

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SUPERVIVENCIA Y RECURRENCIA EN
PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PÁNCREAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2004
A 2012.**

EDGAR ANDRÉS PULIDO GIL

Trabajo de grado presentado

Para obtener el título de Oncólogo Clínico

ASESOR TEMÁTICO:

Dr Jesús O. Sánchez Castillo

ASESOR METODOLÓGICO:

Dr. Alberto Lineros

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSTGRADOS

POSTGRADO EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

BOGOTÁ D.C

2015

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo se velará por el rigor científico, metodológico y ético en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, al Instituto Nacional de Cancerología, a los Doctores Oswaldo Sánchez Castillo, Felipe Fierro Maya, David López Daza, Alberto Lineros, Francisco Palencia, a la Licenciada Emilce Vargas y al Grupo de Tumores Neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología, cuya colaboración fue esencial en el desarrollo de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. JUSTIFICACION	5
2. OBJETIVOS	8
2.1. <i>Objetivo general.</i>	8
2.2. <i>Objetivos específicos</i>	8
3. MARCO TEÓRICO	9
3.1. <i>Introducción</i>	9
3.2. <i>Clasificación.</i>	10
3.3. <i>Presentación clínica.</i>	12
3.4. <i>Cromogranina como marcador bioquímico de los TNEs.</i>	13
3.5. <i>Imágenes.</i>	14
3.6. <i>Tratamiento.</i>	15
4. MATERIALES Y MÉTODOS	19
4.1. <i>Enfoque metodológico.</i>	19
4.2. <i>Criterios de selección.</i>	20
4.2.1 <i>Criterios de inclusión.</i>	20
4.2.2. <i>Criterios de exclusión.</i>	20
4.3. <i>Aspectos éticos.</i>	21
4.4. <i>Variables</i>	22
4.5. <i>Población y muestra.</i>	22
4.6. <i>Instrumento de recolección de datos.</i>	23
4.6.1. <i>Procedimiento.</i>	23

<i>4.6.2. Plan de análisis.</i>	23
<i>4.7. Control de sesgos y errores.</i>	24
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSIÓN	32
7. CONCLUSIONES	39
8. RECOMENDACIONES	40
9. BIBLIOGRAFÍA.	41
10. ANEXOS	51
<i>10.1. Tabla de variables.</i>	51
<i>10.2. Base de datos Excel.</i>	55
11. LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS	59

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SUPERVIVENCIA Y RECURRENCIA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PÁNCREAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DURANTE EL PERIODO 2004 A 2012.

Objetivo: Determinar la incidencia de recidivas (supervivencia libre de enfermedad) y mortalidad (supervivencia global) en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo tipo cohorte retrospectiva. Se realizaron análisis descriptivos de las variables de interés, se estimaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central como promedio o mediana, y medidas de dispersión como desviación estándar o rango intercuartílico. La supervivencia libre de enfermedad fue utilizada mediante el método de Kaplan Meier. El tiempo cero se definió como la finalización del tratamiento quirúrgico en cada uno de los individuos y el evento se definió por el diagnóstico de recaída, determinado por análisis histopatológico. Para este estudio se definió supervivencia global como la fecha del diagnóstico en cada uno de los individuos y el evento se definió por la presencia de muerte en el momento del último seguimiento. **Resultados:** Análisis de 21 pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas. Se realizó estudios de inmunohistoquímica encontrando una mayor frecuencia de positividad para receptores de somatostatina en 23,8% de los pacientes e insulina en 14,3%. En relación a la metástasis a órganos, un paciente (4,7%) presentaba metástasis al sistema nervioso, 10 pacientes (47,6%) a hígado y 3 pacientes (14,3%) al sistema óseo. El principal tratamiento realizado fue la cirugía con el 52,4% seguido de análogos de somatostatina con 23,8%. Durante el periodo de seguimiento, se presentaron cinco muertes (23,8%). No fue posible calcular la mediana de supervivencia global, debido a que la mitad de los casos no presentaron el evento muerte. El seguimiento máximo de los pacientes fue de 147 meses. Durante el periodo de seguimiento, se presentaron cinco muertes de 21 pacientes (23,8%). Únicamente se presentaron 3 recaídas de 11 pacientes (27,3%). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 147 meses, los tres pacientes que recayeron fueron a los 147 meses, 17 meses y 13 meses de seguimiento respectivamente. **Conclusión:** cohorte retrospectiva de la experiencia de un solo centro, que aporta información específica respecto al tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados con tumores neuroendocrinos de páncreas, a diferencia de otros estudios que agrupan los TNE pancreáticos con los tumores de otras localizaciones. **Palabras clave (DeCS):** Tumores Neuroendocrinos; Neoplasias Pancreáticas; Antineoplásicos.

Objective: To determine the incidence of recurrence (disease free survival) and mortality (overall survival) in adult patients with confirmed pancreatic neuroendocrine tumor diagnosis after treatment, treated between January 2004 and March 2012 at the National Cancer Institute. **Methods:** Observational retrospective study cohort type. Descriptive analysis of the variables of interest were performed, absolute and relative frequencies for categorical variables were estimated; for numeric variables measures of central tendency as average or median and dispersion measures such as standard deviation or interquartile range were calculated. The disease-free survival was used by the Kaplan Meier. Time zero was defined as the end of treatment in each of the individuals and the event is defined by the diagnosis of relapse, as determined by histopathological analysis. For this study free of disease was defined as when the patient completed treatment successfully established and reevaluation tests showed no evidence of disease. Median and confidence intervals at 95% disease-free survival was reported. **Results:** Analysis of 21 patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Immunohistochemical studies were performed by finding a higher frequency of somatostatin receptor-positive in 23,8% of patients and 14.3% insulin Regarding organ metastases, one patient (4,7%) had metastases to the nervous system, 10 patients (47,6%) and patients with liver (14.3%) to the skeletal system. The main treatment performed surgery was 52.4% followed by somatostatin analogues with 23.8%. During the follow up period, five deaths (23.8%) occurred. It was not possible to calculate the median overall survival, because half of the cases did not present the event death. The maximum follow-up of patients was 147 months. Only three relapses in 11 patients (27.3%) occurred. The median disease-free survival was 147 months, three patients who relapsed were to 147 months, 17 months and 13 months respectively. **Conclusion:** retrospective cohort experience from a single center, which provides specific information regarding treatment and monitoring of patients affected with pancreatic neuroendocrine tumors, unlike other studies that grouped pancreatic NETs with tumors in other locations. **Keywords (MeSH):** Neuroendocrine Tumors; Pancreatic Neoplasms; Antineoplastic.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) son un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen importantes características biológicas en común y que pueden originarse en casi cualquier órgano del cuerpo. Tienen diferentes presentaciones clínicas, actividad biológica, diferente agresividad y pronóstico. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) son el segundo tipo más frecuente de neoplasia maligna gastrointestinal, después del cáncer colorrectal, y son más frecuentes que el cáncer de esófago, el cáncer gástrico y el cáncer de páncreas en los Estados Unidos. El tumor neuroendocrino de páncreas ocupa el cuarto lugar de los tumores gastroenteropancreáticos.

El Grupo de Tumores Neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), es un centro de excelencia que tiene como objetivo realizar el direccionamiento de pacientes hacia diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como el tratamiento y seguimiento médico de dichos tumores. Entre el año 2004 a 2010, este grupo ha reportado 18 casos nuevos de TNEs de páncreas: 2 insulinomas malignos, 16 carcinomas neuroendocrinos, predominantemente en mujeres⁶⁻¹². Pero no se dispone información sobre la presentación clínica y características histopatológicas de esta enfermedad en pacientes colombianos. Asimismo, no se encuentra descrito en la literatura nacional y latinoamericana, el manejo clínico de estos pacientes, ni las tasas de supervivencia posterior a los tratamientos relacionados con el uso de quimioterapia o análogos de somatostatina.

Basado en lo anterior, es necesario conocer la presentación clínica, histopatológica y el tratamiento sistémico con quimioterapia y análogos de somatostatina aplicados a los pacientes con diagnóstico

confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, con el fin de retroalimentar a los grupos interdisciplinarios y ampliar el conocimiento de esta enfermedad en nuestra población.

1. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

Los Tumores Neuroendocrinos (TNEs) son un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen importantes características biológicas en común y que pueden originarse en casi cualquier órgano del cuerpo. Tienen diferentes presentaciones clínicas, actividad biológica, diferente agresividad y pronóstico ^{1,2}.

