurar los niveles de glucosa plasmáticos ante la presencia de hipoglucemia mediante la estimulación de la glucogenólisis, gluconeogénesis (50).

Los glucagonomas son tumores muy raros. Representan el 1-3 % del total de TNEP y se estima que su incidencia es de 0,01-0,1/10⁶ habitantes/año (51).

La mayoría son esporádicos y típicamente aparecen en la quinta década de la vida. No presenta diferencias en la incidencia entre géneros, aunque algunas series sugieren un leve predominio en mujeres. Más del 95 % se localizan en el páncreas, con predilección por la cola pancreática (52).

El diagnóstico suele ser tardío, se trata de tumores de crecimiento lento y su forma de presentación es con lesiones de tamaño en torno a los 6 cm que metastatizan en un 50%-80% dependiendo de las series de casos publicadas en la literatura científica.

La localización más frecuente de distribución metastática es hígado, seguido de afectación ganglionar a distancia, hueso, suprarrenales, pulmón y renal (53).

El síndrome clásico del glucagonoma es conocido con el acrónimo de las 4D: Dermatitis, Diarrea, Depresión y Deep vein trombosis (trombosis venosa profunda), pero solo se presenta por completo en una minoría de los casos.

Los síntomas más frecuentes son el eritema necrolítico migratorio y la pérdida de peso, que ocurre en el 65-70 % de los pacientes en el momento del diagnóstico.

El eritema necrolítico migratorio (67-90 %) es un exantema cutáneo eritematoso, pruriginoso y doloroso que se suele iniciar en ingles, periné y nalgas y después migrar al resto del cuerpo. A pesar de que existen áreas de predilección, puede aparecer en cualquier localización, y también en las membranas mucosas, dando lugar a glositis, queilitis angular (15-40 %), estomatitis, blefaritis, vulvovaginitis y uretritis. Se inicia como máculas que a los 7-14 días evolucionan a pápulas. Las pápulas aumentan de tamaño, confluyen y pueden presentar ampollas con abundante exudado seroso. En una posterior fase aparece en la zona central necrosis que dejará una cicatriz indurada con pigmentación color bronce y en los bordes costras rojizas con tendencia a desprenderse. En general suele ser la manifestación que orienta la sospecha de la enfermedad y tiende a persistir durante todo su curso siguiendo brotes de agudización y remisión. La biopsia cutánea del borde de la lesión revela necrólisis superficial con separación de las capas externas de la epidermis e infiltración perivascular por linfocitos e histiocitos, pese a que para demostrar estos hallazgos suelen ser necesarias múltiples biopsias. Se desconoce su etiopatogenia, pero parece que tanto el aumento de las concentraciones séricas de glucagón como las distintas deficiencias que pueden acompañar el tumor (de zinc, aminoácidos y ácidos grasos) pueden ser factores contribuyentes. Es importante señalar que el eritema necrolítico migratorio no es patognomónico del glucagonoma, ya que también puede aparecer en la deficiencia de zinc, la pelagra, el kwashiorkor, la necrólisis epidérmica tóxica, el pénfigo foliáceo, la psoriasis pustular, la cirrosis hepática, la pancreatitis y la celiaquía (54).

Imagen 3.: Eritema necrolítico migratorio (cortesía Dr. Tébar).



Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Otros datos clínicos presentes en estos pacientes son la alopecia, distrofia ungueal, hiperglucemia (que se produce por la acción antagonista del glucagón frente a la insulina, particularmente en el metabolismo hepático), malnutrición, síntomas gastrointestinales y fenómenos tromboembólicos en un 30-50% de pacientes (55).

El diagnóstico de glucagonoma requiere demostrar que los síntomas son secundarios a la elevación inapropiada en suero de las concentraciones de glucagón.

Habitualmente, el glucagonoma se asocia a elevaciones marcadas de la glucagonemia, por encima de 500 pg/mL (límite alto de la normalidad 50 pg/mL) (56).

En el 50 % de los glucagonomas, aunque la secreción predominante y la que de clínica sea la de glucagón, se puede encontrar cosecreción de VIP, gastrina, insulina, calcitonina y ACTH (56).

La ENETS recomienda, en su último consenso, determinar la concentración de CgA para el seguimiento clínico (53).

Las técnicas diagnósticas utilizadas para completar la estadificación son superponibles a otros tumores pancreáticos: OctreoScan®, TAC, RMN, ecoendoscopia más confirmación histológica (57).

Tabla 14. Tabla de diagnóstico de glucagonoma.

Glucagonoma		
Diagnóstico clínico	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico radiológico
Eritema necrolítico migratorio	Elevación de glucagonemia > 500pg/ml	OctreoScan® Endoscopia
Diarrea	Cosecreción: Gastrina, VIP,	Ecoendoscopia
Depresión	ACTH	TAC
Trombosis venosa profunda		RMN
Alopecia		Ecografía
Diabetes		

Respecto al tratamiento se describe en capítulos posteriores y de igual manera es superponible a otros tumores neuroendocrinos pancreáticos. Destacar el posible papel de la anticoagulación profiláctica en casos seleccionados a pesar de no disponer bibliografía que sustente este tipo de profilaxis primaria (58,53,190,202).

d) Somatostatinoma.

El somatostatinoma es un tumor derivado de las células delta pancreáticas y enteroendocrinas D que produce somatostatina. Las acciones de la somatostatina son generalmente inhibitoras en múltiples localizaciones, principalmente en el sistema nervioso central (donde se denomina factor inhibidor de la liberación hipotalámica de la hormona de crecimiento), el sistema gastrointestinal y el páncreas (59).

Las primeras descripciones de somatostatinomas son de 1977. En referencia a la literatura existente se debe señalar que, en general, no se considera síndrome de un tumor funcionante aquel en el que el tumor productor de hormona no se asocia a un síndrome clínico. Pero en el caso de los somatostatinomas, no existe un acuerdo general de lo que es un somatostatinoma y sí se requiere un componente funcional para su diagnóstico. En la mayoría de los somatostatinomas descritos en la literatura, el diagnóstico se basa en la tinción inmunohistoquímica, sin evidencia clínica o bioquímica de la liberación excesiva de somatostatina (53,58).

Los somatostatinomas son tumores muy infrecuentes y su incidencia real es desconocida. Representan el 0-1 % de los TNEP (60). Los esporádicos típicamente aparecen entre la quinta y sexta década de vida, sin diferencias en la incidencia entre sexos.

Aproximadamente el 55 % se localizan en páncreas y el 45 % en duodeno y yeyuno, con predilección por el área ampular y periampular y, además, presentan características diferentes según su localización (61). También se han descrito en localizaciones raras como el hígado, colon y recto (62).

Es un tumor que generalmente aparece de forma esporádica, pero pueden asociarse a otros síndromes hereditarios como MEN1, la enfermedad de Von Hippel Lindau y la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen (63).

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la pérdida de peso. La hiperglucemia suele estar presente varios años antes del diagnóstico y representar retrospectivamente el primer signo.

El síndrome del somatostatinoma consiste en la presencia de diabetes mellitus (63-90 %, por disminución de la liberación de insulina), colelitiasis (65-90 %, por el descenso de la liberación de colecistoquinina, que reduce la contractilidad de la vesícula),

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

diarrea con esteatorrea (35-90 %, por inhibición de la secreción de bicarbonato, enzimas pancreáticas y de la absorción intestinal de lípidos), pérdida de peso, anemia e hipoclorhidria (por el descenso en la secreción de gastrina). Esta tríada solo está presente en un 10% de los pacientes (64).

El diagnóstico se confirma por la presencia de concentraciones séricas de somatostatina en ayunas por encima de los 160 pg/mL. Se puede encontrar cosecreción de insulina, calcitonina, gastrina, VIP, ACTH, prostaglandinas, sustancia P y glucagón. Se recomienda la determinación de la concentración de CgA para utilizarse junto a otros parámetros en el seguimiento clínico (59)

Tabla 15. Tabla de diagnóstico de somatostatinoma.

Somatostatinoma		
Diagnóstico clínico	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico radiológico
Diabetes	Elevación de concentraciones séricas de somatostatina	OctreoScan®
Colelitiasis	>160 pg/ml	Endoscopia
Diarrea	Cosecreción: ACTH, VIP, gastrina, insulina, calcitonina, sustancia P, prostaglandinas	Ecoendoscopia
Esteatorrea		TAC
Pérdida de peso		RMN
Acloridria		Ecografía
Anemia		

e) Vipoma:

La secreción excesiva de VIP produce un síndrome denominado VIPoma de Verner-Morrison, WDHHA (Watery Diarrhea (diarrea acuosa), hipopotasemia, hipoclorhidria y acidosis o cólera pancreática, debido a que la severidad de la diarrea que produce recuerda a la diarrea por la enterotoxina de *Vibrio cholerae* (59).

El VIP es un polipéptido de 28 aminoácidos que se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. Es uno de los miembros de la superfamilia de péptidos neurotransmisores neuromoduladores del sistema nervioso entérico, junto al péptido hipofisario activador adenilato ciclasa (PACAP), el péptido histidina isoleucina (PHI) y el péptido histidina metionina (PHM) (65).

La primera descripción de una paciente con diarrea acuosa e hipopotasemia en relación a un tumor de los islotes pancreáticos la hizo Priest WM y Alexander MK en 1957 (66).

La mayoría son esporádicos y típicamente aparecen en adultos entre los 30 y 50 años y en niños, entre 2 y 4 años, sin diferencias en la incidencia entre géneros, aunque algunas series sugieren un leve predominio en mujeres (67).

En adultos, la mayoría (90 %) se localizan en páncreas, con predilección por la cola (75 %). El otro 10 % en tejido neural, adrenal o en ganglios simpáticos.

También se han observado casos en colon, bronquio e hígado. Habitualmente se presentan solitarios y es frecuente, a pesar de tratarse de tumores de crecimiento lento, que en el momento del diagnóstico sean grandes (mayores a 3 cm de diámetro), con un diámetro medio de 4-6 cm (66).

Entre el 6 y el 11 % de los casos se asocian a MEN1. Y a la inversa, menos del 5 % de los pacientes con MEN1 presentan VIPoma ya que la causa más frecuente de diarrea en el MEN-1 es el gastrinoma. La presencia de metástasis hepáticas al diagnóstico es menor que en los esporádicos, 0-33 % (62).

Además, en pacientes con MEN1, los VIPomas, junto a los glucagonomas y somatostatinoomas, presentan mayor frecuencia de metástasis y un pronóstico peor que los gastrinomas e insulinomas, pero similar a los TNEP-NF (68).

La clínica se caracteriza por *diarrea* (90-100 % líquida (acuosa), color té, de frecuencia intermitente, volumen cuantioso (puede llegar a exceder los 7-8 l/día) y con las características propias de las diarreas secretoras: persistencia a pesar de 48-72h de ayuno, alta concentración de sodio, potasio, bicarbonato, cloruro y agua, y un bajo GAP osmótico (< 50 mOsm/kg) de las heces. En referencia a las medidas terapéuticas, suele ser refractaria al tratamiento habitual de la diarrea (loperamida, opiáceos) y presentar una respuesta rápida a los análogos de somatostatina. El dolor abdominal (35-60 %) suele ser leve o ausente (69).

La diarrea es responsable de *hipopotasemia* (70-100 %) por pérdidas intestinales y la secreción compensatoria de aldosterona a la hipovolemia.

La *acidosis* es secundaria a la combinación de presencia de deshidratación, hipotensión e insuficiencia renal. También puede encontrarse *hipofosfatemia* e *hipomagnesemia*. Otros síntomas descritos son *hipotensión* secundaria a la deshidratación y/o a los efectos vasodilatadores del VIP y otros péptidos cosecretados. *Hipo/aclorhidria* (35-76 %). También se ha descrito *hiperglucemia* (20-50 %) debida a la alteración en la sensibilidad de insulina, a la hipopotasemia y al aumento de la glucogenólisis hepática (70).

Episodios de *enrojecimiento facial y en tronco* en forma de eritema parcheado (15-30 %). Habitualmente son simultáneos a los brotes de diarrea y son originados por el efecto vasodilatador del VIP (71).

El diagnóstico puede retrasarse debido a la intermitencia de la presentación de sus síntomas y a que los valores de VIP pueden ser normales al inicio o entre los brotes de diarrea. Por lo general, el diagnóstico se suele confirmar en presencia de una diarrea secretora de gran volumen recurrente y grave, con la demostración de concentraciones plasmáticas elevadas de VIP en ayunas (> 100 pg/mL, generalmente > 900 pg/mL). Alrededor del 30 % presentan cosecreción de otras sustancias: prostaglandinas (prostaglandina E2), péptido histidina metionina, serotonina, polipéptido pancreático (PP), calcitonina, gastrina, péptido inhibitorio gástrico, glucagón, insulina, GRH, somatostatina y/o neurotensina (72).

Cuando las concentraciones de VIP son normales, debería determinarse la gastrina, la sustancia P, la calcitonina, la somatostatina y 5-HIAA urinario para excluir otros tumores que originan diarrea.

Como sucede en el caso de los glucagonomas y somatostatinomas pancreáticos, dado que la mayoría son de diámetro mayor a 3 cm en el momento del diagnóstico, son fácilmente localizados con los estudios de imagen habituales: TC y RM (73).

Tabla 16. Tabla de diagnóstico de Vipomas

Vipoma		
Diagnóstico clínico	Diagnóstico bioquímico	Diagnóstico radiológico
Diarrea secretora	Elevación de concentraciones séricas de VIP en ayunas > 100 pg/ml	OctreoScan
Hipopotasemia		Endoscopia
Hipotensión		Ecoendoscopia
Hipocloridria	Cosecreción: Prostaglandinas, serotonina, PP, calcitonina,	TAC
Hiperglucemia	péptido inhibitorio gástrico, glucagón, GRH, somatostatina	RMN
Flushing en cabeza y tronco		Ecografía

Los análogos de somatostatina son el tratamiento de elección para el control de la diarrea previo a la cirugía y en aquellos pacientes sintomáticos en los que la resección quirúrgica no ha sido curativa. Disminuyen las concentraciones circulantes de VIP más del 50 % en el 60-80 % de los pacientes e inhiben directamente la secreción intestinal de agua y electrolitos. Producen una mejoría significativa de los síntomas en 80-90 % de los pacientes, aunque es frecuente que presenten taquifilaxia y requieran aumentos de dosis. También, en casos refractarios pueden utilizarse glucocorticoides, que inhiben la secreción de VIP y aumentan la absorción intestinal de sodio (74).

f) PPoma.

El polipeptido pancreático (PP) se secreta por las células PP que se localizan tanto en páncreas como en intestino. Fisiológicamente, se secreta tras el estímulo de una comida preferentemente proteica pero sus concentraciones se elevan cuando la secreción es secundaria a hiperproducción por parte de un tumor.

Es un tumor raro, sin diagnóstico clínico asociado, por lo que el diagnóstico se basa en las determinaciones bioquímicas. De comportamiento benigno en la mayoría de los casos, aunque se han reportado de forma anecdótica, casos de comportamiento agresivo.

Tabla 17. Síndromes funcionantes en relación con TNP

Tumor	Síntomas
Insulinoma	Hipoglucemia.
Gastrinoma	Úlceras pépticas.
VIPoma	Diarrea secretora, hipocaliemia, acloridria
Glucagonoma	Eritema necrolítico migratorio, estomatitis.
Somatostatinoma	Diabetes, colelitiasis, esteatorrea.

1.4.2.2. Tumores no funcionantes.

El diagnóstico suele ser tardío, debido a ausencia de síntomas secundarios a hipersecreción hormonal y a un curso evolutivo lento. Representan el 68-85% de los TNEP. Su distribución es similar en ambos sexos. Su incidencia aumenta con la edad, de forma que sus picos de incidencia se sitúan en la sexta, séptima década de la vida (15).

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (35-78 %), seguido de la pérdida de peso (20-35 %) y las náuseas (45%). Menos frecuentes son la hemorragia intrabdominal, la ictericia (17-50%) o la presencia de una masa palpable. En algunos casos, aunque es poco frecuente, los TNEP-NF se convierten en funcionantes a lo largo de su evolución (75).

1.4.2.3. Tumores pobremente diferenciados.

Los carcinomas neuroendocrinos extrapulmonares (NEC) indiferenciados tienen una localización preferente por el tracto gastrointestinal (76). En un 30% de los casos, no llega a identificarse el tumor primario (77). Estos tumores aún son clasificados en la WHO como carcinomas endocrinos pobremente diferenciados aunque la nomenclatura ha cambiado y se definen como carcinomas endocrinos extrapulmonares. Los NEC de localización gastrointestinal constituyen el 35-55% de todas las neoplasias extrapulmonares y se localizan preferentemente en esófago, estómago, páncreas y colon (78). A su vez, podemos encontrar dos subtipos histológicos diferentes: los NEC de célula pequeña y los NEC de célula grande (79). No queda claro si el abordaje terapéutico debería ser distinto entre estos dos subtipos histológicos.

Los NEC se caracterizan por un comportamiento agresivo con una supervivencia media documentada en las diferentes series publicadas entre los 4-9 meses (80). Se

trata de tumores poco frecuentes que representan menos del 1% de las neoplasias del tracto digestivo (81). A diferencia de los tumores bien y moderadamente diferenciados, este tipo de tumores, por sus características biológicas (Ki67 > 20%, G3, índice mitótico >10 mit/10 cga) suelen presentarse como enfermedad metastática con una sintomatología florida como pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal e ictericia obstructiva. Además, raramente asocian síndromes de secreción hormonal (82). En el RGETNE se documentaron 94 casos de NEC de los cuales el 67% tenían enfermedad metastática con una supervivencia media reportada de 1,7 meses (15).

Para su estadificación, clásicamente se ha utilizado la clasificación TNM, pero dado que en la mayoría de casos se presentan como estadio IV, el valor pronóstico de esta clasificación es limitado, incluso en estadios localizados, ya que su comportamiento puede ser dispar dependiendo de la localización del tumor primario (83).

Desde el punto de vista diagnóstico, las técnicas utilizadas tras la confirmación histológica son la ecoendoscopia, TAC o RMN. Sin embargo, a diferencia de los bien y moderadamente diferenciados, cobra especial relevancia el papel de la PET-TAC ya que se trata de tumores con una alta actividad metabólica. Los NEC raramente expresan receptores de somatostatina por lo que el OctreoScan® no constituye una prueba de primera línea (83).

El tratamiento en la enfermedad localizada se caracteriza por la ausencia de recomendaciones por parte de las guías de práctica clínica.

Series retrospectivas sugieren que la cirugía sola no es curativa, de lo que se extrae la necesidad de tratamientos complementarios a la cirugía como la radioterapia o la quimioterapia. Las opciones de tratamiento se extrapolan de los algoritmos de tratamiento del carcinoma microcítico de pulmón (79). Muchas series retrospectivas cuestionan el racional de esta opción de tratamiento por tratarse de entidades claramente distintas al carcinoma microcítico de pulmón (84).

En la enfermedad metastática, la quimioterapia se posiciona como la primera opción de tratamiento y son los dobletes de platino el tratamiento de elección al igual que en el carcinoma microcítico de pulmón (85). La combinación de cisplatino más etopósido se posiciona como el tratamiento de elección. Sin embargo, también podría ser una opción por el mejor perfil de toxicidad la sustitución del cisplatino por carboplatino o irinotecán por etopósido (86,87).

Un estudio retrospectivo de 41 pacientes con tumores neuroendocrinos indiferenciados que evaluó la combinación de cisplatino más etopósido documentó unas tasas de respuesta del 42% con una supervivencia media de 9,2 meses (88). Sin embargo, un reciente estudio japonés que evaluó el mismo esquema de tratamiento en el mismo tipo de tumores sólo documentó tasas de respuesta del 14% con una supervivencia libre de progresión de 1,8 meses en tumores indiferenciados del tracto hepatobiliar (89).

Hainsworth et al. reportó un 53% de tasas de respuesta con un 15% de respuestas completas utilizando el triplete carboplatino-etopósido-paclitaxel. Este estudio también incluyó tumores neuroendocrinos de origen incierto (90). A pesar de los interesantes resultados, en el momento actual, el triplete no constituye el estándar de tratamiento.

El análisis más relevante de pacientes con NEC hasta la fecha es el NORDIC NEC. Con la finalidad de identificar factores predictivos y pronósticos, se llevó a cabo este análisis retrospectivo en población nórdica durante los años 2000 y 2009. Un total de 305 pacientes fueron incluidos. La supervivencia media analizada en los pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento fue de 1 mes (95% CI 0,3-1,8m) y de 11 meses en que recibieron tratamiento sistémico (95%CI 9,4-12,6m). Otro de los hallazgos reportados fue que los pacientes con un Ki 67 < 55% tuvieron una supervivencia más prolongada comparada con los que tenían un Ki 67 > 55% (14 meses frente a 10 meses, $p > 0,05$). La supervivencia entre los distintos esquemas de tratamiento con dobletes de platino no fue diferente de forma estadísticamente significativa por lo que se puede extraer la idea de optar por esquemas menos tóxicos como sustituir carboplatino por cisplatino por su mejor perfil de toxicidad. Los resultados del análisis multivariante mostraron que los factores pronósticos de supervivencia más importantes fueron el estado funcional, la localización del tumor primario, la trombocitosis y los niveles elevados de LDH (91).

1.5. Diagnóstico de TNE pancreáticos.

El diagnóstico está basado en manifestaciones clínicas, pruebas de imagen, histología e historia familiar.

1.5.1 Diagnóstico inmunopatológico:

El diagnóstico patológico de un tumor neuroendocrino obliga a demostrar la presencia de marcadores propios de las células neuroendocrinas, especialmente, mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Las técnicas inmunohistoquímicas son técnicas de impregnación argéntica, que nos permiten diferenciar distintos tipos de marcadores celulares (92). Los principales marcadores inmunohistoquímicos en el estudio de TNE son:

-Cromograninas: Son glicoproteínas solubles extensamente distribuidas por todo el sistema neuroendocrino. Están almacenadas en gránulos secretores de las células neuroendocrinas. Se liberan al torrente sanguíneo por exocitosis para actuar como prohormonas y escindirse en péptidos con diferentes funciones endocrinas y paracrinas. Los niveles de cromograninas están elevados en el 60-80% de los TNE y constituyen el marcador más específico de diferenciación neuroendocrina. Los TNE bien diferenciados poseen un elevado contenido de cromogranina en los gránulos secretores a diferencia de los pobremente diferenciados. La negatividad de la inmunotinción para cromograninas no excluye el diagnóstico de un tumor neuroendocrino (93).

-Sinaptofisina: Es una glicoproteína integral de membrana y de los gránulos neurosecretores que ha demostrado su valor en el diagnóstico de los TNE como marcador tisular. Es positiva en casi todos los TNE y constituye, como las cromograninas, el marcador más específico de TNE. Es importante reseñar que este marcador no es exclusivo de TNE sino que también se detecta en tumores neuroectodérmicos primitivos (94).

-Enolasa neuronal específica: Es una proteína citoplasmática que se expresa en las neuronas del sistema nervioso central y periférico y en las células del sistema neuroendocrino. Se emplea como marcador tumoral aunque su utilidad diagnóstica es limitada por su baja especificidad (94).

-CD56 o molécula de adhesión celular neural (NCAM): Es una glicoproteína de membrana que media la adhesión celular. Se expresa en neuronas, astrocitos, células de Schwann y células T natural Killer. Su identificación resulta de utilidad en para definir la estirpe neuroectodérmica de un tumor, por lo que también se contempla en el marco diagnóstico de TNE (94).

-Ki67: Se puede investigar la proliferación celular mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra antígenos relacionados con el crecimiento y división celular. Uno de esos antígenos es Ki67, una proteína nuclear de tipo no histona que expresan las células en todas las fases del ciclo celular (G1, G2, S y M), excepto G0. El anticuerpo monoclonal que se utiliza para marcar Ki67 es el MIB-1. La tinción de Ki67 es obligada para clasificar adecuadamente los TNE por el valor pronóstico que posee (95). Su función exacta es desconocida, pero parece estar implicado en la regularización del ciclo celular y organización del nucléolo. Un estudio inicial, utilizando una valoración semicuantitativa demostró una correlación entre niveles elevados de Ki67 y peor curso evolutivo (96).

A lo largo del tiempo han sido muchos los intentos por estandarizar puntos de corte óptimos en su determinación por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

En algunos estudios, el 5% representa el mejor punto de corte para predecir supervivencia (97). Otros estudios consideran como punto de corte el 2% como marcador sensible y específico en términos pronósticos.

En la primera década del siglo XXI la tasa que se utilizó para diferenciar tumores bien diferenciados de los pobremente diferenciados fue del 10%, siendo utilizado en la clasificación OMS 2004 (98). En 2006 y 2007 la ENETS propuso elevar el punto de corte al 20% siendo aceptado de forma consensuada por la OMS y la AJCC (9,10).

Aspectos técnicos en relación a la determinación del Ki67: El índice de marcaje de Ki 67 por parte de los patólogos se ha ido realizando de forma manual (contaje manual), con todas las implicaciones y diferencias entre observadores que ello conlleva, siendo un método poco fiable de cara a unificación de criterios (99). Por estas razones, el análisis de marcaje digital (ADIS) ha sido validado para la evaluación de marcadores nucleares con menos variabilidad que el contaje manual (100). Sin embargo, los análisis de marcaje digital también conllevan sus propias limitaciones: inclusión de las zonas con necrosis, hemorragia, fibrosis, tejido no neoplásico puede sobreestimar el índice Ki 67, dando lugar a falsos positivos. Por desgracia, en el momento actual no se ha consensuado el método técnico de determinación por lo que sigue sujeto a importantes variabilidades interhospitalarias dependiendo claramente de la figura del patólogo implicado en su determinación.

Tabla 18. Tabla resumen de diagnóstico inmunopatológico.

Cromograninas	Sinaptofisina	Enolasa Neuronal específica	CD56	Ki 67
Elevadas en el 60-80% de TNE	Positiva en 80% de TNE	Baja especificidad	Define estirpe neuroectodérmica	Proliferación celular. Impacto pronóstico y terapéutico
Marcador más específico de diferenciación neuroendocrina	Marcador no exclusivo de TNE			Variabilidad en los métodos de determinación.

1.5.2. Diagnóstico.

Existen un grupo de pruebas protocolarias en el estudio de un TNE.

-Endoscopia digestiva alta y ecoendoscopia digestiva alta: La endoscopia es la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de los carcinoides gástricos y duodenales. La alta resolución espacial de la ecoendoscopia permite detectar lesiones muy pequeñas y precisar la localización anatómica. La visualización de las 5 capas de la pared, permite definir el grado de penetración del tumor y la estrategia terapéutica. Permite la realización de punciones de ganglios peritumorales. La ecoendoscopia se utiliza para la biopsia de lesiones pancreáticas, con una sensibilidad del 77% (101). Cuando se suma la detección bioquímica, la sensibilidad alcanza el 94%, siendo prácticamente del 100% cuando se combina con la TAC (102).

Es importante destacar que sólo el 5-10% de las lesiones pancreáticas de los MEN1 que se detectan por ecoendoscopia, se observan en las técnicas de imagen (102).

Las principales limitaciones de esta técnica pasan por una disminución de la sensibilidad en tumores de cola pancreática y los gastrinomas de pared duodenal y problemas para detectar lesiones menores de 5mm.

Videocápsula endoscópica: Se utiliza ante la sospecha de una lesión en intestino delgado. Los TNE se detectan como lesiones subepiteliales, pequeñas y de coloración amarillenta. En tumores superiores a 2 cm pueden presentarse como lesiones ulceradas (102).

-Tomografía axial computarizada (TAC): La administración de contraste en dos fases nos permite observar una fase arterial en que se observan la mayoría de tumores pancreáticos, y otra fase portal o venosa, más tardía, en que, aunque es menos frecuente la detección de TNE, pueden detectarse algunos tumores de los islotes pancreáticos. Es importante que los contrastes sean estandarizados. La TAC detecta con una sensibilidad del 80-90% metástasis hepáticas y ganglionares. La sensibilidad de la TAC para la detección de metástasis peritoneales es del 70% (103).

Actualmente se disponen de TAC helicoidales que permiten una sensibilidad para la detección del tumor primario alrededor del 40-50%. La sensibilidad aumenta en la detección de tumores primarios hasta el 80% en tumores de páncreas productores de insulina, mientras que desciende al 20% en los gastrinomas (104).

Esta técnica permite realizar cortes radiológicos en páncreas de hasta 1 mm de grosor. En este punto, es importante reseñar el hecho de que los tumores carcinoides de pared intestinal son muy difíciles de detectar en TAC de rutina. Sin embargo, los TAC helicoidales, que registran cortes más delgados, permiten demostrar la presencia de pequeños carcinoides.

La capacidad de discriminación del TAC en virtud al tamaño es de un 30% en tumores de 1-3cm y del 95% en tumores superiores a 3 cm. En relación a la localización, se detectan el 90% de los tumores localizados en cabeza de páncreas, el 85% de tumores localizados en cuerpo y sólo el 45% de los tumores localizados en cola (105).

-Resonancia magnética nuclear (RMN): La RMN posee una sensibilidad del 85% para la detección de tumores de los islotes pancreáticos (106).

El páncreas tumoral contiene una alta concentración de proteínas e hidrógeno que generan las células tumorales. Por este motivo, el tiempo entre las fases T1 (arterial) como señal de baja intensidad, y T2 (venosa) como señal de alta intensidad, es más largo que en el páncreas normal y que en la mayoría de tumores pancreáticos (107).

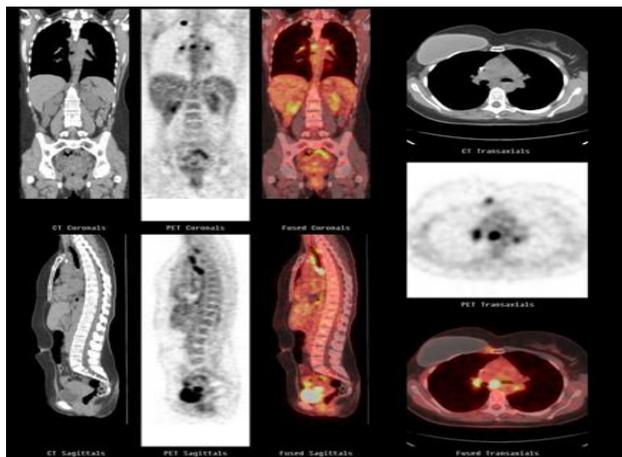
La RMN tiene una sensibilidad similar a la TAC en la detección de TNE pancreáticos, aunque su sensibilidad es menor en la detección de metástasis a distancia (103).

Imagen 4. Resonancia magnética nuclear.



-Tomografía por emisión de positrones (PET): Constituye una técnica diagnóstica utilizada en el estudio de diferentes tipos de tumores. El contraste utilizado (^{18}F -fluorodeoxiglucosa; ^{18}F FDG). En los tumores más agresivos y de rápido crecimiento se demuestra una correlación entre la actividad proliferativa y en Ki 67 de hasta un 83% (108).

Imagen 5. PET-TAC.



Es importante destacar que no es una prueba útil en el diagnóstico de TNE bien diferenciados por su escasa capacidad discriminatoria.

-Gammagrafía con ^{111}In -Pentetreótido (OctreoScan®): Estudios retrospectivos constatan la utilidad del OctreoScan® para la detección de los receptores de

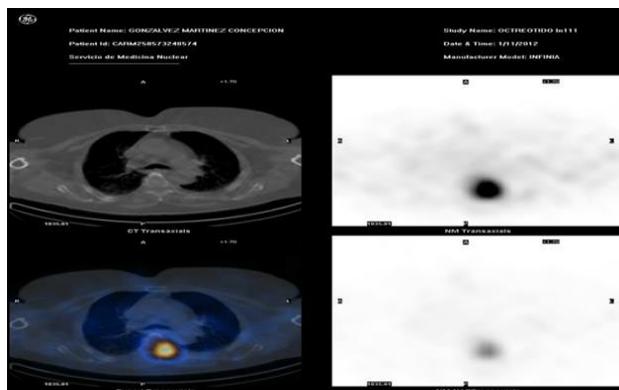
somatostatina 2 y 5, con igual sensibilidad que su determinación por inmunoquímica en el tejido tumoral (109). Dada su alta sensibilidad y excelente especificidad se considera la técnica de imagen de elección en la valoración de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. La ENETS recomienda el OctreoScan® como exploración de primera línea diagnóstica (110).

La sensibilidad en la detección de gastrinomas es del 56%, alcanzando el 75-100% para los tumores mayores de 2 cm, reduciéndose al 30% en tumores menores de 1cm (111). Tiene una elevada sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas siendo ésta del 92%. En la detección de metástasis óseas la sensibilidad se sitúa en el 70% (112).

No obstante, esta prueba tiene limitaciones ya que lesiones muy próximas pueden ser consideradas como lesiones únicas. Por otro lado, no se puede considerar la prueba diagnóstica de elección en insulinomas, ya que hasta un 48% de los insulinomas no se detectan por su pequeño tamaño (en su mayoría se presentan como lesiones menores de 1 cm) y porque expresan en su mayoría, receptores de la somatostatina diferentes al receptor 2 (113). También hay descritos un 12% de falsos positivos, debidos a bazo supernumerarios, zonas de cirugía residual, quistes renales parapielicos, enfermedades inflamatorias, vasculitis, granulomatosis o fibrosis.

Estudios prospectivos demuestran que la utilización del OctreoScan® modifica el manejo terapéutico entre un 12-47% de los casos, identificando lesiones no sospechadas o aclarando dudas diagnósticas con otras pruebas realizadas (114).

Imagen 6. OctreoScan®



Otras indicaciones del OctreoScan® son el seguimiento tras cirugía, diagnóstico de recidivas, evaluación de respuesta, diagnóstico diferencial entre tumores neuroendocrinos y no neuroendocrinos e identificación de pacientes candidatos a terapias con radionúclidos (109).

1.5.3 Diagnóstico bioquímico.

Marcadores tumorales:

-Cromogranina A (CgA): Las cromograninas (A, B y C) son proteínas de elevado peso molecular, localizadas en los gránulos de secreción de las células neuroendocrinas de una forma muy heterogénea. La más utilizada en la práctica clínica es la cromogranina A, que se trata de una glicoproteína de 439 aminoácidos con un peso molecular de 48 kDa (115).

En los tejidos humanos se han identificado diferentes formas de procesamiento de esta glicoproteína. Por lo tanto, diferentes células neuroendocrinas pueden procesar la CgA y liberar formas moleculares distintas, por esta razón, los métodos analíticos existentes pueden dar resultados divergentes y las pruebas de detección carecen de estandarización internacional (116).

La expresión de cromogranina circulante es una función compleja que refleja la densidad de los gránulos de secreción del tejido, el volumen tumoral total y la actividad secretora de las células tumorales.

Las pruebas actuales tienen una sensibilidad que oscila entre el 67-93% y una especificidad del 80-86%. Todo ello depende del método utilizado, de la carga tumoral, de la extensión de la enfermedad y del origen del tumor. Por todo ello, se recomienda que los estudios de seguimiento se realicen con la misma metodología (117).

Se ha demostrado una relación positiva entre los niveles de CgA en sangre y la masa tumoral en la mayoría de TNE excepto en el gastrinoma (118). Son falsos positivos la insuficiencia renal o hepática, hipergastrinemia, enfermedad inflamatoria intestinal, estrés, hipertensión arterial (119).

La CgA se utiliza en la práctica clínica para diagnóstico y seguimiento.

-Enolasa neuronal específica: Es una proteína citoplásmica que se encuentra en las neuronas y células de TNE de forma difusa y homogénea. Se encuentra elevada en el

92% de los TNE gastroenteropancreáticos y sus niveles se relacionan con el estadio, infiltración local y metástasis (120).

-Polipéptido pancreático (PP): Su determinación en los TNEP y carcinoides mejora la sensibilidad de la CgA. Valores superiores a 100 pmol/l se asocian a enfermedad tumoral (117).

-Serotonina y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA): Los tumores carcinoides pueden sintetizar y secretar serotonina, taquininas, prostaglandinas, catecolaminas e histamina responsables del conocido S.carcinoide. La serotonina se considera elevada si es superior a 10ng/ml en plasma o superior a 450ng/ml en suero. La serotonina es un marcador muy errático por su acumulación en plaquetas por lo que no se utiliza de rutina. El producto de degradación de la serotonina, el 5-HIA puede ser determinado en orina de 24 horas y tiene una especificidad del 88% en tumores productores de serotonina. Se considera positivo si el nivel en orina es superior a 450ng/ml (121). Este marcador presenta falsos positivos en pacientes con ingesta previa de aguacate, berenjena, café, chocolate, ciruela, kiwi, piña, plátano, queso, te, tomate, vainilla, vino tinto o tras la ingesta de fármacos como diazepam, efedrina, fenobarbital, fluorouracilo, melfalán, paracetamol o salicatos entre otros. Por otro lado, son motivo de falsos negativos, pacientes que reciben tratamiento con clorpromacina, corticotropina, etanol, fenotiazina, heparina, IMAOS, isoniazida, metil dopa o salicatos.

-Gastrina: Es el marcador de elección en carcinoides gástricos y ayuda a discriminar los 3 subtipos descritos en la literatura. Niveles superiores de 1000pg/ml establecen el diagnóstico. Otras causas de hipergastrinemia responsables de falsos positivos son: inhibidores de la bomba de protones, anti H2, enfermedades digestivas, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por H.pylori, insuficiencia hepática o renal (46).

-Glucagón: Debe utilizarse en el diagnóstico de glucagonomas. Un valor superior a 500-1000pg/ml es diagnóstico de sospecha (56). Falsos positivos son: Diabetes, hipoglucemia, ayuno, pancreatitis aguda, cirugía abdominal, sepsis, infarto agudo de miocardio, S.de Cushing, acromegalia, traumatismos, insuficiencia renal o hepática.

-Polipéptido vaso-intestinal plasmático (VIP): Debe utilizarse en el diagnóstico de VIPomas. El valor suele ser superior a 900ng/l (72). Puede dar niveles normales al inicio, elevándose durante su curso clínico.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

-Somatostatina: Es un marcador de somatostatinomas. Se considera positivo un valor superior a 160 pg/ml (59). También pueden encontrarse niveles elevados en el carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma medular de tiroides o en feocromocitomas.

