

# TUMORES NEUROENDOCRINOS

24



oncoactiv@



# oncoactiv@

Esta publicación es una herramienta de apoyo para las personas afectadas por cáncer.  
El contenido de la misma no sustituye al diagnóstico realizado por un profesional sanitario.  
Se trata de una publicación de carácter orientativo y divulgativo, por lo que usted no debe someterse a  
tratamientos, ni seguir consejos, sin dirigirse antes a un profesional sanitario.  
Así mismo, ante cualquier duda respecto al mismo, debe dirigirse a su profesional sanitario.

- 1 ¿Qué son los tumores neuroendocrinos?
- 2 ¿Qué tipos de tumores neuroendocrinos existen?
- 3 ¿Qué factores aumentan el riesgo de padecer un tumor neuroendocrino?
- 4 ¿Cuáles son los síntomas asociados con tumores neuroendocrinos?
- 5 ¿Cuál es el tratamiento de los tumores localizados?
- 6 ¿A qué pacientes se puede tratar con análogos de somatostatina?
- 7 ¿Qué fármacos frente a dianas moleculares se emplean en estos tumores?
- 8 Otros tratamientos
- 9 ¿Existe algún grupo de profesionales de referencia en España en este tumor?

# 1

## ¿Qué son los tumores neuroendocrinos?

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un **grupo heterogéneo** de tumores que se originan en células neuroendocrinas con una **amplia distribución**, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital). Además, y a diferencia de otros cánceres, pueden **producir una serie de hormonas** que causan síndromes clínicos específicos en un 20-30% de los casos.

Los tumores neuroendocrinos son **poco frecuentes**, se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido a varios motivos, principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia.

Estimándose en menos de 10 casos por 100.000 habitantes/año. Aproximadamente dos tercios son de **origen gastrointestinal o pancreático** y dentro de éstos la localización más frecuente es el intestino delgado. La edad media al diagnóstico está en la quinta-sexta década de vida y su pronóstico suele ser mejor que el de otros cánceres.

El diagnóstico suele confirmarse con la presencia en las células tumorales de los **marcadores inmunohistoquímicos sinaptofisina y/o cromogranina A**.

# 2

## ¿Qué tipos de tumores neuroendocrinos existen?

Los tipos de tumores neuroendocrinos se pueden agrupar según su **origen embrionario**, su **grado de diferenciación ( semejanza de las células del tumor con las células normales del mismo tejido)** o la **hormona que secretan**.

Por su **origen anatómico embrionario** se distribuyen en derivados y se conocen como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos:

- **Intestino anterior:** estómago, duodeno, páncreas, pulmón y timo
- Intestino **medio:** yeyuno, íleon, apéndice y colon ascendente
- Intestino **posterior:** colon transversal, descendente y recto

Por su grado, que se determina mediante el índice proliferativo Ki67, se clasifican en:

- **Tumor neuroendocrino grado 1** si el Ki67 es  $<3\%$
- **Tumor neuroendocrino grado 2** si el Ki67 está entre el 3 y 20%
- **Tumor neuroendocrino grado 3** si el Ki67 es  $>20\%$
- Los tumores neuroendocrinos grado 1, 2 y 3 son tumores bien diferenciados.
- **Carcinoma neuroendocrino** sería aquel grado 3 (Ki67 $>20\%$ ) y pobremente diferenciado.
- A diferencia de los tumores grado 1 y 2 los grado 3 son agresivos.

Los tumores que producen clínica asociada con la **secreción hormonal** se denominan funcionantes y según la hormona se clasifican en:

- **Insulinoma:** secretor de insulina y asociado con síntomas por hipoglucemia
- **Gastrinoma:** secretor de gastrina que produce úlceras de repetición, dolor abdominal y diarrea
- **Glucagonoma:** secretor de glucagón que se asocia con eritema, diabetes, diarrea, síntomas neuropsiquiátricos y trombosis
- **Somatostatina:** secretor de somatostatina que causa diabetes, presencia de grasa en las heces, pérdida de peso, colelitiasis y diarrea
- **Vipoma:** secretor de péptido intestinal vasoactivo (VIP) y asociado con diarrea con hipopotasemia, hipoclorhidria y deshidratación

La secreción de serotonina en estos tumores, especialmente en los de intestino delgado, puede producir el característico **síndrome carcinoide** (ver apartado 4).

Además de estos, otros tumores neuroendocrinos son el carcinoma medular de tiroides, que representa el 3-5% de los carcinomas de tiroides, el carcinoma de la glándula suprarrenal, que es un tumor muy infrecuente, y los feocromocitomas y paragangliomas, que pueden secretar unas hormonas llamadas catecolaminas.