Históricamente, se consideró que los TNEs eran neoplasias infrecuentes, representando aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas ³. Lo anterior hizo que la sospecha de estos tumores fuera baja y que se realizara subdiagnósticos o diagnósticos tardíos. Sin embargo, su incidencia en los Estados Unidos ha venido en aumento, de 1/100.000 en 1973 a 5.2/100.000 en 2004 ³. Además, los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (TNE GEP) son el segundo tipo más frecuente de neoplasia maligna gastrointestinal con 800000 casos, después del cáncer colorrectal (1.150.000 casos), y son más frecuentes que el cáncer de esófago, el cáncer gástrico y el cáncer de páncreas (este último es 2 veces menos prevalente que los TNE GEP) en los Estados Unidos ³.

La supervivencia depende del estadio de la enfermedad, del grado de diferenciación histológica, de la raza y la edad en el momento del diagnóstico, siendo las tasas de supervivencia a 5 años para enfermedad localizada, enfermedad regional y a distancia con diferenciación histológica grado 1/grado 2 de 79%, 62% y 27% respectivamente ³.

En Suramérica, datos epidemiológicos en Brasil que agrupan 975 casos de TNEs GEP^{4, 5} encontraron que los tumores pancreáticos ocupan el cuarto lugar en aparición después de los TNEs de estómago, intestino delgado y recto⁴. Según el grado histológico, 92% de los tumores de páncreas fueron bien diferenciados⁴, reportando una mayor supervivencia global en los TNE GEP a comparación de los TNEs de otra localización⁵.

Uno de los TNE GEP son los TNEs pancreáticos, los cuales tienen un comportamiento y un abordaje diferente a los distintos TNEs, en cuanto a la presentación clínica, sintomatología, tratamiento y pronóstico^{3, 28, 29}.

El Grupo de Tumores Neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), es un centro de excelencia que tiene como objetivo realizar el direccionamiento de pacientes hacia diferentes procedimientos diagnósticos y terapéuticos, así como el tratamiento y seguimiento médico de dichos tumores. Entre el año 2004 a 2010, este grupo ha reportado 18 casos nuevos de TNEs de páncreas: dos insulinomas malignos, 16 carcinomas neuroendocrinos, predominantemente en mujeres⁶⁻¹². Pero no se dispone información sobre la presentación clínica y características histopatológicas de esta enfermedad en pacientes colombianos. Asimismo, no se encuentra descrito en la literatura nacional y latinoamericana, el manejo clínico de estos pacientes, ni las tasas de supervivencia posterior a los tratamientos relacionados con el uso de quimioterapia o análogos de somatostatina.

Basado en lo anterior, es necesario conocer la presentación clínica, histopatológica y el tratamiento sistémico con quimioterapia y análogos de somatostatina aplicados a los pacientes con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, con el fin de retroalimentar a los grupos interdisciplinarios y ampliar el conocimiento de esta enfermedad en nuestra población.

2. OBJETIVOS

2.1. *Objetivo general.*

Determinar la incidencia de recidivas (supervivencia libre de enfermedad) y mortalidad (supervivencia global) en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.

2.2. *Objetivos específicos.*

- 2.2.1. Describir las características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímica (Ki e índice mitótico) de la población a estudio.
- 2.2.2. Describir los diferentes tipos de tratamiento llevados a cabo en pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas.
- 2.2.3. Estimar la incidencia de recidivas de la población a estudio posterior al tratamiento entre enero de 2004 a marzo de 2012.
- 2.2.4. Analizar la supervivencia libre de recidiva en los pacientes incluidos en el estudio posterior a su tratamiento entre enero de 2004 a marzo de 2012.
- 2.2.5. Estimar la incidencia de mortalidad de la población a estudio, tratados entre enero de 2004 a marzo de 2012.
- 2.2.6. Analizar la supervivencia global en los pacientes a quienes fueron tratados entre enero de 2004 a marzo de 2012.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Introducción.

Los Tumores Neuroendocrinos (TNEs) son un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen importantes características biológicas en común y que pueden originarse en casi cualquier órgano del cuerpo. Tienen diferentes presentaciones clínicas, actividad biológica, diferente agresividad y pronóstico ^{1,2}.

Históricamente, se consideró que los TNEs eran neoplasias infrecuentes, representando aproximadamente el 1% de todas las neoplasias malignas ³. Lo anterior hizo que la sospecha de estos tumores fuera baja y que se realizara subdiagnósticos o diagnósticos tardíos. Sin embargo, su incidencia en los Estados Unidos ha venido en aumento, de 1/100.000 en 1973 a 5.2/100.000 en 2004 ³. Además, los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (TNE GEP) son el segundo tipo más frecuente de neoplasia maligna gastrointestinal con 800000 casos, después del cáncer colorrectal (1.150.000 casos), y son más frecuentes que el cáncer de esófago, el cáncer gástrico y el cáncer de páncreas (este último es 2 veces menos prevalente que los TNE GEP) en los Estados Unidos ³.

La supervivencia depende del estadio de la enfermedad, del grado de diferenciación histológica, de la raza y la edad en el momento del diagnóstico, siendo las tasas de supervivencia a 5 años para enfermedad localizada, enfermedad regional y a distancia con diferenciación histológica grado 1/grado 2 de 79%, 62% y 27% respectivamente ³.

En Suramérica, datos epidemiológicos en Brasil que agrupan 975 casos de TNEs GEP ^{4, 5} encontraron que los tumores pancreáticos ocupan el cuarto lugar en aparición después de los TNEs de estómago, intestino delgado y recto ⁴. Según el grado histológico, 92% de los tumores de páncreas fueron bien diferenciados ⁴, reportando una mayor supervivencia global en los TNE GEP a comparación de los TNEs de otra localización ⁵.

Entre el año 2004 a 2010, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), se reportaron 18 casos nuevos de tumores neuroendocrinos de páncreas: dos insulinosas malignos, 12 carcinomas neuroendocrinos, predominantemente en mujeres ⁶⁻¹². No existe información acerca de las características clínicas e histopatológicas de estos pacientes.

3.2. Clasificación.

Oberndorfer en 1907, acuñó el término carcinoide, derivado de la palabra alemana karzinoid, para describir los tumores epiteliales ubicados en el intestino los cuales tienen un comportamiento menos agresivo que el de los carcinomas ¹³. Con el transcurso del tiempo, se ha documentado varios factores relacionados con el comportamiento biológico y el pronóstico de los TNEs: el tamaño del tumor primario, la presencia de invasión tisular e infiltración de órganos adyacentes, la invasión vascular, la presencia de metástasis, la diferenciación histológica y el índice de proliferación Ki-67 ^{14, 15}. Dichos factores han sido incorporados en la clasificación actual de los TNEs pancreáticos.

Entre 2006 y 2007, la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) propuso un sistema de estadificación y graduación para los TNEs: la clasificación TNM, acompañado de un sistema de

graduación histológica ^{16,17} (tabla 1). Este sistema fue acogido por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) con modificaciones, relacionadas con el tamaño tumoral y su definición ¹⁸.

En 2010, el grupo de trabajo de la OMS sobre TNEs del tracto gastrointestinal, hígado y páncreas adició la graduación histológica de la ENETS (tabla 2 y 3) ^{19,20}.

Tabla 1. Clasificación ENETS TNE de páncreas (21)

Clasificación	Característica
T	Tumor primario
TX	Tumor primario que no ha sido medido
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado al páncreas con un tamaño ≤ 2 cm
T2	Tumor limitado al páncreas con un tamaño 2-4cm
T3	Tumor limitado al páncreas con un tamaño ≥ 4 cm o invadiendo el duodeno o el conducto biliar
T4	Tumor invadiendo órganos adyacentes (estómago, bazo, colon y glándula adrenal) o la pared de grandes vasos (eje celiaco o arteria mesentérica superior) Para cualquier T, adicionar (m) para tumores múltiples.
N	Nodos linfáticos regionales
NX	Nodos linfáticos regionales no medidos
N0	Sin nodos linfáticos metastásicos
N1	Nodos linfáticos regionales metastásicos
M	Metástasis a distancia
MX	Metástasis a distancia no medibles
M1	Metástasis a distancia

Tabla 2. Clasificación OMS 2010 (21).

Clasificación	Características
OMS1	TNE G1, Ki-67 $\leq 2\%$
OMS2	TNE G2, Ki-67 3%-20%
OMS3	CNE G3, Ki-67 $> 20\%$ Adenocarcinoma mixto y carcinoma neuroendocrino (MANEC)

Tabla 3. Graduación según la proliferación (19, 20)

Grado	Recuento mitótico (por 10 HPF)*	Índice Ki-67 (%) [†]
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

* 10 HPF = 2 mm², ≥40 campos (con magnificación 40x) evaluados en áreas de máxima densidad mitótica.
† Anticuerpo MIB1; % de 2.000 células tumorales en áreas de máxima marcación nuclear.