-Insulina/proinsulina: La insulina es la hormona anabólica por excelencia que permite a las células disponer el aporte necesario de glucosa. El péptido C se libera a sangre cuando las células B pancreáticas procesan proinsulina convirtiéndola en insulina. La determinación de la glucemia (<45mg/dl), la proinsulina (>25pmol/l), la insulina (>6UI/ml plasma) y el péptido C (>0,6 ng/ml) nos ayudan en el diagnóstico de insulinoma (29).

Tabla 19.Tabla resumen de diagnóstico bioquímico.

Cromogranina A	Enolasa neuronal específica	Polipéptido pancreático	5-HIAA
Sensibilidad 67-93%	Elevada en el 92%	Mejora la sensibilidad	Determinación en
Especificidad 80-86%	de los TNE.	de la determinación	orina de 24 horas.
Relación positiva con masa tumoral.	Relación con estadio y masa tumoral.	de cromogranina A	Especificidad del 88% en tumores productores de serotonina. Muchos falsos positivos.

1.6. Tratamiento de TNE pancreáticos.

1.6.1. Enfermedad localizada.

El único tratamiento curativo, con beneficio en supervivencia, en tumores localizados sin metástasis a distancia es la cirugía (122).

Las distintas técnicas quirúrgicas varían dependiendo de la localización del tumor primario (123): En tumores de cabeza de páncreas la técnica quirúrgica de elección es la *duodenopancreatectomía cefálica* (124). En tumores de cuerpo-cola de páncreas la técnica de elección es la *pancreatectomía corporocaudal* (125).

En lesiones ≤ 2 cm, de las cuales aproximadamente el 5 % tienen características de malignidad, a día de hoy, en este escenario no existen datos que relacionen una mejoría en supervivencia con la cirugía, por lo que un *seguimiento reglado* cada 3-6 meses durante los primeros 3 años pudiera ser recomendable (126). En el supuesto de que la intervención quirúrgica fuera planteada, deben analizarse aspectos como la biología del tumor y la potencial morbilidad/mortalidad de la misma. En estos casos, debido al menor riesgo de disfunción endo/exocrina, y a pesar de no realizarse linfadenectomías regladas, las *resecciones atípicas* y *enucleaciones* pueden considerarse de elección, siempre que el conducto pancreático principal pueda ser respetado. El abordaje laparoscópico en dichos escenarios se ha demostrado seguro (127).

En el contexto de la enfermedad localmente avanzada, la intervención quirúrgica puede plantearse en aquellos casos seleccionados que no incurran en la invasión circunferencial portal o en la invasión de la arteria mesentérica superior. Estudios previos han demostrado un beneficio en supervivencia en aquellos casos de resecciones amplias sin existencia de enfermedad macroscópica residual (R2). Sin embargo, otras series relacionan la resección del tumor primario mediante la realización de una reconstrucción arterial mayor con una morbilidad excesiva, por lo que, en estos casos, la cirugía radical puede quedar relegada por otras opciones más conservadoras (128).

Tabla 20. Resumen de opciones quirúrgicas en la enfermedad localizada

Cirugía en estadios I-III		
Duodenopancreatectomía cefálica	Pancreatectomía corporocaudal	Enucleación
Indicada en tumores de cabeza de páncreas	Tumores de cuerpo y cola	Lesiones menores de 2 cm

1.6.2 Tratamiento de la enfermedad avanzada.

En el momento actual, disponemos de un amplio abanico de posibilidades terapéuticas en el tratamiento de estos tumores, abarcando cirugías paliativas, tratamientos locorregionales hepáticos como la embolización o la radiofrecuencia, las terapias con radionúclidos, así como los tratamientos sistémicos, que incluyen la terapia hormonal, inmunológica o citotóxica.

El conocimiento más detallado de los mecanismos moleculares relacionados con el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión tumoral ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en el campo de la oncología, y en especial en los últimos años en el ámbito de los TNEP, que constituyen el paradigma en el ámbito de la investigación de nuevos fármacos diana con eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados fase III.

1.6.2.1 Análogos de la somatostatina.

La somatostatina (ST) es un péptido cíclico con dos isoformas biológicamente activas de 14 y 28 aminoácidos respectivamente.

Ambas isoformas derivan de la escisión de un precursor común, codificado por un solo gen en el cromosoma 3q28.

La ST es un importante regulador-inhibidor de la secreción endocrina y exocrina implicando a múltiples péptidos, como la hormona del crecimiento, el glucagón, la insulina, la gastrina, la secretina y la hormona estimulante del tiroides (129).

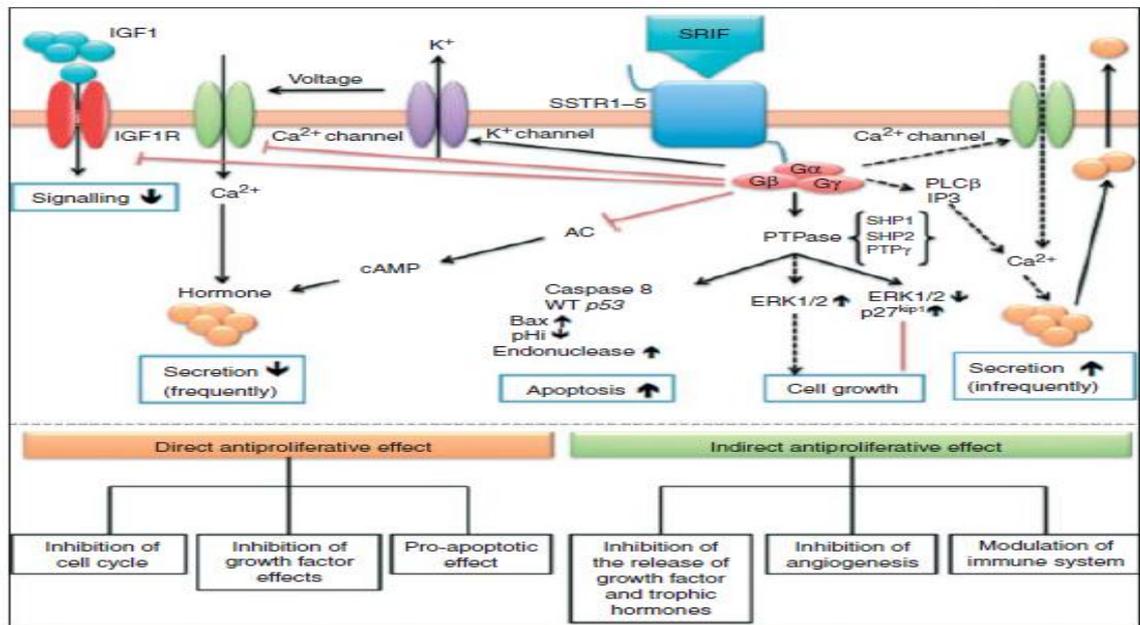
Actualmente, se han caracterizado y clonado cinco receptores específicos de membrana para la ST en humanos (SSTR1 a SSTR5).

Los receptores de la somatostatina (SSTR) tienen siete dominios transmembrana y funcionalmente pertenecen a la superfamilia de las proteínas G1.

Actúan a manera de interruptores biológicos provocando la transducción de señales comunes al interior de la célula, como son la inhibición de la adenilato-ciclasa, los canales de calcio y la potenciación de los canales de potasio y la fosfotirosín-fosfatasa (PTP).

Estas señales inactivan algunos receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor insulínico (130).

Imagen 7. Vías de señalización de los receptores de la somatostatina (130).



La mayoría de los tumores neuroendocrinos (aproximadamente el 80 %) expresan una alta densidad de receptores de la somatostatina (SSTR). Sin embargo, los subtipos de SSTR varían considerablemente entre los distintos TNE y también entre tumores del mismo tipo.

La frecuencia de expresión de SSTR en TNE es máxima para el SSTR2, seguido por SSTR1, SSTR5, SSTR3 y SSTR4, que se expresa con poca frecuencia.

Los receptores SSTR2 y SSTR5 son los que habitualmente median en la inhibición de la secreción hormonal producida en los TNE funcionantes.

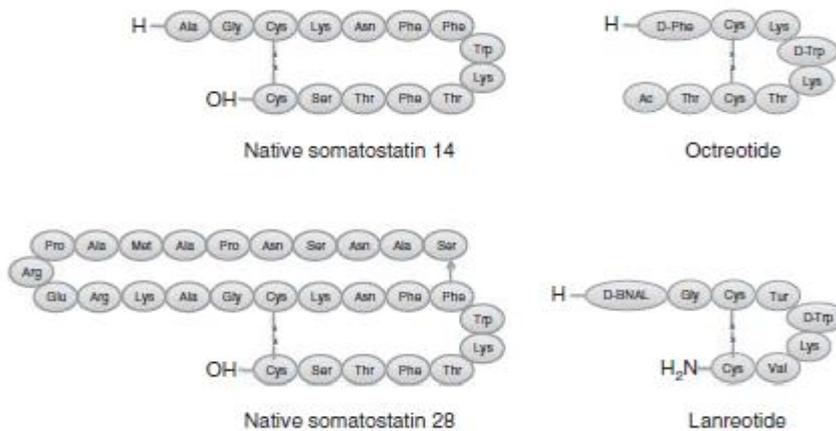
La selectividad de las acciones de la ST en los distintos tejidos está probablemente relacionada con la diferente expresión de los subtipos de STR en la superficie celular y de sus vías de transducción intracelular (131).

La principal limitación de la somatostatina es que posee una vida media corta (menos de tres minutos) por lo que requiere administración intravenosa continua.

Los análogos de la somatostatina (ASS), son fármacos con afinidad a los SSTR, pero con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a la somatostatina y que permiten una vida media más prolongada.

En el momento actual, los ASS (octreótido y lanreótido) constituyen una opción estándar de tratamiento en los TNE pancreáticos.

Imagen 8. Análogos de la somatostatina (130).



El primer análogo de la somatostatina disponible para el uso clínico fue el acetato de octreótido. Tiene alta afinidad por el SSTR2, relativa alta afinidad por el SSTR5, moderada afinidad por el SSTR3 y baja afinidad por el SSTR1 y el SSTR4 (131). Puede ser administrado de forma intravenosa y subcutánea. Posteriormente se desarrolló un nuevo análogo, lanreótido. Este fármaco tiene alta afinidad por el SSTR2 y el SSTR5. La dosis habitual es de 60-120 mg/28 días (132).

Pasireótido es un ciclohexapéptido con gran afinidad a la mayoría de SSTR. Comparado con octreótido, pasireótido tiene entre 30 y 40 veces más afinidad para SSTR1 y SSTR2 y 5 veces más para el SSTR3, presenta menos afinidad para el SSTR2 (133). Un estudio multicéntrico fase II, evaluó eficacia y seguridad del pasireótido en 44 pacientes con TNE metastáticos con síndrome carcinoide refractario al tratamiento con octreótido demostrando una mejoría de los síntomas en 27 pacientes. El efecto secundario más frecuente documentado fue la hipoglucemia (134). Estas características en cuanto a afinidad por SSTR lo posicionan como un fármaco interesante en el tratamiento de TNE y en especial de insulinomas. No está comercializado en el momento actual.

-Tratamiento de la secreción hormonal de los ASS:

Los ASS han demostrado, en numerosos estudios, ser la mejor opción terapéutica para disminuir los síntomas producidos por la hipersecreción hormonal en los TNE que

expresan SSTR. Ejercen un control sintomático sobre el enrojecimiento facial, la diarrea y el broncoespasmo (135).

No parece haber grandes diferencias entre los dos ASS comercializados, octreótido y lanreótido, en cuanto a la eficacia en el control de los síntomas.

Los datos conjuntos de eficacia de octreótido y lanreótido abarcan más de dos décadas e incluyen 481 pacientes, con una media de control sintomático del 73,2 % (136).

-Actividad antiproliferativa de los ASS:

El primer estudio prospectivo que demuestra el efecto antitumoral de octreótido, ha sido el estudio PROMID. Se trata de un estudio fase IIIb, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Se incluyeron 85 pacientes con TNE de intestino medio (por tanto, quedan excluidos los TNEP) metastáticos, bien diferenciados (95 % con Ki67 < 2 %) sin haber recibido ningún tratamiento previo.

Los pacientes se aleatorizaron a recibir octreótido LAR 30 mg intramuscular mensualmente frente a placebo. La mediana de tiempo a la progresión (objetivo primario del estudio) fue significativamente superior en el grupo que recibió octreótido (14,3 frente a 6 meses, HR 0,34, $p = 0,00007$) (137).

Las críticas recibidas por este estudio incluyen el escaso número de pacientes, la ausencia de datos sobre la progresión previa del TNE, criterios de evaluación de respuesta utilizados y pérdidas postaleatorización no justificadas.

Respecto a lanreótido, el estudio CLARINET confirma la acción antiproliferativa de lanreótido. Se trata de un ensayo fase III, con criterios de inclusión diferentes al ensayo PROMID ampliando el abanico de TNE. Incluye TNE de intestino medio, intestino superior (6 %) y pancreáticos (44 %) bien o moderadamente diferenciados (Ki-67 entre 3 y 10 % en un 30 % de los casos). Doscientos cuatro pacientes se aleatorizaron a recibir 120 mg de lanreótido cada cuatro semanas frente a placebo.

La mediana de la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de lanreotido (27 meses frente a 18 meses, HR 0,47, $p = 0,0002$) (138).

Podemos concluir que los ASS son la mejor opción terapéutica para el control de los síntomas producidos por la hipersecreción tumoral y que constituyen una importante opción de tratamiento de los TNE en enfermedad avanzada tras demostrar su capacidad antiproliferativa.

Los efectos secundarios más habituales de los ASS son las molestias abdominales, la coleditiasis y la hiperglucemia. Por otra parte, el fenómeno de la taquifilaxia es el principal responsable de la pérdida de eficacia de los ASS a largo plazo.

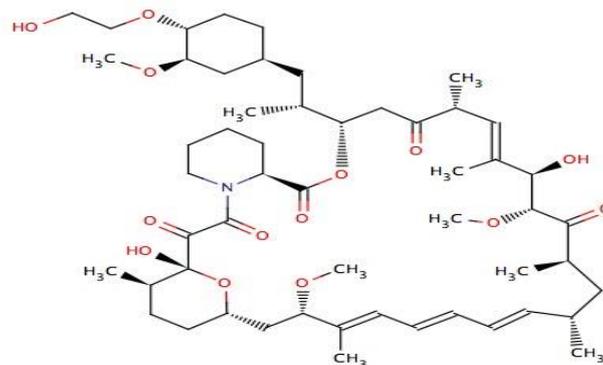
1.6.2.2. Terapias dirigidas.

El conocimiento más detallado de los mecanismos moleculares relacionados con el crecimiento celular, apoptosis, angiogénesis e invasión tumoral, ha permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en el campo de la oncología, y en especial en los últimos años en el ámbito de los TNEP. Todo ello, ha permitido la aprobación de dos fármacos diana en el tratamiento de TNE pancreáticos: everolimus y sunitinib.

-Everolimus:

Everolimus (RAD001) es un derivado oral de la rapamicina, inhibidor de la vía mTOR. Ha mostrado actividad antitumoral en estudios preclínicos en líneas celulares tumorales y linfocitos, motivo por el que el desarrollo inicial del fármaco fue como inmunosupresor.

Imagen 9. Estructura química de everolimus (139).



Dados los interesantes resultados obtenidos en estudios preclínicos y fase II (140), se diseñó un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para evaluar el papel de everolimus en TNEP. El estudio RADIANT-3 reclutó 410 pacientes afectados de TNE avanzados de origen pancreático.

Se aleatorizaron a recibir everolimus 10 mg/día o placebo, junto con la mejor terapia de soporte. El tratamiento con everolimus demostró un aumento significativo de la SLP por revisión central, doblando la mediana, de 4,6 a 11 meses (HR = 0,35; IC 95 % 0,27-0,45; $p < 0,0001$), y alcanzando el objetivo primario del estudio. El beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos de pacientes, independientemente de las terapias recibidas.

La tasa de respuestas evaluada por criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) fue baja (5 %), aunque el 64,4 % de los pacientes presentaron una reducción del tamaño de sus lesiones diana de entre el 1 % y el 29 %, por lo que el mayor beneficio de everolimus se debió a su tasa de respuestas *minor* y estabilizaciones. No se observaron diferencias en la supervivencia global, ya que en el 73 % de los pacientes del brazo placebo pasaron al brazo experimental de everolimus a la progresión tumoral (141).

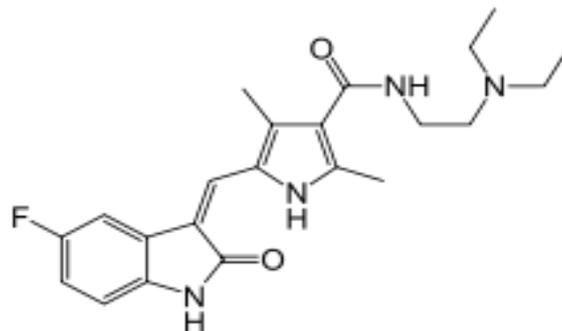
En el estudio, everolimus mantuvo un perfil de toxicidad esperable de acuerdo a los datos obtenidos de estudios previos.

Los resultados del estudio RADIANT-3 han permitido la aprobación, tanto por la EMA como por la FDA, de everolimus 10 mg diarios para el tratamiento de los pacientes afectos de TNE bien y moderadamente diferenciados avanzados de origen pancreático.

-Sunitinib:

Sunitinib es una pequeña molécula, vía oral, potente inhibidor, ATP-competitivo, de múltiples receptores tirosina quinasa implicados en procesos de proliferación celular y angiogénesis, como VEGFR1-3, PDGFR α -b, FLT-3, c-KIT y RET (142).

Imagen 10. Estructura química de sunitinib (142).



El ensayo que sustenta la utilización del fármaco en el tratamiento de TNEP es un ensayo fase III internacional aleatorizado que evalúa eficacia de sunitinib a dosis de 37,5 mg diarios en esquema continuo frente a una rama control con placebo.

Los pacientes incluidos en el ensayo son TNEP bien diferenciados, que habían progresado en los seis meses previos.

El estudio estaba diseñado para incluir 340 pacientes, pero se detuvo a mitad del reclutamiento tras la recomendación de un comité de monitorización independiente por haberse alcanzado ya el objetivo primario de aumento en la SLP y haber detectado un aumento de muertes en el brazo placebo.

Finalmente, el estudio aleatorizó a 171 pacientes y obtuvo un aumento en la SLP a favor del brazo de sunitinib respecto al placebo de unos seis meses (5,5 frente a 11,4 meses $p = 0,0001$). Asimismo, se observó un beneficio clínico de sunitinib en más del 70 % de los pacientes, con un 9 % de tasa de respuestas por criterios RECIST. Al cierre del estudio, también se evidenció un aumento significativo en la supervivencia global, aunque esta diferencia se ha igualado con el cruzamiento de los pacientes del brazo placebo a sunitinib (143).

Los resultados de este estudio fase III han permitido la aprobación de sunitinib para el tratamiento de los pacientes con TNEP bien diferenciados.

Otras terapias dirigidas en vías de investigación

-Bevacizumab:

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando y neutralizando VEGF-A, inhibiendo así la unión de este ligando a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF, se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto, se inhibe su crecimiento (144).

Se ha demostrado la actividad de bevacizumab en TNEGEP en un estudio fase II que incluyó 44 pacientes con tumores carcinoides que mantenían dosis estables de ASS. Los pacientes eran aleatorizados a recibir tratamiento durante 18 semanas con bevacizumab o interferón pegilado alfa-2b y, tras ese período o si presentaban progresión durante el tratamiento, recibían la combinación de ambos hasta la progresión.

En el brazo de bevacizumab, se observó una tasa de respuestas del 18 % (frente al 0 % en el brazo de interferón), con un 77 % de estabilizaciones (frente al 68 % en el

brazo de interferón). La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a las 18 semanas fue del 95 % en el brazo de bevacizumab (frente al 68 % en el brazo de interferón) (145).

-Sorafenib:

Es una pequeña molécula inhibidora con actividad multikinasa dirigida contra Raf, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, PDGFR beta, c-KIT y FLT-3 (146).

Un estudio fase II con sorafenib a dosis estándar de 400mg/12 horas, en pacientes con TNEGEP avanzados, incluyó 93 pacientes, de los cuales, 50 tenían tumores carcinoides y 43 pacientes TNEP. Se comunicó una tasa de respuesta del 10% por criterios RECIST y una SLP de 9,6 meses (147).

El desarrollo de sorafenib en tumores neuroendocrinos, ha seguido con la combinación con otros citotóxicos (ciclofosfamida) y otras terapias dirigidas (everolimus y bevacizumab), tratándose de pequeños ensayos fase II con escaso tamaño muestral representados en parte por TNEP.

En el momento actual, no disponemos de ningún ensayo fase III que confirme su actividad.

-Pazopanib:

Es una pequeña molécula inhibidora multikinasa dirigida contra los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR-alfa, PDGFR-beta) y el protooncogen c-KIT (148).

En un estudio fase II con pazopanib a dosis de 800mg/día se incluyeron 51 pacientes, 22 con tumores carcinoides y 29 con TNEP con dosis estable de octreótido. La tasa de respuesta fue del 0% en carcinoides frente al 17% en TNE pancreáticos (149).

Recientemente ha sido publicado un ensayo fase II abierto, multicéntrico, con un tamaño muestral de 44 pacientes que evaluó eficacia y seguridad de pazopanib a dosis de 800mg/día en pacientes con TNE localmente avanzados irreseccables o metastáticos tras fallo a terapias previas (el 80% de pacientes incluidos habían recibido líneas previas con fármacos diana como inhibidores de m-TOR u otros antiangiogénicos) donde el objetivo primario fue beneficio clínico a los 6 meses de tratamiento. En el diseño del ensayo se define beneficio clínico como el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable

por criterios RECIST a los 6 meses de iniciar tratamiento. Los resultados reportados en el análisis de eficacia describen un beneficio clínico en el 73,3% de los pacientes tratados previamente con inhibidores tirosin quinasa (TKI) y en un 60% de los pacientes tratados con inhibidores de m-TOR. Respecto a los resultados de objetivos secundarios como supervivencia global, tras un seguimiento medio de 17 meses, se documentó una supervivencia global de 24,1 meses en pacientes tratados con dianas moleculares en líneas previas de tratamiento (95% CI 20,0-28,3) y una supervivencia libre de progresión media de 9,5 meses (95% CI 4,8-14,1).

A pesar de las limitaciones de tratarse de un ensayo fase II con pequeño tamaño muestral y población heterogénea sugiere que sorafenib podría constituirse como una opción de tratamiento en líneas avanzadas tras fallo a terapias previas con fármacos diana, quedando así por confirmarse estos prometedores resultados en un ensayo fase III que posicione la molécula en este escenario (150).

Otras vías de investigación:

Las vías de investigación en el momento actual son variadas, se están explorando nuevos fármacos con la intención del desarrollo posterior de ensayos fase III.

Los fármacos explorados son:

1. Inhibición dual de la vía m-TOR y angiogénesis.
2. Inhibición del receptor del factor de crecimiento de insulina (Dalotuzumab y Cixutuzumab)..
3. Inhibición del factor de crecimiento epidérmico (Gefitinib).
4. Inhibición de histona deacetilasas (Romidepsin y Panobinostat).
5. Otras vías moleculares: Litio.

Dentro de los fármacos diana, solamente everolimus y sunitinib están aprobados en el tratamiento de TNE pancreáticos.

1.6.2.3. Quimioterapia.

En contraste de lo que sucede con la mayoría de neoplasias, en el caso de los TNE, la quimioterapia no suele ser la primera opción de tratamiento en una elevada proporción de pacientes y ello se debe a que a la hora de elegir tratamiento es importante tener en cuenta múltiples factores, tanto relacionados con el tumor (grado de diferenciación

tumoral, Ki67); relacionados con el paciente (edad, comorbilidad, sintomatología asociada, volumen de enfermedad).

Los agentes quimioterápicos explorados en TNE han sido principalmente agentes alquilantes (estreptozotocina, temozolamida, dacarbacina), fluoropirimidininas (5-FU, capecitabina) y antraciclinas (doxorrubicina) (151,152,153).

El primer ensayo fase III relevante, respecto al papel de la quimioterapia, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, publicado en 1992 y respaldado por Moertel que explora 3 esquemas de tratamiento: estreptozotocina asociado a doxorrubicina, estreptozotocina asociado a 5-FU y una última rama que evalúa clorozotocina.

Curiosamente los resultados del ensayo, favorecen a la rama de estreptozotocina + doxorrubicina con unas tasas de respuesta del 69%, beneficios en SLP (mediana de 6.9 meses vs 20 meses; p 0,001) y en SG (1,4 años vs 2,2 años; p=0,004). Todo ello a expensas de una toxicidad renal, hematológica y digestiva inaceptable, por lo que los autores recomiendan el esquema de estreptozotocina + 5- FU a pesar de ser menos eficaz en los resultados (154).

Este ensayo ha sido ampliamente criticado a lo largo del tiempo por importantes deficiencias metodológicas como pequeño tamaño muestral, muestras heterogéneas incluidas de pacientes, utilización de criterios de evaluación de respuesta subjetivos (exploración física) y respaldar un esquema de tratamiento menos eficaz en el análisis estadístico.

Tendrían que pasar casi doce años, hasta la publicación del mayor ensayo fase III (E1281) dirigido por el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) en 2005. Es el ensayo que evalúa el papel de la quimioterapia con mayor tamaño muestral publicado hasta la fecha, incluye 249 pacientes y compara dos esquemas de tratamiento: estreptozotocina + doxorrubicina frente a estreptozotocina + 5- fluoracilo (5-FU).

En el análisis de eficacia no se observan diferencias estadísticamente significativas en ambas ramas de tratamiento en términos de tasa de respuesta y SLP (15,9 vs 16% y 4,5 vs 5,3 meses respectivamente).

En uno de los objetivos secundarios del ensayo, supervivencia global, se obtienen diferencias estadísticamente significativas a favor de la rama estreptozotocina + 5- FU (24 vs 15,7 meses; p=0,0267) por lo que los autores, recomiendan este esquema de tratamiento.

En los datos de seguridad se pone de manifiesto un 30% de insuficiencias renales moderadas que dificultan el uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual, al

aportar toxicidades inaceptables con repercusión en calidad de vida y supervivencia de los pacientes con tumores de curso evolutivo lento pero progresivo (155).

En los últimos años, con el desarrollo de nuevos agentes alquilantes de nueva generación como la temozolamida, con un mejor perfil de efectos secundarios, se han desarrollado pequeños ensayos retrospectivos y fase II que evalúan su actividad.

De todos ellos, el ensayo a destacar en TNEP, es un ensayo fase II aleatorizado con 30 pacientes que evalúa la actividad del esquema temozolamida + capecitabina. Los resultados ponen de manifiesto unas tasas de respuesta del 71% evaluadas por criterios RECIST (156).

Se trata de un ensayo con resultados prometedores pero con la limitación de tratarse de un ensayo fase II (generador de hipótesis) necesitándose la confirmación de eficacia con el diseño de un ensayo fase III.

A pesar de la escasa evidencia, en el momento actual, el régimen de elección en el escenario de TNE pancreáticos es la asociación capecitabina + temozolamida ya que, en términos de seguridad aporta un mejor perfil de efectos secundarios a pesar de no disponer de un ensayo fase III que avale la eficacia.

Factores predictores de respuesta a quimioterapia.

La temozolamida es un agente alquilante oral cuya actividad citotóxica se atribuye a su habilidad de inducir metilación del ADN en la posición 06 de la guanina.

La metilación de los residuos de guanina da lugar a defectos en el apareamiento de bases del ADN que eventualmente producen apoptosis. La enzima 0-6 metilguanina DNA metiltransferasa (MGMT) es capaz de revertir la metilación de las bases de guanina, evitando así, el daño inducido por temozolamida. Esta enzima es indispensable para la reparación del DNA. En ausencia de esta enzima, se induce a la apoptosis y subsecuentemente a la muerte celular. Por tanto, la citotoxicidad producida por los fármacos alquilantes depende de la presencia o no de la MGMT.

Un trabajo publicado por Kulke et al, se estudió la expresión de MGMT mediante inmunohistoquímica en una serie retrospectiva de muestras parafinadas de 97 pacientes con TNE de origen pancreático, intestinal y pulmonar. El 51% de los TNEP presentaban déficit en la expresión de MGMT y ninguno de los carcinoides intestinales. De los tumores que expresaban la MGMT ninguno respondió a temozolamida, mientras que 4 de los 5 pacientes que expresaron pérdida de expresión

de MGMT (todos TNEP) alcanzaron una respuesta radiológica objetiva tras el tratamiento con temozolamida (157).

Estos datos, sugieren que la expresión proteica de MGMT evaluada mediante técnicas de inmunohistoquímica puede ser una herramienta muy útil para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento con temozolamida. Por el momento, su papel no se ha evaluado de forma prospectiva.

1.6.2.4 Radionúclidos:

Las células de los TNE se caracterizan por sobreexpresar SSRT en la superficie celular y hasta un 87-92 % de los tumores expresan receptores de la SSTR-2. Esto ha permitido la obtención de imágenes a partir de ASS marcados con radioisótopos emisores de fotones (^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$) o emisores de positrones (^{68}Ga). Tras obtener una gammagrafía o tomografía de positrones que pone de manifiesto la expresión de SSTR por parte del tumor, pueden utilizarse los ASS marcados con un radioisótopo con fines terapéuticos.

Se han utilizado diferentes radiofármacos para el tratamiento de los pacientes con TNE en las últimas décadas, unidos a distintos radionúclidos. El primer radiofármaco utilizado fue el ^{111}In , que brindó un bajo índice de respuestas, después se utilizó el ^{90}Y y finalmente el ^{177}Lu , que por su emisión de partículas β resultaron más adecuados para el uso terapéutico (158).

La experiencia en el tratamiento con ASS radiomarcados en largas series de pacientes se ha obtenido por los grupos de Róterdam, la Universidad de Lovaina, la Universidad de Basilea y el Instituto Europeo de Oncología de Milán.

Sin embargo, es difícil comparar resultados entre los diferentes grupos debido a numerosas variables en la selección de los pacientes, las diferentes dosis, el radionúclido, el esquema de administración y una valoración de la respuesta al tratamiento no homogénea. Las tasas de respuestas reportadas incluyendo remisión completa, remisión parcial y mínima respuesta se sitúan en torno al 30 % de los pacientes y estabilidad de la enfermedad hasta en el 50 % (159).

En la actualidad no están comercializados para su uso rutinario en la práctica clínica. Se encuentra en desarrollo en España un estudio en fase III para pacientes con tumores originados en el intestino delgado, y existe la posibilidad del uso de ASS marcados con $^{177}\text{-lutecio}$ fuera de ensayo, como «medicamento de uso especial»,

que necesita la aprobación de la Agencia del Medicamento para su uso en cada paciente en concreto.

La indicación de esta terapia está basada principalmente en la sobreexpresión por el tumor de SSTR-2 puesta de manifiesto en la imagen gammagráfica, en la que se observaría captación patológica del radiotrazador.

Aunque la positividad de la imagen gammagráfica es una condición necesaria, no es suficiente como único criterio de inclusión. La insuficiencia renal y una trombocitopenia grave son los dos criterios mayores de exclusión.

El tipo de radiofármacos utilizados son El 90Y-DOTA, Tyr3 y el 111In-DTPA-octreótida.

Posteriormente, el 177Lu- DOTA, Tyr3 octreótate mostró una mayor afinidad por los SSRT2 con una mayor dosis absorbida por el tumor.

La menor penetración tisular del 177Lu respecto al 90Y lo hacía especialmente favorable frente a tumores pequeños. Cuando se compara el 177Lu-octreótida con 177Lu-octreotate, este duplica el tiempo de retención en el tumor, por lo que es el radiofármaco de elección (160).

Los efectos secundarios agudos ocurren en el momento de la inyección o pocos días después de la terapia y suelen estar relacionados con la administración de los aminoácidos o radiopéptidos en sí mismos, e incluyen náuseas, vómitos y aumento del dolor en la localización tumoral. Generalmente son de intensidad leve, se minimizan con una infusión lenta y se pueden prevenir o disminuir con un tratamiento sintomático. Puede aparecer toxicidad grave secundaria a la radiación absorbida en órganos sanos. Los órganos en riesgo son principalmente el riñón, la médula ósea y, en menor extensión, el hígado, a no ser que presente infiltración tumoral (158).

Destacar que el mejor momento para iniciar la terapia con radionúclidos sigue siendo incierto y hasta la fecha, no hay datos de ensayos aleatorizados controlados fase III que confirmen eficacia clínica del tratamiento con radionúclidos frente a placebo u otras terapias para evaluar los beneficios de esta terapia en términos de supervivencia libre de progresión o supervivencia global.

1.6.2.5. Interferón

El interferón alfa es una citoquina que se considera opción terapéutica en TNE desde 1980. Tiene efectos antitumorales a través de la estimulación de linfocitos T, inhibición de la producción de factores de crecimiento y detención del ciclo celular. Además de

este efecto antitumoral, también ha demostrado su utilidad en el control de síntomas del síndrome carcinoide refractario a ASS por su efecto antisecretor (161).

Los resultados de los primeros estudios realizados para evaluar la eficacia del tratamiento con interferón parecían prometedores por las respuestas bioquímicas y tumorales (162).

Sin embargo, varios estudios recientes no confirman esta eficacia. En un estudio prospectivo aleatorizado los pacientes fueron asignados a recibir tratamiento con octeótrido en monoterapia frente a una rama experimental con octeótrido asociado a interferón alfa. En el análisis de eficacia se objetivó una disminución en la tasa de progresión tumoral a favor del grupo experimental, sin diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (163).

Otro estudio explora el papel de interferón alfa asociado a lanreótido con escasas tasas de respuesta en torno al 4-7% aunque con estabilización de la enfermedad (164).

Así mismo, se comparó la eficacia del tratamiento con interferón frente a quimioterapia (estreptozotocina + 5 FU) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global, tasas de respuesta ni supervivencia libre de progresión.

Debido a que no hay datos concluyentes que demuestren beneficio del interferón y que los efectos secundarios asociados al fármaco son destacables (astenia, mielosupresión, alteración de función hepática y tiroidea entre otros), no se considera tratamiento de elección y podría ser una indicación en pacientes refractarios.

1.6.2.6. Terapias ablativas locorregionales.

No existen estudios aleatorizados que comparen las distintas opciones terapéuticas locales en este tipo de tumores, por lo que no existe una técnica estándar (165).

Se contemplan las siguientes posibilidades:

1. Cirugía.
2. Ablación por radiofrecuencia.
3. Embolización o quimioembolización hepática.

Respecto al papel de la cirugía, series retrospectivas muestran una supervivencia a 10 años de 35-79% y una supervivencia libre de enfermedad del 20% tras resección

completa de metástasis hepáticas. Por lo que en pacientes con buen estado funcional, sin comorbilidad y con remanente hepático sano del 25% se considera una opción de tratamiento (165).

La ablación por radiofrecuencia es una técnica de tratamiento térmico localizado con la que se obtiene la destrucción de células tumorales a temperaturas superiores a 50°C. Consiste en la aplicación de una corriente alterna de alta frecuencia a través de un electrodo colocado en el centro del tumor. El incremento de la temperatura produce necrosis por coagulación.

Los estudios con radiofrecuencia muestran un control de síntomas en un 80-90% con una media de duración de 11 meses. Se aconseja su uso en lesiones de hasta 3 cm, que no se encuentren cerca de grandes vasos o de la vía biliar con un máximo de hasta 8 lesiones (166).

La indicación se sitúa en pacientes no candidatos a cirugía o asociado a tratamiento quirúrgico.

Respecto a la cirugía combinada con ablación, la serie más amplia publicada hasta el momento y la única multicéntrica es la serie retrospectiva de la Clínica Mayo publicada en 2010. Se incluyeron 339 pacientes en los que se consiguió cirugía radical en el 53,7% de los casos. En el 19,5% se realizó cirugía combinada con ablación y en el 2,9% sólo ablación (167).

La embolización hepática se realiza en pacientes con metástasis irresecables y con volumen de enfermedad extrahepático pequeño. Habitualmente se realiza por vía femoral con canalización selectiva de la arteria hepática. El racional de esta técnica se basa en que al producir la oclusión de la arteria hepática se produce una isquemia del tumor, mientras el hígado sano persiste gracias al flujo portal.

Por tanto, las contraindicaciones absolutas a esta técnica es la presencia de trombosis portal, insuficiencia hepática grave, pancreatemia previa con anastomosis biliar y afectación metastásica del 75% del parénquima hepático (168).

Existen distintos tipos de embolización:

1. Embolización exclusiva.
2. Quimioembolización.
3. Radioembolización con Y90.

Las complicaciones más frecuentes son el síndrome postembolización que se caracteriza por fiebre, vómitos, dolor abdominal y elevación de transaminasas, suele

ser autolimitado y desaparece a las 72 horas. Otras complicaciones descritas son abscesos hepáticos, infarto de miocardio, insuficiencia hepática, renal, sangrado digestivo, disección arterial y sangrados en punto de punción.

Un estudio reciente retrospectivo analizó los distintos tratamientos hepáticos locorregionales. Se analizaron 753 pacientes tratados con cirugía o tratamiento intraarterial. Las conclusiones de este estudio fueron que, pacientes con poco volumen tumoral son los que más se benefician de la cirugía así como los pacientes sintomáticos con alta carga tumoral hepática. Sin embargo, aquellos pacientes sin síntomas con importante carga tumoral se benefician más del tratamiento intraarterial (169)

Trasplante hepático.

Tras distintos estudios, se han establecido varios criterios de selección para trasplante hepático.

Los criterios de Milán (170):

1. Tumores bien diferenciados.
2. Tumor primario resecado que drene por vía portal.
3. Edad menor a 50 años.
4. Afectación de menos del 50% del parénquima hepático.
5. Respuesta o estabilización al menos durante 6 meses previos al trasplante.
6. Ausencia de enfermedad extrahepática.

Los criterios ENETS se reducen a pacientes con metástasis hepáticas irresecables con alteraciones hormonales que suponen un riesgo para la vida del paciente (171).

Sin embargo, no hay que olvidar que el trasplante hepático constituye una técnica con una importante morbimortalidad y con un alto riesgo de recidiva local. Por tanto, no existen indicaciones establecidas para su uso generalizado y todo ello asociado a la dificultad de obtención de órgano.

En pacientes seleccionados la supervivencia a 5 años es del 47% con una tasa de recaída del 76% (172).

Conclusiones respecto al tratamiento de TNEP.

La piedra angular del tratamiento con intención radical en TNEP en enfermedad localizada lo constituye la cirugía (duodenopancreatectomía cefálica, pancreatectomía corporocaudal, enucleación u observación en lesiones menores de 2 cm).

Queda por definir el beneficio de tratamientos adyuvantes tras la cirugía. En el momento actual, no se recomiendan, por no disponer de evidencia científica que los sustenten.

En el escenario de la enfermedad metastática, disponemos de múltiples opciones de tratamiento que pasarían por el uso de ASS, nuevas terapias dirigidas, quimioterapia, radionúclidos, cirugías paliativas, terapias ablativas locorregionales.

Cuestiones como, secuencia óptima, duración, combinación de fármacos y determinación de biomarcadores, quedan abiertas a nuevas vías de investigación, actualmente en marcha.

El objetivo final, es una mejora en la calidad asistencial de este grupo de pacientes, que representan un pequeño porcentaje de la práctica habitual del oncólogo médico y cuya naturaleza tumoral difiere de otras entidades neoplásicas.

1.7. SINDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN1).

1.7.1.Introducción:

El MEN1 o Síndrome de Werner es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia de 2 por cada 100000 habitantes/año. Se caracteriza principalmente por tumores de paratiroides, de la adenohipófisis y tumores neuroendocrinos de páncreas y duodeno.

Además, puede asociar adenomas de la glándula suprarrenal, tumores carcinoides bronquiales, tímicos, gástricos, paragangliomas y ependimomas. Otros hallazgos como lipomas, angiofibromas faciales y colagenomas también pueden estar presentes (173).

Tabla 21. Presentación clínica y penetrancia en el MEN 1.

Presentación clínica y penetrancia en el síndrome MEN1	
Hallazgos endocrinos	Hallazgos no endocrinos
Hiperparatiroidismo primario (90%)	Lipomas (30%)
Gastrinoma (30-40%)	Angiofibromas faciales (85%)
Insulinoma (10%)	Colagenomas (70%)
Tumores no funcionantes (30-40%)	Feocromocitomas (1%)
Glucagonoma, VIPoma, somatostatina (2%)	Ependimomas (1%)
Adenomas hipofisarios (20%)	
Carcinoides tímicos (2%)	
Carcinoides bronquiales (2%)	
Carcinoides gástricos (10%)	
Adenoma de la corteza adrenal (25%)	

1.7.2. Definición.

El diagnóstico se establece por la presencia de dos de los principales tipos de tumores MEN1 (paratiroides, TNE y tumores hipofisarios).

Se considera síndrome familiar cuando existe un caso índice con al menos un familiar de primer grado que presenta al menos uno de los 3 principales tumores del MEN1.

1.7.3. Genética.

El gen del MEN 1 está localizado en el cromosoma 11q13. Es un gen supresor tumoral que codifica la menina, una proteína que actúa como regulador negativo del crecimiento celular (174).

Menina interacciona con proteínas fundamentales en la transcripción con Jun D y NF-Kb, con proteínas de reparación del DNA (RPA2 y FAN-CD2), proteínas del citoesqueleto celular como vimentina, la vía TGF-B-Smad y las telomerasas. Cooperar con un oncogén MLL (mixed lineage leukaemia) en la regulación de ciclinas quinasa dependientes como p27 y p18 (175).

Los pacientes con MEN1 tienen mutada una de las copias del gen en línea germinal. Se requiere la inactivación somática de la otra copia en tejidos endocrinos para desarrollar los distintos tumores ("Modelo de Knudson").

El gen de la menina contiene 10 exones. A diferencia del MEN2 no existen "puntos calientes" de mutación en el gen, ni existe una correlación genotipo-fenotipo demostrada.

Alrededor de un 60% de las mutaciones dan lugar a una proteína truncada, un 30% son inserciones y un 10% se deben a alteración en el splicing del RNA o a grandes deleciones del gen. Por tanto, todo el gen debe ser secuenciado y en casos donde no se encuentre mutación, es necesario utilizar técnicas como MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) para detectar grandes deleciones.

En la actualidad se conocen más de 10000 mutaciones germinales de MEN1.

La penetrancia de la enfermedad en portadores es alta, más del 80% de portadores desarrollarán algún tumor a lo largo de su vida a los 50 años y en más de un 10% de los casos las mutaciones son de novo. También se han encontrado mutaciones germinales en un 6-17% de pacientes con adenomas de paratiroides aparentemente esporádicos y en un 6% de tumores neuroendocrinos de páncreas (176).

En un 10% de los casos de pacientes con fenotipo de MEN1 no se encuentran mutaciones en el gen de la menina.

Otras mutaciones descritas en los últimos años se han hallado en genes inhibidores de las ciclinas quinasa dependientes. Las mutaciones en p27 (CDKN1B) se han descrito en familias con hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, tumores de cuello uterino y gastrinomas en páncreas o duodeno (también conocido como MEN4) (177).

1.7.4. Clínica.

El hiperparatiroidismo primario (HPT) es la principal manifestación del MEN1.

La penetrancia es próxima al 100% a los 50 años. Se suele presentar dos décadas antes que en el HPT esporádico y suele ser la primera manifestación del MEN1.

La afectación de múltiples glándulas es universal, en contraste al 80-90% de los adenomas únicos de los casos esporádicos.

La recurrencia tras paratiroidectomía es de más del 50% a los 10 años. El diagnóstico se basa en la hipercalcemia con niveles inapropiadamente altos de PTHi. (178).

Los adenomas hipofisarios ocurren en el 20-60% de los pacientes, los más frecuentes son los prolactinomas y los secretores de GH, seguidos de los no funcionantes. El 85% son macroadenomas productores de diferentes hormonas y su comportamiento suele ser más agresivo (179).

Los TNEGEP son la causa más importante de mortalidad en estos pacientes, los tumores más frecuentes implicados en el MEN1 son: gastrinomas, insulinomas, Vipomas, glucagonomas y TNEP-NF (173).

-Gastrinomas:

Es el TNEGEP más frecuente asociado a MEN1, están presentes en el 60% de los pacientes. Producen múltiples úlceras pépticas y diarreas (S. Zollinger Ellison).

Entre el 20-25 % de los pacientes presentan el tumor en el contexto del MEN1, suelen presentarse como tumores multifocales, de pequeño tamaño y su localización más frecuente es duodeno, aunque también pueden localizarse en menor medida en páncreas presentando un curso evolutivo más agresivo (181).

Es reseñable su capacidad metastática a pesar de su pequeño tamaño. En el MEN1 su presentación es multifocal con una fase previa de hiperplasia de células G productoras de gastrina (182).

Su presentación clínica en el MEN1 suele estar alrededor de los 30 años tras clínica de pirosis secundaria a enfermedad péptica.

El diagnóstico es bioquímico y por técnicas de imagen. El diagnóstico bioquímico se basa en cifras de gastrina en ayunas 10 veces superiores al rango de la normalidad.

Las tres exploraciones básicas en el diagnóstico por imagen son la ecoendoscopia, TAC helicoidal y gammagrafía para receptores de somatostatina.

Respecto al tratamiento es extrapolable a lo expuesto previamente y es superponible al manejo de gastrinomas esporádicos.

Insulinomas:

Es un tumor procedente de las células B del páncreas y secreta específicamente insulina dando lugar a hipoglucemias como forma de presentación clínica.

Representa el 10-30% de los TNEGEP en el MEN1. Se presentan como tumores pequeños, pero mayores de 5 mm, de forma multifocal y en un 34% de las ocasiones, asociados a otros TNEGEP.

En los pacientes con MEN1, los insulinomas se presentan en la cuarta o quinta década de la vida, pudiendo ser la primera manifestación del MEN 1 en un 10% de los pacientes.

Al igual que en pacientes esporádicos, la malignidad del insulinoma asociado a S. MEN1 es baja, del 0-14% en las diferentes publicaciones (183).

Cuando se presentan como lesiones múltiples (8% de los casos), suelen asociarse al S. MEN1 y se asocian a mayor tasa de recurrencias postoperatorias (184).

Aspectos diagnósticos y terapéuticos son extrapolables al manejo de tumores esporádicos.

-Glucagonoma:

Constituye sólo el 3% de los TNEGEP asociados al MEN1. Un aspecto relevante es el hecho de su importante capacidad invasiva (en un 80-90% de los casos). La localización más frecuente es en cola de páncreas.

Los glucagonomas en el MEN1 se presentan a una edad más temprana, tienen un menor tamaño medio (3,25cm) y menor frecuencia de metástasis hepáticas al diagnóstico (50 %).

El síndrome de eritema necrolítico migratorio, síndrome catabólico y desnutrición suele ser la forma de presentación en glucagonomas esporádicos no asociados a MEN1 y esto se debe al hecho de que los pacientes con diagnóstico genético confirmado son sometidos a estrictos controles analíticos, bioquímicos y radiológicos que permiten un diagnóstico precoz.

En el MEN1, el glucagonoma puede coexistir con tumores de diferente estirpe hormonal, e incluso los diferentes tumores pueden ser polisecretores, siendo la cosecreción de PP las más frecuentes (183).

Respecto al diagnóstico, las técnicas diagnósticas y tratamiento son superponibles a los tumores expuestos previamente, centrada la observación en cola de páncreas.

-Vipoma:

Son raros en el MEN1. De los 250 casos de Vipomas reportados en la literatura, sólo 5 casos se han asociado a MEN1 (183).

Entre el 6 y el 11 % de los casos se asocian a MEN1 y a la inversa, menos del 5 % de los pacientes con la MEN1 presentan VIPoma, ya que la causa más frecuente de diarrea en la MEN1 es el gastrinoma. La presencia de metástasis hepáticas al diagnóstico es menor que en los esporádicos, 0-33 % (62)

Además, en pacientes MEN1, los VIPomas, junto a los glucagonomas y somatostatatomas, presentan mayor frecuencia de metástasis y un pronóstico peor que los gastrinomas e insulinomas, pero similar a los TNEP-NF (68).

El aspecto más relevante del Vipoma, es que en el momento del diagnóstico, entre un 60-80% de los pacientes, presentan metástasis locorregionales y a distancia.

-Somatostatatoma:

Los somatostatatomas pancreáticos se asocian al MEN1 en 2% de los casos. En el MEN1, los somatostatatomas también suelen localizarse en la cabeza. Se ha descrito que ostentan un tamaño medio al diagnóstico de 7 cm, suelen presentar síntomas inespecíficos y raramente metástasis hepáticas (menos del 30%) (62).

Por tanto, es un tumor poco frecuente y no solamente puede asociarse al MEN1 sino también a la neurofibromatosis o enfermedad de Von Hippel Lindau en un 6.8% de los casos (183).

En los asociados a MEN1 su localización más frecuente es en páncreas y raramente duodeno.

-Tumores no funcionantes:

En este grupo se incluyen aquellos tumores que carecen de secreción hormonal. Su tamaño se sitúa entre los 5-6cm según las series descritas y con un comportamiento clínico más agresivos (184). Suelen ser incidentalomas ya que este grupo de pacientes son sometidos de forma sistemática a controles radiológicos y bioquímicos desde el diagnóstico del síndrome hereditario.

Datos derivados de un estudio prospectivo objetivan que el 40% de pacientes asintomáticos con MEN1 libres de hallazgos radiológicos en estudio de seguimiento presentaban elevación del polipéptido pancreático (185).

Pueden presentarse de forma múltiple y con características de microadenomatosis y se asocian a peor pronóstico.

La historia natural de pacientes con MEN1 y TNEP-NF no es bien conocida por la escasez de datos de seguimiento prospectivos y por la ausencia de protocolos estandarizados para su seguimiento.

Estudios recientes muestran que del 15%-33% de pacientes con MEN1 fallecen por TNE pancreáticos (186). Este hecho, pone de manifiesto la necesidad de planificar cirugías en este tipo de pacientes.

Actualmente, los criterios de indicación quirúrgica en TNEP-NF es el tamaño tumoral mayor de 2 cm (187).

1.7.5 Indicaciones de estudio genético y seguimiento de portadores:

El estudio genético debe realizarse en pacientes con claros criterios de MEN 1 (al menos 2 de los 3 tumores más frecuentes), en casos de pacientes con varios tumores de paratiroides menores de 30 años, hiperparatiroidismo primario recurrente, gastrinomas a cualquier edad, múltiples tumores de islotes pancreáticos a cualquier edad e hiperparatiroidismo familiar aislado.

Además, el estudio genético debe realizarse en todos los familiares de primer grado de un paciente con mutación en el gen de la menina (188).

El seguimiento de los portadores debe ser clínico, bioquímico y mediante pruebas de imagen desde temprana edad.

Una propuesta de seguimiento realizada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) donde la casuística de pacientes con S. MEN1 es la más elevada a nivel nacional es la propuesta en la tabla 22.

Tabla 22. Seguimiento de portadores de MEN-1.

Seguimiento de portadores de MEN-1			
Tumor	Edad de inicio de seguimiento	Pruebas bioquímicas (anuales)	Pruebas de imagen (3-5 años)
Adenomas de paratiroides	8 años	Calcio, PTHi	Ninguno
Gastrinomas	20 años	Gastrina	Ecoendoscopia
Insulinomas	5 años	Glucosa, insulina, péptido C.	Ninguno
Otros TNE	20 años	CgA, glucagón, PP.	TAC, RMN, Endoscopia, OctreoScan®
Adenomas hipofisarios	5 años	Prolactina, IGF-1	RMN hipófisis
Tumores carcinoides	20 años	Ninguno	TAC.

1.7.6. Tratamiento quirúrgico en el HTP asociado a S. MEN1:

Las indicaciones de la cirugía en el hiperparatiroidismo primario (HTP) son las mismas que en el esporádico: edad menor de 50 años, niveles de calcio >1mg/dl por encima del rango de la normalidad, nefrolitiasis y osteoporosis o antecedentes de fracturas óseas. Una indicación especial en pacientes con MEN1 es la presencia de úlceras pépticas u otras manifestaciones clínicas de un gastrinoma asociado.

En el HPT primario asintomático existe controversia en cuanto a la cirugía o la actitud conservadora, ya que el porcentaje de recidivas es muy elevado. Se recomiendan dos técnicas quirúrgicas: resección de tres glándulas paratiroides y la mitad de la cuarta, con resección de glándulas supernumerarias o bien paratiroidectomía total con autotransplante de una glándula en brazo o cuello.

En caso de recidiva es posible la extirpación de esta glándula con anestesia local. La incidencia de hipoparatiroidismo con esta última técnica es mayor.

La timectomía está recomendada por las posibilidades de glándulas supernumerarias y para prevenir un carcinóide tímico (189).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Los TNEP constituyen un espectro complejo de neoplasias formado por distintos subtipos histológicos de comportamiento biológico y curso evolutivo diferente. Se trata de tumores poco frecuentes, con una falta de consenso y uniformidad en la recogida de datos por parte de los distintos registros publicados.

El MEN 1 es un síndrome hereditario poco frecuente y la Región de Murcia, por causas no claramente establecidas, se sitúa a la cabeza en diagnóstico y tratamiento, posicionando a el HCUVA como centro de referencia a nivel nacional.

Este síndrome asocia una elevada frecuencia de TNEP, escasamente representados en los registros y ensayos clínicos aleatorizados. Además, su abordaje terapéutico se extrapola del tratamiento de TNEP esporádicos, aun tratándose de tumores, que en la experiencia clínica observada de nuestro hospital, tienen una forma de presentación diferente y un curso evolutivo distinto.

Ante la necesidad de confirmar estas diferencias y ausencia de datos publicados al respecto, se diseña este trabajo con la intención de demostrar que se trata de tumores con un comportamiento biológico diferente.

Todo ello permitiría de forma adicional una descripción uniforme de todos los TNEP diagnosticados y tratados en los últimos años en nuestro hospital y supondría un punto de partida para el mejor conocimiento de los TNEP en población MEN1 de cara al desarrollo posterior de estudios prospectivos aleatorizados.

3. OBJETIVOS

Los objetivos a estudio en este trabajo son:

- Análisis descriptivo de todos los casos de TNEP (esporádicos y hereditarios asociados a MEN1) diagnosticados en el HCUVA en los últimos 35 años, en base a:
 - a) Aspectos epidemiológicos.
 - b) Histología.
 - c) Estadio, localización y funcionalidad.
 - d) Procedimientos diagnósticos utilizados.
 - e) Tratamiento.
- Análisis descriptivo de mutaciones en pacientes con diagnóstico genético de MEN1 y TNEP.
- Estudio comparativo de TNEP hereditarios asociados a MEN1 y TNEP esporádicos orientado a encontrar diferencias estadísticamente significativas en parámetros clínicos, histológicos, genéticos y evolutivos entre ambas cohortes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. Diseño del estudio.

Para dar respuesta a la hipótesis de trabajo y objetivos previamente expuestos, se diseñó un estudio con las siguientes características:

- Tipo de estudio: Retrospectivo.
- Tipo de diseño: No experimental.
- Tipo de investigación: Descriptiva.
- Tipo de muestra: No probabilística.

4.2. Selección de casos, ámbito y periodo del estudio:

Para realizar la selección de pacientes, se solicitó al Servicio de Anatomía Patológica de HCUVA una relación de todas las biopsias pancreáticas con diagnóstico de tumor neuroendocrino entre enero de 1983 y mayo de 2015, realizadas en el hospital. Por otro lado, el Servicio de Endocrinología y Nutrición de HCUVA facilitó una relación de todos los pacientes diagnosticados de Síndrome MEN1 y TNEP.

Se contactó con el Servicio de Cirugía General de HCUVA para disponer de un listado de pacientes intervenidos en HCUVA de TNEP y finalmente se solicitó al Servicio de Oncología Médica de HCUVA una relación de pacientes tratados por TNEP entre los años 1983 y 2015.

Se procedió a la revisión de las historias seleccionadas, previa petición de las mismas al Servicio de Archivo, Codificación y Documentación del HCUVA.

4.3. Criterios de inclusión:

Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de origen pancreático, tanto primaria como metastática.

4.4. Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de un TNE de localización no pancreática.
- Pacientes diagnosticados de hiperplasia de las células endocrinas de los islotes pancreáticos secretoras de insulina (nesidioblastosis).
- Pacientes con diagnóstico de TNEP en contexto de otros síndromes hereditarios (enfermedad de Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa o enfermedad de Von Recklinghausen).

4.5 Variables evaluadas:

La variable respuesta principal a analizar fue tumor hereditario si/no, el resto de variables se consideraron variables explicativas y fueron descritas en relación a 5 categorías de la siguiente forma:

a) CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: Dentro de esta categoría se analizaron las siguientes variables.

- Motivo de consulta. En la recogida de datos se registraron las siguientes variables:
 - 1. Hallazgo casual.
 - 2. Dolor abdominal.
 - 3. Diarrea.
 - 4. Síntomas derivados de la secreción hormonal del tumor.
 - 5. Diagnóstico genético.
- Año de diagnóstico.
- Edad al diagnóstico.
- Sexo:
 - 1. Hombre.
 - 2. Mujer.
- Localizado o metastático al diagnóstico: En el registro, se consideró enfermedad localizada la que estaba confinada a páncreas y ganglios locorregionales y metastática la que presentó metástasis en órganos a distancia.
 - 1. Localizado.
 - 2. Metastático.
- Localización de la enfermedad metastática. En la serie se registraron tres tipos de localización metastática en virtud a las localizaciones encontradas en el análisis. La localización pulmonar y ósea quedó incluida en la variable múltiple:
 - 1. Hepática.
 - 2. Ganglionar.
 - 3. Múltiple.

b) CURSO EVOLUTIVO: Dentro de esta categoría se exploró la historia natural del tumor, por lo que se incluyeron las siguientes variables con sus variables de tiempo asociadas:

- Recaída:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Localización de la recaída:
 - 1. Hepática.
 - 2. Ganglionar.
 - 3. Páncreas.
 - 4. Múltiple.
- Año de la recaída.
- Tiempo a la recaída:
 - 1. Número de meses a la recaída.
- Supervivencia libre de recaída. Se define supervivencia libre de recaída al tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta recaída o éxitus. Para realizar el cálculo, se definió la variable recaída/éxitus:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Progresión:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Supervivencia libre de progresión: Se define supervivencia libre de progresión al tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor en etapa metastática hasta progresión o muerte. Para ello, se definió una nueva variable que fue progresión/muerte:
 - 1. Si.
 - 2. No.
- Éxitus:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Año del éxitus.
- Supervivencia global: Se define supervivencia global al tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta el fallecimiento. La variable que se creó para realizar el cálculo fue:
 - Número de meses al éxitus.

- Otros tumores:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
 - 3. Tipos de tumores.

c) HISTOLOGÍA: Las biopsias evaluadas fueron piezas quirúrgicas, biopsias intraoperatorias en pacientes donde la resección quirúrgica no era factible y muestras histológicas obtenidas de punciones percutáneas en localizaciones metastáticas de la enfermedad. Dentro de esta categoría se analizaron las siguientes variables para representar la gran variedad de subtipos histológicos y peculiaridades biológicas

- Único o múltiple. Una peculiaridad de los TNEP es que pueden presentarse como lesiones únicas o múltiples, por lo que en la recogida de datos se registraron estas dos posibilidades:
 - 1. Único.
 - 2. Múltiple.
- Número de tumores por paciente. Del apartado anterior se infiere que en algunos pacientes se encontraron varios tumores, por lo que se documentó el número de tumores por paciente de la siguiente forma:
 - 1. Un tumor.
 - 2. Dos tumores.
 - 3. Tres tumores.
 - 4. Cuatro tumores.
- Subtipo histológico. Los subtipos histológicos representados en la serie fueron los siguientes:
 - 1. No funcionante.
 - 2. Insulinoma.
 - 3. Gastrinoma.
 - 4. Glucagonoma.
 - 5. Vipoma.
 - 6. Somatostatinooma.
 - 7. Sin histología.

- Localización del tumor:
 - 1. Cabeza.
 - 2. Cuerpo.
 - 3. Cola.
- Tamaño del tumor: En la recogida de datos se subdividió a los tumores evaluados en cuatro grupos según los datos presentados en el registro español RGETNE (15) de la siguiente forma:
 - Menor de 1 cm.
 - 1-2 cm.
 - 2,1-4 cm.
 - Mayor de 4 cm.
- Grado de diferenciación: Los tumores fueron divididos según la clasificación publicada de OMS 2010 (8) de la siguiente forma.
 - 1. G1.
 - 2. G2.
 - 3. G3.
- Ki67: En su determinación, el Ki67 tiene un pretratamiento a pH Low (Tampón citrato, pH 6,1) de 20 minutos a 95 °C en el PTLink de Dako, el anticuerpo es un Monoclonal Mouse anti- human (clon MIB-1) y es RTU (Ready to use), Tiene una incubación de 20 minutos a RT (Room Temperature) en el AutostainerLink48 de Dako y la visualización se ha realizado con el kit de EnVision™ FLEX según las instrucciones del fabricante. En la recogida de datos, se subdividió a los tumores estudiados según los resultados del Ki67 en virtud a la clasificación de la OMS 2010 (8) de la siguiente forma:
 - Menor del 2%.
 - 2-20%.
 - Mayor del 20%.
- Índice mitótico. Se subdividió a los tumores estudiados según los datos presentados en el RGETNE (15) de la siguiente forma:
 - Menos de 1 mitosis/10cga.
 - Más de 2 mitosis/10 cga.
 - Más de 10 mitosis/10cga.

- Invasión linfática:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Expresión inmunohistoquímica de cromogranina:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Expresión inmunohistoquímica de sinaptofisina:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Expresión inmunohistoquímica de enolasa:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Estadio tumoral TNM. Se consideró la clasificación AJCC TNM (7th edición).
 - 1. Estadio I.
 - 2. Estadio II.
 - 3. Estadio III.
 - 4. Estadio IV.

d) DIAGNÓSTICO: En esta categoría se estableció a su vez una subdivisión en diagnóstico clínico, bioquímico y radiológico.

1d) Diagnóstico clínico. Los síntomas más frecuentes representados por los pacientes de la serie fueron síndrome de secreción hormonal, dolor abdominal y diarrea. De forma que estos síntomas se consideraron las variables de referencia para establecer el diagnóstico clínico.

- Síndrome de secreción hormonal:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Dolor abdominal:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Diarrea:
 - 1. Sí
 - 2. No.

2d) Diagnóstico bioquímico: Ante un diagnóstico de TNEP, los parámetros bioquímicos obligados a realizar son los siguientes: Cg A, PP y 5-HIAA. Estos marcadores están sujetos a importantes variabilidades en los métodos de determinación y cuantificación en los distintos laboratorios. Por ello, en el análisis realizado se consideraron las variables cualitativas testado/no testado y valor normal/elevado, por la discordancia numérica que podría ocasionar.

- CgA:
 - 1. Testado.
 - 1. Valor normal.
 - 2. Valor elevado.
 - 2. No testado.
- PP:
 - 1. Testado.
 - 1. Valor normal.
 - 2. Valor elevado.
 - 2. No testado.
- 5-HIAA:
 - 1. Testado.
 - 1. Valor normal.
 - 2. Valor elevado.
 - 2. No testado.

3d) Diagnóstico radiológico: Las pruebas complementarias implicadas en el diagnóstico radiológico de un TNEP son: ecografía, TAC, endoscopia, ecoendoscopia, RMN, OctreoScan® y PET-TAC. Se consideraron dos variables a evaluar: realizada/no realizada y diagnóstica/no diagnóstica.

- Ecografía:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.

- TAC:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.
- Endoscopia:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.
- Ecoendoscopia:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.
- RMN:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.
- OctreoScan®:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.
- PET-TAC:
 - 1. Realizada.
 - 1. Diagnóstica.
 - 2. No diagnóstica.
 - 2. No realizada.

e) TRATAMIENTO: Las opciones de tratamiento en los TNEP son múltiples e incluyen el tratamiento quirúrgico; tratamiento farmacológico que pasaría por el uso de ASS, quimioterapia, fármacos diana, radionúclidos y finalmente, otras opciones de tratamiento locorregional donde se incluiría el trasplante hepático. Esta categoría se subdividió, por tanto, en tres subgrupos:

1e) Tratamiento quirúrgico: La cirugía es una opción de tratamiento, tanto al diagnóstico de la enfermedad como en el curso evolutivo (en el contexto de recaídas locorregionales y enfermedad metastática). Así, en el análisis, se estableció una subdivisión en tratamiento quirúrgico inicial y tratamiento quirúrgico de la recaída, contemplando también el porcentaje de pacientes sometidos a metastasectomías.

- Tratamiento quirúrgico inicial:
 - 1. Sí
 - 2. No.
 - Técnica quirúrgica:
 - 1. Enucleación.
 - 2. Duodenopancreatectomía cefálica.
 - 3. Pancreatectomía corporocaudal
 - 4. Metastasectomía.
- Tratamiento quirúrgico en la recaída:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
 - Técnica quirúrgica:
 - 1. Enucleación.
 - 2. Duodenopancreatectomía cefálica.
 - 3. Pancreatectomía corporocaudal.
 - 4. Metastasectomía.

2e) Tratamiento farmacológico. Las opciones de tratamiento médico pasarían por el uso de ASS, quimioterapia, terapias diana y radionúclidos.

- ASS:
 - 1. Sí.
 - 2. No.

- Quimioterapia:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Terapias diana:
 - 1. Sí.
 - 2. No.

3e) Tratamiento locorregional: En pacientes con enfermedad metastática, de localización preferentemente hepática, otras opciones de tratamiento paliativo son las terapias locorregionales como la quimioembolización hepática, la radiofrecuencia y el trasplante hepático. Respecto al papel del trasplante hepático en el tratamiento de los TNE es controvertido por lo que se analizó de forma independiente.

- Terapias locorregionales:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
 - Trasplante hepático:
 - 1. Sí.
 - 2. No.

SÍNDROME MEN1: En el subgrupo de pacientes con diagnóstico de MEN1 y TNEP, además de las variables expuestas previamente en relación a las características de los TNEP, se completó el registro con otras variables complementarias que se describieron en relación a 4 categorías:

a) ESTUDIO GENÉTICO: El estudio genético permite detectar la presencia de mutaciones en el gen *Menin* y confirmar el síndrome hereditario tras la sospecha clínica. El método de detección de mutaciones se llevó a cabo en el ADN de muestra de sangre con estudio de todos los exones y regiones adyacentes del gen *Menin* mediante secuenciación. La nomenclatura utilizada para la descripción de las variantes génicas fue la recomendada en "*Nomenclature for the description of sequence variations*" (Agarwal et al. Hum Mol Genet,1997;6(7):1169-75). En esta categoría se incluyó en la recogida de datos, dos tipos de variables:

- Tipo de mutación.
- Edad al diagnóstico genético.

b) PATOLOGÍA DE PARATIROIDES: En pacientes con MEN1, el hiperparatiroidismo (HPT) es la manifestación más frecuente, con una penetrancia cercana al 100% a los 50 años. Además, se analizaron otras variables en relación a la patología de paratiroides que fueron:

- HPT:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Edad de diagnóstico de HPT.
- Reurrencia tras tratamiento inicial:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Tiempo a la recaída:
 - 1. Número de meses a la recaída.
- Tipo de cirugía al diagnóstico:
 - 1. Paratiroidectomía subtotal.
 - 2. Resección de dos glándulas.
 - 3. Resección de tres glándulas.
 - 4. Timectomía profiláctica.
- Tipo de cirugía en la recaída:
 - 1. Paratiroidectomía.
 - 2. Resección de restos glandulares.

c) PATOLOGÍA HIPOFISIARIA: Los adenomas hipofisarios ocurren en el 20-60% de los pacientes con MEN1. En esta categoría se analizaron por tanto la presencia de adenomas hipofisarios y además, se registraron otras variables en relación a la patología hipofisaria:

- Adenomas hipofisarios:
 - 1. Sí.
 - 2. No.
- Edad de diagnóstico de patología hipofisaria.
- Tipo de patología hipofisaria:
 - 1. Microadenomas.
 - 2. Macroadenomas.

- Tipo de tratamiento:
 - 1. Agonistas dopaminérgicos.
 - 2. ASS.
 - 3. Radioterapia hipofisiaria.
 - 4. Cirugía.

d) OTROS TUMORES: En los pacientes con MEN1 también hay descritos otros tumores de diferente estirpe.

- Otros tumores:
 - 1. Carcinoides en localización no pancreática.
 - 2. Timoma.
 - 3. Paraganglioma.

4.6. Análisis estadístico.

4.6.1. Descripción de tareas.

Los pasos previos a la presentación de resultados fueron:

- a) Validación de la consistencia de la base de datos: la finalidad fue asegurar que la base de datos original no contenía errores.
- b) Análisis estadístico descriptivo: análisis univariado y bivariado.
- c) Contraste de hipótesis: análisis estadístico bivariado, modelización y análisis de supervivencia.

4.6.2. Lectura y validación de la base de datos.

Se realizó una validación de la consistencia interna de las variables de la base de datos así como de los valores fuera de rango y valores faltantes para asegurar totalmente su fiabilidad.

Para cada variable cualitativa se obtuvo una tabla de frecuencias univariante y se comprobó si aparecía alguna categoría no permitida o valores faltantes.

Para cada variable cuantitativa se obtuvo una tabla con los estadísticos de resumen: valor máximo y valor mínimo. Se comprobó si estos valores estaban dentro del rango de valores permitidos, y si existían valores faltantes.

Se procedió a la detección y corrección de los errores en la recogida de datos encontrados.

4.6.3. Unidades experimentales.

El estudio incluyó un total de 85 pacientes, 27 con tumor hereditario y 58 con tumor no hereditario.

4.6.4. Métodos estadísticos.

El análisis estadístico fue realizado con el software: SAS v9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. Las decisiones estadísticas se realizaron tomando como nivel de significación el valor $p < 0,05$.

4.6.4.1. Análisis descriptivo.

Se obtuvieron tablas resumen para cada una de las variables siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

Variables cualitativas: Tabla de frecuencias con las frecuencias absolutas y relativas.

Variables cuantitativas: Tabla con los estadísticos de resumen N, número de datos faltantes (valores perdidos), media, mediana, desviación estándar, y los valores mínimo y máximo.

4.6.4.2. Análisis bivariado

En primer lugar se obtuvieron tablas resumen y gráficos para todas las variables explicativas en función de la variable respuesta principal *Tumor hereditario (si/no)* siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

Variables cualitativas: Tabla de frecuencias con las frecuencias absolutas y relativas para cada uno de los grupos y globalmente. Representación gráfica mediante gráficos de barras agrupados y apilados al 100%.

Variables cuantitativas: Tabla con los estadísticos de resumen N, número de datos faltantes (valores perdidos), media, mediana, desviación estándar, y los valores mínimo y máximo; para cada uno de los grupos y globalmente. Representación gráfica mediante diagramas de caja y gráficos de barras con la media y desviación estándar.

Variables de tiempo: Tabla con los estadísticos de resumen P25, P50 y P75 para cada uno de los grupos. Estos valores representan el percentil 25, 50 (mediana) y 75 del tiempo de supervivencia. Representación gráfica mediante curvas de Kaplan Meier.

Posteriormente, se realizaron pruebas bivariantes para analizar las diferencias entre los dos grupos:

Variables cualitativas: Se utilizó la prueba de homogeneidad de distribuciones discretas adecuada (test Chi-cuadrado, exacto de Fisher o razón de verosimilitud) en función del cumplimiento de los criterios de aplicación.

Variables cuantitativas: En primer lugar se analizaron las condiciones de aplicación de los diferentes tests (pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y pruebas de Homogeneidad de varianzas de Levene). Se aplicó el modelo lineal o no paramétrico adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (t-test o Test de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Variables de tiempo: Se ha utilizado el test de Log-Rank para analizar las diferencias entre las curvas de supervivencia.

5. RESULTADOS.

A continuación, se exponen los resultados de las distintas fases del análisis estadístico.

5.1. Resultados del análisis univariado.

Partiendo de la variable respuesta principal a analizar, que fue *tumor hereditario si/no*, se constató que de los 85 pacientes incluidos en el estudio, 58 fueron tumores esporádicos (68,24%) y 27 fueron tumores asociados a MEN1 (31.76%).

Tabla1. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable tumor hereditario.

Tumor Hereditario		
	Frecuencia	Porcentaje
No	58	68.24
Si	27	31.76

5.1.1. Características demográficas.

Los resultados reportados en esta categoría fueron los siguientes.

5.1.1.1. Motivo de consulta

En el análisis se constata que, de los 85 pacientes evaluados, en 8 pacientes (9,41%) el diagnóstico fue casual, en 38 pacientes (44,71%) se llegó al diagnóstico tras clínica de dolor abdominal, 5 pacientes (5,88%) presentaron diarrea como síntoma guía; 15 pacientes (17,65%) debutaron con síndrome funcionante secundario a secreción hormonal y 19 pacientes (22,35%) se diagnosticaron de un tumor neuroendocrino de páncreas en el protocolo de seguimiento establecido en el contexto del síndrome hereditario

Tabla 2. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable motivo de consulta.

Motivo de consulta		
	Frecuencia	Porcentaje
Casual	8	9.41
Dolor abdominal	38	44.71
Diarrea	5	5.88
Clínica secretora	15	17.65
Diagnóstico genético	19	22.35

5.1.1.2. Año de diagnóstico del TNEP:

El primer paciente registrado en las biopsias pancreáticas evaluadas, data del año 1978, el último paciente incluido se diagnosticó en febrero de 2015. Al tratarse de una variable cuantitativa se pudo calcular la mediana de año de diagnóstico que fue 2009.

Tabla3. Datos resumen de la variable año de diagnóstico.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
85	2006.76	2009	7.70	1978	2015

5.1.1.3. Edad de diagnóstico del TNEP:

El paciente más joven incluido en el análisis contaba con 14 años y el paciente de mayor edad fue diagnosticado a los 81 años. La mediana de edad de diagnóstico fue de 50 años.

Tabla 4. Datos resumen de la variable edad de diagnóstico.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
85	50.24	50	15.77	14	81

5.1.1.4. Sexo.

De los 85 pacientes incluidos, 38 fueron mujeres (44,7%) y 47 fueron hombres (55,2%), por lo que la distribución del tumor fue equiparable en ambos sexos.

Tabla 5. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable sexo.

Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	38	44.71
Hombre	47	55.29

5.1.1.5. Localizado o metastático al diagnóstico.

En el análisis se pone de manifiesto que 63 pacientes (74%) presentaron enfermedad localizada subsidiaria de tratamiento curativo y 22 pacientes (25,8%) presentaron enfermedad metastática. Por lo que en términos generales, la gran mayoría de los pacientes incluidos fueron subsidiarios de tratamiento con intención curativa.

Tabla 4. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable localización al diagnóstico.

Localizado/Metastático al diagnóstico		
	Frecuencia	Porcentaje
Localizado	63	74.12
Metastático	22	25.88

5.1.1.6. Localización metastática al diagnóstico.

En los pacientes con enfermedad metastática al diagnóstico, que fueron 22, se analizó la localización en distintos órganos y se constató que el hígado ocupaba el primer lugar en frecuencia con 14 pacientes (63,6%), seguido por 7 pacientes (31.82%) donde la enfermedad se presentó de forma diseminada en localizaciones múltiples. Sólo un paciente (4,5%) debutó con enfermedad ganglionar metastática.

Tabla 5. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la localización de metástasis.

Localización Metastática al diagnóstico		
	Frecuencia	Porcentaje
Hepática	14	63.64
Ganglionar	1	4.55
Múltiple	7	31.82

5.1.1.7. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría características demográficas.

Podemos resumir en esta categoría, que la forma de presentación más frecuente de los TNEP tanto esporádicos como hereditarios es el dolor abdominal. La enfermedad se presenta en la mayoría de los casos en estadio localizado (74,12%). En aquellos pacientes que debutan con enfermedad diseminada (en nuestro análisis, un 25,8%), la localización más frecuente es la hepática (63,6%). Otros aspectos epidemiológicos como es la edad al diagnóstico de la enfermedad, la mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 50 años y el sexo masculino fue discretamente superior al femenino (55,2% frente al 44,7% respectivamente).

5.1.2. Curso evolutivo.

Dentro de esta categoría los resultados obtenidos fueron los siguientes:

5.1.2.1. Recaída.

Se documentó recaída de la enfermedad en 24 pacientes (30,7%) frente a 54 pacientes (69,2%) donde no se evidenció recaída. Destacar que en 7 pacientes no se pudo registrar si hubo recaída durante la recogida de datos.

Tabla 6. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable recaída.

Recaída		
	Frecuencia	Porcentaje
No	54	69.23
Si	24	30.77

Valores perdidos = 7

5.1.2.2. Año de la recaída.

En los 24 pacientes que registraron recaída de la enfermedad, se documentó que el primer año donde se diagnosticó una recaída fue 1986 y el último año 2015.

Tabla 7. Datos resumen de la variable año de la recaída.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
24	2009.33	2011.5	6.29	1986	2015

5.1.2.3. Tiempo a la recaída.

En los 24 pacientes evaluados, el número de meses mínimo para documentar recaída de la enfermedad fue de 4 meses, siendo el máximo de 140 meses. Por tanto, la mediana de meses a la recaída fue de 26.

Tabla 8. Tabla con los estadísticos resumen de la variable número de meses a la recaída.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
24	36.92	26	35.28	4	140

5.1.2.4. Localización de la recaída.

En los 24 pacientes donde se documentó recaída, la localización más frecuente fue páncreas en 12 pacientes (50%) por lo que tras cirugía parcial se describe un elevado riesgo de recaídas locales. El segundo lugar de localización más frecuente fue hígado en 6 pacientes (25%). El tercer lugar lo ocupa la localización múltiple en tumores de curso más agresivo, que en nuestro estudio fueron 4 pacientes (16,6%). Finalmente, la localización ganglionar de la recaída sólo se dio en 2 pacientes (8,3%).

Tabla 9. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable localización de la recaída.

Localización recaída		
	Frecuencia	Porcentaje
Hepática	6	25.00
Ganglionar	2	8.33
Páncreas	12	50.00
Múltiple	4	16.67

5.1.2.5. Progresión.

En el análisis se registró que los pacientes con enfermedad metastática que progresaron fueron 23 (29,4%). No se pudo documentar progresión en 7 pacientes por pérdida en el seguimiento.

Tabla 10. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable progresión.

Progresión		
	Frecuencia	Porcentaje
No	55	70.51
Si	23	29.49
Valores perdidos = 7		

5.1.2.6. Año de la progresión.

El primer año donde se registró una progresión de la enfermedad en los 23 pacientes con enfermedad metastática fue 2005 y el último año 2015, siendo la mediana, el año 2012.

Tabla 11. Datos resumen de la variable año de la progresión.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
23	2010.96	2012	3.04	2005	2015

5.1.2.7. Tiempo a la progresión.

El número de meses mínimo donde se registró una progresión fue de 4 meses y el número de meses máximo fue de 100. Siendo la media de los meses a la progresión de 18,3 y la mediana de 9 meses.

Tabla 12. Datos resumen de la variable tiempo a la progresión.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
23	18.39	9	22.57	4	100

5.1.2.8. Éxito.

Para evaluar la mortalidad y supervivencia global de los pacientes se incluyó la variable éxito. En el estudio, de los 85 pacientes, fallecieron 12 (16%). Destacar, que hay un total de 10 pacientes donde no se pudo continuar el seguimiento.

Tabla 13. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable éxito.

Éxito		
	Frecuencia	Porcentaje
No	63	84.00
Si	12	16.00
Valores perdidos = 10		

5.1.2.9. Año del éxito.

El primer fallecimiento registrado en los pacientes del estudio data del año 2007, el último en el 2015, siendo la mediana, el año 2011.

Tabla 14. Datos resumen de la variable año del éxito.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
12	2011.00	2011.5	2.98	2007	2015

5.1.2.10. Supervivencia global.

De los 12 pacientes que fallecieron en el estudio, el número de meses mínimo desde el diagnóstico de la enfermedad al fallecimiento fue de 8 y el número de meses máximo hasta el fallecimiento fue de 365. La media de meses fue 69,17 y la mediana de 28 meses. Esto pone de manifiesto que desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento pasó una media de 5 años.

Tabla 15. Tabla con los estadísticos resumen de la variable supervivencia global.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
12	69.17	28	102.46	8	365

5.1.2.11. Otros tumores.

En esta categoría también se registró el desarrollo de otros tumores. De los 85 pacientes del estudio, 10 pacientes (11,7%) desarrollaron tumores de otra estirpe.

Tabla 16. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable otros tumores.

Otros Tumores		
	Frecuencia	Porcentaje
No	75	88.24
Si	10	11.76

En 2 casos (20%), los pacientes desarrollaron adenocarcinomas ductales de páncreas durante el seguimiento. Otras histologías son: adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma gástrico, carcinoma de mama y ependimoma medular.

Tabla 17. Tabla de frecuencias de la variable otros tipos de tumores.

Otros Tumores		
	Frecuencia	Porcentaje
Adencar.gastrico	1	10.00
Adeno. pulmon	1	10.00
Adenoca.pancreas	1	10.00
Adenocar.pulmon	1	10.00
Ca. pancreas	1	10.00
Ca.de mama	1	10.00
Cáncer de mama	1	10.00
ca. ductal pancreas	2	20.00
ependimoma medular	1	10.00

5.1.2.12. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría curso evolutivo.

Podemos resumir en esta categoría, que un 30% de los pacientes tratados con intención radical, sufrieron recaída de la enfermedad durante el seguimiento, siendo la mediana de meses a la recaída de 26. Respecto a la localización de la recaída, el lugar predominante es páncreas en un 50% de pacientes siendo la segunda localización más frecuente el hígado en un 25% de pacientes.

Otra variable que nos da información sobre el comportamiento de la enfermedad en situación metastática es la progresión. La mediana de meses a la progresión se sitúa en 9 meses.

Destacar finalmente que en el análisis de los 85 pacientes incluidos solo fallecieron 12 (16%) con una supervivencia global media estimada de 5 años.

5.1.3. Histología.

Los resultados obtenidos en esta categoría fueron los siguientes.

5.1.3.1. Único o múltiple.

De los 85 pacientes incluidos en el estudio, 61 pacientes (71,7%) presentaron lesiones únicas y 24 pacientes (28,2%) presentaron lesiones múltiples.

Tabla 18. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable único o múltiple.

Único/Múltiple		
	Frecuencia	Porcentaje
Único	61	71.76
Múltiple	24	28.24

Para completar el análisis se creó una variable indicadora del número de tumores por paciente. Se constató que había un total de 126 tumores: 61 pacientes (71,7%) presentaron un único tumor; 12 pacientes (14,1%) presentaron 2 tumores; 7 pacientes (8,2%) presentaron 3 tumores y 5 pacientes (5,8%) presentaron 4 tumores sincrónicos.

Tabla 19. Tabla de frecuencias absolutas y relativas en relación al número de tumores por paciente.

Número		
	Frecuencia	Porcentaje
1	61	71.76
2	12	14.12
3	7	8.24
4	5	5.88

5.1.3.2. Subtipo histológico.

De los 126 tumores representados en el análisis se objetiva que 80 tumores (63.49%) fueron no funcionantes; 20 tumores (15.87%) fueron insulinomas; 9 tumores (7.14%) gastrinomas; 1 tumor (0.79%) glucagonoma; 1 tumor (0.79%) somatostatina y 15 tumores (11.90%) con captación en Octreoscan® no pudieron confirmarse histológicamente por su pequeño tamaño (todos ellos de pacientes con MEN1).

Tabla 20. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable subtipo histológico.

Tipo Histológico		
	Frecuencia	Porcentaje
No funcionante	80	63.49
Insulinoma	20	15.87
Gastrinoma	9	7.14
Glucagonoma	1	0.79
Somatostatinoma	1	0.79
No histología	15	11.90

5.1.3.3. Localización del tumor.

Se constató que la distribución por áreas del páncreas fue prácticamente uniforme en las tres localizaciones: el 34,2% de los tumores se localizó en cabeza, el 34,1% se situó en cuerpo y el 30,9% en cola.

Tabla 21. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la localización del tumor.

Localización		
	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza	44	34.92
Cuerpo	43	34.13
Cola	39	30.95

5.1.3.4. Tamaño del tumor.

Se objetivó que el 32,5% de los tumores tenían un tamaño comprendido entre 1-2 cm; el 31,7% un tamaño <1 cm; el 19,8% un tamaño comprendido entre 2,1-4 cm y finalmente, un 14,2% tenían un tamaño > 4 cm. Así, se constata que la gran mayoría de los tumores (64%) suelen ser de pequeño tamaño.

Tabla 22. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable tamaño tumoral.

Tamaño		
	Frecuencia	Porcentaje
<1 cm	40	31.75
1-2 cm	41	32.54
2,1-4 cm	25	19.84
>4 cm	18	14.29

5.1.3.5. Grado de diferenciación.

En el análisis se evidenció que el 77,9% de los tumores representados eran tumores bien diferenciados, siendo un 11,9% moderadamente diferenciados y un 10% indiferenciados. En 17 biopsias evaluadas no se informó el grado de diferenciación por parte del patólogo.

Tabla 23. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable grado de diferenciación.

Grado de diferenciación		
	Frecuencia	Porcentaje
G1	85	77.98
G2	13	11.93
G3	11	10.09
Valores perdidos = 17		

5.1.3.6. Ki 67

Se pudo documentar que el 64,2% de los tumores tenían un índice de proliferación <2%, un 23,8% contaban con un Ki67 comprendido entre 2-20% y un 11% tenían un índice superior al 20%. Estos datos se correlacionan con los expuestos en relación al grado de diferenciación.

Tabla 24. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable Ki 67.

Ki 67%		
	Frecuencia	Porcentaje
< 2%	54	64.29
3-20%	20	23.81
>20%	10	11.90
Valores perdidos = 42		

5.1.3.7. Índice mitótico.

En el análisis se documentó que el 63,1% de los tumores presentaron un índice mitótico <1 mit/10cga; el 21% un índice mitótico de >2 mit/10cga y el 15,7% restante presentaron un índice mitótico >10 mit/10cga.

Tabla 25. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable índice mitótico.

Índice Mitótico		
	Frecuencia	Porcentaje
<1 mit/10cga	48	63.16
>2 mit/10 cga	16	21.05
>10 mit/10 cga	12	15.79
Valores perdidos = 50		

5.1.3.8. Invasión linfática.

En las biopsias pancreáticas evaluadas se constató que el 77,7% de los tumores no metastatizaron en ganglios locorreionales frente a un 22% donde se documentó afectación metastática ganglionar.

Tabla 26. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable invasión linfática.

Invasión Linfática		
	Frecuencia	Porcentaje
No	98	77.78
Si	28	22.22

5.1.3.9. Expresión inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina y enolasa.

El 97,8% de las biopsias evaluadas expresaron positividad para cromogranina en el estudio inmunohistoquímico y el 100% para sinaptofisina. Respecto a la expresión inmunohistoquímica de enolasa, solamente fue testada en el 9,5% de las biopsias resultando positiva en un 41,6% de ellas.

5.1.3.10. Estadio tumoral.

Para completar la categoría de histología se registró el estadio tumoral patológico. En el análisis se pone de manifiesto que el 59,5% de los tumores tenían un estadio tumoral I; el 15% un estadio II; el 7,9% se presentaron en estadio III y el 17,4% un estadio IV.

Tabla 27. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable estadio tumoral.

Estadio tumoral		
	Frecuencia	Porcentaje
I	75	59.52
II	19	15.08
III	10	7.94
IV	22	17.46

5.1.3.11. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría histología.

Podemos resumir en esta categoría que el 71% de los tumores se presentaron como lesiones únicas, con un nada despreciable 28% de lesiones múltiples distribuidas por todo el páncreas. Esto conduce a la descripción en el análisis de un total de 126 tumores. El subtipo histológico más frecuente fueron los TNEP no funcionantes en un

63% de los casos. Dentro de los tumores funcionantes, fue el insulinoma el más frecuente seguido por gastrinomas.

La gran mayoría de los TNEP representados en el análisis fueron tumores bien diferenciados con un Ki 67 <2% y un índice mitótico <1 mit/10cga.

5.1.4. Diagnóstico.

Los resultados reportados en esta categoría fueron los siguientes:

5.1.4.1. Diagnóstico clínico.

5.1.4.1.1. Secreción hormonal, dolor abdominal y diarrea.

De los 85 pacientes incluidos, el 22,3% presentaron síntomas de hipersecreción hormonal; en el 47% la forma de presentación clínica fue el dolor abdominal. Finalmente, la diarrea como síntoma guía, estuvo representada en un 37,6% de los pacientes. Por tanto, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal.

5.1.4.2. Diagnóstico bioquímico.

5.1.4.2.1. Cromogranina A.

En el análisis, la CgA fue testada en el 71,6% de los pacientes resultando elevada en el 70,4% de los casos, por lo que su sensibilidad en el análisis fue del 70%.

Tabla 28. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable CgA

Nivel Cromogranina		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	18	29.51
Alto	43	70.49

5.1.4.2.2. Polipéptido pancreático.

El PP fue testado en el 62,8% de los pacientes resultando elevado en el 72,4% de los casos. La correlación con los niveles de CgA en cuanto a elevación es evidente.

Tabla 29. Tabla de frecuencias de la variable PP.

Nivel PP		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	16	27.59
Alto	42	72.41

5.1.4.2.3. 5- HIIA.

En el análisis se constata que aunque el 5-HIIA fue testado por el clínico en un 71,7% de los pacientes, solamente resultaron niveles elevados en un 31,1% de los casos.

Tabla 30. Tabla de frecuencias de la variable 5- HIIA.

Nivel 5-HIIA		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	42	68.85
Alto	19	31.15

5.1.4.3. Diagnóstico radiológico.

5.1.4.3.1. Ecografía.

La ecografía se realizó en el 96,7% de los pacientes, resultando diagnóstica para TNEP en el 58,5% de los casos. Por tanto, la sensibilidad de la prueba en el análisis fue del 58,5%.

5.1.4.3.2. TAC.

La TAC se realizó en el 100% de los pacientes incluidos siendo diagnóstica en el 90,5% de los casos. Por tanto, la sensibilidad de la prueba en el análisis para diagnosticar TNEP es del 90,5%.

5.1.4.3.3. Endoscopia.

En el análisis se documentó que fue realizada en el 71,7% de los pacientes (porcentaje nada despreciable) resultando diagnóstica en el 86,8% de los casos.

Por tanto, la sensibilidad de la prueba fue del 86,8%.

5.1.4.3.4. Ecoendoscopia.

Se constató que solamente se realizó en el 47% de los pacientes y fue diagnóstica en el 100% de los casos testados.

Por tanto, la sensibilidad de la ecoendoscopia en el análisis fue del 100%.

5.1.4.3.5. RMN.

En el análisis se evidencia que solamente se realizó en el 27% de los casos resultando diagnóstica en el 91,3% de los casos.

Por tanto, la sensibilidad de la prueba en el registro es del 91,3%.

5.1.4.3.6. OctreoScan®.

En el análisis se documentó que fue realizado en el 60% de los pacientes, resultando diagnóstico en el 88,2% de los casos.

Por tanto, la sensibilidad de la prueba fue del 88%.

5.1.4.3.7. PET-TAC.

Solamente fue realizada en el 31,7% de pacientes resultando diagnóstica en el 92,5% de los casos. La prueba se solicitó principalmente en aquellos pacientes con tumores indiferenciados reportando una sensibilidad, por tanto, del 92%.

5.1.4.4. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría diagnóstico.

En esta categoría podemos resumir que, en el registro de todos los pacientes incluidos, se constató que el síntoma de presentación clínica más frecuente que condujo al diagnóstico del tumor fue el dolor abdominal en el 44% de pacientes. Otros aspectos del diagnóstico bioquímico, como son la determinación de la Cg A y el PP, resultaron elevados en el 70% de los casos.

Respecto a las pruebas complementarias, destacar que la ecoendoscopia resultó ser la prueba más sensible con una sensibilidad reportada del 100%, seguida por la TAC con una sensibilidad del 90% y la PET-TAC con una sensibilidad del 92% en tumores indiferenciados principalmente.

5.1.5. Tratamiento.

5.1.5.1. Tratamiento quirúrgico.

5.1.5.1.1. Tratamiento quirúrgico inicial.

Se realizó cirugía inicial en 77 pacientes (90,5%) de los 85 pacientes incluidos en el análisis. El tipo de cirugía inicial llevada a cabo fue enucleación en 18 pacientes (23,3%); duodenopancreatectomía cefálica en 25 pacientes (32,4%); pancreatectomía corporocaudal en 34 pacientes (44,1%) y metastasectomía en 13 pacientes (16,8%).

Tabla 31. Tablas resumen de frecuencias de la variable tratamiento inicial.

Enucleación		
	Frecuencia	Porcentaje
No	59	76.62
Si	18	23.38

Duodenopancreatectomía		
	Frecuencia	Porcentaje
No	52	67.53
Si	25	32.47

Pancreatectomía corporocaudal		
	Frecuencia	Porcentaje
No	43	55.84
Si	34	44.16

Metastasectomía		
	Frecuencia	Porcentaje
No	64	83.12
Si	13	16.88

5.1.5.1.2. Tratamiento quirúrgico de la recaída.

La cirugía en la recaída se llevó a cabo en 9 pacientes (37,5%). El tipo de cirugía realizada fue: enucleación en 3 pacientes (33,3%); duodenopancreatectomía cefálica en 2 pacientes (22,2%); pancreatectomía corporocaudal en un paciente (11,1%) y metastasectomía en 3 pacientes (33,3%).

5.1.5.2. Tratamiento farmacológico.

El análisis revela que el 31,6% de los pacientes recibieron tratamiento con ASS, el 24,7% quimioterapia y el 10,5% terapias dirigidas.

5.1.5.3. Terapias locorregionales.

En el análisis, 8 pacientes (9,4%) recibieron terapias locorregionales

Tabla 32. Tabla resumen de frecuencias de la variable terapias locorregionales.

Terapias Locoregionales		
	Frecuencia	Porcentaje
No	77	90.59
Si	8	9.41

Respecto al trasplante hepático, en el resultado del análisis se objetiva que 7 pacientes (8,2%) fueron sometidos a trasplante hepático.

Tabla 33. Tabla de frecuencias de la variable trasplante hepático.

Trasplante Hepático		
	Frecuencia	Porcentaje
No	78	91.76
Si	7	8.24

5.1.5.4. Resumen de las variables analizadas en relación a la categoría tratamiento.

Podemos resumir en la categoría de tratamiento que el 90% de los pacientes incluidos en el estudio se sometieron a cirugía inicial con intención curativa, ya que como se ha analizado previamente a lo largo del desarrollo del análisis univariado, la gran mayoría de pacientes se diagnosticaron en estadios precoces (estadios I-II). El tipo de cirugía más frecuente fue la pancreatectomía corporocaudal en el 44%.

Respecto al papel de la cirugía en la recaída, se constata que en un 37% de pacientes se pudo llevar a cabo y el tipo de cirugía más frecuente fue la enucleación.

Sólo un tercio de los pacientes recibieron tratamiento farmacológico.

5.1.6. Síndrome MEN1.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en el análisis de variables específicas asociadas al MEN1

5.1.6.1. Estudio genético.

5.1.6.1.1. Tipo de mutación.

Las mutaciones documentadas en los 27 pacientes con MEN1 y TNEP fueron las siguientes que se exponen a continuación en la tabla 34. La mutación más frecuente descrita en la población a estudio fue c.1546delC encontrada en 17 pacientes (77,2%),

Tabla 34. Tabla resumen de las mutaciones encontradas en el gen de la menina.

Mutación genética		
	Frecuencia	Porcentaje
c.1561delC	1	4.55
c.1546delC	17	77.27
c.1561delC	1	4.55
c.1715_1730del	1	4.55
c.599delG	1	4.55
c.960dupC.	1	4.55
Valores perdidos = 5		

5.1.6.1.2. Edad del diagnóstico genético.

De los 27 pacientes, la edad más joven de diagnóstico genético fue 17 años, siendo 70 años la edad más tardía en el diagnóstico genético registrada. Por tanto, la mediana de edad en el registro fue de 39 años.

Tabla 35. Resumen de datos de la variable edad de diagnóstico genético.

N	Pérdidas	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
25	2	40.04	39	15.97	17	70

5.1.6.2. Patología de paratiroides.

En el análisis realizado se constata que el HPT está presente en el 100% de los pacientes, dato concordante con las series publicadas.

Tabla 36. Frecuencia y porcentaje de pacientes con MEN1 e HPT.

HPT		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	27	100.00

5.1.6.2.1. Edad de diagnóstico.

La edad de diagnóstico de HPT más joven registrada fue 15 años, la edad máxima registrada fue 70 años. Por tanto, la mediana de edad de diagnóstico de HPT en el análisis fue de 36,5 años.

Tabla 37. Resumen de datos de la variable edad de diagnóstico.

N	Pérdidas	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
26	1	38.00	36.5	14.10	15	70

5.1.6.2.2. Recurrencia tras paratiroidectomía.

En el análisis se objetivó que 12 pacientes (44,4%) recurrieron tras la paratiroidectomía.

Tabla 38. Resumen de frecuencias y porcentajes de recurrencia tras paratiroidectomía.

Recurrencia		
	Frecuencia	Porcentaje
No	15	55.56
Si	12	44.44

5.1.6.2.3. Tiempo a la recurrencia.

El número de meses máximo a la recurrencia registrado fue de 295 meses (24 años), siendo el número de meses mínimo a la recurrencia de 24 meses (2 años). La mediana de meses a la recurrencia calculada en el análisis fue de 100 meses (8 años).

Tabla 39. Resumen de datos de la variable número de meses a la recurrencia.

N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
12	125.58	100	93.44	24	295

5.1.6.2.4. Tipo de cirugía al diagnóstico de HPT.

El tipo de cirugía de paratiroides tras el diagnóstico de HPT fue: paratiroidectomía subtotal en 10 pacientes (38,4%); resección de dos glándulas en 5 pacientes (19,2%); resección de tres glándulas en 11 pacientes (42,3%) y de forma complementaria se registró realización de timentomía asociada a la cirugía de paratiroides en 19 pacientes (73%).

5.1.6.2.5. Cirugía de paratiroides en la recaída.

De los 12 pacientes que recurrieron, el tipo de cirugía realizada fue: paratiroidectomía en 2 pacientes (16,6%) y resección de restos glandulares en 10 pacientes.

5.1.6.3. Patología de hipofísis.

Se documentó la presencia de patología hipofisiaria en 12 pacientes (44,4%) de los 27 incluidos, este dato es acorde a las series publicadas.

Tabla 40. Frecuencia y porcentaje de pacientes con S.MEN1 y patología hipofisiaria.

Patología Hipofisiaria		
	Frecuencia	Porcentaje
No	15	55.56
Si	12	44.44

5.1.6.3.1. Edad de diagnóstico de patología hipofisiaria.

De los 12 pacientes con patología hipofisiaria, el paciente más joven contaba con 18 años y el paciente de mayor edad al diagnóstico contaba con 50 años. La mediana de edad de diagnóstico fue de 36 años.

Tabla 41. Resumen de datos estadísticos de la variable edad de diagnóstico de patología hipofisiaria.

N	Pérdidas	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
11	1	33.45	36	10.90	18	50

5.1.6.3.2. Tipo de patología hipofisiaria.

En 8 pacientes (66,6%) la forma de presentación fue como microadenoma hipofisiario y 4 pacientes (33,3%) fueron diagnosticados de macroadenoma hipofisiario.

5.1.6.3.3. Tipo de tratamiento.

El 100% recibieron tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos y se sometieron a tratamiento quirúrgico 2 pacientes (16,6%).

5.1.6.4. Otros tumores.

Siete pacientes desarrollaron tumores de otra naturaleza: 1 paciente (3,7%) presentó un carcinóide intestinal de localización no pancreática; 3 pacientes (11,1%) desarrollaron carcinoides bronquiales; 2 pacientes (7,4%) se diagnosticaron de timoma maligno durante el seguimiento y finalmente un paciente desarrolló un paraganglioma maligno (3,7%).

5.1.6.5. Resumen de variables clínicas específicas asociadas a pacientes con MEN1.

Podemos resumir en este apartado que la mutación c.1546delC. se documentó en el 77% de los pacientes. La mediana de edad de diagnóstico genético fue 39 años.

Respecto a la patología específica asociada al MEN1, se confirma la presencia de hiperparatiroidismo en el 100% de los pacientes evaluados con una tasa de recaída tras la cirugía inicial del 44% a los 8 años de la intervención quirúrgica. La patología hipofisiaria, se documentó en el 44% de los pacientes, siendo la forma de presentación más frecuente los microadenomas hipofisiarios en el 66% de los casos. La mediana de edad de diagnóstico para el hiperparatiroidismo y para la patología hipofisiaria fue de 36 años.

Finalmente, también se documentó la presencia de otros tumores de distinta estirpe, descritos en el espectro de tumores asociados a MEN1 como carcinoides bronquiales, paragangliomas y timomas.

5.2. Resultados del análisis bivariado.

Tras un análisis conjunto de todos los pacientes diagnosticados de TNEP en el HCUVA entre los años 1978 y 2015, el siguiente paso fue evaluar cada variable de forma independiente en las dos cohortes de pacientes incluidos en el estudio (pacientes con TNEP esporádicos y pacientes con TNEP hereditarios). Todo ello con la finalidad de establecer una comparativa entre los dos grupos y buscar diferencias

estadísticamente significativas que nos permitieran afirmar que se trata de tumores con una forma de presentación y un comportamiento biológico diferente.

Partiendo de la variable respuesta principal a analizar que fue *tumor hereditario si/no*, se objetivó que de los 85 pacientes incluidos en el estudio, 58 fueron tumores esporádicos (68,2%) y 27 fueron tumores asociados a MEN1 (31,7%).

Tabla 42. Tabla de frecuencias absolutas y relativas de la variable tumor hereditario.

Tumor Hereditario		
	Frecuencia	Porcentaje
No	58	68.24
Si	27	31.76

5.2.1. Características demográficas.

5.2.1.1. Motivo de consulta.

El dolor abdominal constituye el motivo de consulta más frecuente en el grupo de pacientes con tumores esporádicos en un 63,8% de los casos, mientras que en el grupo de pacientes con tumores hereditarios, el motivo de consulta que conduce a un diagnóstico de TNEP se realiza en el contexto de un diagnóstico genético en un 70,4% de los casos. Destacar que en el grupo de tumores hereditarios el dolor abdominal como motivo de consulta sólo representa un 3,7%. Otros aspectos diferenciales encontrados entre ambos grupos fue que la presencia de clínica secretora es más habitual en los tumores esporádicos (22%)

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) por lo que este hecho no es debido al azar.

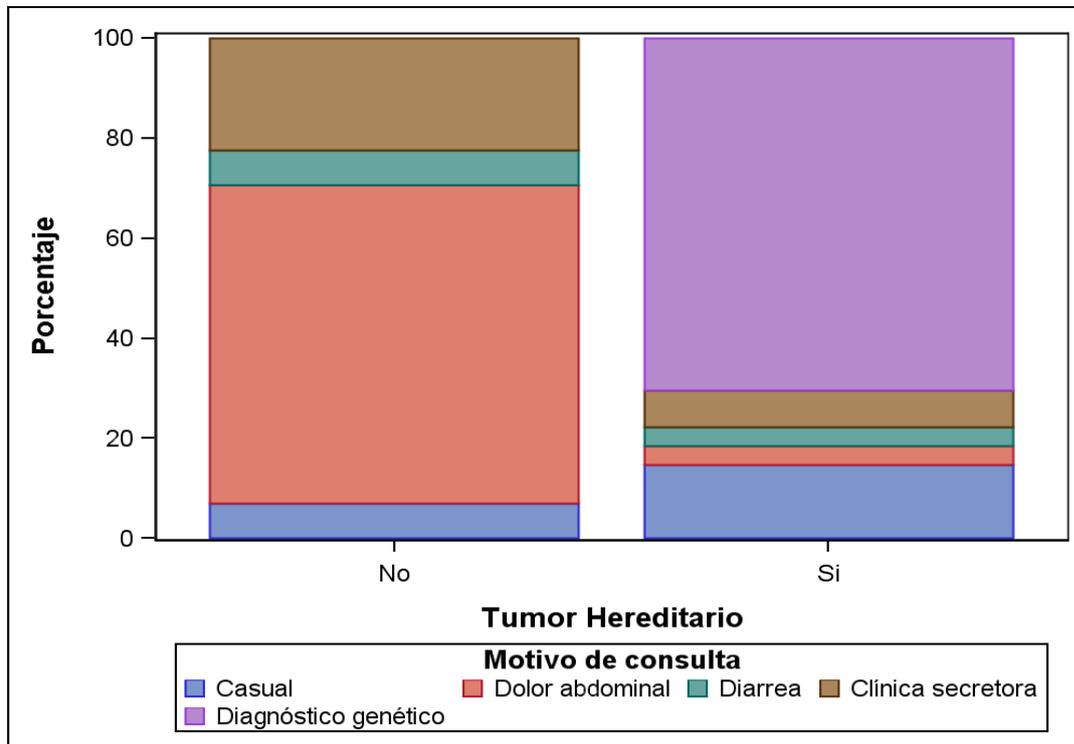
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 43. Datos conjuntos de frecuencias absolutas y relativas de la variable motivo de consulta en las dos cohortes y resultados del análisis bivariante.

Motivo de Consulta						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Casual	4	6.9%	4	14.8%	8	9.4%
Dolor abdominal	37	63.8%	1	3.7%	38	44.7%
Diarrea	4	6.9%	1	3.7%	5	5.9%
Clínica secretora	13	22.4%	2	7.4%	15	17.6%
Diagnóstico genético	.	.	19	70.4%	19	22.4%

P-Valor	
LR - Chi-cuadrado Test	<.0001

Gráfico1. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable motivo de consulta.



5.2.1.2. Prevalencia e incidencia acumulada.

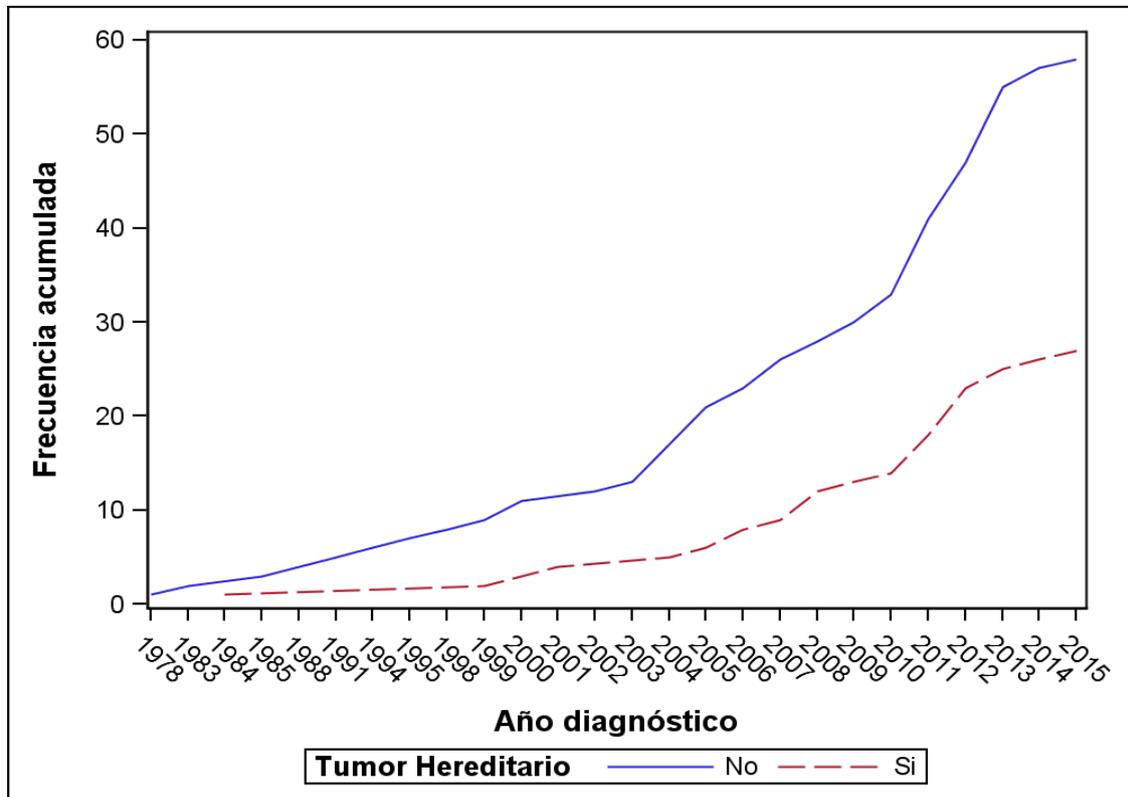
La incidencia calculada por cada 100000/año de toda la población incluida en el análisis fue de 1,2% en el año 1978. Este dato se mantiene hasta el año 1999 donde fue del 2,4% hasta el año 2001. En el año 2005 la incidencia se incrementó a un 10,6%. En los años sucesivos hasta el 2011 la incidencia documentada se situó entre el 3,5 y 5,9% experimentando en el año 2011 un nuevo pico de incidencia siendo éste del 14,1%. En los años 2012 y 2013 la incidencia reportada fue del 12,9 y el 11,8% respectivamente y en el 2014 fue del 3,5%.

El primer paciente diagnosticado en el análisis data del año 1978 y pertenece al grupo de tumores esporádicos. A partir del año 1978, en el grupo de tumores esporádicos, se diagnosticó un paciente por año. Sería en el 2005 el año que marca un cambio sustancial en el número de casos diagnosticados, con un incremento constante en los años sucesivos, de hecho, en el 2011 se diagnosticaron 8 casos, 6 casos en el 2012 y 8 en el 2013. Respecto al grupo de tumores hereditarios, ocurre un proceso similar, el primer caso diagnosticado data del año 1984. El siguiente paciente se diagnostica en

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

1999, el mayor número de casos registrados se sitúa a partir del año 2012 con 5 pacientes.

Grafico 2. Frecuencia acumulada de número de casos diagnosticados.



A partir de estos datos podemos calcular la prevalencia de la enfermedad para un año en concreto:

$$P = \frac{X}{N}$$

Donde X corresponde al número de casos y N al tamaño de la población de ese año. Por ejemplo, la prevalencia para el año 2014 es de aproximadamente seis casos entre un millón, y entre 2011 y 2013 de 22 casos entre un millón.

También se puede calcular la incidencia acumulada en un período de tiempo determinado:

$$IA = \frac{I}{N_0}$$

Donde I corresponde al número de casos nuevos y N0 al tamaño de la población libre de la enfermedad. Por ejemplo, la incidencia acumulada entre el 2010 y el 2014 es de aproximadamente 90 casos por cada millón de personas.

5.2.1.2. Edad al diagnóstico.

Los tumores hereditarios se diagnostican a una edad más temprana que los tumores esporádicos (46 años y 52 respectivamente), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,097$).

Tabla 43. Resumen de datos conjuntos de la variable edad al diagnóstico y resultados del análisis bivalente.

Tumor Hereditario	N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
No	58	52.17	51.50	15.94	14.00	81.00
Si	27	46.07	48.00	14.83	17.00	76.00
Total	85	50.24	50.00	15.77	14.00	81.00

	Variances	P-Valor
T-Test	Equal	0.0972

Para intentar demostrar diferencias entre ambas cohortes, la variable se recodificó en 4 categorías: <40 años, 40-49 años, 50-59 años y >60 años.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

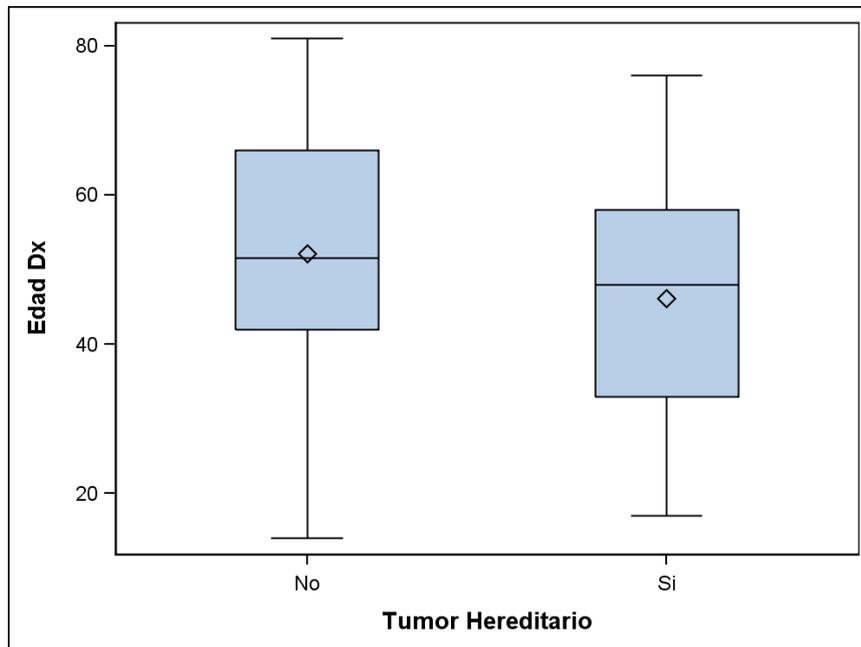
Tabla 44. Tabla resumen de frecuencias absolutas y relativas en las dos cohortes de la variable edad al diagnóstico y resultados de análisis bivalente.

Edad al diagnóstico						
Edad (años)	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
<40	11	19.0%	10	37.0%	21	24.7%
40-49	16	27.6%	4	14.8%	20	23.5%
50-59	12	20.7%	8	29.6%	20	23.5%
60+	19	32.8%	5	18.5%	24	28.2%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.1293

Tras recodificar la variable edad de diagnóstico por grupos de edad, se constata que casi el 40% de los tumores hereditarios se diagnostican antes de los 40 años y casi el doble de los esporádicos se diagnostican más tarde (el 33% a partir de los 60 años), pero estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,129$) por lo que no podemos afirmar que la edad de diagnóstico sea diferente en ambos grupos.

Gráfico 3. Gráfico de barras de la variable edad de diagnóstico.



5.2.1.3. Sexo.

En el grupo de tumores esporádicos la distribución por sexos fue uniforme, se diagnosticaron TNEP en 29 mujeres y en 29 hombres. Sin embargo en el grupo de tumores hereditarios, se diagnosticaron TNEP en 9 mujeres (33%) frente a 18 hombres (66%). En el test de contraste de hipótesis Chi cuadrado no se alcanzó la significación estadística ($p=0,150$) para encontrar diferencias entre el grupo de esporádicos frente a al grupo de tumores hereditarios.

5.2.1.4. Localizado o metastático al diagnóstico.

En el grupo de tumores esporádicos se objetivó que el 63% se presentaron como tumores localizados frente al 36% que se presentaron como metastáticos. En cambio, en la cohorte de tumores hereditarios, el 96% de los tumores se presentaron en estadio precoz, con un solo caso de tumor metastático al diagnóstico (3,7%).

En el test de contraste de hipótesis se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,01$).

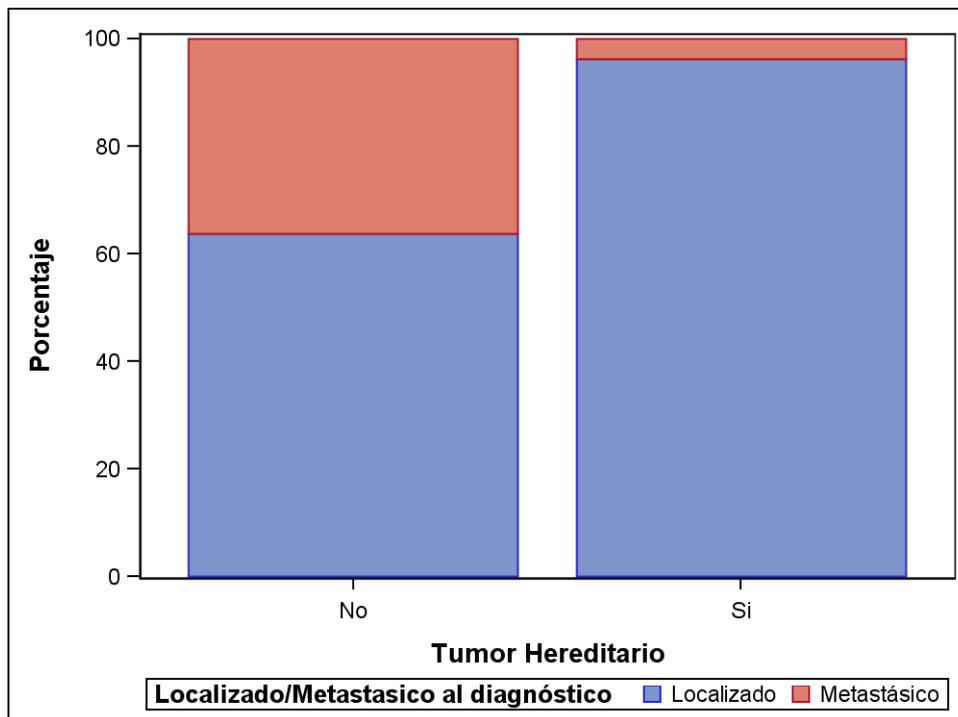
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 45. Tabla resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable localizado/metastático con resultados del test de contraste de hipótesis.

Localizado/metastático						
Tipo	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Localizado	37	63.8%	26	96.3%	63	74.1%
Metastásico	21	36.2%	1	3.7%	22	25.9%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.0014

Gráfico 4. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable localizado/metastático al diagnóstico.



5.2.1.5. Localización metastática al diagnóstico.

En esta variable no se calculó el test de contraste de hipótesis porque sólo había un caso de tumor hereditario con localización metastática al diagnóstico.

5.2.1.6. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría características demográficas.

En esta categoría se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables motivo de consulta y forma de presentación de la enfermedad en estadio localizado o metastático.

Se constata que la gran mayoría de los tumores hereditarios se diagnostican de un TNEP tras un diagnóstico genético de MEN1 e inicio de seguimiento clínico de portadores. Esto a su vez conduce a que el diagnóstico de un TNEP hereditario se realice en etapas precoces. Aun a pesar de que los pacientes con tumores hereditarios se diagnostican a edades más jóvenes que los pacientes con tumores esporádicos, en el análisis no fue posible demostrar esas diferencias. Otros aspectos relevantes encontrados es el aumento de la prevalencia e incidencia acumulada de estos tumores en los últimos años.

5.2.2. Curso evolutivo.

5.2.2.1. Recaída.

En el grupo de tumores esporádicos se documentó recaída en un 25% de los pacientes frente al grupo de tumores hereditarios donde la recaída es muy superior, de prácticamente el doble, en un 42% de los pacientes. Estas diferencias entre los dos grupos no alcanzaron la significación estadística ($p < 0,1185$) por lo que no podemos establecer tal afirmación

Tabla 46. Tabla resumen de frecuencias absolutas y relativas de tumores esporádicos y hereditarios con test de contraste de hipótesis.

Recaída						
Recaída	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	39	75.0%	15	57.7%	54	69.2%
Si	13	25.0%	11	42.3%	24	30.8%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.1185

5.2.2.2. Supervivencia libre de recaída.

El 34% de los pacientes con tumores hereditarios experimentaron recaída o éxitus frente al 42% de los pacientes con tumores hereditarios. Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,508$).

Tabla 47. Tabla resumen de frecuencias y contraste de hipótesis de la variable recaída/éxitus

Recaída/éxitus						
Recaída o éxitus	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	34	65.4%	15	57.7%	49	62.8%
Si	18	34.6%	11	42.3%	29	37.2%

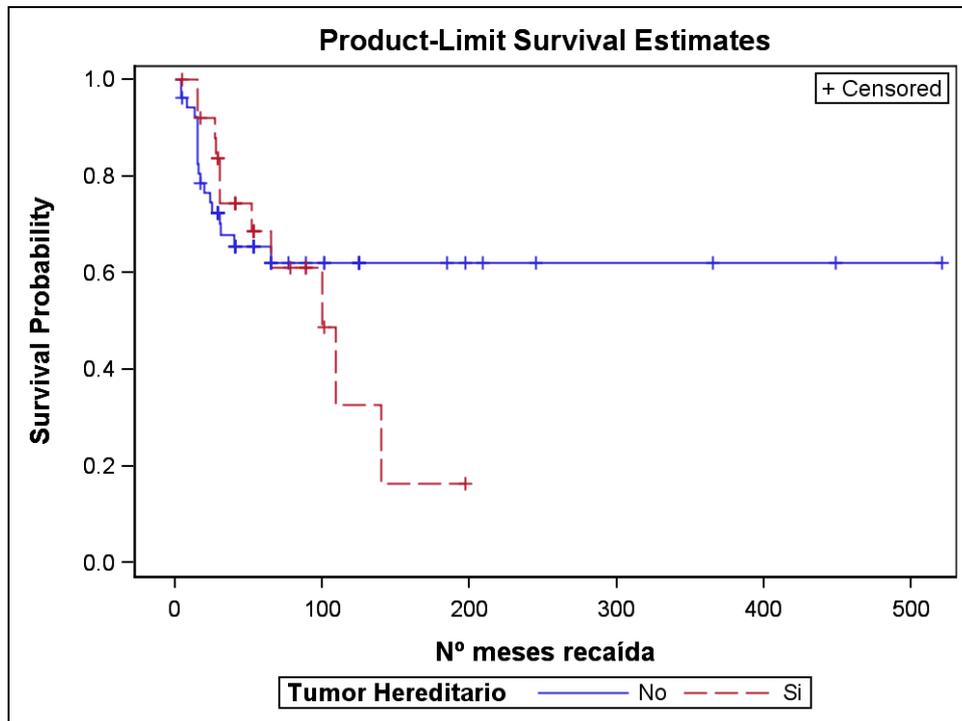
P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.5075

A continuación, se analizó la supervivencia libre de recaída:

La SLR en toda la población incluida en el análisis puso de manifiesto que el 25% de los pacientes incluidos experimentaron recaída a los 30 meses del seguimiento. Por tanto, la SLR a los dos años y medio fue del 75% en todos los pacientes incluidos.

Respecto a la SLR en los dos grupos de tumores fue la siguiente:

Gráfico 5. Supervivencia libre de recaída.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLR en ambos grupos ($p=0,647$).

P-Valor	
Long-Rank Test	0.6470

El percentil 50 (P50) corresponde a la mediana de supervivencia libre de recaída. En este caso, el 50% de los pacientes con tumor hereditario tuvieron una recaída a los 100 meses, mientras que en los pacientes con tumores esporádicos este valor no se pudo observar (podemos decir que es superior a 500 meses, que es el tiempo máximo observado).

El percentil 25 (P25) indica que a los 30 y a los 24 meses un 25% de los pacientes con y sin tumor hereditario respectivamente habían sufrido una recaída. Estos valores son muy similares, por este motivo las diferencias no son significativas. Al P50 y P75 hay

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

más diferencias, pero son muy pocos los casos que recaen después de tanto tiempo y por ello no se alcanzó la significación estadística de forma global.

5.2.2.3. Localización de la recaída.

Respecto a la localización de la recaída en los dos grupos evaluados, se documenta que, en pacientes con tumores esporádicos, la localización más frecuente fue hígado en el 46,2% de los casos. Sin embargo, es reseñable el hecho de que en el grupo de los pacientes con tumores hereditarios el 100% de las recaídas se desarrollan en el páncreas.

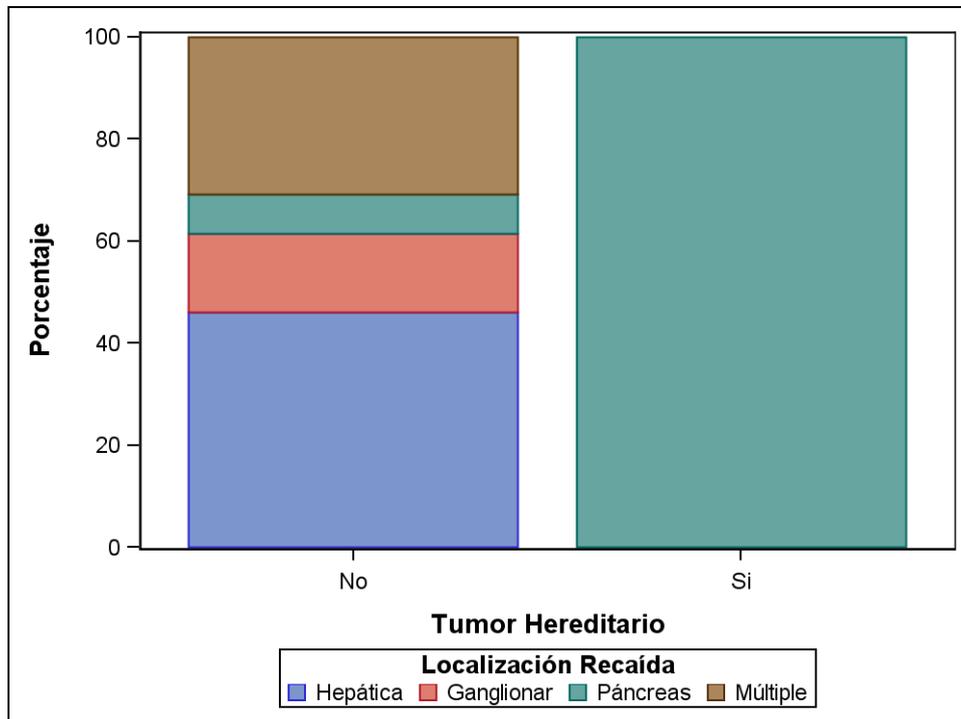
Estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) por lo que podemos establecer tal afirmación.

Tabla 48. Resumen de datos con frecuencias absolutas y relativas de la variable localización de la recaída en las dos cohortes de pacientes y resultados de contraste de hipótesis

Localización de la recaída						
Localización recaída	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Hepática	6	46.2%	.	.	6	25.0%
Ganglionar	2	15.4%	.	.	2	8.3%
Páncreas	1	7.7%	11	100.0%	12	50.0%
Múltiple	4	30.8%	.	.	4	16.7%

P-Valor	
LR - Chi-cuadrado Test	<.0001

Gráfico 6. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable localización de la recaída.



5.2.2.4. Progresión.

De los pacientes evaluados en el análisis en los dos grupos de forma independiente, se objetiva que, aquellos pacientes con enfermedad metastásica del grupo de tumores esporádicos progresan el 40% frente al solo 7% de los pacientes con tumores hereditarios. Estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas $p=0,0028$.

Tabla 49. Datos resumen de las frecuencias absolutas y relativas de la variable progresión en los dos grupos de pacientes y resultados de test de contraste de hipótesis.

Progresión						
Progresión	Tumor Hereditario				Total	
	No		Sí			
	N	%	N	%	N	%
No	31	59.6%	24	92.3%	55	70.5%
Sí	21	40.4%	2	7.7%	23	29.5%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.0028

5.2.2.5. Supervivencia libre de progresión.

El 40% de los pacientes con tumores esporádicos progresan o mueren frente al 7% de los pacientes con tumores hereditarios.

Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,0028$) justificadas por el escaso porcentaje de pacientes con enfermedad metastática en el grupo de tumores hereditarios.

Tabla 50. Resumen de frecuencias absolutas y relativas de los dos grupos de pacientes con resultados de test de contraste de hipótesis.

Progresión/éxitus						
Progresión o éxitus	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	31	59.6%	24	92.3%	55	70.5%
Si	21	40.4%	2	7.7%	23	29.5%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.0028

A continuación, se analizó la supervivencia libre de progresión.

De forma global, en todos los pacientes incluidos en la serie, el 25% de los pacientes con enfermedad metastática progresaron a los 36 meses. En la comparación entre grupos se pudo comprobar los siguientes:

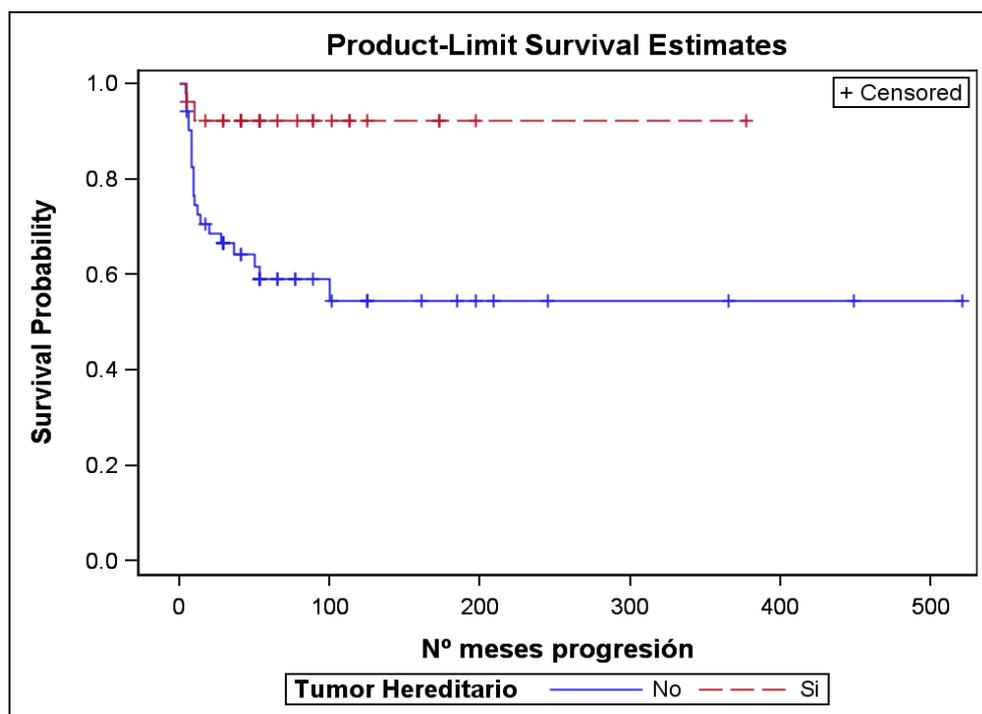
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

La supervivencia libre de progresión también presentó diferencias significativas entre los dos grupos (p-valor = 0,005). La progresión llega antes en los pacientes con tumores esporádicos que en los pacientes con tumor hereditario.

P-Valor	
Log-Rank Test	0.0053

Solamente hay 2 pacientes con tumor hereditario que presentan progresión (el 7,7%). Por este motivo no se pueden estimar los percentiles (solamente podemos decir que este tiempo es superior a 377 meses, que corresponde al tiempo máximo observado). En los pacientes con tumores esporádicos, el 25% progresa antes de los 10 meses.

Gráfico 7. Representación gráfica de la supervivencia libre de progresión.



5.2.2.6. Éxito.

En el análisis bivariado de las dos cohortes se constata que el 18% de los pacientes con tumores esporádicos incluidos en el análisis fallecieron por causa del tumor frente al 100% de los pacientes con tumores hereditarios que siguen vivos en el momento de cierre de seguimiento del análisis, que es Mayo de 2015.

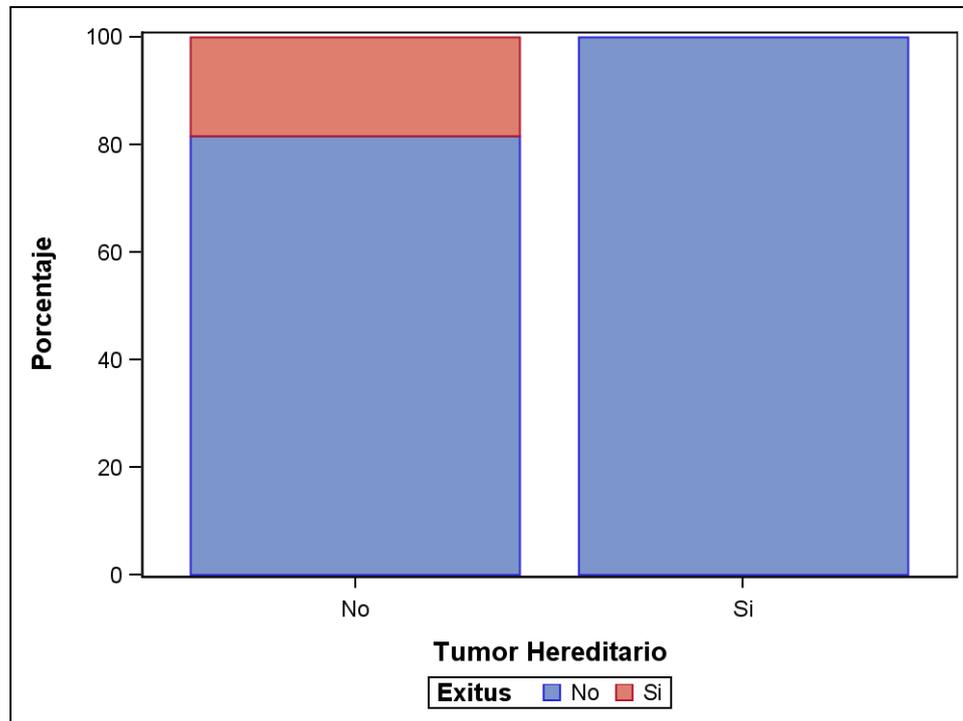
Estas diferencias son estadísticamente significativas $p=0,0198$.

.Tabla 51. Resumen de análisis bivariado de la variable éxito y test de contraste de hipótesis.

Éxito						
Exitus	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	40	81.6%	26	100.0%	66	88.0%
Si	9	18.4%	.	.	9	12.0%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.0198

Gráfico 8. Gráfico de barras de datos apilados de la variable éxitus.



5.2.2.7. Supervivencia global.

Para completar los datos del curso evolutivo de las dos cohortes de pacientes se analizó la supervivencia global.

En el análisis, todos los casos de fallecimiento corresponden a pacientes con tumores esporádicos (aproximadamente uno de cada cinco). En estos pacientes, el tiempo medio de supervivencia es de 42 meses y una mediana de 24 meses.

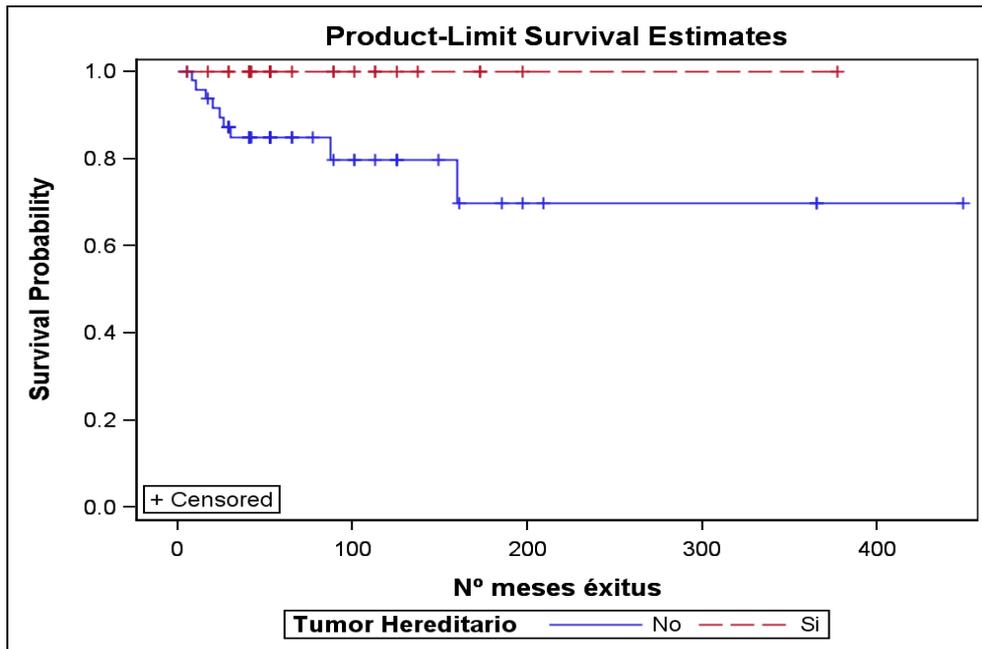
Tabla 52. Datos resumen de tiempo hasta éxitus en pacientes con tumores esporádicos.

	N	Media	Mediana	Desv Est	Mínimo	Máximo
Tiempo hasta éxitus	9	42.3	24	50.01	8	160

El tiempo de supervivencia global presenta diferencias significativas entre los dos grupos (p-valor = 0,024). Por lo que podemos concluir que la supervivencia es mayor en los pacientes de tumores hereditarios que en los pacientes con tumores esporádicos.

	P-Valor
Log-Rank Test	0.0245

Gráfico 9. Representación gráfica de la supervivencia global.



5.2.2.8. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría curso evolutivo.

En esta categoría se encontraron los siguientes hallazgos que diferenciaban ambos grupos de pacientes.

En primer lugar, se constató que el porcentaje de recaídas locales es muy superior en el grupo de tumores hereditarios, siendo del 42% frente al 25% de los esporádicos, a pesar de no alcanzar la significación estadística. El lugar de recaída en el 100% de los casos en tumores hereditarios fue páncreas remanente, a diferencia de los tumores esporádicos, donde el lugar de recaída más frecuente fue el hígado. Variables de tiempo asociadas a la recaída como fue la supervivencia libre de recaída puso de manifiesto que la mediana de tiempo a la recaída en tumores hereditarios se situaba en torno a los 100 meses.

Otras variables como progresión, evidenciaron que el porcentaje de tumores esporádicos con enfermedad metastásica fue muy superior al grupo de pacientes con

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

tumores hereditarios donde solo se documentó un caso con enfermedad metastática, por lo que la progresión fue mayor en esporádicos de forma estadísticamente significativa. La supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativa superior en tumores esporádicos donde el 25% de los pacientes progresaron antes de los 10 meses.

Finalmente, en términos de mortalidad, destacar que no hay pacientes fallecidos en el grupo de tumores hereditarios a diferencia del 18% de los tumores esporádicos de forma significativa, lo que sugiere un mejor pronóstico, que se confirma tras analizar los datos de supervivencia global. En el grupo de esporádicos el tiempo medio de supervivencia en pacientes fallecidos fue de 42 meses con una mediana de 24 meses. Sin embargo, esta variable no se pudo calcular en los hereditarios, ya que no se documentó ningún fallecimiento durante el seguimiento.

5.2.3. Histología.

5.2.3.1. Único o múltiple.

Un hecho relevante encontrado en el análisis fue que el 74% de los tumores hereditarios se presentaron como lesiones múltiples distribuidas por todo el páncreas frente al 93% de los tumores esporádicos que se presentaron como lesiones únicas.

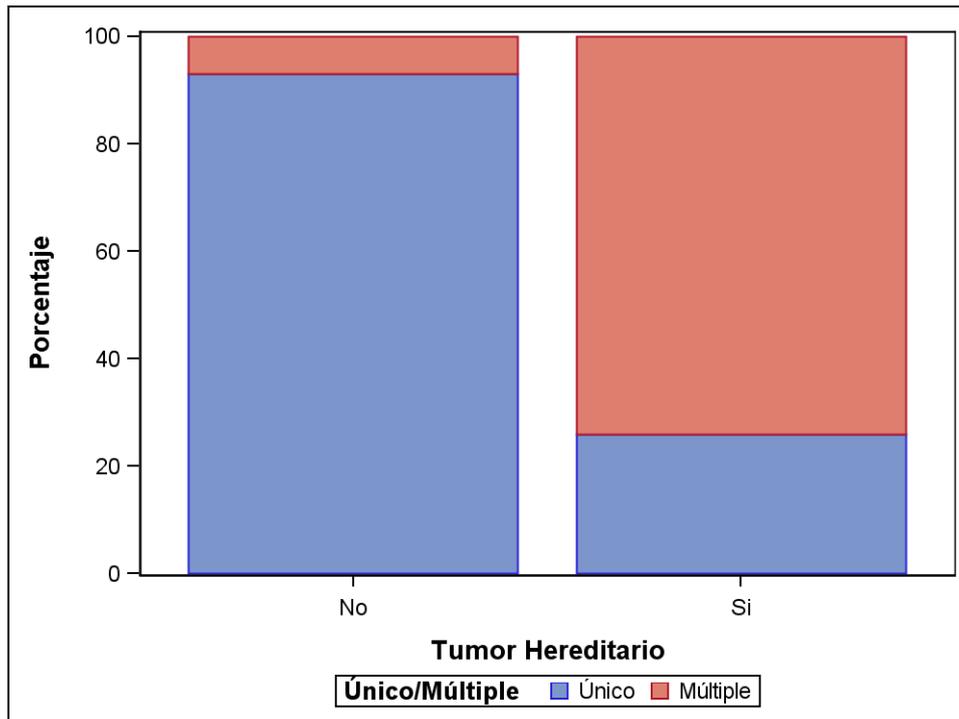
Estas diferencias alcanzan la significación estadística en el test de contraste de hipótesis $p < 0,0001$. Esto constituye un importante dato diferencial entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 53. Datos resumen de la variable único/múltiple en las dos cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

Único/múltiple						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Único	54	93.1%	7	25.9%	61	71.8%
Múltiple	4	6.9%	20	74.1%	24	28.2%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	<.0001

Gráfico 9. Diagrama de barras de datos agrupados de la variable único/múltiple.



5.2.3.2. Número de tumores.

Como se infiere del apartado anterior, en el registro realizado del número de tumores encontrados en los dos grupos de pacientes, se pone de manifiesto que en el 93% de los pacientes con tumores esporádicos sólo se documentó un tumor frente a la peculiaridad de los tumores hereditarios donde se registraron un mayor número de tumores por paciente en un porcentaje nada despreciable. De hecho, en el grupo de los tumores hereditarios, en sólo un 25% de pacientes se documentó un tumor, en un 37% de los casos dos tumores; en un 18% de los pacientes tres tumores y en hasta un 18% de pacientes se encontraron 4 tumores en el páncreas. De forma que un 74% de pacientes con tumores hereditarios presentaron más de un tumor frente a un 6% de pacientes con tumores esporádicos.

Estos aspectos diferenciales alcanzaron la significación estadística en el test de contraste de hipótesis $p < 0,0001$.

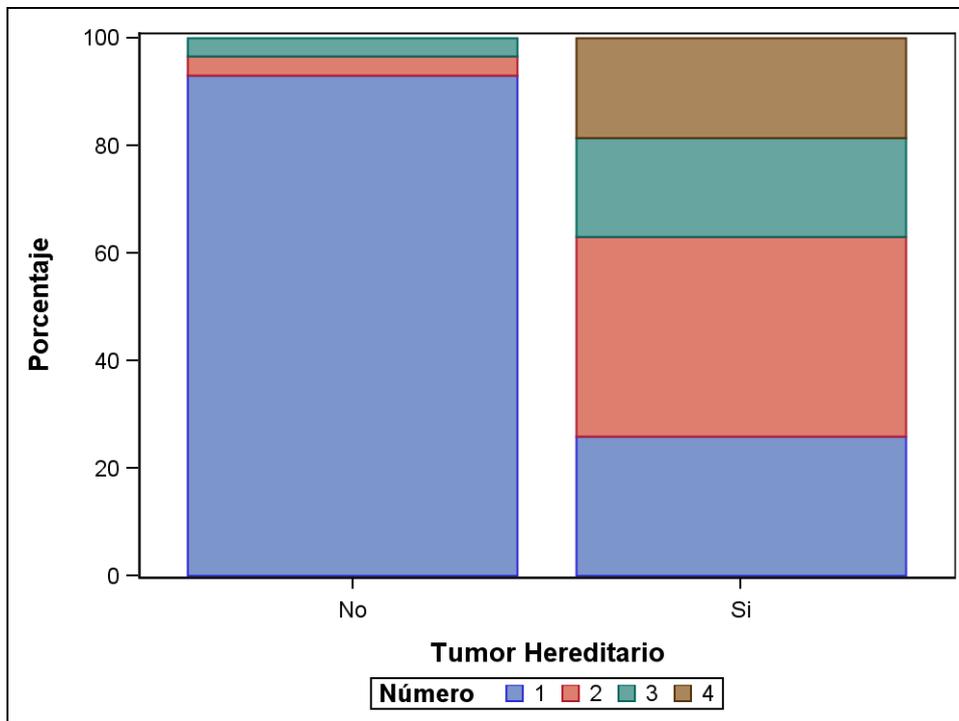
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 54. Datos resumen de la variable número de tumores por paciente en cada grupo y resultados del test de contraste de hipótesis.

Número de tumores						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
1	54	93.1%	7	25.9%	61	71.8%
2	2	3.4%	10	37.0%	12	14.1%
3	2	3.4%	5	18.5%	7	8.2%
4	.	.	5	18.5%	5	5.9%

P-Valor	
LR - Chi-Square Test	<.0001

Gráfico 10. Diagrama de barras con datos agrupados de las dos cohortes de pacientes de la variable número de tumores.



5.2.3.3. Subtipo histológico.

El subtipo histológico más frecuente encontrado en el grupo de tumores esporádicos fueron los tumores no funcionantes en un 68% de pacientes, seguidos por el insulinoma en un 18% de pacientes. En el grupo de tumores hereditarios, el subtipo histológico más frecuente también fueron los tumores no funcionantes en un 58% de los casos. Llama la atención la escasa frecuencia de gastrinomas en la población MEN1 siendo solamente del 4%.

En los pacientes con MEN1, como ya se comentó en el análisis univariado, es frecuente la presencia de lesiones captantes en OctreoScan® altamente sugestivas de lesiones neoplásicas de un tamaño <1 cm que dificulta la confirmación histológica. De hecho, en un 24% de los pacientes no se pudo confirmar histológicamente el tumor.

Estas diferencias alcanzaron la significación estadística ($p < 0,0001$).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 55. Datos resumen de las frecuencias absolutas y relativas de la variable subtipo histológico en los dos grupos y resultados del test de contraste de hipótesis.

	Subtipo histológico					
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No funcionante	44	68.8%	36	58.1%	80	63.5%
Insulinoma	12	18.8%	8	12.9%	20	15.9%
Gastrinoma	6	9.4%	3	4.8%	9	7.1%
Glucagonoma	1	1.6%	.	.	1	0.8%
Somatostatinoma	1	1.6%	.	.	1	0.8%
No histología	.	.	15	24.2%	15	11.9%

P-Valor	
LR - Chi-cuadrado Test	<.0001

5.2.3.4. Localización.

Como se ha ido observando a lo largo del análisis estadístico, la distribución por áreas del páncreas de los tumores fue uniforme. En el análisis bivariado de los dos grupos de tumores también se confirma este hecho. En el grupo de tumores esporádicos el 42% de los tumores se sitúa en cabeza, 32% en cuerpo y 25% en cola pancreática.

En el grupo de tumores hereditarios, el 37% se sitúa en cola, el 35% en cuerpo y el 27% en cabeza de páncreas. No se obtuvieron diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,171$).

5.2.3.5. Tamaño.

En relación al tamaño de los tumores en cada cohorte de pacientes se registró que en el grupo de tumores esporádicos la distribución por tamaño fue uniforme.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Datos diferenciales observados fueron que el 53% de tumores esporádicos tenían un tamaño menor de 2 cm frente al 75% de los hereditarios. Además, un 23% de tumores esporádicos presentaron un tamaño mayor de 4 cm frente a un 4% de los hereditarios.

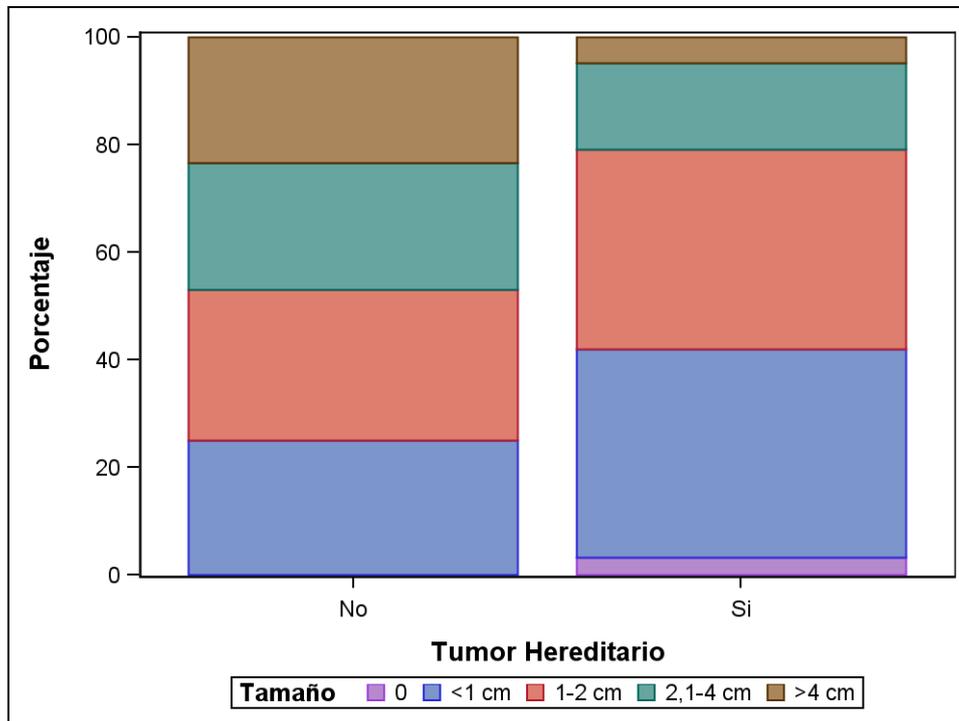
Estas diferencias fueron estadísticamente significativas $p=0,01$.

Tabla 56. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas en los dos grupos de tumores con el resultado del test de contraste de hipótesis.

	Tamaño					
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
<1 cm	16	25.0%	24	38.7%	40	31.7%
1-2 cm	18	28.1%	23	37.1%	41	32.5%
2,1-4 cm	15	23.4%	10	16.1%	25	19.8%
>4 cm	15	23.4%	3	4.8%	18	14.3%

P-Valor	
Chi-Square Test	0.0104

Gráfico 11. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable tamaño tumoral.



5.2.3.6. Grado de diferenciación.

Respecto al grado de diferenciación tumoral en las piezas anatomopatológicas evaluadas en ambos grupos, se documentó que en tumores esporádicos el 66% de los tumores eran bien diferenciados con un 17% de tumores pobremente diferenciados. En el grupo de tumores hereditarios destaca que el 93% de los tumores evaluados eran bien diferenciados sin registrarse en este grupo ningún tumor indiferenciado.

Las diferencias encontradas en ambos grupos fueron estadísticamente significativas $p=0,002$.

Tabla 57. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas en las dos cohortes de la variable grado de diferenciación y resultados del test de contraste de hipótesis,

	Grado de diferenciación					
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
N	%	N	%	N	%	
G1	42	66.7%	43	93.5%	85	78.0%
G2	10	15.9%	3	6.5%	13	11.9%
G3	11	17.5%	.	.	11	10.1%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0020

5.2.3.7. Ki 67.

En el análisis bivariado de los dos grupos de tumores se constató que, en tumores esporádicos, el 39% de las biopsias evaluadas tenían un Ki67 <2%, seguido muy de cerca con un 37% de tumores con un índice comprendido entre el 3-20% y un nada despreciable 23% de tumores con un índice superior al 20%.

Un aspecto diferencial con los tumores hereditarios es que de todas las biopsias evaluadas se documentó que el 90% de los tumores contaban con un índice proliferativo <2% sin registrarse ningún caso de tumores con índice superior al 20%.

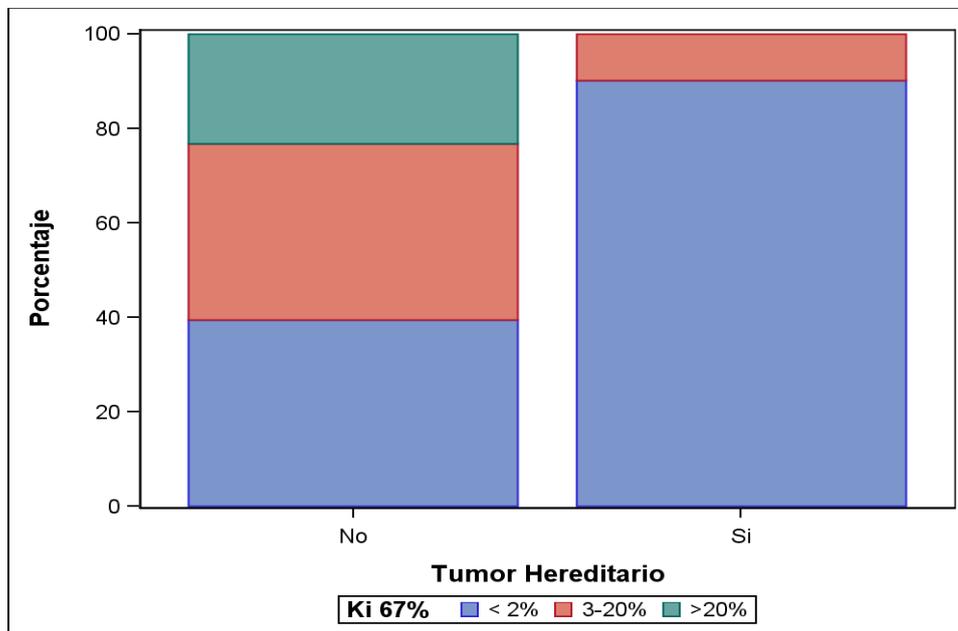
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 58. Datos resumen con frecuencias absolutas y relativas de la variable Ki 67 en las dos cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

Ki 67						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
< 2%	17	39.5%	37	90.2%	54	64.3%
3-20%	16	37.2%	4	9.8%	20	23.8%
>20%	10	23.3%	.	.	10	11.9%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	<.0001

Gráfico 12. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable Ki 67.



5.2.3.8. Índice mitótico.

En los resultados correspondientes a la evaluación en biopsias del índice mitótico se confirma lo encontrado con variables como el grado de diferenciación y el Ki 67.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

En el grupo de tumores esporádicos, la gran mayoría de las piezas tumorales evaluadas (41%) presentaron un índice mitótico >2 mitosis/10cga, un 32% presentaron un índice mitótico >10 mit/10cga y un 26% un índice mitótico <1 mit/10cga.

La diferencia principal respecto al grupo de tumores hereditarios es que en las biopsias evaluadas el 63% contaban con un índice mitótico <1 mit/10cga.

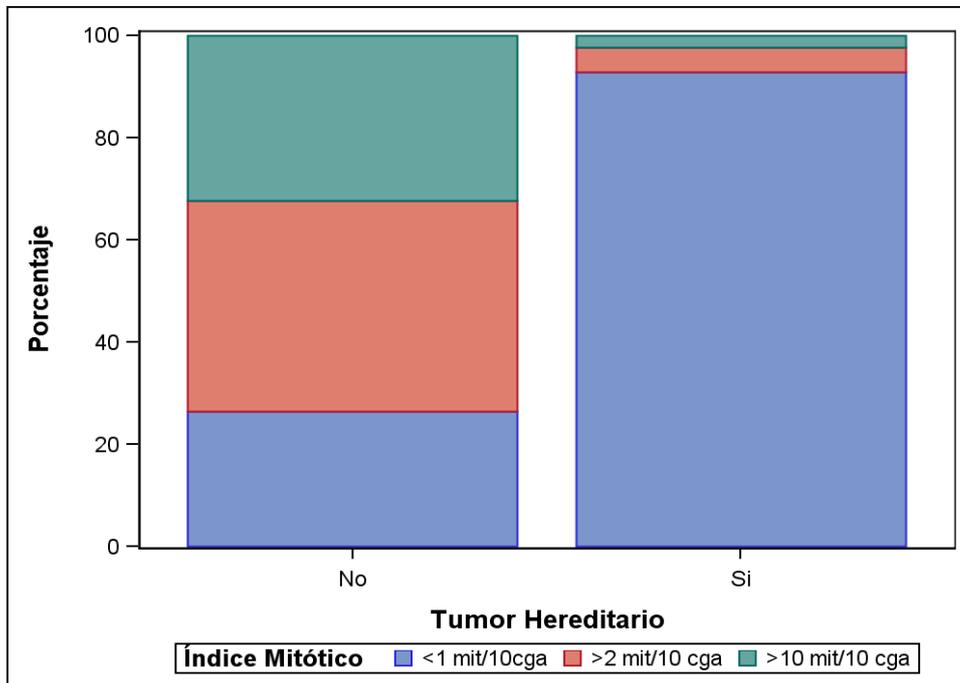
Estas diferencias alcanzaron la significación estadística $p < 0,0001$ como se documentó en las variables grado de diferenciación y Ki 67.

Tabla 59. Datos resumen del análisis bivariado de las dos cohortes en la variable índice mitótico con resultados del test de contraste de hipótesis.

Índice mitótico						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
<1 mit/10cga	9	26.5%	39	92.9%	48	63.2%
>2 mit/10 cga	14	41.2%	2	4.8%	16	21.1%
>10 mit/10 cga	11	32.4%	1	2.4%	12	15.8%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	$<.0001$

Gráfico 13. Diagrama de barras con datos agrupados de la variable índice mitótico.



5.2.3.9. Invasión linfática.

De las biopsias evaluadas en los dos grupos de pacientes se registró que en los tumores esporádicos el tumor metastatóz en ganglios linfáticos locorregionales en el 37% de los casos frente al 6% de los casos en tumores hereditarios. Estas diferencias fueron significativas $p < 0,0001$ lo que demostró que los tumores esporádicos tienden a presentarse con mayor frecuencia como tumores localmente avanzados.

Tabla 60. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas en los dos grupos de tumores con resultados de test de contraste de hipótesis.

Invasión linfática						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	40	62.5%	58	93.5%	98	77.8%
Si	24	37.5%	4	6.5%	28	22.2%

	P-Valor
Test Chi-cuadrado	<.0001

5.2.3.10. Expresión inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina y enolasa.

La cromogranina fue testada en el 85% de las biopsias de los tumores esporádicos frente al solo 62% de los tumores hereditarios de forma significativa ($p=0,003$). Este hecho diferencial puede explicarse en parte por el alto porcentaje de casos (24%) donde no pudo realizarse confirmación histológica en el grupo de tumores hereditarios. Respecto a la positividad inmunohistoquímica en los dos grupos es positiva en un 96% de los tumores esporádicos y en el 100% de los tumores hereditarios.

Con la expresión inmunohistoquímica de la sinaptofisina ocurre un hallazgo parecido, está testada en el 84% de los esporádicos frente al 62% de los hereditarios de forma significativa ($p=0,006$) explicado por la misma razón.

En el estudio inmunohistoquímico de todas las biopsias, tanto de tumores esporádicos como hereditarios, se documentó positividad para expresión inmunohistoquímica para sinaptofisina.

La enolasa fue solamente testada en el 18% de los tumores esporádicos y en ningún tumor hereditario de forma significativa ($p=0,0003$). Esto se explica porque este marcador inmunohistoquímico se utiliza en tumores indiferenciados.

5.2.3.11. Estadío tumoral.

Completa la categoría histología, el análisis del porcentaje de tumores en cada estadio tumoral en las dos cohortes de pacientes.

En el grupo de pacientes esporádicos, el 40% de los tumores se categorizaron como estadio I, seguido por un 34% de tumores que se presentaron en estadio IV a diferencia del 79% de tumores hereditarios que se categorizaron como estadio I sin documentarse ningún tumor en estadio IV.

Estas diferencias encontradas en los dos grupos fueron estadísticamente significativas $p < 0,0001$.

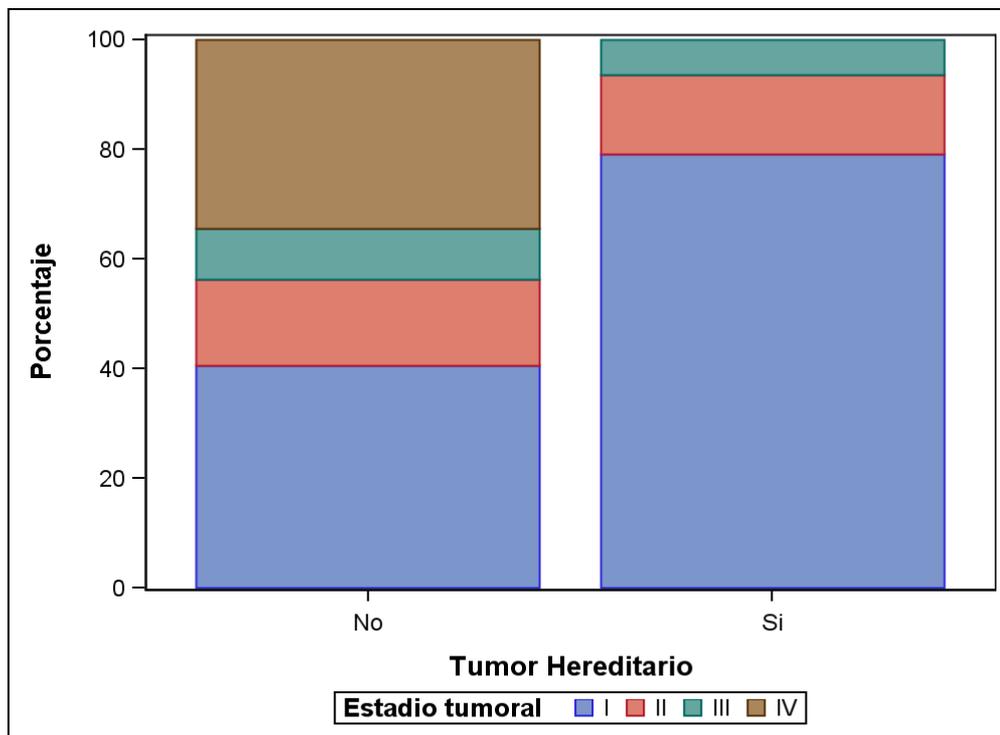
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 61. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable estadio tumoral en las dos cohortes y el resultado del test de contraste de hipótesis.

Estadio tumoral						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
I	26	40.6%	49	79.0%	75	59.5%
II	10	15.6%	9	14.5%	19	15.1%
III	6	9.4%	4	6.5%	10	7.9%
IV	22	34.4%	.	.	22	17.5%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	<.0001

Gráfico 14. Diagrama de barras de datos agrupados de la variable estadio tumoral.



5.2.3.12. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría histología.

Esta categoría es especialmente interesante para poner de manifiesto diferencias entre los dos grupos de tumores, de hecho, se confirma que en prácticamente todas las variables incluidas en el análisis se alcanza la significación estadística y esto demuestra que las diferencias observadas son reales.

En el grupo de tumores hereditarios, el 73% de los casos se presentan como lesiones múltiples frente al 93% de los tumores esporádicos que se presentan como lesiones únicas. Hasta en un 18% de los pacientes con tumores hereditarios se llegaron a documentar hasta 4 tumores distribuidos por el páncreas a diferencia del 93% de los pacientes con tumores esporádicos donde solo se registró un tumor. Un dato en común entre ambas cohortes fue el subtipo histológico más frecuente que fueron los tumores no funcionantes.

Otro aspecto diferencial fue el tamaño tumoral donde en el grupo de tumores hereditarios la gran mayoría de los casos el tamaño tumoral fue <1cm. Otras variables evaluadas en piezas tumorales que confirman tales diferencias entre grupos fueron: el grado de diferenciación, donde el 93% de los tumores hereditarios eran bien

diferenciados frente al 66% de los esporádicos; el índice proliferativo Ki 67, en su mayoría menor del 2% en el 90% de los tumores hereditarios frente al 39% de los tumores esporádicos; el índice mitótico en el 92% de los tumores hereditarios fue <1 mit/10cga frente al 26% de los tumores esporádicos.

5.2.4. Diagnóstico.

5.2.4.1. Diagnóstico clínico.

Los resultados del análisis de cada síntoma en las dos cohortes de pacientes con tumores hereditarios y esporádicos fueron los siguientes:

5.2.4.1.1. Síndrome de secreción hormonal.

El síndrome de secreción hormonal como síntoma guía para el diagnóstico del tumor se registró en el 24% de los pacientes con tumores esporádicos. De forma similar, en el grupo de los tumores hereditarios se documentó en un 18% de los pacientes sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,56$).

Esta forma de presentación clínica está menos representada en el análisis por el hecho de que los tumores funcionantes solo representaron el 29% de los casos en el grupo de esporádicos y el 16% de los hereditarios.

Tabla 62. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable síndrome de secreción hormonal en las dos cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

S.secreción hormonal						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	44	75.9%	22	81.5%	66	77.6%
Si	14	24.1%	5	18.5%	19	22.4%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.5626

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

5.2.4.1.2. Dolor abdominal.

El dolor abdominal como síntoma del diagnóstico de TNEP está presente en el 63% de los pacientes con tumores esporádicos frente al 11% de los hereditarios.

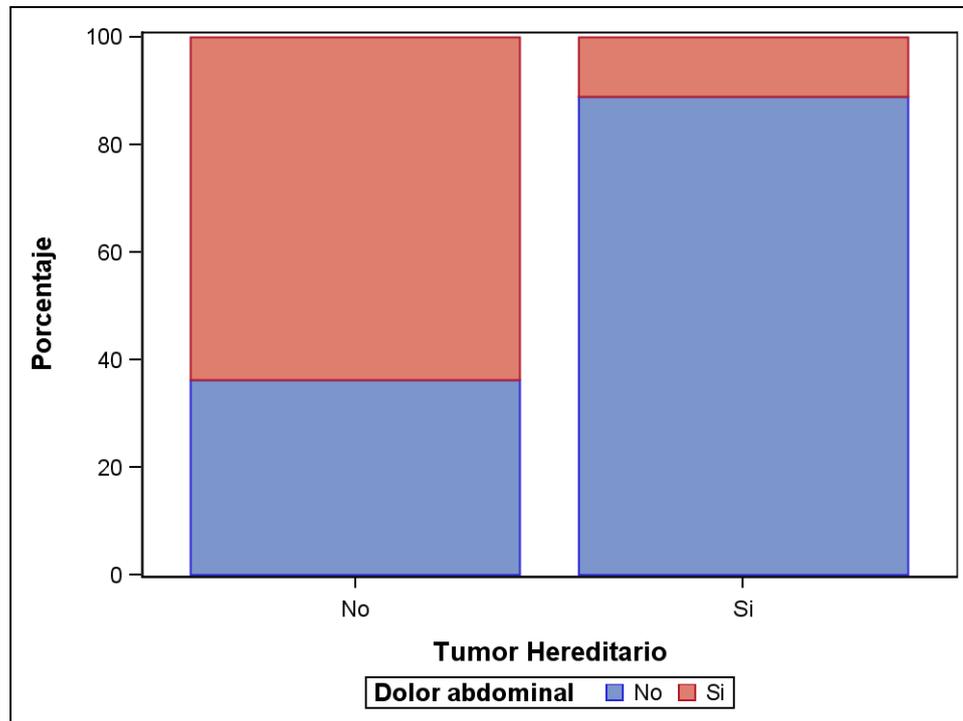
Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Tabla 63. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable dolor abdominal en las dos cohortes y resultados de test de contraste de hipótesis.

Dolor abdominal						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	21	36.2%	24	88.9%	45	52.9%
Si	37	63.8%	3	11.1%	40	47.1%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	<.0001

Gráfico 15. Gráfico de barras de datos agrupados de la variable dolor abdominal.



5.2.4.1.3. Diarrea.

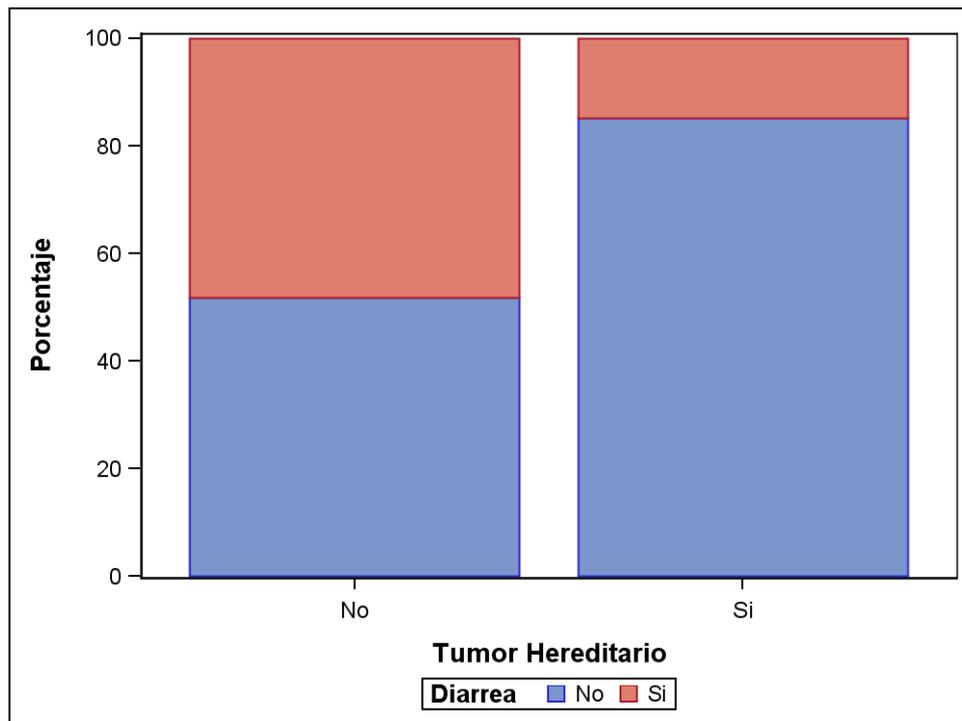
De forma parecida a lo que ocurre con la variable anterior, en el grupo de tumores esporádicos la presencia de diarrea en el contexto del diagnóstico del tumor está presente en un 48% de los pacientes con tumores esporádicos frente a un 14% de los pacientes del grupo de tumores hereditarios. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,003$).

Tabla 64. Resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable diarrea en las dos cohortes y test de contraste de hipótesis.

Diarrea						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	30	51.7%	23	85.2%	53	62.4%
Si	28	48.3%	4	14.8%	32	37.6%

P-Valor	
Chi-cuadrado Test	0.0030

Gráfico 16. Diagrama de barras de la variable diarrea en las dos cohortes.



5.2.4.2. Diagnóstico bioquímico.

5.2.4.2.1. Cromogranina A.

La CgA fue testada en el 100% de los pacientes con tumores hereditarios frente al 58% de los esporádicos de forma significativa ($p < 0,0001$). Como era de esperar, la CgA resultó elevada en las dos cohortes de pacientes en un 70% de los casos respectivamente, sin diferencias significativas ($p = 0,98$)

Tabla 65. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable cromogranina A y resultados del test de contraste de hipótesis.

Nivel cromogranina A						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Normal	10	29.4%	8	29.6%	18	29.5%
Alto	24	70.6%	19	70.4%	43	70.5%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.9852

5.2.4.2.2. Polipéptido pancreático.

Como ocurre con la variable anterior (CgA) se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de pacientes en la determinación del PP. Se constató que en el grupo de tumores hereditarios el PP fue testado en el 100% de pacientes frente al 53% de los tumores esporádicos ($p < 0,0001$). Respecto al nivel elevado o normal, se documentó, como era predecible, que tanto en tumores hereditarios como en esporádicos fue elevado en el 77% y en el 67% respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,39$).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 66. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable nivel de polipéptido pancreático y test de contraste de hipótesis.

Nivel polipéptido pancreático						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Normal	10	32.3%	6	22.2%	16	27.6%
Alto	21	67.7%	21	77.8%	42	72.4%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.3937

5.2.4.2.3. 5-HIIA.

Como se viene señalando, el 5-HIIA fue testado en el 100% de los pacientes con tumores hereditarios frente al 58% de pacientes con tumores esporádicos de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

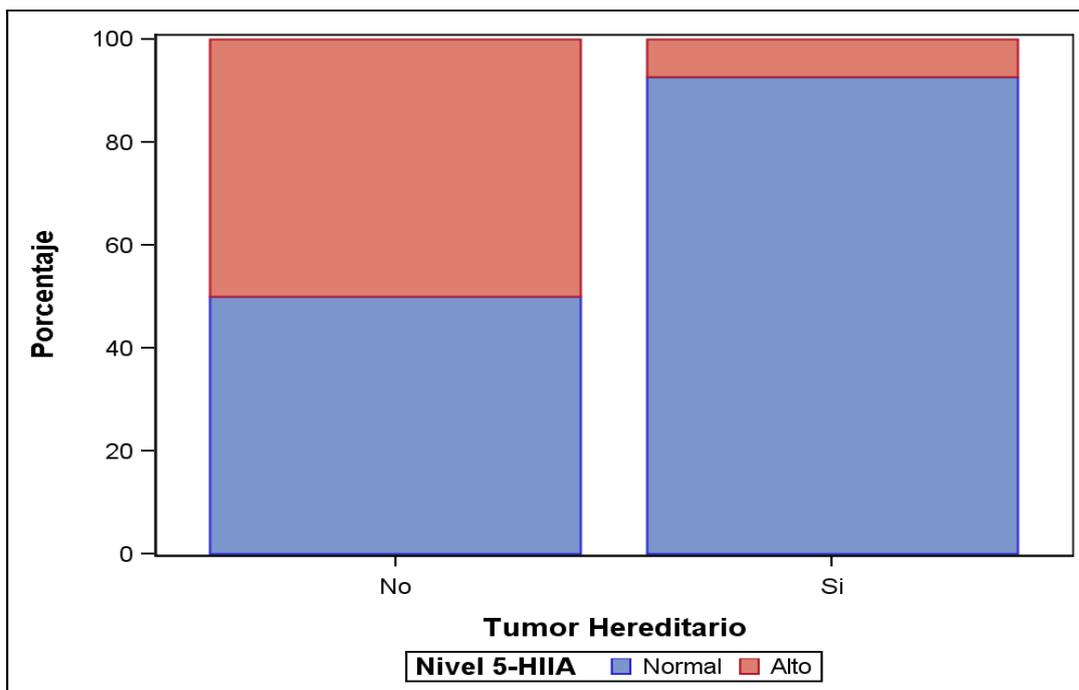
Respecto a la elevación del 5-HIIA sólo se documentó elevación en el 7% de los tumores hereditarios frente al 50% de los tumores esporádicos. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0004$).

Tabla 67. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable nivel 5-HIAA en las dos cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

Nivel 5-HIAA						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
Normal	17	50.0%	25	92.6%	42	68.9%
Alto	17	50.0%	2	7.4%	19	31.1%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0004

Gráfico 17. Diagrama de barras de datos agrupados de la variable nivel 5-HIAA.



5.2.4.3. Diagnóstico radiológico.

5.2.4.3.1. Ecografía.

La ecografía se realizó en el 98% de los tumores esporádicos y en el 92% de los hereditarios resultando diagnóstica en el 63% de los pacientes con tumores esporádicos frente al 48% de los hereditarios.

Así podríamos pensar que la sensibilidad de la ecografía en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos de páncreas esporádicos es superior a los hereditarios (63% frente a 48% respectivamente) pero estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,19$). Además, la sensibilidad de la prueba es más limitada que otras pruebas complementarias.

5.2.4.3.2. TAC.

La TAC se realizó en el 100% de los pacientes de cada cohorte y resultó diagnóstica en el 87% de los tumores esporádicos y en el 96% de los hereditarios. Así se documentó que la sensibilidad diagnóstica de la TAC es muy elevada en cada grupo.

Estas pequeñas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,21$).

5.2.4.3.3. Endoscopia.

La endoscopia se realizó en el 74% de pacientes con tumores esporádicos frente al 66% de los tumores hereditarios. La sensibilidad diagnóstica de la endoscopia en ambos grupos fue similar (86% en el grupo de esporádicos frente al 88% de los hereditarios). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,76$).

5.2.4.3.4. Ecoendoscopia.

En el análisis de objetiva que solamente se realizó en el 46% de pacientes con tumores esporádicos y en el 48% de los hereditarios. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba es muy elevada siendo del 100% en ambos grupos de pacientes.

5.2.4.3.5. RMN.

Se constata que solamente se realizó en el 29% de los tumores esporádicos y en el 22% de los hereditarios.

Su sensibilidad en el diagnóstico de tumores esporádicos es del 100% frente al 66% en los hereditarios. Estas diferencias casi alcanzan la significación estadística ($p=0,056$) y podrían justificarse por el pequeño tamaño de los tumores hereditarios en su forma de presentación.

5.2.4.3.6. OctreoScan®.

En los pacientes del análisis se evidenció que se realizó en un mayor porcentaje en tumores hereditarios 85% frente al 48% de los pacientes con tumores esporádicos.

Respecto a la sensibilidad de la prueba es del 100% en tumores hereditarios frente al 78% de los esporádicos de forma significativa ($p=0,026$).

5.2.4.3.7. PET-TAC.

La PET-TAC está menos representada en el análisis, solamente se realizó en el 39% de tumores esporádicos y solamente en el 14% de los tumores hereditarios. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,022$).

Respecto a la sensibilidad de la prueba fue elevada en el grupo de tumores esporádicos siendo del 91%. Destacar que esta prueba fue principalmente realizada en tumores indiferenciados, por lo que su papel en este escenario queda claramente establecido.

5.2.4.4. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría diagnóstico. .

En el análisis se constata que tanto CgA, PP y 5-HIAA se analizaron en la práctica totalidad de pacientes con tumores hereditarios precisamente por estar incluidos en su protocolo de seguimiento a diferencia de los esporádicos donde la determinación fue muy inferior.

Respecto a la sensibilidad de las distintas pruebas complementarias implicadas en el diagnóstico de estos tumores, destacar la elevada sensibilidad (del 100%) de la ecoendoscopia en ambas cohortes.

5.2.5. Tratamiento.

5.2.5.1. Tratamiento quirúrgico.

5.2.5.1.1. Tratamiento quirúrgico inicial.

El porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico inicial al diagnóstico de la enfermedad es muy elevado en ambas cohortes de pacientes siendo del 93% en tumores esporádicos frente al 85% de los tumores hereditarios.

Tabla 68 .Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable cirugía inicial en las dos cohortes y resultados de test de contraste de hipótesis.

Cirugía inicial						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No realizada	4	6.9%	4	14.8%	8	9.4%
Realizada	54	93.1%	23	85.2%	77	90.6%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.2444

El tipo de cirugía realizada fue enucleación en un 20% de tumores esporádicos frente al 30% de tumores hereditarios sin alcanzar la significación estadística ($p=0,33$); la duodenopancreatectomía cefálica se llevó a cabo en un 40% de los pacientes con tumores esporádicos frente a solo un 13% de los tumores hereditarios de forma significativa ($p=0,017$); la pancreatectomía corporocaudal se realizó en un 37% de los tumores esporádicos frente a un 60% en tumores hereditarios, estas diferencias casi alcanzan la significación estadística ($p=0,053$); finalmente el papel de las metastasectomías en la cirugía inicial queda relegado al grupo de tumores esporádicos ya que solo se documentó en el análisis un paciente con tumor hereditario y enfermedad metastática, de forma que la metastasectomía se realizó en un 24% de tumores esporádicos frente a ningún paciente con tumor hereditario, todo ello de forma significativa ($p=0,009$).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 69. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas en ambas cohortes de la variable duodenopancreatectomía y test de contraste de hipótesis.

Duodenopancreatectomía						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	32	59.3%	20	87.0%	52	67.5%
Si	22	40.7%	3	13.0%	25	32.5%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0175

Tabla 70. Datos resumen de la variable pancreatomectomía corporocaudal en ambos grupos y resultados del test de contraste de hipótesis.

Pancreatomectomía corporocaudal						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	34	63.0%	9	39.1%	43	55.8%
Si	20	37.0%	14	60.9%	34	44.2%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0539

Tabla 71. Datos resumen con frecuencias absolutas y relativas de la variable metastasectomía en ambas cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

Metastasectomía						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	41	75.9%	23	100.0%	64	83.1%
Si	13	24.1%	.	.	13	16.9%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0099

5.2.5.1.2. Tratamiento quirúrgico de la recaída.

Como se documentó en apartados anteriores la tasa de recaída es muy superior en tumores hereditarios frente a esporádicos (42%vs 25% respectivamente) lo que se traduce en un mayor porcentaje de cirugías en el grupo de hereditarios en un 31% de los casos frente al 16% de los tumores esporádicos. Aunque estas diferencias no alcanzan la significación estadística ($O=0,27$).

Tabla 72. Resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable cirugía en la recaída en las dos cohortes y resultados del test de contraste de hipótesis.

Cirugía de la recaída						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No realizada	20	83.3%	11	68.8%	31	77.5%
Realizada	4	16.7%	5	31.3%	9	22.5%

	P-Valor
Test Chi-cuadrado	0.2792

El tipo de cirugía en la recaída marca diferencias entre los dos grupos. Así la enucleación se llevó a cabo en el 60% de tumores hereditarios y en ningún tumor esporádico.

Tabla 73. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas en las dos cohortes de la variable enucleación en la recaída.

	Enucleación					
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	4	100.0%	2	40.0%	6	66.7%
Si	.	.	3	60.0%	3	33.3%

Un hallazgo similar se documentó en relación a la realización de duodenopancreatectomía en la recaída donde se llevó a cabo en el 40% de los tumores hereditarios frente a ningún caso de tumor esporádico.

Tabla 74. Resumen de frecuencias absolutas y relativas en los dos grupos de la variable duodenopancreatectomía en la recaída.

Duodenopancreatectomía						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	4	100.0%	3	60.0%	7	77.8%
Si	.	.	2	40.0%	2	22.2%

Respecto a la pancreatectomía corporocaudal destacar que estuvo presente en los tumores esporádicos en un 25% de los casos frente a ninguna intervención en el grupo de los tumores hereditarios.

Tabla 75. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable pancreatectomía corporocaudal en la recaída en ambas cohortes de pacientes.

Pancreatectomía corporocaudal						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	3	75.0%	5	100.0%	8	88.9%
Si	1	25.0%	.	.	1	11.1%

En cambio, el papel de las metastasectomías en la recaída es especialmente relevante en el grupo de tumores esporádicos como era de esperar ya que este grupo de pacientes presentaba un mayor porcentaje de tumores en estadio metastático. En el análisis se objetiva que realizaron metastasectomías en un 75% de pacientes con tumores esporádicos frente a ningún paciente con tumor hereditario de forma estadísticamente significativa ($p=0,47$)

Tabla 76. Resumen de frecuencias absolutas y relativas en los dos grupos de la variable metastasectomía y resultados del test de contraste de hipótesis.

Metastasectomía						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	1	25.0%	5	100.0%	6	66.7%
Si	3	75.0%	.	.	3	33.3%

P-Valor	
Test exacto de Fisher	0.0476

5.2.5.2. Tratamiento farmacológico.

En el análisis se documentó que el uso de análogos de la somatostatina se distribuyó de forma homogénea en ambos grupos, el 32% de los pacientes con tumores esporádicos precisaron tratamiento con ASS frente al 29% de los hereditarios. Estas pequeñas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,7$).

Respecto al papel de la quimioterapia, precisaron tratamiento quimioterápico el 34% de los pacientes con tumores esporádicos frente a solamente el 3% de tumores hereditarios. Todo ello de forma estadísticamente significativa ($p<0,002$).

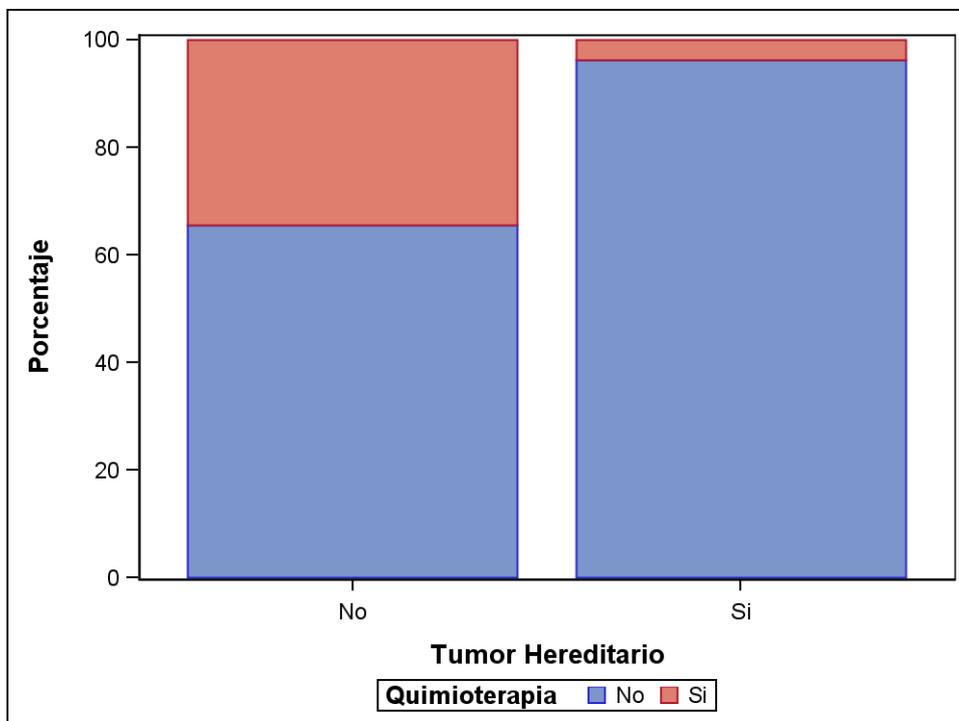
Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Tabla 77. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable quimioterapia en los dos grupos de pacientes y resultado del test de contraste de hipótesis.

Quimioterapia						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	38	65.5%	26	96.3%	64	75.3%
Si	20	34.5%	1	3.7%	21	24.7%

P-Valor	
Test Chi-cuadrado	0.0022

Gráfico 18. Diagrama de barras de datos agrupados de la variable quimioterapia.



Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

En relación con uso de nuevos fármacos diana, se registró que recibieron tratamiento con nuevos fármacos diana el 13% de los tumores esporádicos frente al 3% de tumores hereditarios. Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,15$).

5.2.5.3. Terapias locorregionales.

Las terapias locorregionales (radiofrecuencia y embolización hepática) están representadas en el análisis en un 12% de los tumores esporádicos frente a un 3% de los tumores hereditarios y el trasplante hepático estuvo representado solamente en el grupo de los esporádicos en un 12% de los pacientes.

Tabla 78. Datos resumen de frecuencias absolutas y relativas de la variable trasplante hepático.

Trasplante hepático						
	Tumor Hereditario				Total	
	No		Si			
	N	%	N	%	N	%
No	51	87.9%	27	100.0%	78	91.8%
Si	7	12.1%	.	.	7	8.2%

5.2.5.4. Resumen de los resultados del análisis bivariado y contraste de hipótesis en la categoría tratamiento.

Podemos resumir en esta categoría que el tipo de cirugía realizada al diagnóstico fue la duodenopancreatectomía cefálica en los tumores esporádicos frente a la pancreatectomía corporocaudal en los hereditarios. La metastasectomía estuvo representada en el grupo de los esporádicos en un 75% de los pacientes.

En la recaída, la cirugía estuvo representada principalmente en el grupo de tumores hereditarios.

En cuanto al tratamiento farmacológico descrito en los dos grupos de tumores, señalar que los ASS fueron utilizados de forma similar en ambos grupos de pacientes y la quimioterapia se utilizó principalmente en el grupo de los esporádicos en un 34%

de pacientes. Las terapias dirigidas estuvieron solamente representadas en el grupo de esporádicos en un 12%.

6. DISCUSIÓN.

6.1. Discusión del análisis univariado.

Los TNEP constituyen una variedad de neoplasias cuyo denominador común es la heterogeneidad, tanto en su forma de presentación, curso evolutivo, variantes histológicas y pronóstico.

Una de las limitaciones al inicio del trabajo fue la importante variabilidad en los registros publicados sin disponer de criterios comunes que permitieran dar una visión global de datos epidemiológicos referentes a TNEP. El RGETNE representa el más exhaustivo hasta la fecha, aportando valiosa información epidemiológica sobre TNEGEP a nivel nacional. Este registro sitúa a los TNEP en segundo lugar en frecuencia dentro de los TNEGEP (15). Por otro lado, las publicaciones concernientes a aspectos epidemiológicos de TNEP se limitan a series retrospectivas de diferentes grupos.

Tras una revisión de todas las biopsias pancreáticas realizadas en el HCUVA entre los años 1978 y 2015, se documentaron un total de 85 pacientes con TNEP, de los cuales, 58 pacientes presentaron tumores esporádicos (68%) y 27 pacientes, tumores hereditarios en el contexto de MEN1 (31%). Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes con TNEP hereditarios asociados a MEN1 en un solo centro hospitalario, ya que los datos publicados derivados de análisis multicéntricos de TNEP, los pacientes con MEN1 y TNEP suelen estar representados entre el 4-7% (193,195,198). Si revisamos los datos publicados en el RGETNE referentes a pacientes con MEN1, observamos que solamente están registrados en el momento de su publicación, 41 pacientes, de los cuales ninguno presentaba TNEP (15). Este elevado porcentaje de casos de tumores hereditarios evidenciados en nuestra serie podría venir justificado, en parte, por la mayor implicación en el diagnóstico de este síndrome que se lleva a cabo en el HCUVA con una unidad específica de experiencia consolidada a nivel nacional. Las causas reales de este elevado porcentaje no están aclaradas y sería necesario un trabajo específico orientado a dar respuesta a este planteamiento.