### 3

## ¿Qué factores aumentan el riesgo de padecer un tumor neuroendocrino?

La mayoría de tumores neuroendocrinos son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias, dando lugar a síndromes hereditarios, cuando existen ciertas mutaciones germinales que pueden ser transmitidas en las sucesivas generaciones.

En el caso de los tumores neuroendocrinos, los factores de riesgo mejor conocidos son los **familiares o hereditarios**, siendo más frecuente su aparición en relación con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (**MEN1**), el síndrome de **Von Hippel Lindau**, la **Neurofibromatosis tipo 1** y la **Esclerosis tuberosa**. Se observan en aproximadamente un 5% de los tumores neuroendocrinos.

Los **esporádicos** o no heredados se dan con mayor frecuencia asociados con el **tabaquismo**, aunque no hay factores ambientales claros asociados con su desarrollo, y con otras **patologías** gástricas que afectan a la producción de ácido clorhídrico como la gastritis atrófica, la anemia perniciosa o el síndrome Zollinger-Ellison.

Por tanto, no existen formas de prevenir las neoplasias neuroendocrinas esporádicas, dado que no existen factores de riesgo concretos.

### 4

## ¿Cuáles son los síntomas asociados con tumores neuroendocrinos?

La presentación clínica de estos tumores va a depender del órgano sobre el que asienten, de si existe metástasis (proliferación del tumor en otras partes del cuerpo) y de la capacidad de producir hormonas.

Los tumores neuroendocrinos son, en general, costosos de diagnosticar debido en parte a la baja frecuencia, a que la sintomatología es bastante inespecífica y a que en ocasiones son indolentes o poco sintomáticos hasta la etapa avanzada, lo que hace que el diagnóstico se demore en algunos casos hasta varios años.

Se calcula que al ser tumores poco sintomáticos, indolentes, hasta en la mitad de los pacientes **se demora el diagnóstico** que se hace con la presencia de metástasis. Así, en muchos casos el diagnóstico es **casual** al realizar una endoscopia o cirugía del apéndice, ginecológica o por pancreatitis.

Los **síntomas y signos generales** que pueden causar son: dolor abdominal, pérdida de peso, alteración del hábito intestinal y sangrado digestivo si se localizan en el tracto gastrointestinal o tos, dolor torácico o sangre en el esputo si se localizan en la vía aérea. Los **síntomas específicos dependerán de la hormona secretada** (ver apartado 2).

El **síndrome carcinoide típico debido a la producción de serotonina** está presente en el 30% de los casos especialmente en tumores de intestino delgado y cursa con:

- **Rubefacción** (90%), enrojecimiento súbito de cara, cuello y tórax superior que puede desencadenarse con el alcohol, estrés, fármacos y alimentos ricos en tiramina como el queso curado, chocolate, café, plátanos y frutos secos
- **Diarrea** secretora (70%) que suele asociarse con dolor abdominal
- **Cardiopatía derecha** con insuficiencia tricuspídea o estenosis pulmonar (30%) que suele manifestarse con sensación de falta de aire y fatiga.

En los feocromocitomas y paragangliomas, las manifestaciones clínicas suelen ser debidas a la secreción de catecolaminas: hipertensión, taquicardia, palidez, cefalea, sudoración, sensación de angustia, pérdida de peso. Pueden aparecer problemas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares.

## 5

## ¿Cuál es el tratamiento de los tumores localizados?

Las decisiones terapéuticas de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas deben tomarse en el contexto de comités multidisciplinares que incluyan todas las especialidades involucradas en el manejo de esta enfermedad (cirugía, radiología, endocrinología, digestología, oncología, medicina nuclear, anatomía patológica).

El tratamiento de los tumores localizados consiste en la **extirpación** siendo de distinto tipo (endoscópica o quirúrgica) según dónde se localicen, su tamaño y el grado de diferenciación (ver apartado 2). En los tumores gástricos con hipergastrinemia, duodenales o rectales bien diferenciados, que no tienen afectación ganglionar y menores de 2 cm se aconseja extirpación endoscópica. Son las modalidades de tratamiento con mayor probabilidad de lograr la curación.

El tratamiento médico tras la extirpación completa del tumor (tratamiento adyuvante o complementario) no ha demostrado beneficios por lo que no está indicado en la actualidad fuera de ensayo clínico para evitar que el tumor vuelva.