3.3. Presentación clínica.

Los TNEs pancreáticos pueden ser funcionales o no funcionales según las manifestaciones clínicas presentadas por el paciente como consecuencia de la producción de hormonas por estos tumores. Los tumores no funcionales presentan sintomatología inespecífica que no es explicada por los péptidos secretados por estos ²².

Los TNEs pancreáticos no funcionales son descubiertos por accidente o presentan tardíamente síntomas como: pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito, ictericia obstructiva, hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, dolor abdominal periódico, invasión a estructuras adyacentes o metástasis ²²⁻²⁴.

Dentro de los TNEs pancreáticos funcionales, se ha descrito clásicamente el insulinoma, gastrinoma, VIPoma, glucagonoma, somatostatina con sus respectivas pruebas diagnósticas, diferentes manifestaciones clínicas y diferencias en pronóstico ^{22, 26} y otros poco frecuentes como secretores de hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), péptido relacionado con la paratohormona (PTH-rp), calcitonina, secretores de hormona luteinizante (LH), renina, IGF-2 o eritropoyetina ²⁵.

Los TNEs pancreáticos pueden estar asociados a síndromes endocrinos familiares como Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN-1), Síndrome de Von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y esclerosis tuberosa ²⁵. Estas entidades están relacionadas con aparición de otros tipos de neoplasias antes de los 40 años de edad ²⁵.

3.4. Cromogranina como marcador bioquímico de los TNEs.

Los TNEs pancreáticos funcionales y no funcionales frecuentemente secretan otras sustancias que no causan síndromes hormonales específicos, tales como la cromograninas (cromogranina A), que es un polipéptido pancreático; la enolasa neuroespecífica, las subunidades de gonadotropina coriónica humana o la grelina ²⁵.

La cromogranina A (CgA) es una proteína neuroendocrina que puede ser usada como marcador de actividad de la enfermedad ²⁷. Adicionalmente, puede ser una medida útil de respuesta al tratamiento y de monitoreo ante la progresión de la enfermedad. Aunque no es un biomarcador universal para los TNEs pancreáticos, es el más sensible y más estudiado de los marcadores tumorales.

Los niveles de CgA dependen de varios factores, entre ellos el ensayo utilizado ^{28, 29}; la presencia de metástasis ^{29, 30}, la carga tumoral ³¹ y la localización del TNE ³².

Las pruebas de detección de la CgA tienen alta especificidad (71–96%) y sensibilidad (67–93%) ^{33, 34}. Sin embargo, varias enfermedades y tratamientos pueden causar niveles elevados de CgA ³³⁻³⁶. Se considera niveles anormales cuando exceden 2-3 veces el límite superior ³⁶.

3.5. Imágenes.

Las imágenes en TNEs pancreáticos pueden ser divididas en estudios anatómicos y estudios funcionales.

Los estudios anatómicos como la tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y la ultrasonografía endoscópica (UE), pueden determinar la localización y la extensión local de la lesión primaria, dando información requerida para planear la cirugía²⁵.

Los estudios funcionales como la gammagrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan) y la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden determinar la extensión de la enfermedad metastásica y el comportamiento biológico del tumor, permitiendo a los médicos decidir por la mejor opción de tratamiento²⁵.

La sensibilidad y precisión de la TC es del 94 y 82%, respectivamente. Esto depende del tamaño tumoral³⁷.

La sensibilidad de la RM ha sido reportada entre 74 a 100%³⁸, con un valor predictivo positivo de 96%³⁹. Las dos ventajas de la RM sobre la TC son el mayor contraste de tejidos blandos sin la administración de contraste endovenoso y la menor exposición a la radiación⁴⁰.

La UE es útil en localizar TNEs pancreáticos no visualizados por TC o angiografía, con una sensibilidad de 82% y especificidad de 95%⁴¹. Detecta con mayor éxito los tumores en la cabeza de páncreas, pero también puede identificar lesiones a nivel distal (cuerpo y cola). La sensibilidad y el

valor predictivo positivo para la detección de compromiso nodal son de 58 y 78% respectivamente⁴². Sin embargo no es preciso para la detección de metástasis hepáticas⁴³.

La gammagrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan), tiene una sensibilidad aproximada de 80-90% en pacientes con TNEs gastroenteropancreáticos⁴⁴. Los falsos negativos están asociados a órganos con captación fisiológica elevada como el hígado en la que la captación basal puede enmascarar las lesiones y a un volumen pequeño de enfermedad que puede estar debajo del nivel de detección. Los falsos positivos pueden ocurrir con la glándula tiroides, bazo accesorios, enfermedad granulomatosa o inflamatoria y lesiones benignas o malinas del seno⁴⁵.

Los tumores no funcionales y los insulinosomas son visualizados con menos frecuencia, mientras los gastrinomas, VIPomas, glucagonomas son identificados con más frecuencia. Además el octreoscan tiene un papel en la evaluación de los pacientes con TNEs pancreáticos metastásicos, particularmente en pacientes con diseminación extrahepática⁴⁶.

El PET-FDG tiene una sensibilidad variable, la evidencia emergente sugiere que el metabolismo aumentado de la glucosa en los tumores aumenta el riesgo de invasión, metástasis y predispone a un pronóstico pobre⁴⁵. Sin embargo se requieren más estudios para definir el papel como herramienta de predicción.

3.6.Tratamiento.

La cirugía es el tratamiento de elección para los TNEs pancreáticos reseables^{25, 26, 48}. El principal sitio de recaída de los TNEs pancreáticos es a nivel hepático, especialmente en los tumores no funcionales. Para la enfermedad avanzada o irresecable, existen varias modalidades de

tratamiento como técnicas dirigidas hacia el hígado, análogos de somatostatina, terapia blanco y la quimioterapia.

La quimioterapia es otra opción para los pacientes con enfermedad irresecable o metastásica. Existen varios esquemas de quimioterapia, sin embargo no existe consenso de cuál es el mejor régimen de quimioterapia. Las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que los medicamentos antineoplásicos como capecitabine, dacarbazine, 5-fluorouracil (5-FU) y temozolomide pueden ser considerados en pacientes con enfermedad metastásica en progresión, en los que no se tiene otras opciones de tratamiento, aunque ellos enfatizan la baja respuesta radiológica objetiva alcanzada y la falta de beneficio en supervivencia libre de progresión o en supervivencia global ⁶⁸.

Una revisión sistemática reciente sobre los tratamientos no quirúrgicos de los TNEs pancreáticos, realizada para determinar la eficacia, seguridad y la calidad de vida en las diferentes opciones de tratamiento ⁴⁹, encontró que al evaluar la eficacia de la quimioterapia, se encontraron dos estudios aleatorizados de 1980 ⁵⁰ y de 1992 ⁵¹. El primer estudio estableció que la combinación streptozocin y 5-FU tuvo una respuesta superior (63% vs 36%), con una mejor supervivencia global a 4 años (26 vs 16.5 meses) comparado con la streptozocin monoagente en los 82 pacientes aleatorizados ⁵⁰. El siguiente estudio comparó clorozotocin vs streptozocin/doxorubicina vs streptozocin/5-FU, encontrando que los que recibieron tratamiento combinado les fue mejor, con tasas de respuesta de 69% y supervivencia global de 2.2 años en el grupo de streptozocin/doxorubicina, el cual mostró ser el régimen más activo, aunque asociado a mayor toxicidad ⁵¹. La quimioterapia fue adoptada como tratamiento estándar basado en los resultados de estos dos estudios.

Los dos estudios aleatorizados controlados más recientes que evalúan las terapias blanco (sunitinib y everolimus), son los primeros y los únicos en documentar una mejoría en la supervivencia libre de progresión al compararlos con el mejor cuidado de soporte/placebo. Ambos estudios tuvieron un diseño similar: selección de un subgrupo homogéneo de pacientes (TNEs pancreáticos bien diferenciados en progresión), uso de un diseño doble ciego controlado con placebo, el uso de un desenlace (supervivencia libre de progresión por criterios RECIST) y la capacidad de pasar los pacientes al grupo de la intervención activa en caso de progresión de la enfermedad. El sunitinib demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión de 11.4 vs 5.5 meses al compararlo con placebo HR 0,42 (0,26-0,66); $p < 0.0001$ ⁵². El everolimus también tuvo un efecto similar con mejoría en la supervivencia libre de progresión 11 vs 4,6 meses al compararlo con placebo HR 0,35 (0,27-0,45); $p < 0,001$ ⁵³. Aunque ninguno de los dos estudios reportó una mejoría significativa de la supervivencia global al compararlos con placebo, este desenlace no pudo ser medido realmente por el entrecruzamiento extenso del grupo placebo al grupo de tratamiento activo (69% de los pacientes en el estudio de sunitinib y 74% de los pacientes en el estudio de everolimus)^{52, 53}. Un análisis exploratorio realizado para corregir el entrecruzamiento de pacientes, sugiere una mejoría en la supervivencia global para el sunitinib comparado con placebo.

No fue posible sacar conclusiones en eficacia de las diferentes intervenciones por la heterogeneidad significativa entre los estudios, variación en la duración del seguimiento la cual limita la medición de los desenlaces de supervivencia, los criterios de selección, las características de la población y los criterios de respuesta empleados.

En cuanto a la importancia del criterio de respuesta, se encontró en los dos estudios aleatorizados controlados de quimioterapia tasas de respuesta de 45-69%, sin embargo estas respuestas

incluyeron reducción de la hepatomegalia clínica, mejoría bioquímica y/o regresión radiológica⁵⁰.⁵¹. En los últimos 30 años ha habido un avance en la determinación de la respuesta tumoral con criterios validados como el de la OMS, el RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours). Estudios posteriores, usando estas definiciones radiológicas de respuesta no han confirmado las tasas de respuesta observadas en los primeros estudios aleatorizados controlados.

En la evaluación de salud relacionada con calidad de vida solo dos estudios que evalúan la terapia blanco con sunitinib midieron la calidad de vida^{52, 54} sin encontrar detrimento de la calidad de vida al compararlo con el mejor cuidado de soporte.

En la evaluación de la seguridad, los agentes de quimioterapia tuvieron altos niveles de mielosupresión reversible, emesis (especialmente previa al uso de antieméticos modernos) y toxicidades específicas a cada medicamento. Las terapias blanco (sunitinib y everolimus) tuvieron poca toxicidad grado 3-4 comparada con los agentes de quimioterapia⁴⁹.

Con respecto al uso de análogos de somatostatina, esta revisión sistemática encontró una mediana de supervivencia de 23 meses, una mediana de supervivencia libre de progresión de 41 meses, sin embargo dicho estudio agrupó a los análogos de somatostatina con radionucleótidos, lo que no permite definir realmente el papel de cada grupo en cuanto a términos de supervivencia⁴⁹. En cuanto a efectividad, encontraron respuesta completa 0-8%, estabilidad de la enfermedad en 27-60% y respuesta parcial 0-73%. No hubo reportes específicos en relación a efectos adversos y a severidad de estos.⁴⁹.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Enfoque metodológico.

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo cohorte retrospectiva en donde fueron incluidos pacientes adultos de edad mayor o igual a 18 años, con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas y que hayan sido tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, en enero de 2004 a marzo de 2012. Se realizó un muestreo por conveniencia, en el que se incluyó a todos los sujetos de la población de estudio que cumplieran los criterios de selección. Se excluyeron pacientes con antecedente de tratamiento por cáncer en los últimos 5 años, excepto cáncer basocelular, cáncer escamocelular o cérvix in situ y también se excluyeron pacientes con neoplasia sincrónica o metacrónica con un estadio igual o mayor al tumor neuroendocrino de páncreas.

Para la caracterización de la población se realizaron análisis descriptivos de las variables de interés, se estimaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central como promedio o mediana, y medidas de dispersión como desviación estándar o rango intercuartílico, esto de acuerdo a si se cumplió o no el supuesto de normalidad de los datos, evaluado con la prueba de Shapiro Wilks, la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas. Se estimó la supervivencia libre de enfermedad utilizando el método de Kaplan Meier. El tiempo cero "0" se definió como la finalización del tratamiento quirúrgico en cada uno de los individuos y el evento se definió por el diagnóstico de recaída, determinado por análisis histopatológico. Para este estudio se definió libre de enfermedad, cuando el paciente ha finalizado satisfactoriamente el tratamiento establecido y en los exámenes de revaloración no muestra evidencia de la enfermedad. Se reportó la mediana de la supervivencia libre de enfermedad.

Se estimó la supervivencia global utilizando el método de Kaplan Meier. El tiempo cero “0” se definió como la finalización del tratamiento en cada uno de los individuos y el evento se definió por la presencia de muerte en el momento del último seguimiento. Se reportó la mediana de la supervivencia global. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Stata 11 registrado por el Instituto Nacional de Cancerología.

4.2. Criterios de selección.

4.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos de edad mayor o igual a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de tumores neuroendocrinos de páncreas.
- Pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, enero de 2004 y marzo de 2012.

4.2.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedente de tratamiento por cáncer en los últimos 5 años, excepto cáncer basocelular, cáncer escamocelular o cérvix in situ.
- Pacientes con neoplasia sincrónica o metacrónica con un estadio igual o mayor al tumor neuroendocrino de páncreas.

4.3. Aspectos éticos.

Esta investigación cumplió con lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 (Oct. 4) y de acuerdo con su artículo 11 se clasificó en la categoría a (sin riesgo). Asimismo, adoptó las normas de Buena Prácticas Clínicas (BPC) que tienen dimensiones internacionales de calidad científica y ética, que están reflejadas en el diseño, realización, registro y redacción. Además se ajustó a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Para garantizar el desarrollo de la investigación dentro de los parámetros éticos nacionales e internacionales, se plantearon además las siguientes acciones:

- El proyecto de investigación se presentó al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología, consideraron que no era necesario un consentimiento informado.
- Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

Esta investigación no generó ningún tipo de riesgo debido a que se consultaron fuentes secundarias (historias clínicas).

Los investigadores de este estudio declararon que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el mismo.

El Comité de ética Institucional de Instituto de Nacional de Cancerología, revisó y aprobó esta investigación.

4.4. Variables.

Se incluyeron dentro del análisis del estudio variables sociodemográficas como edad, sexo. Las variables clínicas de los pacientes fueron fecha del diagnóstico, comorbilidades, estado funcional, funcionalidad del tumor, diagnóstico sindromático, método para localizar el tumor primario, gammagrafía con análogo de somatostatina inicial, hormonas producidas, niveles séricos hormonales pretratamiento, niveles urinarios de 5-HIAA, cromogranina A, estadificación TNM, presencia de metástasis a diferentes sitios. Las variables de histopatología e inmunohistoquímica fueron el conteo mitótico, el índice de proliferación Ki-67, grado histológico, tipo de espécimen en patología, tamaño del tumor primario. Las variables de tratamiento fueron el tratamiento previo extrainstitucional, tratamiento primario, cirugía, quimioterapia, lutecio, embolización, ablación por radiofrecuencia, terapia blanco, análogos de somatostatina con sus respectivas fechas de inicio y finalización. Las variables de seguimiento a recaída o muerte fueron la presencia de recaída, la fecha de recaída, fecha del último control, estado último control y fecha de fallecimiento. (Ver anexo 10.1).

4.5. Población y muestra.

Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.

4.6. Instrumento de recolección de datos.

4.6.1. Procedimiento.

Los co-investigadores revisaron la base de datos histórica del grupo de trabajo sobre tumores neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología, con el fin de obtener la población marco del estudio, a la cual se le aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

Una vez definida la población a estudio, se obtuvieron los datos de las variables definidas en este estudio de la historia clínica física o electrónica. Se diseñó un formato de recolección de datos (CFR) en Google Docs (formulario electrónico) para recolectar la información. El sistema de monitoría del Instituto Nacional de Cancerología, evaluó la calidad de la información digitada. Posterior a su aprobación se procedió al análisis de la información.

4.6.2. Plan de análisis.

Para la caracterización de la población se realizaron análisis descriptivos de las variables de interés, se estimaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, las cuales se resumieron en tablas y gráficos de frecuencia; para las variables numéricas se calcularon medidas de tendencia central como promedio o mediana, y medidas de dispersión como desviación estándar o rango intercuartílico, esto de acuerdo a si se cumplió o no el supuesto de normalidad de los datos, evaluado con la prueba de Shapiro Wilks, la kurtosis y el grado de apuntalamiento de las variables cuantitativas.

Se estimó la supervivencia libre de enfermedad utilizando el método de Kaplan Meier. El tiempo cero “0” se definió como la finalización del tratamiento quirúrgico en cada uno de los individuos y el evento se definió por el diagnóstico de recaída, determinado por análisis histopatológico. Para este estudio se definió libre de enfermedad, cuando el paciente finalizó satisfactoriamente el tratamiento establecido y en los exámenes de revaloración no mostró evidencia de la enfermedad. Se reportó la mediana de supervivencia libre de enfermedad.

Se estimó la supervivencia global utilizando el método de Kaplan Meier. El tiempo cero “0” se definió como la finalización del tratamiento en cada uno de los individuos y el evento se definió por la presencia de muerte en el momento del último seguimiento. Se reportó la mediana de supervivencia global.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Stata 11 registrado por el Instituto Nacional de Cancerología.

4.7. Control de sesgos y errores.

Se realizaron reuniones mensuales con el equipo de monitoría de trabajos de investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología quienes supervisaron el inicio de una prueba piloto de revisión de historias clínicas. Una vez se completó la base de datos con las variables propuestas, junto con el monitor, el archivo fue revisado y comparado con la historia clínica para corroborar la adecuada digitación y veracidad de los datos ingresados. Una vez verificados los datos, estos fueron ingresados al

archivo protegido de Excel 2011. El análisis se inició posterior a la expedición de un acta institucional que certificó la veracidad de los datos confirmados.

5. RESULTADOS

Durante el período de enero 2004 a marzo 2012, se detectaron 21 pacientes con TNEs de páncreas que cumplían los criterios de inclusión.

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Características sociodemográficas y clínicas de en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Característica	Media (desviación estándar)
Edad	49,6 (14,2)
	Frecuencia (%)
Sexo	
Femenino	15 (71,4)
Masculino	6 (28,6)
Comorbilidades	
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	2 (9,5)
Otros tumores	1 (4,8)
Ninguna de las anteriores	18 (85,7)
Índice de Karnofsky	
90	5 (23,8)
100	4 (19,1)
Sin información	12 (57,1)
Estadio T	
TX	10 (47,6)
T1	1 (4,7)
T2	5 (23,8)
T3	3 (14,3)
T4	2 (9,5)
Estadio N	
NX	8 (38,1)
N0	6 (28,6)
N1	7 (33,3)

Estadio M		
	MX	2 (9,5)
	M0	9 (42,9)
	M1	10 (47,6)
Tumor funcional		8 (37,1)
	Insulinoma	4 (50,0)
	Glucagonoma	1 (12,5)
	Síndrome de diarrea acuosa	2 (25,0)
	Síndrome carcinoide	1 (12,5)
Localización		
	TAC	10 (47,6)
	Endosonografía	3 (14,3)
	RMN	2 (9,5)
	Hallazgo intraoperatorio	1 (4,8)
	Otro	3 (14,3)
	No reportado	2 (9,5)

Más de una tercera parte de los tumores fueron funcionales (37.1%). El método más frecuente para detectar la localización del tumor primario fue la tomografía axial computarizada (TAC). Otros métodos fueron la ecografía abdominal (n=2) y ecografía intraoperatoria (n=1). La gammagrafía con análogo de somatostatina positiva fue observada en 12 pacientes, negativa en cinco y no reportada en cuatro.

Se realizó estudios de inmunohistoquímica para la expresión de hormonas y péptidos, encontrando una mayor frecuencia de positividad para receptores de somatostatina en 23,8% de los pacientes (n=5) e insulina en 14,3% (n=3). En dos pacientes se presentaron combinación de varias hormonas tales como insulina, ACTH y gastrina, y glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático. En tres pacientes no se detectó ningún tipo de hormona.

En los dos pacientes con inmunohistoquímica positiva para glucagón, se encontraron niveles séricos de glucagón elevados, antes de realizar el tratamiento. Se realizó evaluación para determinar

la secreción de serotonina mediante la medición de los niveles urinarios de 5-HIAA en 10 pacientes, encontrando valores normales en todos (mediana de 7 mg/24 horas, rango intercuartílico 5 a 14). Sin embargo un paciente fue catalogado como tumor funcional con síndrome carcinoide, dado su cuadro clínico, a pesar de no tener niveles elevados de 5-HIAA.

Para la medición de los niveles séricos de cromogranina A, nueve pacientes fueron evaluados con la técnica de RIA (radioinmunoensayo), en los cuales la mediana fue 98 ng/ml (rango intercuartilico 22 a 407) con un valor de referencia normal de 0-100 ng/mL, y seis pacientes por el método ELISA, con una mediana de 19,5 U/L (rango intercuartilico 12 a 295), con valor de referencia de 2 a 18 U/L.

En relación a la metástasis a órganos, un paciente (4,7%) presentaba metástasis al sistema nervioso, diez pacientes (47,6%) a hígado y 3 pacientes (14,3%) al sistema óseo. Otros órganos afectados fueron ganglios mediastinales, mesenterio y cuello. No hubo casos con metástasis a pulmón.

En solo ocho pacientes, fue posible identificar el tamaño del tumor primario, los cuales tenían una mediana de 32,5 mm (rango intercuartílico 24,5 a 52,5 mm). El tumor de mayor tamaño era de 79 mm. Por el escaso número de pacientes no fue posible establecer una correlación entre el tamaño y la presencia de metástasis en los pacientes.

El diagnóstico histopatológico fue realizado en el espécimen quirúrgico en el 42,8% de los casos, seguido de biopsias a metástasis (38,1%), principalmente en hígado, y 19,1% por biopsia del tumor primario. Los grados histológicos acorde con la clasificación de la Organización Mundial de Salud

2010, se distribuyeron de la siguiente manera: grado 1 con 47,6%, grado 2 con 42,9% y grado 3 con 9,5%. Estos últimos presentaban valores de Ki 67 de 21 y 23%.

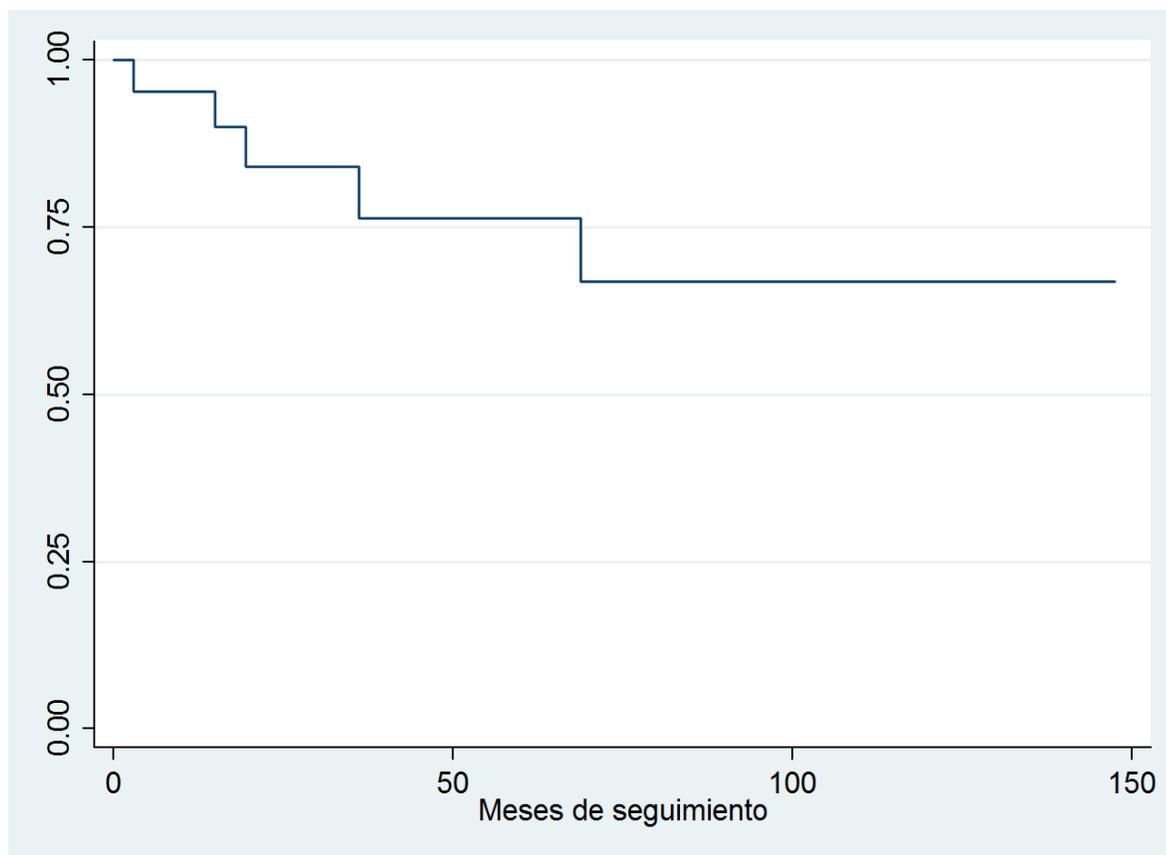
Con respecto al tratamiento, ocho de 21 pacientes fueron tratados inicialmente en otras instituciones. El principal tratamiento realizado en pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas fue la cirugía (52,4%), seguido de análogos de somatostatina con 23,8%, pero siempre en conjunto con otros tratamientos como quimioterapia y embolización. Hubo dos pacientes que no recibieron tratamiento debido a que se encontraban en mal estado general. La tabla 5 amplía los tratamientos que recibieron los pacientes.

Tabla 5. Tratamientos primarios suministrados a pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Característica	Frecuencia (%)
Quimioterapia de primera línea	8 (38,1)
Capecitabina más temozolamida	6 (75,0)
Carboplatino más etoposido	1 (12,5)
Cisplatino más etoposido	1 (12,5)
Terapia con lutecio	3 (14,3)
Embolización	2 (9,5)
Ablación con radiofrecuencia	1 (4,8)
Terapia blanco	1 (4,8)
Análogos de somatostatina	9 (42,8)
Octreotide	8 (88,9)
Lanreotide	1 (11,1)

Durante el periodo de seguimiento, se presentaron cinco muertes de 21 pacientes (23,8% IC95% 8,2 a 47,2%). El seguimiento máximo de los pacientes fue de 147 meses (figura 1).

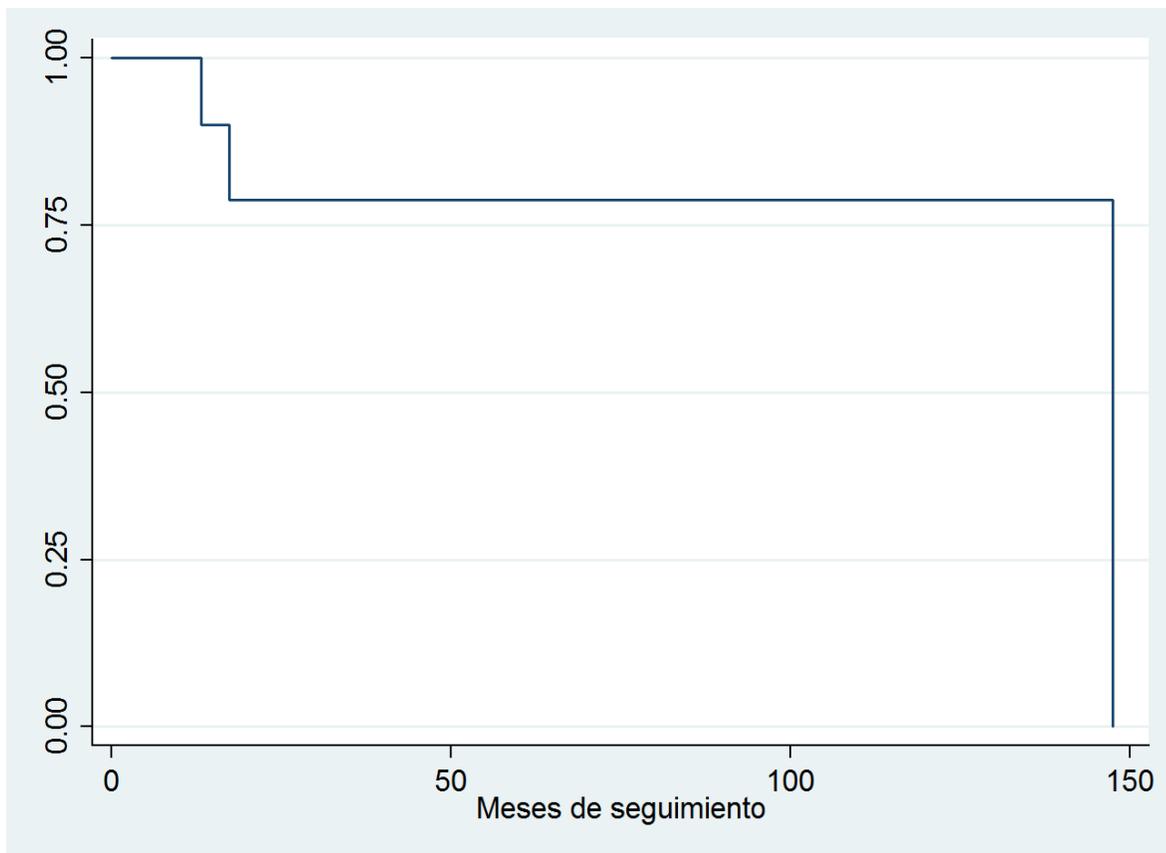
Figura 1. Supervivencia global en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.



No fue posible calcular la mediana de supervivencia global, debido a que la mitad de los casos no presentaron el evento muerte.

Únicamente se presentaron tres recaídas de 11 pacientes (27,3% IC95% 6,0 a 60,9%) que habían logrado quedar libres de enfermedad después de los tratamientos. El seguimiento máximo de los pacientes fue de 147 meses (figura 2).

Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de tumor neuroendocrino de páncreas, posterior al tratamiento, atendidos entre enero de 2004 a marzo de 2012 en el Instituto Nacional de Cancerología.



La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 147 meses, los tres pacientes que recayeron fueron a los, 147 meses, 17 meses y 13 meses de seguimiento respectivamente.

6. DISCUSIÓN

Este estudio muestra una mayor presencia TNEs pancreáticos en mujeres que en hombres, lo cual ha sido demostrado en España y en otros países europeos ^{55, 56}. Estos datos contrastan con los resultados obtenidos por Yao en Estados Unidos ³.

La TAC, fue la técnica imagenológica más utilizada para la localización, estadificación, definir la reseccabilidad y el seguimiento, de los TNEs de páncreas por su fácil disponibilidad y costo razonable ⁵⁷. Como lo describe la literatura, la mayoría de TNEs de páncreas fueron positivos en la gammagrafía de receptores de somatostatina, siendo el ¹¹¹In-DTPA-octreotide el radiofármaco estándar en la evaluación de estos pacientes, con limitaciones en su uso por dificultades en la producción y su elevado costo ⁵⁸ por lo que surge el ^{99m}Tc-hydrazinonicotinyl-Tyr3-octreotide (^{99m}Tc-HYNIC-TOC) como alternativa, con valores de sensibilidad y especificidad similares a los reportados con ¹¹¹In-DTPA-octreotide ⁵⁸⁻⁶¹.

En cuanto a la presentación clínica, hasta hace dos décadas, la mayoría de los TNEs pancreáticos fueron descritos como funcionales, sin embargo estudios recientes han encontrado que la mayoría de los tumores no lo son (50-75%) ^{19, 62}. Un análisis reciente de la base de datos de tumores neuroendocrinos de National Comprehensive Cancer Network encontró un 22% de tumores funcionales ⁶³, hallazgos similares a lo descrito en nuestro estudio; siendo el insulinoma el tumor funcional más frecuente (n=4), seguido de tumores con síndrome de diarrea acuosa (entre ellos un VIPoma) (n=2), un glucagonoma y un tumor con síndrome carcinoide. Este último tumor metastásico a hígado, fue catalogado como responsable de los síntomas de rubor facial, dolor

abdominal y diarrea a pesar de tener valores urinarios normales de 5-HIAA lo cual podría ser explicado por la producción de taquininas las cuales no son medidas de forma rutinaria ^{64, 65}.

De estos ocho tumores funcionales, dos hacían parte del síndrome conocido como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN-1), un insulinoma y un VIPoma, correspondiendo al 9,5% de todos los TNEs de páncreas documentados en este estudio. La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1, es un síndrome con una prevalencia de 1-10/100000 en el que el gastrinoma es el TNE pancreático más frecuente (40%), seguido del insulinoma en un 10% y el VIPoma en menos del 1% de los casos ⁶⁶.

Los TNEs pancreáticos funcionales y no funcionales frecuentemente secretan otras sustancias que no causan síndromes hormonales específicos, tales como la cromograninas (cromogranina A)²⁵ que es una proteína neuroendocrina que puede ser usada como marcador de actividad de la enfermedad ²⁷. Adicionalmente, puede ser una medida útil de respuesta al tratamiento y de monitoreo ante la progresión de la enfermedad. Aunque no es un biomarcador universal para los TNEs pancreáticos, es el más sensible y más estudiado de los marcadores tumorales, sus niveles dependen de varios factores, entre ellos el ensayo utilizado ^{28, 29}; la presencia de metástasis ^{29, 30}, la carga tumoral ³¹ y la localización del TNE ³². Las pruebas de detección de la CgA tienen alta especificidad (71–96%) y sensibilidad (67–93%) ^{33, 34}. Sin embargo, varias enfermedades y tratamientos pueden causar niveles elevados de CgA ³³⁻³⁶. Se considera niveles anormales cuando exceden dos a tres veces el límite superior ³⁶.

En nuestro estudio, encontramos la CgA inicial anormal en cinco de los 21 TNEs; en los tres TNEs funcionales metastásicos, la elevación fue de 16,4 a 54,4 veces por encima del límite superior en el método ELISA para el síndrome carcinoide y el síndrome de diarrea crónica respectivamente

y de cuatro veces por encima del límite superior en el método RIA para el glucagonoma. En los dos TNEs no funcionales, la elevación fue de 2,4 veces por encima del límite superior en el método RIA y de 37,5 veces por encima del límite superior en el método ELISA.

Debido a que el sistema de salud colombiano es difícil de acceder a un único laboratorio de referencia para la medición de la CgA, es difícil la comparación y el seguimiento. Esto se debe tener en consideración para la realización de estudios multicéntricos y la comparación de resultados de diferentes estudios ²⁸.

El análisis de los casos, utilizando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2010 mostró que el 90,5% de los TNEs de páncreas son bien diferenciados, mientras que el 9.5% corresponden a carcinomas neuroendocrinos con una mortalidad del 100% para estos últimos.

La estadificación inicial fue determinada en 17 de los 21 casos, correspondiendo a estadio IV el 47,6%, estadio IIA 14,3%, estadio IIIB 9,5%, estadio IIB 4,8% y estadio I 4,8%. De los ocho tumores funcionales, la mitad se encontraban en estadio IV (un insulinooma, un síndrome carcinoide, un síndrome de diarrea crónica y un glucagonoma), con dos tumores de alto grado (síndrome de diarrea crónica e insulinooma). El mayor compromiso metastásico fue a nivel hepático.

Con respecto al tratamiento, la cirugía es el tratamiento de elección para los TNEs pancreáticos resecables ^{25, 26, 48}, siendo el principal tratamiento documentado en nuestro estudio. Guevara et al, caracterizaron los tipos de cirugías en los TNEs de páncreas, realizados en 26 pacientes, en el Instituto Nacional de Cancerología encontrando que la pancreatoduodenectomía fue el procedimiento más frecuentemente realizado en un 38%, seguido de la resección laparoscópica en

el 23%. En el 38% se realizó cirugía preservadora de parénquima y en un 35% hubo resección de órganos asociada ⁶⁷.

Para la enfermedad avanzada o irreseccable, existen varias modalidades de tratamiento como técnicas dirigidas hacia el hígado, análogos de somatostatina, terapia blanco y la quimioterapia.

En el estudio se encontró que el tratamiento sistémico más usado fue el análogo de somatostatina, principalmente el octreotide combinado con otras modalidades, lo cual está dentro de las recomendaciones de diferentes sociedades científicas como North American Neuroendocrine Society (NANETS), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) y National Comprehensive Cancer Network (NCCN) quienes indican su uso en TNEs pancreáticos irreseccables, bien diferenciados, con expresión de receptores de somatostatina, asintomáticos^{47,48,68}. También es recomendado en pacientes con tumores funcionales, logrando un control de los síntomas cercano al 60% ⁶⁹⁻⁷¹.

Con respecto al lanreotide, se encontró en un solo caso el uso de dicho análogo. Dicho medicamento fue recientemente aprobado en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) ⁷² para el manejo de pacientes con TNEs gastroenteropancreáticos irreseccables, bien o moderadamente diferenciados, localmente avanzados o metastásicos por los resultados del estudio CLARINET. Este estudio demostró un aumento en la supervivencia libre de progresión a favor del grupo del lanreotide Hazard Ratio [HR 0,47 (95% CI: 0,30-0.73); $p < 0,001$; log-rank test]. La mediana de supervivencia libre de progresión no fue alcanzada al final del análisis en el grupo de lanreotide y podría exceder los 22 meses, mientras que la mediana de supervivencia libre de

progresión en el grupo placebo fue de 18 meses, el evento adverso más relacionado con el tratamiento fue la diarrea en un 26% ⁷³.

La quimioterapia es otra opción para los pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica. Existen varios esquemas de quimioterapia, sin embargo no existe consenso de cuál es el mejor régimen de quimioterapia. Las guías National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que los medicamentos antineoplásicos como capecitabina, dacarbazina, 5-fluorouracil (5-FU) y temozolomida pueden ser considerados en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada inoperable. ⁶⁸

En el Instituto Nacional de Cancerología, el esquema de quimioterapia de primera línea más usado para TNEs pancreáticos grado 2 fue capecitabina más temozolamida (n=6), tres pacientes presentaron respuesta parcial, dos pacientes con estabilización y un paciente con progresión de la enfermedad, con una mediana de 13,5 ciclos, la supervivencia global en estos pacientes fue del 83,3% a los 37 meses. En los estudios prospectivos, la temozolamida ha sido combinada con talidomida, bevacizumab o everolimus, con tasas de respuesta global entre 24 a 45% ⁴⁷⁻⁴⁹. El reporte preliminar del estudio fase II CAPTEM, mostró una respuesta parcial en 4 de 11 pacientes (36%) con TNEs pancreáticos avanzados, con una mediana de supervivencia libre de progresión mayor a 20 meses⁵⁰. En un estudio retrospectivo, la tasa de respuesta fue del 70% ⁷⁸.

El esquema utilizado en TNEs pancreáticos de alto grado fue la asociación de platino con etopósido. Con este esquema se ha reportado una tasa de respuesta global del 36% y una mediana de tiempo de supervivencia de 13 meses ⁷⁹.

En un caso se utilizó sunitinib asociado a lanreotide, posterior a progresión de la enfermedad al esquema de quimioterapia capecitabina más temozolamida.

Los dos estudios aleatorizados controlados más recientes que evalúan las terapias blanco (sunitinib y everolimus) documentan una mejoría en la supervivencia libre de progresión al compararlos con el mejor cuidado de soporte/placebo. Ambos estudios tuvieron un diseño similar: selección de un subgrupo homogéneo de pacientes (TNEs pancreáticos bien diferenciados en progresión), uso de un diseño doble ciego controlado con placebo, el uso de un desenlace (supervivencia libre de progresión por criterios RECIST) y la capacidad de pasar los pacientes al grupo de la intervención activa en caso de progresión de la enfermedad. El sunitinib demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión de 11,4 vs 5,5 meses al compararlo con placebo (HR 0,42 95%CI 0,26-0,66); $p < 0,0001$ ⁵². El everolimus también tuvo un efecto similar con mejoría en la supervivencia libre de progresión 11 vs 4,6 meses al compararlo con placebo (HR 0.35 95%CI 0,27-0,45); $p < 0.001$ ⁵³. Aunque ninguno de los dos estudios reportó una mejoría significativa de la supervivencia global al compararlos con placebo, este desenlace no pudo ser medido realmente por el entrecruzamiento extenso del grupo placebo al grupo de tratamiento activo (69% de los pacientes en el estudio de sunitinib y 74% de los pacientes en el estudio de everolimus)^{52, 53}.

Con respecto a otros tratamientos utilizados, tres pacientes fueron tratados con lutecio, uno de ellos con TNE bien diferenciado, estadio IV por compromiso hepático, mediastinal quien presentó una reducción inicial del 80% del volumen tumoral, requiriendo posteriormente pancreatectomía parcial para manejo del tumor primario, sin evidencia en la actualidad de enfermedad. Un estudio realizado en Italia evaluó la respuesta de la enfermedad con dicho tratamiento, encontrando respuestas tumorales completas del 8%, respuestas parciales del 21%, estabilización de la

enfermedad en un 52%, progresión de la enfermedad en un 19% y una tasa de control de enfermedad para TNEs pancreáticos irresecables y metastásicos bien diferenciados del 81% ⁸⁰.

De las cinco muertes reportadas, cuatro fueron por enfermedad metastásica, entre ellos dos tumores de alto grado; el otro caso fue el de un paciente sin enfermedad metastásica de un tumor de bajo grado al diagnóstico, quien presentó recaída y luego progresión de un tumor de alto grado. Un análisis multivariado de factores clinicopatológicos y factores relacionados con el tratamiento para supervivencia global después de la resección de TNEs pancreáticos encontró que las metástasis hepáticas sincrónicas (HR 3,11 95% CI 1,15-8,39), la resección de la vena porta (HR 15,8 95%CI 2,6-96,4) y el grado histológico 3 (HR 2,1 95%CI 0,53-8,3) son factores independientes negativos en dicho desenlace ⁸¹. Otros factores relacionados con disminución en la supervivencia son el compromiso nodal compromiso ganglionar, la invasión vascular o neural ^{82, 83}.

La proporción de recaída ha sido descrita entre el 24 al 26% ^{81, 84}, en este estudio fue del 27,3% (IC95% 6,0 a 60,9%) La mediana de supervivencia libre de enfermedad se puede explicar por la presencia de pacientes con mayor tiempo de seguimiento y que fueron censurados, que aquellos pacientes que presentaron recaída de la enfermedad, razón por la cual existe una desviación hacia la derecha del tiempo para evaluar dicha supervivencia. Adicionalmente, la figura 2 muestra una caída súbita de la curva de supervivencia, la cual se explica porque el paciente con la mayor duración de seguimiento presenta recaída de la enfermedad y viene antecedido de pacientes en los cuales no se conocieron si la presentaron o no dichas recaídas (censuras).

7. CONCLUSIONES

Esta es una cohorte retrospectiva de la experiencia de un solo centro, que aporta información específica respecto al tratamiento y seguimiento de los pacientes afectados con tumores neuroendocrinos de páncreas, a diferencia de otros estudios que agrupan los TNE pancreáticos con los tumores de otras localizaciones. La mayoría de los casos presentados corresponden a neoplasias bien diferenciadas (grado histológico 1 y 2 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2010) lo cual es concordante con lo descrito en otras series.

Acorde a lo publicado en la literatura, el tratamiento de los TNEs pancreáticos es multimodal y la cirugía es la mejor opción para lograr remisión completa. La tasa de recaída en nuestro estudio fue del 27%, lo que indica que el seguimiento de éstos pacientes debe continuarse de manera indefinida, pues como se mostró pueden presentarse recurrencias tardías, incluso luego de 7 años del tratamiento inicial.

En los pacientes con enfermedad metastásica no resecable, el tratamiento debe ser sistémico y para ello se cuentan con diferentes opciones terapéuticas tales como terapia biológica antiproliferativa, terapia molecular blanco dirigida, quimioterapia, terapia con radionúclidos y combinaciones, por lo cual la elección de la terapia debe realizarse en grupos multidisciplinarios.

8. RECOMENDACIONES

Es el primer estudio de este tipo realizado en Colombia y Latinoamérica, debe ser considerado como punto de partida para obtener bases de datos más grandes y confiables que permitan una identificación precisa de las características de los pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas, tratamientos recibidos y eficacia de los mismos.

Si bien este estudio permite tener una idea más clara de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas, se necesita de la elaboración de nuevos estudios de carácter prospectivo para evaluar las diferentes estrategias de manejo utilizadas con el fin de medir la eficacia y comparar los resultados con la literatura internacional.

Uno de los principales problemas en los estudios retrospectivos es la pérdida de información de los documentos fuente como la historia clínica por lo que no se pudo documentar los casos del año 2004 al 2008, lo que redujo el número de casos analizados y por ende disminuyendo la confiabilidad de los datos finales y limita el análisis comparativo con poblaciones de otros estudios de similares características. El subregistro no permitió determinar si existe una relación directa entre el tamaño tumoral y el compromiso metastásico. Lo anterior permitirá establecer estrategias de mejoramiento en el diligenciamiento claro y constante de este tipo de información en la historia clínica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005;54 (Suppl 4): iv1-16.
2. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin J-C, Ruffié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1351-5.
3. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
4. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics* 2011;66(10):1671-1675.
5. Grupo De Estudio De Tumores Neuroendócrinos. Neuroendocrine Tumors: A Registry of 1000 Patients. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(4): 305-7.
6. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2004. Bogotá: MediLegis; 2005.
7. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2005. Bogotá: MediLegis; 2007.
8. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2006. Bogotá: Legis; 2007.
9. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2007. Bogotá: Legis; 2008.
10. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2008. Bogotá: Legis S.A.; 2009.

11. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2009. Bogotá: Buenos y Creativos S.A.S.; 2011.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Bogotá: Buenos y Creativos S.A.S.; 2012.
13. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurt Z Pathol. 1907;1:426.
14. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, Williams ED. Histological typing of endocrine tumours. WHO international histological classification of tumours. New York: Springer; 2000.
15. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. Ann NY Acad Sci. 2004;1014:13-27.
16. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006;449(4):395.
17. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2007;451(4):757.
18. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.
19. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas. 2010;39(6):707.
20. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds), International Agency for Research on cancer (IARC), Lyon 2010. p.13.

21. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): vii124–vii130.
22. Öberg K. Management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2004;15 (Suppl 4):iv293-iv298.
23. Toth-Fejel S, Pommier RF. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg.* 2004;187:575-9.
24. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396:299–311.
25. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012,24:46–55.
26. Zhou C, Zhang J, Zheng Y, Zhu Z. Pancreatic neuroendocrine tumors: A comprehensive review. *Int. J. Cancer* 2012;131:1013–1022.
27. Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem* 2008; 45 (Pt 6):539–559.
28. Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003;177:337-41.
29. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tomassetti P, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:473-82.
30. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, et al. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol.* 2004;60:644-52.
31. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2622-8.

32. Schürmann G, Raeth U, Wiedenmann B, Buhr H, Herfarth C. Serum chromogranin A in the diagnosis and follow-up of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *World J Surg.* 1992;16:697-701.
33. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int.* 1990;37:955-64.
34. Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:67-73.
35. Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:198-202.
36. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A. Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:2427-2443.
37. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216:163–171.
38. Kennedy EP, Brody JP, Yeo CJ. Neoplasms of the endocrine pancreas. In Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, et al., editors. *Greenfield's surgery: scientific principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
39. Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, Woosley JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11:141–148.
40. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21:409–432, vii.

41. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721–1726.
42. Proye C, Malvaux P, Pattou F, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery* 1998; 124:1134–1143 (discussion 1143–1144).
43. Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:33–37.
44. Westlin JE, Janson ET, Arnberg H, Ahlström H, Öberg K, Nilsson S. Somatostatin receptor scintigraphy of carcinoid tumours using the [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide. *Acta Oncol* 1993; 32:783–786.
45. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2:28–43.
46. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12:361–379.
47. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013;42(4):557-77.
48. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al, Barcelona Consensus Conference participants. 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(2):157-76.
49. Valle JW, Eatock M, Clueit B, Gabriel Z, Ferdinand R, Mitchell S. A systematic review of non-surgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer Treat Rev* 2014;40:376–389.

50. 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;303(21):1189–94.
51. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocindoxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992 Feb 20;326(8):519–23.
52. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–13.
53. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–23.
54. Kulke MH, Lenz H-J, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403–10.
55. Ruíz-Tovar J, Priego P, Martínez-Molina E, Morales V, Sanjuanbenito A, Lobo E. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Transl Oncol* 2008; 10:493-97.
56. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risks factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001;92:2204-10.
57. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90:167-83.
58. Gómez M, Ferrando R, Vilar J, Hitateguy R, López B, Moreira E, et al. ^{99m}Tc-OCTREOTIDE en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:332-38.
59. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/ HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 2003;44:708-16.

60. Hubalewska-Dydejczyk A, Fröss-Baron K, Mikolajczak R, Maecke HR, Huszno B, Pac D, et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2006;33:1123-33.
61. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr 3-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2005;49:237-44.
62. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol.*2002; 11: 2633-42.
63. Choti MA, Bobiak S, Strosberg JR, et al. Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;30:4126.
64. Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, Öberg K. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1986;63:605–12.
65. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimelius L, Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *European Journal of Endocrinology.*2008; 159:275–82.
66. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Catherine B, Murat A, et al. Epidemiology Data on 108 MEN 1 Patients From the GTE With Isolated Nonfunctioning Tumors of the Pancreas. *Ann Surg.*2006; 243:265-72.
67. Guevara OA, Martín I, Pinilla R, Manrique ME, Oliveros R. Manejo quirúrgico de los Tumores Neuroendocrinos del Páncreas: de la cirugía preservadora de parénquima a la resección multiorgánica. *Rev Colomb Circ.*2014;29(Sup.):10.

68. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. Version 1.2015. [citado 5 enero 2015]. Disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
69. Kvols LK, Buck M, Moertel CG, Schutt AJ, Rubin J, O'Connell MJ, Hahn RG. Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995). *Ann Intern Med.* 1987;107(2):162-8.
70. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, Kelsen D. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1993;72(1):244-8.
71. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013;40(1):56-68.
72. Food and Drug Administration. [citado 6 enero 2015]. Disponible en http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm427065.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery
73. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
74. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):401-6.
75. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2963-8.

76. Chan JA, Blaszkowsky L, Stuart K, Zhu AX, Allen J, Wadlow R, et al. A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer*. 2013;119(17):3212-18.
77. Fine, RL, Gulati AP, Tsushima D, Mowatt KB, Oprescu A, Bruce JN et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumor (abstract 179). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 179). <http://meetinglibrary.asco.org/content/122616-143> [citado 5 enero 2015].
78. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117(2):268-75.
79. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, Eriksson C, Öberg K, Jamspm ET, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101-7.
80. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, et al. Treatment with the Radiolabelled Somatostatin Analog ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 97:347-54.
81. Birbaum DJ, Turrini O, Ewald J, Barbier, Autret A, Hardwigsen J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: A multivariate analysis of factors influencing survival. *EJSO* 2014;40:1564-71
82. Ballian N, Loeffler AG, Rajamanickam V, Norstedt PA, Weber SM, Cho CS. A simplified prognostic system for resected pancreatic neuroendocrine neoplasms. *HPB (Oxford)*. 2009;11(5):422-8.
83. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, 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*;34(3):300-13.

84. Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, Russolillo N, Autret A, Moutardier, et al. Surgical Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Short-Term and Long-Term Results from an International Multi-institutional Study. *Ann Surg Oncol*. 2014. [Epub ahead of print].