En la recogida de datos referentes a TNEP diagnosticados y tratados en el HCUVA se contemplaron cinco categorías a analizar: características demográficas, curso evolutivo, histología, diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, en el grupo de pacientes

con MEN1, se amplió el registro con otras variables complementarias que permitieron ofrecer una visión global de las peculiaridades clínicas de los pacientes con MEN1.

Los hallazgos más relevantes encontrados en el análisis univariante de todos los TNEP fueron:

a) En la categoría **características demográficas** se pudieron evaluar medidas de frecuencia como prevalencia e incidencia acumulada y se constató un incremento en ambas en los últimos 10 años en el área de influencia del HCUVA.

La incidencia acumulada por cada 100000 habitantes/ año se incrementó de un 1,2% en el año 1978 al 14% en el 2011 que representó el año con mayor número de casos diagnosticados en nuestra serie. De hecho, el año 2005 marca un cambio sustancial en el número de casos diagnosticados con una incidencia anual del 10,6% con un incremento constante en los años sucesivos. Por otro lado, la prevalencia reportada en nuestro trabajo en el año 2014 fue de 6 casos entre un millón de habitantes. Estos datos pueden estar justificados tanto por la mejora en las técnicas diagnósticas, la mayor implicación por parte de los profesionales y el mejor conocimiento de estas neoplasias. Recientemente, en Febrero de 2015, ha sido publicado en la revista "Cancer" un análisis retrospectivo en población canadiense que investigó las posibles causas del incremento en la incidencia observado en TNE en diferentes localizaciones. Este análisis concluyó que la mejora en los métodos de detección diagnóstica fue la principal causa de este incremento (191). Por otro lado, tanto el registro estadounidense (14), el registro inglés (13) y el RGETNE (15) también constatan este incremento.

Otros aspectos documentados en nuestro análisis como fue la forma de presentación clínica, se constató que el síntoma más frecuente reportado en nuestro análisis fue el dolor abdominal en casi la mitad de los pacientes (44%). Como se discutirá más adelante en la categoría histología, el grueso de pacientes representado en la serie fueron los TNEP-NF y datos derivados de series retrospectivas en este subgrupo de tumores sitúan el dolor abdominal como el síntoma más frecuente en forma de presentación, por lo que nuestros resultados son concordantes a lo publicado (75,192,194).

La mediana de edad al diagnóstico reportada en el análisis fue de 50 años. Aunque no puede establecerse una comparativa con los datos publicados del RGETNE, por incluir

éste no solo tumores pancreáticos sino en otras localizaciones del tracto digestivo, observamos que la mediana de edad de diagnóstico de TNEGEP también es similar, siendo en el RGETNE de 59 años (15). La media de edad documentada en otros trabajos y análisis retrospectivos de pacientes con TNEP también se sitúa entre los 50 y 60 años (75,193,196). En concreto, un estudio prospectivo multicéntrico de 297 pacientes, sitúa la media de edad en 58 años (195).

En los datos encontrados respecto a la variable sexo femenino/masculino no parece ser una variable que influya de forma significativa, ya que la distribución en nuestro trabajo fue equiparable a ambos sexos, donde un 44% fueron mujeres y un 55% fueron varones. Este dato ha sido motivo de controversia entre los distintos estudios poblacionales de TNE ya que según el RGETNE (15) esta variable no influyó de forma significativa, a diferencia de los datos publicados del registro americano (14) donde los hombres presentaron más probabilidad de desarrollar tumores de páncreas de forma estadísticamente significativa. Los resultados publicados por series retrospectivas tampoco revelan diferencias entre sexos (75,191,192,193,194,196).

Otros aspectos epidemiológicos documentados en nuestro análisis como es la extensión de la enfermedad al diagnóstico, revelaron un 25% de pacientes con enfermedad metastática, de los cuales, el 63% con localización hepática, siendo por tanto, la localización más frecuente. Estos resultados son similares a los reportados en la serie retrospectiva de Massachusset que documentó un 25% de pacientes con enfermedad metastática al diagnóstico (193). Sin embargo, este dato no es concordante a lo publicado en 2008 por Halfdanarson et al. en la revista *Annals of oncology*, donde en este estudio retrospectivo de TNEP la gran mayoría de pacientes representados, en concreto, en un 60% eran metastáticos al diagnóstico (196). En un estudio multicéntrico prospectivo de 297 pacientes en población italiana con TNEP documentó un 41% de pacientes con enfermedad metastática al diagnóstico siendo la localización hepática más frecuente. Por lo que en nuestra serie, el porcentaje de pacientes con enfermedad metastática al diagnóstico es inferior a lo reportado en la gran mayoría de trabajos. Una justificación que pueda explicar esta discrepancia es el hecho de incluir pacientes con MEN1 en un porcentaje nada despreciable (31%) a diferencia de la gran mayoría de series retrospectivas publicadas donde los pacientes MEN1 están escasamente representados (3-7%) o excluidos de los análisis estadísticos. Por otro lado, otro aspecto que puede justificar esta diferencia es el

hecho de que en la recogida de datos de nuestro análisis los pacientes con enfermedad localmente avanzada con metástasis en ganglios locorreionales (estadios III) se incluyeron en la variable enfermedad localizada frente a la gran mayoría de trabajos publicados donde este subgrupo de pacientes se consideraron como metastáticos en sus respectivos análisis.

Recordar que la comparación de resultados no es posible por cuestiones meramente metodológicas pero sí podemos afirmar que los resultados reportados en este trabajo son, en parte, concordantes con lo publicado. Destacar, que solamente una serie retrospectiva de las citadas, en concreto, la serie de Massachusetts (193) incluyó pacientes con MEN1 (7% del total) al igual que en este trabajo. De hecho, en el estudio prospectivo italiano, la población MEN1 con TNEP (4% del total), fueron excluidos por considerar que estos tumores tienen un comportamiento biológico diferente.

b) En la categoría **curso evolutivo**, en nuestro trabajo, se documentó una supervivencia global mediana de 28 meses. Este dato coincide con el publicado en un análisis retrospectivo de datos obtenidos del SEER entre los años 1973-2000 (196). Otro estudio retrospectivo en población americana extraída del registro SEER entre los años 1973-2000 documentó una supervivencia global media de 27 meses en pacientes con TNEP. Este estudio comparó la supervivencia de TNEP con otros tipos de tumores pancreáticos, en concreto, adenocarcinomas y tumores mucinosos (197). Así, según lo expuesto, los datos concernientes a supervivencia global de nuestra serie son equiparables a lo reportado hasta la fecha.

En nuestro trabajo se registró un 30% de recaídas durante el seguimiento con una mediana de meses a la recaída de 26. Por tanto, el 70% de pacientes no había experimentado recaída en los dos años y medio. La comparación con resultados publicados en otros estudios es compleja ya que en la gran mayoría de las series no se contempla este dato. En datos concernientes a supervivencia libre de recaída publicados, el estudio canadiense, documentó una supervivencia libre de recaída en el primer año del 71% y del 56% a los tres años en la población de pacientes con TNEP, por tanto, similares a lo reportado en nuestra serie (191).

Este porcentaje de recaídas observadas en nuestro análisis se desarrollan principalmente a los dos años del diagnóstico, de lo que se extrae la necesidad de

seguimiento estricto durante los dos primeros años del diagnóstico. Otro aspecto analizado en el trabajo fue la localización de la recaída, objetivando la localización más frecuente en un 50% de los casos fue páncreas remanente, por lo que las técnicas diagnósticas utilizadas en el seguimiento deben tener una elevada sensibilidad y especificidad en la identificación de lesiones pancreáticas como por ejemplo la TAC.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad metastática de nuestra serie, se documentó que el 29% de los pacientes progresaron durante el seguimiento (que finalizó en Mayo de 2015), siendo la media de meses a la progresión de 18 y la mediana de 9 meses. Los cuatro ensayos clínicos aleatorizados más relevantes en enfermedad metastática en TNEP publicados hasta la fecha (137,138,141,143) reportaron valores de supervivencia libre de progresión comprendidas entre los 11 y 27 meses en sus respectivos brazos experimentales para evaluar la eficacia de moléculas como octreótido, lanreótido, everolimus y sunitinib. La comparación de los resultados entre distintos ensayos clínicos o entre trabajos retrospectivos no es posible desde el punto de vista estadístico, principalmente por la distinta metodología utilizada, diseño, población incluida, tipo de intervención etc. Además, este parámetro (SLP) puede sufrir variaciones en su definición dependiendo del estudio. Partiendo de esta premisa, los resultados reportados por todos estos trabajos nos dan una idea indirecta del comportamiento de estos tumores en la enfermedad metastática y el efecto de los distintos tratamientos. Así podemos observar que el comportamiento de los pacientes con enfermedad metastática evaluados en este trabajo, con todas las limitaciones expresadas previamente, se encuentra entre lo reportado, sin olvidar la heterogeneidad de tratamientos recibidos y la distinta metodología utilizada en el análisis de resultados de los pacientes incluidos en nuestra serie retrospectiva.

Una de las limitaciones observadas durante el desarrollo del trabajo en esta categoría fue que en un 8% de los pacientes no se pudo realizar un seguimiento completo y documentar recaídas u otros eventos en relación al curso evolutivo de la enfermedad, ello es debido a que al tratarse el HCUVA centro de referencia tanto en el tratamiento de estos tumores y en pacientes con MEN1, hay casos donde el paciente pertenece a otra comunidad autónoma u otro hospital y tras recibir un tratamiento concreto no continuaron el seguimiento, por lo que este hecho puede sesgar parte de los resultados.

c) Respecto a los resultados del análisis univariado en la categoría **histología**, el subtipo histológico más frecuente representado en la serie fueron los TNEP-NF en un 63% de los pacientes y dentro de los TNEP-F el más frecuente fue el insulinoma en un 15% seguido por gastrinomas en un 7%, glucagonomas en un 0,7%, somatostatina en un 0,7% y los Vipomas no estuvieron representados. En la serie retrospectiva americana con datos extraídos del SEER publicada en 2008, los TNEP-NF representaron el 90% de los pacientes y el resto fueron TNEP-F donde el más frecuente fue el insulinoma en un 2,5% seguido por 4,2% de gastrinomas, 1,6% de glucagonomas, 0,9% Vipomas (196). En cambio, en el estudio prospectivo italiano, los TNEP-NF representaron el 75% (dato más concordante a lo reportado en nuestra serie) y de los TNEP-F el más frecuente fue el insulinoma seguido por gastrinomas, otros subtipos histológicos no fueron reportados (195). En la serie de Massachusetts los TNEP-NF fueron también los más frecuentes en un 58% de los casos y dentro de los TNEP-F los insulinomas representaron un 33% seguidos por los gastrinomas y glucagonomas (193). Datos extraídos de una serie japonesa de casos diagnosticados de TNEP entre los años 2002 y 2004 revelaron que los TNEP-NF representaron el 47% de los tumores seguidos por insulinoma en un 31% y gastrinomas en un 8,6%, el resto de subtipos histológicos representaron el 9% de los tumores donde estaban incluidos glucagonomas, vipomas y somatostatinas (198). Así, todos estos resultados publicados en las diferentes series retrospectivas de TNEP son similares a los obtenidos en nuestro análisis, concluyendo así que los TNEP-NF son el subtipo histológico más frecuente y dentro de los tumores funcionantes, el insulinoma es el más representativo (21).

Aspectos concernientes al tamaño tumoral, destacar que el 64% de los tumores descritos tenían un tamaño comprendido entre 1-2cm, por lo que se trata en la mayoría de los casos, de tumores de pequeño tamaño. Si revisamos los datos reportados por otros trabajos en relación al tamaño tumoral encontramos un trabajo italiano publicado en 2005 que explora factores pronósticos en TNEGEP donde los TNEP del análisis, que fueron el 42% de los pacientes incluidos, presentaron un tamaño tumoral <3 cm en el 26% de los casos frente al 71% de los casos donde los tumores eran >3cm (199). Algo similar ocurre en la serie de Massachusetts donde la mayoría de tumores tenían un tamaño de 3,6 cm (rango 0,5-17 cm). Por tanto, los pacientes de nuestra serie presentaron un tamaño tumoral inferior a lo reportado, probablemente influenciado por el porcentaje de pacientes con MEN1. Más adelante,

en la discusión del análisis bivariado se podrá comprobar todas las diferencias con los TNEP en MEN1 y explicar cómo influyen en los resultados del análisis univariado.

Otros aspectos patológicos documentados en este trabajo como fue el grado de diferenciación, se comprobó que el 77% de los tumores de nuestra serie eran bien diferenciados con un índice proliferativo Ki67 menor del 2% y un índice mitótico menor de 1 mit/10cga. Los tumores indiferenciados con Ki 67>10% e índice mitótico>10 mit/10cga estaban representados en un 10% de los casos. En este sentido, el estudio prospectivo italiano documentó que los tumores no funcionantes y funcionantes eran bien diferenciados en el 73 y el 80% respectivamente y en el 50 y 74% presentaron un Ki 67<2%. Además, los tumores pobremente diferenciados representaron un 11% de los tumores incluidos al igual que en nuestra serie (195). Sin embargo, los datos reportados en el estudio canadiense referentes a TNEP evidenciaron en cambio que solamente el 43% de los tumores eran bien diferenciados y sólo el 37% tenían un Ki 67<2% este dato hay que revisarlo con cautela ya que los tumores pancreáticos solo representaron el 9% de los representados en el análisis (191). En otras series como la americana 2008 el grado de diferenciación no estuvo documentado por el patólogo en el 79% de pacientes (196).

Así, observamos que en los datos reportados de nuestro trabajo existe una clara correlación entre el grado de diferenciación, índice proliferativo e índice mitótico como era de esperar.

Las limitaciones de este análisis en relación a la revisión de biopsias pancreáticas se asocian principalmente a parámetros no reportados por el patólogo en los informes clínicos. Por ejemplo, en 42 biopsias pancreáticas, el Ki 67 no fue documentado y es que la determinación inmunohistoquímica del Ki 67 en muestras histológicas se ha generalizado desde el año 2010 tras la publicación de la clasificación OMS que le da un valor pronóstico y terapéutico a los tumores evaluados. En nuestra serie hay pacientes diagnosticados entre los años 1978 al 2015 y hay un porcentaje elevado de muestras histológicas donde no se llevó a cabo esta determinación. Ocurre algo similar con lo reportado en relación al grado de diferenciación y es que en 50 muestras del análisis no fue documentado por el patólogo al igual que en la serie americana donde en el 79% este dato no estaba registrado (196). Otra limitación es la presencia, en algunos pacientes (principalmente en el subgrupo de pacientes con MEN1) de lesiones captantes en Octreoscan® sugestivas de neoplasias pancreáticas pero de

tamaño <1 cm sin confirmación histológica que representó el 11% de pacientes. Estas pérdidas en la información constituyen una de las principales deficiencias del trabajo.

d) En la categoría **diagnóstico**, los aspectos más relevantes encontrados fueron los siguientes:

La CgA tiene un importante papel en el diagnóstico inicial de un TNEP y es especialmente útil en TNEP-NF. En nuestro análisis la sensibilidad reportada fue del 70%. La sensibilidad de la CgA descrita en diferentes series se sitúa entre el 57%-100% (47,208,209). Estas diferencias reportadas entre las distintas series pueden venir justificadas por la falta de un estándar reconocido internacionalmente para su determinación, así como las marcadas diferencias en cuanto al reconocimiento de los tipos de fragmentos de la CgA por cada uno de los inmunoanálisis y los diferentes puntos de corte (210). Una cuestión que es objeto de debate, es su papel en el seguimiento de la enfermedad y esto se debe a las importantes variabilidades observadas en la práctica clínica habitual durante el curso evolutivo de la enfermedad. No obstante, las guías de práctica clínica la consideran como una herramienta útil durante el seguimiento (53,202,190).

Respecto al PP, en nuestra serie, resultó elevado en el 72% de los casos documentando así una correlación positiva con los niveles de CgA. Además, sabemos que la determinación combinada de PP y CgA mejora la sensibilidad diagnóstica de la CgA (117). Respecto al 5-HIAA es conocido que no es el marcador de referencia en el diagnóstico de un TNEP ya que su sensibilidad es superior en otros TNE como es el caso de carcinoides bronquiales o de intestino delgado (211). Aun conociendo este aspecto, se decidió analizar su sensibilidad y se pudo comprobar que su elevación sólo se documentó en el 31% de los casos, confirmando así esta peculiaridad.

Respecto a la sensibilidad de otras pruebas complementarias incluidas en nuestro trabajo, se observó que la ecografía, que es una técnica de uso generalizado por su bajo coste y facilidad en la realización, no es la técnica de elección que conduce al diagnóstico de TNEP pero permite diagnosticar lesiones de mayor tamaño en pacientes sintomáticos y esto se refleja en los resultados del registro donde se documentó solo una sensibilidad del 58%. En cambio, la ecoendoscopia se posicionó como la prueba con mayor sensibilidad, reportando una sensibilidad del 100% y todo ello a pesar de sólo realizarse en el 47% de los pacientes. Sabemos que la

ecoendoscopia tiene una elevada sensibilidad en la detección de TNE (101,102). En una revisión sistemática recientemente publicada, que incluyó un total de 17 estudios de cohortes con 612 pacientes, se analizó el papel que juega la ecoendoscopia en la detección preoperatoria de TNEP frente a otras pruebas complementarias como la TAC o la RMN poniendo de manifiesto que la ecoendoscopia identificó TNEP en el 97% de los casos siendo la sensibilidad diagnóstica en todos los estudios superior a la TAC o la RMN (200). En otros trabajos, la sensibilidad reportada de la ecoendoscopia fue del 100% (201). Este dato es concordante con los resultados de nuestro análisis y resalta la necesidad de implementar la prueba en nuestro medio (sólo se realizó en el 47% de pacientes) e incorporar en comités interdisciplinarios a médicos especialistas en aparato digestivo con pericia suficiente para la realización de la misma. Además, la ecoendoscopia aporta un valor añadido y es la obtención de muestras para estudio histológico.

Tanto la TAC como la RMN reportaron en el análisis una sensibilidad del 90% y el 91% respectivamente. Un trabajo que comparó el papel diagnóstico de la TAC frente a la ecoendoscopia en la detección de TNEP, documentó una sensibilidad diagnóstica de la TAC del 93% (201). Este dato es equiparable a lo reportado en nuestra serie. Por otro lado, no hay que olvidar que la sensibilidad diagnóstica de la TAC se ha incrementado con los años tras las mejoras técnicas de la prueba pero en la actualidad, a pesar de estas mejoras, no ha alcanzado la sensibilidad del 100% (102).

Respecto a la RMN, la sensibilidad reportada por las diferentes series en la detección de TNE ha sido variable situándose en torno al 85% (103,106,107) dato inferior a lo reportado en nuestro trabajo (sensibilidad del 91%), aunque en nuestra serie, sólo se realizó en el 27% de los pacientes. Quizá podamos optar por la RMN en el escenario de la enfermedad metastásica hepática de cara a un planteamiento quirúrgico ya que aporta una valiosa información de la anatomía hepática como se ha comprobado en diferentes publicaciones (107).

El OctreoScan® es una prueba recomendada por las diferentes guías de práctica clínica como ENETS (53), ESMO (202) y SEOM (190). Sin embargo, a pesar de las mejoras en la técnica desarrolladas en los últimos años, algunos autores cuestionan su papel frente a otras pruebas complementarias como la TAC o la RMN, esto se deriva de los datos de una serie retrospectiva desarrollada por el hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center donde tanto la TAC como la RMN detectaron una

mayor proporción de lesiones patológicas y el OctreoScan® tampoco aportó ventajas en el diagnóstico de lesiones óseas o de partes blandas (203). La sensibilidad reportada en nuestro trabajo fue del 88%, muy similar a la documentada para la TAC y la RMN. El OctreoScan® también tiene un valor añadido en el diagnóstico de TNEP ya que aporta información adicional del comportamiento de estos tumores en términos funcionales evaluando la expresión de receptores de somatostatina y esta información puede ser útil de cara a la planificación de estrategias terapéuticas posteriores como el tratamiento con radionúclidos.

Respecto a la PET-TAC, es destacable su papel en el subgrupo de pacientes con TNEP indiferenciados (83). En nuestro análisis, los tumores indiferenciados están representados en un 11%. Además, se pudo comprobar, en la recogida de datos, que esta prueba se realizó en el 100% de los pacientes con tumores indiferenciados, resultando diagnóstica en el 92% de los casos, por lo que es una prueba a considerar en esta variante histológica. Podría ser motivo de estudio comparar su valor en términos de sensibilidad, especificidad y coste en tumores indiferenciados frente a otras pruebas como la TAC y la RMN. La PET y su combinación con diferentes trazadores como el 18F-DOPA, 11-C-5-HTP y 68-Ga-DOTATOC constituye una interesante estrategia de futuro pendiente de confirmar su utilidad en ensayos prospectivos.

La principal limitación del estudio en esta categoría fue la imposibilidad de calcular la especificidad de las pruebas complementarias incluidas (TAC, RMN, OctreoScan® y PET-TAC) ya que no se dispuso de los resultados de todos los pacientes a los que se realizó la prueba y no se les diagnosticó la enfermedad.

e) En la última categoría analizada en nuestro estudio, que fue **tratamiento**, se documentó que la cirugía representó la opción de tratamiento inicial en el 90% de los pacientes sin grandes diferencias respecto al tipo de cirugía realizada. Las cirugías paliativas (metastasectomía) estuvieron representadas en el 16% de pacientes al diagnóstico y en el 33% de pacientes durante la recaída. De aquí se extrae la idea de que la gran mayoría de pacientes representados en esta serie eran candidatos a tratamiento con intención curativa por lo que se trata de una población con buen pronóstico al diagnóstico de la enfermedad y por otro lado que el papel de las cirugías paliativas cobra especial relevancia en el tratamiento quirúrgico paliativo de los TNEP. Si evaluamos estos datos con lo reportado en otros trabajos se puede comprobar que,

por ejemplo, en el estudio italiano, el 84% de pacientes fueron sometidos a cirugía en el momento de reclutamiento del estudio y las cirugías paliativas estuvieron representadas en el 10% de los casos. Tampoco hubo grandes diferencias en el tipo de cirugía (195). En cambio, en otras series, el porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico inicial fue inferior, es el caso de un trabajo publicado en 2002 donde el porcentaje de pacientes sometidos a cirugía inicial fue del 64%, en este trabajo tampoco se encontraron diferencias entre el tipo de cirugía realizada (204). Estas diferencias entre trabajos pueden venir justificadas por el momento en el que se llevan a cabo, en el estudio italiano los pacientes fueron intervenidos entre los años 2004 y 2007 a diferencia de la serie americana del hospital Memorial Sloan Kettering Cancer Center donde las cirugías se desarrollan entre los años 1979 y 1998. En los últimos años estamos asistiendo a la creación de comités interdisciplinarios y desarrollo de equipos quirúrgicos especializados en el tratamiento de estos tumores, lo que podría justificar estas diferencias en cuanto a abordaje quirúrgico de estas neoplasias. Por otro lado no hay que olvidar que los datos obtenidos de nuestro trabajo y de series retrospectivas no cuentan con el rigor estadístico suficiente.

Otro aspecto reseñable encontrado en nuestro trabajo, fue el papel de la cirugía en la recaída de la enfermedad, ya que pudo llevarse a cabo en el 37% de los pacientes y el tipo de cirugía más frecuente fue la enucleación en el 33%. Este último podría correlacionarse con el alto porcentaje de recaídas locales en páncreas (50%) descritas en apartados anteriores. Estos hallazgos confirman la importancia de la cirugía en la recaída y quedaría por definir su implicación en términos de supervivencia, de hecho, podría ser motivo de un trabajo posterior. Las limitaciones para comparar estos resultados con otros trabajos se derivan de que en nuestro análisis no se documentó si el tipo de cirugía en la recaída fue completa o se trató de cirugía citorreductora incompleta paliativa, por otro lado, no hay que olvidar el elevado porcentaje de pacientes con MEN1 de la serie con todas sus peculiaridades clínicas asociadas ni tampoco se evaluó la mortalidad quirúrgica asociada.

Otros aspectos del tratamiento médico, como es el uso de ASS, quimioterapia o terapias dirigidas, se pudo observar en nuestro trabajo que sólo un tercio de los pacientes precisaron tratamiento médico. Esto viene justificado porque la gran mayoría de los tumores fueron diagnosticados en estadios precoces donde la cirugía fue la piedra angular del tratamiento. Por otro lado, el hecho de que sólo el 10% de los

pacientes recibieran terapias dirigidas se justifica porque su uso se ha generalizado desde el 2012 tras la publicación de los dos ensayos fase III que dieron la aprobación al uso de everolimus y sunitinib (141,143). Además, sólo el 25% de los pacientes de nuestro análisis eran metastáticos.

Una cuestión a debate es si el trasplante hepático debe considerarse una técnica a considerar en el espectro de opciones de tratamiento paliativo durante el curso evolutivo de la enfermedad frente a otras técnicas menos invasivas como la radiofrecuencia o la quimioembolización. En nuestro análisis se reportó un 8% de pacientes sometidos a trasplante hepático de los cuales experimentaron una recaída el 75% de ellos. El trasplante hepático constituye una técnica que se considera como opción en los TNE a diferencia de otras entidades neoplásicas (205). Las series publicadas son limitadas con escaso número de pacientes y tumores en distintas localizaciones donde los TNEP no siempre están bien representados y con un corto seguimiento. En una serie francesa de 31 pacientes con TNE donde la mitad eran TNEP se documentó que las tasas de supervivencia tras trasplante fueron del 59% al año, del 47% a los tres años y del 36% a los 5 años (206). El análisis retrospectivo más reciente publicado en relación a trasplante hepático en TNE donde el 54% de los pacientes incluidos el tumor primario era TNEP documentó unas tasas de supervivencia al año, a los tres y a los 5 años del 81%, 65% y 49% respectivamente (207). La serie más optimista es un análisis retrospectivo de 103 pacientes con TNE en distintas localizaciones sometidos a trasplante hepático, este trabajo reportó una supervivencia a los 5 años del 47% con una tasa de recaída del 76% a los 5 años, este estudio concluye que la edad menor de 50 años, la localización del tumor primario en intestino delgado o pulmón y la terapia previa con ASS constituían factores de buen pronóstico, por lo que en pacientes seleccionados podría constituir una opción (172). Las tasas de recaída en esta serie son similares a lo reportado en nuestro trabajo, pero la comparación de resultados es muy limitada debido a la heterogeneidad de pacientes con tumores en diferentes localizaciones. Es llamativo en nuestra serie el alto porcentaje de pacientes sometidos a trasplante hepático, en concreto 7 pacientes y ello viene justificado por las indicaciones establecidas en la Unidad de Trasplantes del HCUVA y la experiencia del Servicio de Cirugía General de nuestro hospital.

El análisis univariado permitió dibujar otros aspectos específicos de los pacientes con MEN1 y entre los hallazgos más relevantes encontrados destaca que la mutación

c.1546delC del gen de la menina estuvo presente en el 77% de los pacientes con MEN1 y TNEP. En la actualidad se conocen más de 10000 mutaciones germinales de MEN1 y por el momento no ha sido posible demostrar una correlación genotipo-fenotipo (173,212). Este hallazgo podría ser motivo de un trabajo posterior para confirmar si realmente esta mutación tiene una clara implicación en la tumorigénesis de TNEP. Una limitación de nuestro análisis, es la ausencia del informe original del laboratorio que realizó el estudio mutacional en las historias clínicas de 5 pacientes, a pesar de tener la mutación informada en otros documentos clínicos posteriores. Por ello, se consideró a los 5 pacientes como pérdidas, lo que constituye un sesgo.

El HPT está presente en el 100% de los casos incluidos en nuestro trabajo con una media de edad al diagnóstico de 36 años. Estos resultados tienen una clara correlación con lo publicado en relación a la patología de paratiroides en el MEN1 donde se describe tiene una penetrancia cercana al 100% y la edad de presentación clínica se sitúa en torno a los 30 años, dos décadas antes de los tumores esporádicos (178,183,213). La recurrencia tras paratiroidectomía descrita en la series y las guías de práctica clínica se sitúa en más del 50% (178,183). En nuestro análisis se documentó un 44% de recaídas, dato concordante con lo publicado en un porcentaje discretamente inferior.

Es reseñable el papel que juega la timentomía profiláctica en el acto quirúrgico de la patología de paratiroides en la prevención del desarrollo de carcinoides tímicos. Por desgracia, no suele realizarse de forma protocolaria en todos los centros. Destacar que en HCUVA forma parte del protocolo quirúrgico, lo que se ha traducido en la escasa frecuencia objetivada de tumores tímicos en la serie evaluada. Solamente se diagnosticó un caso de carcinoides tímico en un paciente intervenido en otro centro donde no se llevó a cabo la timentomía profiláctica.

Respecto a la patología hipofisiaria, la frecuencia de adenomas hipofisarios en el análisis se sitúa en el 44%, la mediana de edad de diagnóstico se situó en los 36 años siendo la forma de presentación clínica más frecuente el microadenoma hipofisario en el 66% de los pacientes. Estos resultados son similares a los datos publicados donde la frecuencia reportada de adenomas se sitúa en entre el 20%-60% (178,179).

En nuestra serie retrospectiva de pacientes con MEN 1 también se registraron tumores de otra estirpe asociados al síndrome como carcinoides intestinales (3%), carcinoides

bronquiales (7%) y un caso de timoma maligno. Los datos son cercanos a lo publicado, en nuestra serie hay un mayor porcentaje de carcinoides bronquiales respecto a lo reportado que suele situarse en el 3% (173).

Para concluir, podemos afirmar que el análisis univariado permitió realizar una descripción completa y uniforme de todos los TNEP diagnosticados y tratados en HCVUA, permitió analizar múltiples variables en relación a su historia natural, características histológicas, diagnóstico y tratamiento. Además, en población MEN1 con TNEP describió todas sus peculiaridades clínicas asociadas al síndrome.

Destacar que los resultados extraídos del análisis son concordantes con muchos de los datos publicados en relación a las características de los TNEP y a las peculiaridades clínicas de los pacientes con MEN1.

6.2. Discusión del análisis bivariado.

El análisis bivariado permitió una comparativa directa entre los dos grupos de tumores, dando respuesta a la hipótesis de trabajo planteada en el estudio. Así, se evidenció que existen marcadas diferencias entre ambos grupos confirmando que se trata de tumores diferentes tanto en su forma de presentación, peculiaridades histológicas y pronóstico.

Entre los hallazgos más importantes que nos permitieron dar tal afirmación destacan:

a) En la categoría **características demográficas** se pudo comprobar de forma estadísticamente significativa diferencias entre ambos grupos de tumores en las variables motivo de consulta y forma de presentación de la enfermedad en estadio localizado o metastático. El diagnóstico de la gran mayoría de tumores hereditarios incluidos en nuestra serie se produjo tras la confirmación genética de MEN1 e inicio de seguimiento clínico de portadores. Este hecho, a su vez condujo a que el diagnóstico se realizara en etapas tempranas de la enfermedad. Este hallazgo reportado subraya la necesidad de un diagnóstico precoz asociado a un seguimiento reglado de la patología MEN1 (173,183,214). De hecho, la edad media de diagnóstico genético reportada en nuestro trabajo fue de 39 años lo que resalta la implicación en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MEN1 de la unidad de patología MEN del HCUVA.

En los tumores esporádicos, en cambio, el motivo de consulta en el 63% de los casos fue el dolor abdominal consecuencia de que el diagnóstico es más tardío, por la ausencia de síntomas en etapas precoces de la enfermedad (192,194). Además, se constató un mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en estadio metastático, probablemente justificado por el mismo motivo.

Otro hallazgo reportado en nuestra serie fue que los pacientes con tumores hereditarios se diagnosticaron a una edad más joven que los pacientes con tumores esporádicos, en concreto, la media de edad al diagnóstico en nuestro trabajo fue de 46 años en tumores hereditarios frente a los 52 años en tumores esporádicos. La edad media documentada en un análisis retrospectivo de pacientes con MEN1 y TNEP extraídos del registro francés de tumores neuroendocrinos fue de 36,2 años, dato inferior con lo evidenciado en nuestra serie, si bien es cierto que este último trabajo incluyó 108 pacientes comparado con los 27 de nuestra serie (215). En el análisis estadístico de nuestra serie retrospectiva no fue posible demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aun a pesar de recodificar la variable edad al diagnóstico en grupos de edad y evidenciar que casi el 40% de los tumores hereditarios se diagnosticaron antes de los 40 años y casi el doble de los esporádicos se diagnosticaron más tarde (el 33% a partir de los 60 años). Este dato puede justificarse probablemente por el pequeño tamaño muestral.

Una limitación en esta categoría fue no poder calcular la penetrancia de TNEP en pacientes con MEN1 diagnosticados y tratados en nuestro hospital ya que nuestro trabajo quedó limitado a seleccionar pacientes con MEN1 y TNEP. La penetrancia de TNEP descrita en diferentes trabajos se sitúa en el 75%, incluso muchos autores consideran que este dato está infraestimado ya que en los últimos años estamos asistiendo a una mejora en las técnicas diagnósticas con mayor capacidad discriminatoria en el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño (173,183).

b) En la categoría **curso evolutivo**, que analizó aspectos relacionados con la historia natural de la enfermedad, se pudo registrar que los tumores hereditarios presentaron una alta tasa de recaída (42%) frente a los esporádicos (25%). Aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p=0,1185$), sí se pudo demostrar de forma significativa que la localización de la recaída en el 100% de casos de tumores hereditarios fue en páncreas remanente frente al grupo de tumores esporádicos donde la localización más frecuente de la recaída fue hígado ($p=0,0001$).

Este hallazgo marca la necesidad de un seguimiento estricto de recaídas locales en páncreas en el grupo de tumores hereditarios sobre todo en los dos primeros años del diagnóstico. Contrastar este dato es complejo por la escasez de publicaciones al respecto. Un pequeño análisis retrospectivo de pacientes con MEN1 y TNEP sometidos a tratamiento quirúrgico reportó una tasa de recaída sobre páncreas remanente del 20% (221).

En esta categoría, el análisis bivariado permitió además, con la utilización de diferentes variables de tiempo, analizar conceptos incluidos en ensayos clínicos fase III como son la supervivencia libre de recaída, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (137,138,141,143). Es importante recordar que los pacientes con MEN1 y TNEP son excluidos de la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados y si están incluidos su representación es muy limitada, por lo que los datos extraídos de nuestro análisis no pueden ser extrapolables a ningún trabajo.

La SLR (tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor hasta recaída o éxitus) permitió demostrar que el 50% de los pacientes con tumores hereditarios experimentaron una recaída de la enfermedad en los 8 primeros años del seguimiento a diferencia de los tumores esporádicos donde el tiempo en el que recaen el 50% de los pacientes es muy superior (mayor de 500 meses, que es el tiempo máximo observado) de forma significativa. Este dato contrasta con lo expresado en párrafos anteriores y es que los tumores hereditarios recaen más y en menor periodo de tiempo que los esporádicos.

La SLP (tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor en estadio metastático hasta progresión o muerte) fue diferente entre ambos grupos. Así, el tiempo libre de progresión presentó diferencias significativas ($p=0,005$) ya que el 25% de los pacientes con tumores esporádicos progresaron antes de los 10 meses frente a los tumores hereditarios donde el tiempo libre de progresión fue superior a 377 meses (que fue el tiempo máximo observado en el seguimiento del estudio). Por tanto, se extrae la idea de que los tumores esporádicos tienen un comportamiento biológico más agresivo tanto porque el porcentaje de pacientes metastáticos representados en el análisis es muy superior y porque la SLP es más corta que en los hereditarios.

En los datos de supervivencia global (tiempo transcurrido desde el diagnóstico del tumor hasta fallecimiento) se pudo comprobar que todos los casos de fallecidos en el

análisis correspondieron a pacientes con tumores esporádicos (uno de cada cinco pacientes aproximadamente), en estos pacientes, el tiempo medio de supervivencia fue de 42 meses con una mediana de 24 meses. Así, el tiempo de supervivencia global presentó diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,024$) por lo que concluimos afirmando que la supervivencia es mayor en los pacientes con tumores hereditarios, aun a pesar de la alta tasa de recaídas evidenciadas en el análisis.

Todos estos resultados reportados nos permiten afirmar que los pacientes con tumores hereditarios tienen un curso evolutivo más indolente en términos de mortalidad y progresión. Estos datos confirman lo expresado en las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas que hipotetizan que el comportamiento biológico de los tumores hereditarios es diferente (173,183,216). Hasta el momento estos datos no habían sido analizados en ningún trabajo comparativo.

d) La categoría *histología* arrojó en el análisis bivariado grandes diferencias entre los dos tipos de tumores en cuanto a características histológicas observadas en las piezas quirúrgicas. Los datos más relevantes fueron:

Si hay una peculiaridad histológica que caracteriza a los tumores hereditarios pancreáticos en el contexto del MEN1 es su forma de presentación como lesiones múltiples en forma de microadenomatosis distribuidas por todo el páncreas (173). Este hecho queda reflejado en el análisis, donde en el 75% de los casos se presentaron como lesiones múltiples de pequeño tamaño distribuidas por todo el páncreas a diferencia de los tumores esporádicos donde en el 93% de los casos se presentaron como lesiones únicas. Estas diferencias alcanzaron la significación estadística ($p<0,0001$). Como era predecible, en el análisis del número de tumores por paciente también se encontraron diferencias significativas en ambos grupos ($p<0,0001$) es destacable el hecho de que hasta en un 18% de pacientes con tumores hereditarios se llegaron a documentar hasta 4 tumores sincrónicos. Este dato se contrasta con lo reportado en un trabajo publicado en 2006 que analizó esta peculiaridad histológica de los tumores pancreáticos MEN1 en 37 pacientes y pudo demostrar que en 35 de los 37 pacientes analizados la forma de presentación fue en forma de lesiones múltiples (microadenomatosis múltiple) en todo el páncreas (217). De aquí se deriva otra peculiaridad clínica y es que en los pacientes MEN1 con TNEP es habitual la presencia de lesiones captantes de menos de 1 cm en Octreoscan® altamente sugestivas de lesiones neoplásicas pero que por su tamaño no siempre es posible

confirmarlas histológicamente y donde las guías de práctica clínica recomiendan seguimiento (173,183). Así, en el análisis se pudo comprobar que hasta un 24% de los pacientes no se pudo confirmar histológicamente estas lesiones, lo que tiene implicaciones en la interpretación de los resultados y puede constituir una limitación desde el punto de vista metodológico.

El subtipo histológico más frecuente representado en tumores esporádicos y hereditarios fueron los TNEP-NF en un 68% y 58% respectivamente. Tradicionalmente, el gastrinoma ha sido considerado como el TNEP más frecuente asociado a MEN1 con una penetrancia mayor del 40%, pero estudios recientes sugieren que los TNEP-NF podrían ser más frecuentes con una penetrancia reportada entre el 20-55%(214,216,218). Este dato se confirma en nuestra serie. Los segundos tumores más frecuentes evidenciados en población MEN1 fueron los insulinomas en un 12% y curiosamente los gastrinomas solamente estuvieron representados en un 4%. Este último dato puede ser explicado por el hecho de que la localización más frecuente de los gastrinomas en el escenario MEN1 es duodeno (181).

Respecto al tamaño tumoral, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ($p=0,01$). Así, el 75% de los tumores hereditarios presentaron un tamaño inferior a 2 cm frente al 53% de los esporádicos. Pacientes con tumores mayores de 4 cm estuvieron principalmente representados en el grupo de tumores esporádicos en un nada despreciable 23% de los casos, hecho que se correlaciona con el retraso diagnóstico de estos tumores por su clínica indolente. Distintos trabajos diseñados en población MEN1 constatan una asociación entre el tamaño tumoral y un comportamiento biológico más agresivo (219,220,221). Este dato evidenciado en población MEN1 puede correlacionarse con el curso más benigno reportado en variables analizadas en nuestro trabajo como supervivencia global.

Otros aspectos histológicos como el grado de diferenciación, índice proliferativo e índice mitótico también alcanzaron la significación estadística para encontrar diferencias entre ambos grupos, lo que resalta las diferencias biológicas entre los dos tipos de tumores. Así, frente al 93% de casos con tumores hereditarios bien diferenciados, se encontró un 66% de tumores bien diferenciados en esporádicos ($p=0,002$); frente al 90% de pacientes con tumores hereditarios y Ki 67 menor del 2% encontramos sólo un 39% de casos en el grupo de los esporádicos ($p<0,0001$); frente a un 92% de pacientes con tumores hereditarios con índice mitótico <1 mit/10cga,

encontramos sólo un 26% de casos en los esporádicos ($p < 0,001$). Además, los tumores indiferenciados con $Ki67 > 20\%$ e índice mitótico $> 10 \text{mit/cga}$ sólo estuvieron representados en el grupo de tumores esporádicos de forma significativa con todas las implicaciones pronósticas que ello conlleva (80).

A todo ello, se suma que los tumores hereditarios en su gran mayoría se presentan como lesiones categorizadas en estadio I según la clasificación TNM en el 79% de los casos sin documentarse en el análisis ningún tumor en estadio metastático, si bien es cierto que este hecho puede explicarse en parte por el diagnóstico precoz en el contexto de seguimiento de portadores de los pacientes con MEN1.

Todas estas variables histológicas evaluadas confirman las diferencias histológicas entre ambos grupos y, por tanto, la hipótesis inicial planteada en este estudio. Esta categoría es básica para sustentar de forma consistente el resultado de este trabajo.

d) En la categoría **diagnóstico**, los aspectos diferenciales encontrados en ambas cohortes también fueron reseñables. En el grupo de tumores hereditarios, la CgA fue testada en el 100% de pacientes frente a sólo el 58% de los tumores esporádicos de forma significativa ($p < 0,0001$), igual ocurrió con la determinación del PP, ya que se determinó en el 100% de los tumores hereditarios frente a sólo el 53% de pacientes con tumores esporádicos ($p < 0,0001$). También se demostraron diferencias en la determinación del 5-HIAA, ya que fue testado en el 100% de los pacientes con S.MEN1 frente al 58% de los esporádicos ($p < 0,0004$).

Estos datos ponen de relieve la necesidad de comités interdisciplinares con criterios unificados que permitan una evaluación uniforme de todos los parámetros analíticos y pruebas complementarias a solicitar ante un diagnóstico de TNEP. De hecho, en el análisis se constata que al existir una unidad específica de MEN1, todos los pacientes son sometidos a las mismas pruebas diagnósticas a diferencia de los tumores esporádicos que a lo largo del tiempo han sido diagnosticados y tratados por diferentes profesionales (endocrinos, oncólogos, cirujanos) sin criterios consensuados entre sí.

Respecto a los niveles de CgA y PP, no se encontraron diferencias entre ambos grupos. Así, la CgA resultó elevada en el 70% de los casos en las dos cohortes evaluadas y el PP en aproximadamente el 70% de pacientes de ambos grupos. La evidencia científica disponible en relación al estudio de la CgA en pacientes con MEN1

es muy limitada. Además, en el MEN 1 la complejidad es doble ya que por un lado, sabemos que existe una correlación positiva entre volumen tumoral y CgA y como hemos observado durante el desarrollo de este trabajo, los tumores pancreáticos asociados a MEN1 son múltiples y de pequeño tamaño por lo que la detección precoz cobra especial importancia, a ello se suma que tanto el HPT como los adenomas hipofisarios pueden dar lugar a niveles elevados de CgA en ausencia de un tumor neuroendocrino (178,179). Un trabajo publicado en 2003 analizó el papel de la CgA durante el diagnóstico y seguimiento de TNEGEP incluyendo pacientes con MEN1. Este trabajo concluyó afirmando que la CgA se confirmó como un marcador fiable para el diagnóstico y seguimiento de TNEGEP y por otra parte, el hallazgo de niveles muy altos de CgA en pacientes con MEN1 sugieren fuertemente la presencia de una TNEGEP ya que tanto los adenomas hipofisarios o el HPT rara vez causan marcados aumentos CgA (222). Por ello, en el caso de tumores hereditarios, su posición está claramente consensuada y definida.

Un curioso hallazgo encontrado en nuestro análisis fue que el 5-HIA sólo se elevó en el 7% de tumores hereditarios frente al 50% de los esporádicos de forma significativa. La interpretación de este dato es confusa, ya que no disponemos de datos publicados al respecto por lo que podría ser objeto de un estudio posterior que confirme estas diferencias encontradas.

El papel de pruebas complementarias en el diagnóstico en ambas cohortes demostró que la sensibilidad de pruebas como la TAC, la Ecoendoscopia o la RMN fue elevada en ambos subgrupos de pacientes. La ecoendoscopia en población MEN1 tiene un papel relevante, ya que permite el diagnóstico de lesiones de pequeño tamaño no objetivadas en otras pruebas complementarias con el valor añadido de permitir la obtención de muestras histológicas. Distintos trabajos han demostrado que sólo el 5-10% de las lesiones pancreáticas de los MEN1 que se detectan por ecoendoscopia, se observan en otras técnicas de imagen (101,102). De hecho en nuestro trabajo, la sensibilidad reportada de la ecoendoscopia en población MEN1 es del 100%. Respecto a la sensibilidad reportada por el OctreoScan® en la detección de TNEGEP se sitúa entre el 75-100%, sobre todo en la detección de gastrinomas donde la sensibilidad es del 100% (109,111,112,114). Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo es importante destacar la importancia del OctreoScan® en los pacientes con tumores hereditarios y ello se debe a que, como se comentó en párrafos anteriores,

una peculiaridad de estos tumores es la presencia de lesiones captantes de pequeño tamaño que conducen al diagnóstico de estos tumores en ausencia de síntomas. De hecho, la sensibilidad del Octreoscan® reportada en el análisis en la población con tumores hereditarios fue del 100% frente al 78% de los esporádicos de forma significativa ($p=0,026$).

e) En la última categoría analizada en el análisis bivariado que fue *tratamiento* se revelaron las siguientes conclusiones:

El tratamiento quirúrgico inicial constituyó la piedra angular del tratamiento en ambas cohortes de pacientes en un 90% de los casos respectivamente. Un análisis retrospectivo en población MEN1 publicado en 2006 analizó el abordaje quirúrgico y su implicación en términos de supervivencia en pacientes con MEN1 y TNEP, este trabajo constató que la cirugía inicial se llevó a cabo en el 69% de los pacientes incluidos en el análisis y reportó una tasa de recaída del 20% (221). Este dato es discordante a lo reportado en nuestra serie en los pacientes con MEN1, ya que el 90% fueron sometidos a cirugía inicial y se realizó cirugía en la recaída en un 30% de pacientes con MEN1. En nuestro análisis se pudo comprobar que la cirugía en la recaída en el grupo de tumores esporádicos fue inferior, en concreto, en un 16% de los casos aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En cambio, sí hubo diferencias significativas en el tipo de cirugía realizada en la recaída entre ambos grupos. Así, la enucleación se llevó a cabo en el 60% de tumores hereditarios frente a ningún tumor esporádico y la duodenopancreatectomía cefálica en el 40% de hereditarios frente a ningún esporádico. Esto podría justificarse, en parte, por la mayor tasa de recaídas en el grupo de hereditarios observadas durante el desarrollo del trabajo; otra justificación podría ser que las recaídas en los tumores hereditarios son subsidiarias de cirugía de rescate por su tamaño o localización frente a las recaídas de los tumores esporádicos, lo que podría repercutir en términos de supervivencia. Este hecho tendría que analizarse de forma prospectiva en un trabajo posterior.

Dentro de esta categoría, en el análisis bivariado se pudo comprobar diferencias entre ambos grupos en las estrategias de tratamiento farmacológico.

Respecto a la quimioterapia, en el momento actual, sabemos que a diferencia de tumores de otra estirpe, no constituye el tratamiento de primera línea en TNEP bien y moderadamente diferenciados quedando relegada en la mayoría de los casos a un

tercer plano tras el desarrollo de nuevos fármacos diana y ASS con eficacia demostrada en ensayos clínicos fase III (141,143,137,138). Además, los tumores bien diferenciados constituyen el grueso de pacientes de la serie y se objetivó que precisaron tratamiento quimioterápico el 34% de los pacientes con tumores esporádicos frente a un solo 3% de tumores hereditarios de forma estadísticamente significativa ($p < 0,002$). Estas diferencias pueden ser explicadas porque precisamente en el grupo de tumores esporádicos se registró hasta un 17% de tumores indiferenciados frente a ningún paciente con tumores de estas características en el grupo de hereditarios. En este subtipo histológico la primera opción terapéutica es la quimioterapia (85,86,87). Este último dato pone de relieve las diferencias pronósticas y biológicas entre ambos grupos de tumores.

Los ASS se fueron utilizados de forma homogénea en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. Este dato puede explicarse por las distintas indicaciones clínicas de los ASS, cuyo uso es generalizado no solo en la enfermedad metastática sino también en tumores funcionantes en etapas precoces para el tratamiento del síndrome de secreción hormonal (135,136,137,138).

En relación con el uso de nuevos fármacos diana, por su corto desarrollo en el tiempo, están menos representados en el análisis, solamente en el 13% de tumores esporádicos frente a ningún paciente con tumor hereditario de forma estadísticamente significativa. Este hallazgo se justifica por la escasez de pacientes con tumores hereditarios con enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastática incluidos en nuestro análisis. Probablemente, si este análisis se llevara a cabo en los próximos 10 años, las terapias dirigidas ocuparían un lugar preeminente en el tratamiento de la enfermedad metastática.

Así, con todo lo expuesto y desarrollado previamente, podemos afirmar que el análisis bivariado confirmó que los TNEP esporádicos son diferentes a los hereditarios.

7. CONCLUSIONES.

1. Podemos concluir que los TNEP en el contexto de MEN1 son neoplasias con un comportamiento clínico y biológico diferente a tumores esporádicos no asociados a ningún síndrome hereditario. Lo afirmamos tras encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tanto en su forma de presentación, curso evolutivo, características histológicas y mortalidad.

2. El análisis descriptivo de todos los casos de TNEP diagnosticados en el HCUVA en los últimos 35 años revela que:

La edad media de presentación del TNEP es de 50 años, sin diferencias entre sexos.

La forma de presentación clínica más frecuente, analizada de forma global, es el dolor abdominal.

El subtipo histológico más frecuente son los tumores no funcionantes, bien diferenciados y con un Ki 67 menor del 2%.

La CgA y el PP se posicionan como los marcadores bioquímicos de elección en el diagnóstico inicial de los TNEP.

La Ecoendoscopia es la prueba más sensible en el diagnóstico seguida por la TAC y el OctreoScan®.

La cirugía ha demostrado ser el tratamiento de elección para estos pacientes tanto al diagnóstico como en la recaída.

3. En población con MEN1 y TNEP la mutación más frecuente encontrada en esta serie ha sido la c.1546delC en el gen de la menina en un 77% de pacientes. Este hecho obliga a posteriores estudios sobre su relevancia clínica y sobre su posible relación con la tumorigénesis pancreática.

4. Los TNEP hereditarios ligados a MEN1 tienen una tasa de recaídas más precoz, más frecuente y con una predilección sobre páncreas remante frente a tumores esporádicos donde la localización más frecuente reportada en este trabajo fue hígado.

Este hallazgo obliga a una vigilancia exhaustiva en los dos primeros años tras la cirugía, más dirigida a páncreas en los MEN1 y a hígado en los tumores esporádicos.

5. Es necesaria la creación de comités interdisciplinarios con protocolos de actuación en base a la evidencia científica que permitan unificar criterios entre los diferentes profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento de los TNEP.

8. ANEXO: Clasificación AJCC TNM (7th edición) y ENETS de TNEGEP

Anexo. Clasificación AJCC TNM (7th edición) y ENETS de TNEGEP (190).

AJCC TNM (7th edition)	TNM propuesta por ENETS
<p>Páncreas Tx: El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. Tis: Carcinoma in situ. T1: Tumor confinado a páncreas ≤2cm T2: Tumor confinado a páncreas ≥2cm.</p> <p>T3: Tumor no confinado a páncreas y que no invade tronco celiaco o arteria mesentérica superior.</p> <p>T4: Tumor que invade tronco celiaco o arteria mesentérica superior.</p> <p>Apéndice Tx: El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor ≤2cm.</p> <p>T2: Tumor >2-4cm; ciego.</p> <p>T3: Tumor >4cm; ileon T4: Tumor que perfora peritoneo u otras estructuras adyacentes.</p> <p>Estómago Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. Tis: <0.5 mm confinado a la mucosa T1: Tumor ≤1 cm que invade la lámina propia o la submucosa T2: Tumor >1 cm o que invade la muscularis propia</p> <p>T3: Tumor que invade la subserosa T4: Tumor que perfora serosa o invade estructuras adyacentes.</p> <p>Intestino delgado Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor ≤1 cm que invade la lamina propia o la submucosa T2: Tumor >1 cm o que invade la muscularis propia T3: (a) Ampolla, duodeno: pancreas o retroperitoneo; (b) yeyuno, ileon: tumor que invade la subserosa</p> <p>T4: Tumor que perfora serosa o invade estructuras adyacentes.</p> <p>Intestino grueso Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor ≤1 cm que invade la lamina propia o la submucosa T2: Tumor >1 cm o que invade la muscularis propia T3: Tumor que invade la subserosa</p> <p>T4: Tumor que perfora serosa o invade estructuras adyacentes.</p>	<p>Páncreas Tx: El tumor primario no puede ser evaluado. T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor confinado a páncreas <2cm. T2: Tumor confinado a páncreas 2-4cm. T3: Tumor confinado a páncreas >4cm o que invade duodeno o conducto biliar T4: Tumor que invade órganos adyacentes (estómago, bazo, glándula adrenal) o grandes vasos (tronco celiaco o arteria mesentérica superior).</p> <p>Apéndice Tx: El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor ≤1cm que invade la submucosa y la muscular propia T2: Tumor ≤2cm que invade la submucosa y la muscular propia y/o invasión mínima (≤3mm) de la subserosa. T3: Tumor >2cm y/o invade la subserosa >3mm T4: Tumor que invade peritoneo u otros órganos.</p> <p>Estómago Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. Tis: Tumor in situ/displasia (<0.5 mm) T1: Tumor ≤1 cm que invade la lámina propia o la submucosa T2: Tumor >1 cm o que invade la muscularis propia o subserosa. T3: Tumor que penetra subserosa. T4: Tumor que invade estructuras adyacentes.</p> <p>Intestino delgado Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor ≤1 cm que invade la lamina propia o la submucosa T2: Tumor >1 cm o que invade la muscularis propia T3: (a) Duodeno, ampolla, yeyuno proximal: invasión de pancreas o retroperitoneo. (b) yeyuno distal e ileon: tumor que invade la subserosa T4: Tumor que invade peritoneo u otros órganos.</p> <p>Intestino grueso Tx: : El tumor primario no puede ser evaluado T0: Sin evidencia del tumor primario. T1: Tumor que invade mucosa o submucosa: T1a: <1 cm; T1b: 1-2 cm T2: Tumor >2 cm or invading muscularispropria T3: Tumor que invade la subserosa o grasa pericólica o perirrectal. T4: Tumor que perfora peritoneo visceral o invade otras estructuras adyacentes</p>

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Comparación de tumores esporádicos y hereditarios en el contexto de Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

Anexo. Clasificación AJCC TNM (7th edición) y ENETS de TNEGEP (continuación).

AJCC TNM (7th edition)	TNM propuesta por ENETS
Apéndice	Intestino grueso
Estadio I T1N0M0	Estadio IA T1aN0M0
Estadio II T2,T3N0M0	Estadio IB T1bN0M0
Estadio III T4N0M0	Estadio IIA T2N0M0
Estadio III T1–4N1M0	Estadio IIB T3N0M0
Estadio IV cualquier TNM1	Estadio IIIA T4N0M0
Carcinoides de cualquier localización gastrointestinal	Estadio IIIB T1–4N1M0
Estadio I T1N0M0	Estadio IV cualquier TNM1
Estadio IIA T2N0M0	Otras localizaciones
Estadio IIB T3N0M0	Estadio I T1N0M0
Estadio IIIA T4N0M0	Estadio IIA T2N0M0
Estadio IIIB T1–4N1M0	Estadio IIB T3N0M0
Estadio IV cualquier TNM1	Estadio IIIA T4N0M0
	Estadio IIIB T1–4N1M0
	Estadio IV cualquier TNM1

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Modlin I, Zikusoka M, Kidd M, Latich I, Eick G, Romanyshyn J. The history and epidemiology of neuroendocrine tumours. In:Caplin M and Kvols L, editors. Handbook of Neuroendocrine.Their current and future management. BioScientica 2006 p.7-36.
2. Modlin I, Shapiro MD, Kidd M, Eick G. Siegfried Oberndorfer and the Evolution of Carcinoid Disease. Arch Surg 2007;142(2):187-97.
3. Janice L. Tumores Carcinoides. Surg Clinn N Am 2009. Vol 89;1123-1137.
4. Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. Curr Probl Surg 2006;43:391-450.
5. Lemheck L. 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumor. Nature 1953: 910-13.
6. Paage IH, Coreoran A, Udenfriend S: Simple test for the diagnosis of the metastatic carcinoid (argentafinoma) correspondence. J Am Mass 1955: 159: 397-9
7. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. Endocr Rev 2004;25(3):458-511.
8. Ronald A, DeLellis,MD. The Neuroendocrine System and Its Tumors. An Overview .Am J Clin Pathol 2001;115 (Suppl 1):S5-S16.
9. Klimstra D, Modlin I, Coppola D, Lloyd R, Suster S. The Patohologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. Pancreas 2010;39:707-12.
10. Strosberg J, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols L. Prognostic Validity of a Novel American Joint Comitte on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumores. J Clin Oncol 2011;29(22):3044-9.
11. Levi F, Te V-C, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-1997. BJC 2000;83(7):952-5.
- 12.Hemminli K, Li X. Incidence Trends and Risk Factors of Carcinoid Tumors: a Nationwide Epidemiologic Study from Sweden. Cancer 2001;92(8):2204-10.

13. 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.
14. Yao C, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares J, et al. Once Hundred Years After “ Carcinoid “: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
15. García-Carbonero R, Capdevilla 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.
16. Rindi G, Kloppel 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.
17. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-65.
18. Strosberg R, Cheema A, Weber J, et al. Prognostic Validity of a Novel American joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3044-9.
19. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localizations. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083-92.
20. Yao JC, Hassan M, Phan A, 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: 3063-72.
21. Mignon M. Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 51-8.
22. Cynthia Ro, Wanxing Chai, Victoria E, Yu and Run Yu. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis and treatment. *Chin J Cancer*;2013; Vol.32 Issue 6.

23. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1582-1589.
24. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 501-17.
25. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106: 307-10.
26. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-28.
27. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3973-4.
28. Marazuela M, Martín Pérez E, Larrañaga E, et al. Diagnóstico y tratamiento del insulinoma: nuestra experiencia en 10 casos. *Endocrinol Nutr* 2005; 52: 338-43.
29. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:3973-3974.
30. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31: 238-41.
31. Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:4398-4405.
32. Guettier JM, Kam A, Chang R, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1074-80.
33. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239.
34. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73:640.

35. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37:1014.
36. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* 2000; 79: 379-411.
37. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46:13.
38. Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma). Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 1987; 67:411.
39. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46:395.
40. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998; 16:1040.
41. Stabile BE, Marrow DJ, Passaro E Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg*.1984;147:25-31.
42. Rehfeld JF, Gingras MH, Bardram L, et al. The Zollinger-Ellison syndrome and mismeasurement of gastrin. *Gastroenterology* 2011; 140:1444.
43. Tartaglia, Bianchini S, Vezzadini P. Biochemical diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Minerva Med* 2003; 94: 1-7.
44. McGuigan JE, Wolfe MM. Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma. *Gastroenterology* 1980; 79:1324.
45. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 331-64.

46. Goldman JA, Blanton WP, Hay DW, et al. Case Report: False-Positive Secretin Stimulation Test for Gastrinoma Associated with the Use of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 600-2.
47. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:55.
48. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125:26.
49. Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, et al. Zollinger-Ellison syndrome: presentation, response to therapy and outcomes. *Dig Liv Dis* 2011; 43: 439-43.
50. Boden G. Glucagonomas and insulinomas. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:831.
51. Wermers RA, Fatourech V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53.
52. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol* 2007; 24:330.
53. Jensen, Cadiot G, Brandi ML, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.
54. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973; 59:244.
55. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2:347.
56. Wermers RA, Fatourech V, Kvols LK. Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1030.
57. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721.

58. Guía práctica de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de tumores neuroendocrinos. Versión 1. Abril 2010. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM), Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).
59. Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 1987; 67:379.
60. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:13.
61. Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:807.
62. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008; 113(7 Suppl): 1807-43.
63. Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 1995; 59:67.
64. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:229.
65. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124:1050.
66. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 382-93.
67. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 409-27.

68. Lévy-Bohbot, Merle, Goudet P, et al. Groupe des Tumeurs Endocrines. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1075-81.
69. Krejs GJ. VIPoma syndrome. *Am J Med* 1987; 82:37.
70. Grier JF. WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *South Med J* 1995; 88:22.
71. Bloom SR, Yiangou Y, Polak JM. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors. Pathophysiological and clinical correlations. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 527:518.
72. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332:725.
73. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691.
74. O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gaginella TS. Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:545.
75. Madura JA, Cummings OW, Wiebke EA, et al. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Am Surg* 1997; 63:573.
76. Strosberg J, Coppola D, Klimstra DS et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010; 39: 799–800.
77. Kloppel G, Heitz PU, Capella C et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132–141.
78. Brenner B, Tang LH, Klimstra DS et al. Small-cell carcinomas of the gastrointestinal tract: a review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2730–2739.
79. Shia J, Tang LH, Weiser MR et al. Is nonsmall cell type highgrade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719–731.

80. Smith J. The Management of Extrapulmonary Poorly Differentiated (High-Grade) Neuroendocrine Carcinomas. *Semin Oncol* 2013; 40:100-108.
81. Yao JC, Hassan M, Phan A, 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;26:3063–72.
82. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2009;40:1262–8.
83. Brenner B, Shah MA, Gonen M, Klimstra DS, Shia J, Kelsen DP. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer*. 2004;90:1720–6.
84. Brennan SM, Gregory DL, Stillie A et al. Should extrapulmonary small cell cancer be managed like small cell lung cancer? *Cancer* 2010; 116: 888–895.
85. Oze I, Hotta K, Kiura K, Ochi N, Takigawa N, Fujiwara Y, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PloS One*. 2009;4:7835.
86. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346: 85–91.
87. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*. 2009;27:2530–5.
88. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81:1351–5.
89. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:313–8.
90. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine

carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3548–54.

91. Sorbye H, Welin S, Langer SW 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 Jan; 24(1):152-60.

92. Solcia EKG, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO International histological classification of tumours 2000. 2nd Edition. Springer Verlag, Berlin.

93. Rodríguez MLJ. Utilidad de la cromogranina A en tumores de origen neuroendocrino. *Ed Cont Lab Clin* 2008; 12:16-27.

94. Portela-Gomes GM, Hacker GW, Weitgasser R. Neuroendocrine Cell Markers for. Pancreatic Islets and Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12:183–192

95. Boo YJ, et al. Gastric neuroendocrine carcinoma: clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. *J SurgOncol* 2007;95(2):110-7.

96. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40:2.

97. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996; 27:1124.

98. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13.

99. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:300.

100. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, et al. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a

comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:1761.

101. Wittmann J, et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006;17(1):27-33.

102. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691

103. Ichikawa T, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216(1)163-71.

104. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1315.

105. Balci NC, Semelka RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *Eur J Radiol* 2001;38(2)113-9.

106. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214:483.

107. Perman WH, Balci NC, Akduman I. Review of magnetic resonance spectroscopy in the liver and the pancreas. *Top Magn Reson Imaging* 2009;20(2):89-97.

108. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with ¹⁸F-dihydroxy-phenyl-alanine and ¹¹C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26:1489.

109. Sclafani F, et al. Detection of somatostatin receptor subtypes 2 and 5 by somatostatin receptor scintigraphy and immunohistochemistry: clinical implications in the diagnostic and therapeutic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Tumors* 2011;97(5):620-8.

110. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine

neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95:157.

111. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246.

112. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:895.

113. Fjällskog ML, Ludvigsen E, Stridsberg M, et al. Expression of somatostatin receptor subtypes 1 to 5 in tumor tissue and intratumoral vessels in malignant endocrine pancreatic tumors. *Med Oncol* 2003; 20:59.

114. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565.

115. Leone BE, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine histogenesis of tumours: an immunoelectron microscopic study with considerations about the influence of fixation and embedding media on immunolabelling. *Basic Appl Histochem* 1990;34(2):143-53.

116. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2:S69.

117. Oberg K. Management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2004; 15 Suppl 4:iv293

118. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25:1967.

119. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2011; 105:1173.

120. D'Alssandro M. La enolasa sérica específica de las neuronas en el diagnóstico y seguimiento de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales. *Tumor Biol* 1993;13:352-357.

121. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000; 232:549.
122. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch Surg* 2006; 141:765.
123. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39:735.
124. Mansour JC, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004; 120:139.
125. Di Norcia J, Ahmed L, Lee MK, et al. Better preservation of endocrine function after central versus distal pancreatectomy for mid-gland lesions. *Surgery* 2010; 148:1247.
126. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *J Chir* 2005; 142: 132-49.
127. Edil, BH, Ellison, T, Cameron, JL, et al. Even small pancreatic endocrine neoplasms have lymph node metastasis. Presented at The Pancreas Club meeting, May 2011, Chicago II
128. Norton JA, Harris EJ, Chen Y, et al. Pancreatic endocrine tumors with major vascular abutment, involvement, or encasement and indication for resection. *Arch Surg* 2011; 146:724.
129. Schonbrunn A. Selective agonism in somatostatin receptor signaling and regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286:35-9.
130. T. Alonso Gordo, J. Capdevila, E. Grande. Biotherapy for neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology* 2015. 172 R31-R46.
131. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *New Engl J Med* 1996; 334:246-54.
132. Oberg KE, Reubi JC. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742-753.

133. Shmid HA, Shoeffler P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80(Supl.1):47-50.
134. Kvols L, Wiedenmann B, Oberg K, et al. Safety and efficacy of pasireotide (SOM 230) in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR: Results of a phase II study (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:4082.
135. . Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986; 315:663.
136. Modlin M, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
137. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
138. Caplin M, Ruzsniwski P, Pavel M, Cwikla J, Phan A, Raderer M, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
139. Dumont, F.J. 2001. *Curr Opin Investig Drugs*. 2: 1220-1234.
140. O'Donnell A, Fairclough D, Burris HA III, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1588-95.
141. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas C, Wolin E, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
142. Atkins et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5:279-280.

143. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
144. Napoleone Ferrara, Kenneth J. Hillan, Hans Peter Gerber. Discovery and development of bevacizumab an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3:391-400.
145. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung SC, et al. Targeting vascular endothelial growthfactor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumaband pegylated interferon alpha-2b. *J ClinOncol* 2008;26(8):1316-23.
146. M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman and T.E. Klein. "Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2012) 92(4): 414-417.
147. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, Picus J, Donehower R, MarschkeR, et al. MC044h, a phase II trial of sorafenib inpatients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol*2007;25(suppl):Abstr 4504.
148. Ronald M. Bukowski, Uma Yasothan & Peter Kirkpatrick. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010;9:17-18.
149. Phan A, Yao J, Fogelman D, Hess KR, Ng CS, Bullock SA, et al. A prospective, multi-institutional phase II studyof GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J ClinOncol* 2010;28:15s (suppl; abstr 4001).
150. Grande E, Castellano D, García-Carbonero R, Teulé A, Duran I, Fuster J, et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). *Annals of Oncology* 26: 1987–1993, 2015.
151. Murray-Lyon IM, Eddleston AL, Williams R, Brown M, Hogbin BM, Bennett A, Edwards JC, Taylor KW. Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin. *Lancet*. 1968 Oct 26; 2(7574): 895-8.

152. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973 Jul; 79(1): 108-18.
153. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980 Nov 20; 303(21): 1189-94.
154. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlozozotozin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
155. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-904.
156. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First line chemotherapy with capecitabine and temozolamide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-75.
157. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, et al. O6-methylguanineDNA methyltransferase deficiency and response to temozolamide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(1):338-45.
158. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, Law C. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol* 2012;24:294-308.
159. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, et al. Peptidereceptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:78-88.
160. Nisa L, Savelli G, Giubbini R. Yttrium-90 DOTATOC therapy in GEP-NET and other SST2 expressing tumors: a selected review. *Ann Nucl Med* 2011;25:75-85.
161. Shah T, Caplin M. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Biotherapy for metastatic endocrine tumours.*

162. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors. *Biotherapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:145-62.
163. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:761-71.
164. Fazio N, de Braud F, DelleFave G, et al. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007;18:13-9.
165. Gurusamy DK, Pamecha V, Sharma D, et al. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Cochrane database of Systematic reviews* n°12009, article ID CD007118.
166. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10 year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007;142(1):10-9.
167. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastases: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3129-36.
168. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: The MD Anderson experience. *Cancer* 2003;9(4):261-7.
169. Mayo SC, de Yong MC, Blomston M, et al. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastases: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3657-65.
170. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J of Hepatology* 2007;47(4):460-6.
171. Pavel M, Baudin E, Coulard A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-76.

172. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66(10):1307-12.
173. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;86:5658-71.
174. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997;276:404.
175. Kim H, Lee JE, Cho EJ, et al. Menin a tumor suppressor represses Jun D-mediated transcriptional activity by association with a mSin3A-histone deacetylase complex. *Cancer Res* 2003;63:6135-9.
176. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ, et al. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1826-34.
177. Georgisti M, Raitila A, Karkhu A, et al. germline CDKN1B/p27kip1 mutation in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *ProccNatlAcadSci USA* 2006;103:1558
178. Rizzoli R, Green J 3rd, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am J Med* 1985; 78:467.
179. Vergès B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:457.
180. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015 Oct 20.
181. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322:723.
182. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, et al. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinic-

pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* 2006; 12(34): 5440-5446.

183. Rajesh V Thaker, Paul J Newey, Gerard W Walls, John Bilezikian, Hennin Dralle Peter R Ebeling, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Clin Endocrinol Metab* September 2012; 97 (9): 2990-3011.

184. Francesco Tonelli, Francesco Giudici, Geri Fratini, Maria Luisa Brandi. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: Review of literatura. *Endocr Pract.* 2011;17(Suppl 3).

185. Cadiot G, Murat A, Penfornis F, Delemer B, Waterlot C, Cardot Bauters C. Evaluation prospective de la prevalence des tumeurs endocrines duodeno-pancreatiques non fonctionnelles dans la neoplasie endocrine multiple de type 1 (abstract). *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:A187.

186. Gibril F, Venzon DJ, Ojeabru JV, Bashir S, Jensen RT. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:5282-5293.

187. Bartsch DK, Langer P, Wild A, et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance? *Surgery.*2000;128:958-966.

188. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934-59.

189. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005;257:27-37.

190. R. Garcia-Carbonero, P. Jimenez-Fonseca , A. Teule´,J. Barriuso, I. Sevilla. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clin Transl Oncol* (2014) 16:1025–1034.

191. Hallet J1, Law CH, 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 Feb 15;121(4):589-97.

192. Nomura N, Fujii T, Kanazumi N, Takeda S, Nomoto S, Kasuya H, Sugimoto H, Yamada S, Nakao A. Nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors: our experience and management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(5):639.

193 Parsia A. Vagefi, MD, Oswaldo Razo, MD, Vikram Deshpande, MD, Deborah J. McGrath, RN, Gregory Y. Lauwers, MD, Sarah P. Thayer, MD, PhD, Andrew L. Warshaw, MD, and Carlos Fernández-del Castillo, MD. Evolving Patterns in the Detection and Outcomes of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: The Massachusetts General Hospital Experience From 1977 to 2005. *Arch Surg.* 2007 April;142(4): 347–354.

194. Naohiro Nomura , Tsutomu Fujii, Naohito Kanazumi, Shuji Nomoto, Hideki Kasuya, Hiroyuki Sugimoto, Suguru Yamada, Akimasa Nakao. Nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors: our experience and management. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* September 2009, Volume 16, Issue 5, pp 639-647.

195. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, Capitanio V, Boninsegna L, Di Carlo V. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1421.

196. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1727.

197. Megan Dann Fesinmeyer, Melissa A. Austin, Christopher I. Li, Anneclaire J. De Roos and Deborah J. Bowen. Differences in Survival by Histologic Type of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(7).

198. Tetsuhide Ito, Masao Tanaka, Hironobu Sasano, Yoshiyuki R. Osamura, Iwao Sasaki, Wataru et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 2007; 42:497–500.

199. Francesco Panzuto, Silvia Nasoni, Massimo Falconi, Vito Domenico Corleto, Gabriele Capurso et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* (2005) 12 1083–1092.

200. James PD, Tsolakis AV, Zhang M, Belletrutti PJ, Mohamed R, Roberts DJ, Heitman SJ. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 Apr;81(4):848-856.
201. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Roseau G, Couturier D, Bonnin A. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol.* 1998;170(5):1315.
202. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-30.
203. Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol.* 2011;29(3):74.
204. Steven N. Hochwald, Sui Zee, Kevin C. Conlon, Roberto Colleoni, Otway Louie, Murray F. Brennan, and David S. Klimstra. Prognostic Factors in Pancreatic Endocrine Neoplasms: An Analysis of 136 Cases With a Proposal for Low-Grade and Intermediate-Grade Groups. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 11 (June 1), 2002: pp 2633-2642.
205. Pascher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:637–648.
206. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuth H. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg.* 1997;225(4):355.
207. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P, Hundley JC. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg.* 2011 Aug;146(8):953-8.

208. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle J-A, Penes M-C, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol.*2004;60:644-52.
209. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Laso R, Corinaldesi R, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2001;13:55-8.
210. Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003;177:337-41.
211. 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.*2008;87:8-19.
212. Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, et al. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet.* 2013 May 15;22(10):1940-8.
213. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, Peracchi M, D'Agruma L, Minisola S, Corbetta S, Cole DE, Spada A, Scillitani A. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res.* 2009;24(8):1404.
214. Hans F. A. Vasen, MD; Cornelis B. H. W. Lamers, MD; Cees J. M. Lips, MD. Screening for the Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome Type I A Study of 11 Kindreds in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 1989;149:2717-2722.
215. Frederic Triponez, David Dosseh, Pierre Goudet, Patrick Cougard, Catherine Bauters et al. Epidemiology Data on 108 MEN 1 Patients From the GTE With Isolated Nonfunctioning Tumors of the Pancreas. *Annals of Surgery.* Volume 243, Number 2, February 2006.
216. Richard W. Carroll. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2013; 9: 297–309.

217. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, Bauersfeld J, Koch CA et al. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 May;30(5):560-74.
218. Tonelli F, Giudici F, Giusti F, Brandi ML. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancers* 2012; 4: 504–22.
219. Bartsch DK1, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 [with discussion]. *Ann Surg.* 2005;242:757-766.
220. Cadiot G, Murat A, Penfornis F, Delemer B, Waterlot C, Cardot Bauters C (GRESZE, GENEM). Evaluation prospective de la prévalence des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques non fonctionnelles dans la néoplasie endocrine multiple de type 1 [abstract]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000;24:A187.
221. Maria A. Kouvaraki, Suzanne E. Shapiro, Gilbert J. Cote, Jeffrey E. Lee, James C. Yao, Steven G. Waguespack, Robert F. Gagel, Douglas B. Evans, Nancy D. Perrier. Management of Pancreatic Endocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World Journal of Surgery.* May 2006, Volume 30, Issue 5, pp 643-653.
222. M Peracchi, D Conte, C Gebbia, C Penati, S Pizzinelli, M Arosio, S Corbetta and A Spada. Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Endocrinology* (2003) 148 39–43.