## 6

### ¿A qué pacientes se puede tratar con análogos de somatostatina?

Los análogos de somatostatina son moléculas sintéticas que imitan a la somatostatina de nuestro cuerpo, se unen a receptores de la célula con un efecto más largo que la somatostatina natural y su función es disminuir la secreción de algunas sustancias y frenar el crecimiento del tumor.

Existen formulaciones con efecto de larga duración y otras de corta duración. Los análogos de somatostatina de corta duración se aconsejan en pacientes con síndrome carcinoide que se van a operar o en pacientes en los que no se controlan totalmente los síntomas con fármacos de larga duración añadiéndose a éstos.

Los análogos de somatostatina de larga duración están **indicados en tumores neuroendocrinos funcionantes** (ver apartado 2) en los que se controla la clínica inicialmente en un 70-90% de los casos en síndrome carcinoide, gastrinomas resistentes a :inhibidores de la bomba de protones a dosis altas, vipomas y glucagonomas y en un porcentaje menor, 50%, en insulinomas.

En pacientes con **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos**, aunque sean no funcionantes, se aconseja también su uso ya que aumenta el tiempo hasta la progresión de bajo grado, es decir, logran un freno del crecimiento tumoral.

## 7

### ¿Qué fármacos frente a dianas moleculares se emplean en estos tumores?

En el momento actual están aprobados dos fármacos de este tipo, ambos de administración oral, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos.

Uno de ellos actúa a nivel de la vía de la proteína mTOR y el otro es un agente antiangiogénico, es decir, bloquea la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de los que se podría diseminar y nutrir el tumor.

Ambos están aprobados para el tratamiento de ciertos tipos de tumores neuroendocrinos bien diferenciados en progresión, al haber demostrado beneficio logrando frenar el crecimiento y extensión tumoral con una toxicidad manejable.



## 8

### Otros tratamientos

En la enfermedad diseminada a múltiples órganos, tanto la cirugía como los tratamientos ablativos locales tienen un destacado papel en prevenir complicaciones, mejorar síntomas y aumentar la supervivencia.

En caso de lesiones hepáticas metastásicas en las que se puede realizar resección completa se aconseja tratamiento quirúrgico.

En casos en los que existen pocas lesiones hepáticas y pequeñas pero que no se pueden reseccionar se pueden valorar **tratamientos locales ablativos** con radiofrecuencia o microondas.

Cuando las lesiones hepáticas no son reseccionables y representan el mayor volumen de enfermedad se puede plantear **tratamiento locorregional** con embolización o quimioembolización hepática.

La quimioterapia está indicada en tumores grado 3 y en tumores pancreáticos y pulmonares especialmente de rápido crecimiento.

El radionúclido  $^{177}\text{Lu}$  está indicado en tumores bien diferenciados gastroenteropancreáticos con captación en una prueba de gammagrafía con receptores de somatostatina y en progresión a análogo de somatostatina.

## 9

### ¿Existe algún grupo de profesionales de referencia en España en este tumor?

En España existe el **Grupo Español de Tumores neuroendocrinos (GETNE)** al que pertenecen especialistas en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores y que cuenta con una página web tanto para pacientes como para profesionales: [www.getne.org](http://www.getne.org). Los objetivos de este grupo son la información, formación, la investigación básica y clínica, colaborando además en proyectos internacionales y guías de diagnóstico y tratamiento. Dicha web cuenta con un registro de este tipo de tumores donde los distintos profesionales del grupo incluyen de forma anónima los datos de sus pacientes con tumores neuroendocrinos.





# oncoactiv@

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) agrupa a los especialistas españoles en el tratamiento médico del cáncer y es el principal referente de la Oncología en España.

La SEOM vela para que desde los Servicios de Oncología Médica se ofrezca una calidad asistencial de excelencia, estimulando el estudio y la investigación sobre el cáncer y homologando criterios clínico-terapéuticos en su diagnóstico y tratamiento. Respecto a la educación sanitaria en lo que concierne al cáncer, la SEOM participa activamente mediante la promoción de iniciativas de divulgación sanitaria y proyectos en favor de los pacientes oncológicos y sus familiares.

La SEOM considera fundamental insistir en la importancia de la prevención primaria del cáncer, el diagnóstico precoz y el papel de los test genéticos en familias susceptibles de padecer cáncer y mantiene un compromiso con los enfermos de cáncer en todas las fases de su enfermedad, incluso después de la finalización de los tratamientos médicos.

Desde aquí solicitamos el apoyo de toda la sociedad para seguir contribuyendo a la formación e información de todos frente al cáncer.

Con la colaboración de:

