

Directrices para la gestión de tumores neuroendocrinos, elaboradas por el grupo brasileño de tumores gastrointestinales

Rachel P. Riechelmann^{1,2,3}, Rui F. Weschenfelder⁴, Frederico P. Costa³, Aline Chaves Andrade⁵, Alessandro Bersch Osvaldt^{4,6,7}, Ana Rosa P. Quidute^{8,10}, Allan dos Santos³, Ana Amélia O. Hoff^{1,3}, Brenda Gumz³, Carlos Buchpiguel^{1,2}, Bruno S. Vilhena Pereira⁹, Delmar Muniz Lourenço Junior^{1,19}, Duilio Reis da Rocha Filho¹⁰, Eduardo Antunes Fonseca^{3,11}, Eduardo Linhares Riello Mello⁹, Fabio Ferrari Makdissi^{1,27}, Fabio Luiz Waechter¹², Francisco Cesar Carnevale^{2,3}, George B. Coura-Filho¹, Gustavo Andrade de Paulo^{1,13}, Gustavo Colagiovanni Giroto^{14,15}, João Evangelista Bezerra Neto^{1,3}, João Glasberg¹, Jose Claudio Casali-da-Rocha¹⁶, Juliana Florinda M. Rego¹⁷, Luciana Rodrigues de Meirelles³, Ludhmila Hajjar^{1,18}, Marcos Menezes^{1,3}, Marcello D. Bronstein¹⁹, Marcelo Tatit Sapienza^{1,2}, Maria Candida Barisson Villares Fragoso^{1,19}, Maria Adelaide Albergaria Pereira¹⁹, Milton Barros²⁰, Nora Manoukian Forones²¹, Paulo Cezar Galvão do Amaral²², Raphael Salles Scortegagna de Medeiros²³, Raphael L. C. Araujo²⁴, Regis Otaviano França Bezerra¹, Renata D'Alpino Peixoto^{25,26}, Samuel Aguiar Jr¹¹, Ulysses Ribeiro Jr^{1,27}, Tulio Pfiffer^{1,3}, Paulo M. Hoff^{1,2,3}, Anelisa K. Coutinho²⁸,

- (1) Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (2) Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (3) Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, Brasil
- (4) Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (5) Oncocentro, Belo Horizonte, Brasil
- (6) Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil
- (7) Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (8) Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil
- (9) Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil
- (10) Hospital Universitário Walter Cantídio, Ceará, Brasil
- (11) AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil
- (12) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil
- (13) Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil
- (14) Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil
- (15) Santa Casa de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, Brasil
- (16) Hospital Erasto Gaertner, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

- (17) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil
- (18) Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (19) Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (20) AC Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil
- (21) Disciplina de Gastroenterologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (22) Hospital São Rafael, Salvador, Brasil
- (23) Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (24) Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo Alto e Hepato-Bilio-Pancreática, Hospital de Câncer de Barretos, São Paulo, Brasil
- (25) Hospital São José, São Paulo, Brasil
- (26) Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brasil
- (27) Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
- (28) Clínica AMO, Salvador, Brasil

Correspondencia por correo electrónico a: Rachel Riechelmann, rachelri2005@gmail.com

Resumen:

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y conllevan una gran variedad de pruebas de diagnóstico y modalidades de tratamiento. Grupos norteamericanos y europeos desarrollaron directrices para recomendar la mejor gestión de dichos tumores. No obstante, el relativismo y las particularidades locales implantadas en el mundo entero nos llevaron a elaborar las directrices brasileñas. Nuestro consenso contempló las estrategias más viables en un entorno que posee recursos más limitados. Creemos que nuestras recomendaciones pueden utilizarse en otros países con estándares económicos similares.

Presentación y metodología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los TNE por categoría según el pronóstico del tumor, y tiene en cuenta la histopatología y el índice proliferativo de los tumores [1]. Sin embargo, los TNE son heterogéneos y pueden tener distintas formas y comportamientos clínicos. En este contexto, los directrices internacionales propusieron algoritmos de tratamiento para propiciar una mejor gestión clínica. También deben tenerse en cuenta las particularidades regionales, que fueron las que inspiraron el desarrollo de un consenso brasileño. En este artículo se presentan los hallazgos y recomendaciones de un panel de especialistas en diversas disciplinas médicas de Brasil, concernientes al diagnóstico, estadificación y tratamiento de los TNE. Todos los temas

de debate se seleccionaron y distribuyeron entre los miembros con antelación. Las presentaciones y los sondeos de las/os expertas/os del panel se llevaron a cabo en las reuniones cara a cara. La literatura médica relacionada con los temas elegidos se evaluó utilizando la base de datos MEDLINE (Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.). Las pruebas y recomendaciones científicas se clasificaron conforme al sistema de clasificación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) (Tablas 1 y 2). Ante la ausencia de pruebas suficientes que permitieran obtener una conclusión clara, las recomendaciones finales se formularon por votación y consenso en base a la opinión de las/os expertas/os del panel.

Diagnóstico y estadificación

Patología

Los TNE son tumores que presentan diferenciación neuroendocrina y que pueden desarrollarse en órganos diversos. La clasificación morfológica propuesta por la OMS sugiere tres grupos pronósticos diferenciados: grado 1 ($Ki67 \leq 2\%$ y < 2 mitosis/10 campos microscópicos de alto poder (HPF)), grado 2 ($Ki67 3\% - 20\%$ y $2 - 20$ mitosis/10 HPF) y grado 3 ($Ki67 > 20\%$ y > 20 mitosis/10 HPF) [1]. Los tumores grado 1 (G1) y grado 2 (G2) se describen como patrones bien diferenciados con grupos anidados o estructuras pseudoglandulares. El grado 3 (G3) poco diferenciado, que corresponde a los carcinomas neuroendocrinos, puede tener un patrón de células grandes o pequeñas.

Recomendaciones

- El informe patológico debe utilizarse como estándar de oro para el diagnóstico.
- La prueba inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) debe llevarse a cabo en todos los presuntos casos de TNE, utilizando un panel mínimo de marcadores (citoqueratina de bajo peso molecular, sinaptofisina y cromogranina A) para confirmar la naturaleza neuroendocrina del tumor [IVA] y para reducir errores potenciales de diagnóstico.
- El índice proliferativo debe evaluarse a través del recuento de figuras mitóticas, utilizando la microscopía óptica y el porcentaje de células positivas identificadas por la IHC para determinar el Ki67. El grado de determinación exige un recuento de células mitóticamente activas en diversas áreas, con al menos 50 campos microscópicos de alto poder (1 HPF = 2,0 mm²). El promedio de la mitosis debe basarse en un recuento que utilice 10 HPF. Se recomienda que el Ki67 determinado sea expresado como un porcentaje de 500 a 2.000 células neoplásicas contadas en áreas de tinción nuclear más intensa, conocidas como

puntos calientes. No se recomienda la clasificación histológica cuando se realice un análisis patológico por medio de una biopsia por punción o aspiración con aguja fina, en el que el recuento celular sea inferior a 500 células. Por lo tanto, el informe patológico debe limitarse a confirmar la naturaleza neuroendocrina del tumor.

- El índice proliferativo de Ki67 y/o de células mitóticas puede obtenerse manualmente o a través de programas electrónicos para el análisis de imágenes. La proporción del porcentaje de células positivas sobre la cantidad total de células debe expresarse en números absolutos en el informe de la prueba IHC [2] [VA].
- En caso de que surgieran inconsistencias entre el recuento mitótico y el Ki67, deberá usarse el grado histológico más alto [1, 3] [IVA].
- Debe utilizarse el grado histológico de diferenciación para distinguir los TNE como bien diferenciados (WD, por sus siglas en inglés) o poco diferenciados, conforme a la arquitectura característica (acinar convencional, trabecular, sólida, en nidos o difusa) y a la citomorfología (ausencia de pleomorfismo, células pequeñas o grandes). Se recomienda informar el grado histológico de diferenciación sea cual fuere el índice proliferativo; es decir, los TNE que tienen un índice proliferativo alto (> 20 %) deben describirse según su diferenciación celular y no como carcinomas solamente [1, 3] [IVA].
- Los tumores poco diferenciados deben clasificarse en células pequeñas o grandes [VB].
- Aunque existen diversos sistemas de estadificación para los TNE, como por ejemplo los sistemas de estadificación ENETS modificados para los TNE pancreáticos [4], para los tumores resecaados se recomienda practicar la estadificación patológica de conformidad con las directrices del American Joint Committee on Cancer (AJCC) [Comité conjunto estadounidense sobre el cáncer], Séptima edición [VA].
- No es necesario efectuar exámenes de rutina en busca de otros marcadores [VE], salvo para determinar el sitio primario donde los marcadores pancreáticos (insulina, glucagón, etc.) puedan orientar al diagnóstico de TNE primarios ocultos [VB].

- Deben describirse los parámetros histológicos siempre que se realice la resección del tumor primario (es decir, muestras quirúrgicas, mucosectomías o escisiones) [1-3, 5] [IVA].

Los informes patológicos deben incluir:

- el sitio anatómico;
- el diagnóstico,
- las mediciones tridimensionales de la lesión; las descripciones de la histología inusual (oncocítica, células claras, glándulas, etc.);
- los resultados de inmunohistoquímica para los marcadores neuroendocrinos;
- las descripciones de la enfermedad multicéntrica;
- las descripciones de los métodos y sistemas utilizados para la clasificación;
- el índice mitótico en 10 HPF o 2 mm y recuentos en 50 HPF por puntos calientes;
- las descripciones de los índices Ki67 en valores porcentuales. Si bien el método de recuento visual es adecuado, se prefieren los recuentos que usan imágenes impresas y/o algún software. El índice Ki67, recuento de múltiples puntos calientes en las biopsias en las que no puede excluirse el diagnóstico de carcinomas neuroendocrinos;
- las descripciones de la invasión vascular y de la perineural;
- las descripciones de los nódulos linfáticos metastásicos, determinados como proporción: (número de nódulos afectados / número de nódulos examinados);
- la estadificación TNM (remitirse a las directrices);
- los márgenes quirúrgicos, determinados como la distancia entre el tumor y el margen si la distancia es $< 0,5$ cm;
- los cambios proliferativos u otras anormalidades;
- distancia de la invasión:
 - estómago: profundidad de la invasión en la pared gástrica;
 - intestino delgado: profundidad de la invasión en la pared intestinal;
 - colon: profundidad de la invasión en la pared del intestino grueso;
 - apéndice: profundidad de la invasión en la pared del apéndice; descripción de la presencia de invasión extendida hacia el mesoapéndice;
 - páncreas: presencia de extensión extrapancreática o invasión del conducto biliar, duodeno o ampolla;

- todos los sitios: involucramiento de la superficie peritoneal o serosa, invasión de las estructuras y/u órganos adyacentes.
- Presencia de otros componentes no neuroendocrinos;
- presencia de necrosis tumoral no isquémica.

Resección o biopsia de los tumores metastásicos

- Ubicación y número de metástasis;
- extensión del involucramiento del tejido resecado, en porcentaje;
- dimensiones de la metástasis más grande;
- presencia de histología inusual (oncocítica, células claras, glándulas, etc.);
- inmunohistoquímica de los marcadores neuroendocrinos;
- identificación del sitio primario mediante IHC;
- clasificación;
- índice mitótico en 10 HPF o 2 mm; recuento en 50 HPF;
- índice Ki67;
- presencia de otros componentes no neuroendocrinos;
- presencia de necrosis tumoral no isquémica.
- Para los casos en que se procedió al resecado, describir el margen quirúrgico como la distancia entre el tumor y el margen si la distancia es < 0,5 cm.

Utilidad de hormonas, péptidos, cromogranina A, 5-HIAA, gastrina e insulina en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (TNE)

Cromogranina A

La cromogranina A es aceptable, a pesar de sus limitaciones, como marcador general de los TNE. Las limitaciones de sensibilidad y especificidad de la cromogranina A pueden depender de la prueba utilizada y de las situaciones clínicas, tales como hipergastrinemia secundaria, gastrinoma, gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori*, uso de inhibidores de la bomba de protones y disfunción hepática o renal. Los niveles elevados de cromogranina A también pueden ser causados por otras neoplasias, disminuyendo su especificidad [6] (Tabla 3).

Recomendaciones

- La cromogranina A puede utilizarse como prueba pronóstica [IIC] y de seguimiento [7] [IVC]. No debe utilizarse solo para tomar decisiones de tratamiento.

- Se pueden realizar mediciones repetidas de cromogranina A para evaluar la respuesta tumoral [8], aunque los resultados no deben usarse para determinar el tratamiento [IIC].

5 - HIAA (ácido 5- hidroxindolacético)

El 5-HIAA es un metabolito de la serotonina asociado con el síndrome carcinoide, que sirve para las evaluaciones iniciales y de seguimiento. Sin embargo, también se observan altos niveles de 5-HIAA en pacientes con enfermedad celíaca, estasis intestinal, fibrosis quística y uso crónico de fármacos que potencian la serotonina sérica (inhibidores de la recaptación de serotonina y tramadol), mientras que se observan niveles bajos en pacientes con insuficiencia renal (Tabla 3).

Recomendaciones

- Los pacientes deberán hacer una dieta baja en serotonina 48 horas antes y durante la recogida de 5-HIAA en la orina (24h), para evitar la sobreestimación, así como retirar los fármacos serotoninérgicos (por ejemplo, antidepresivos), si es posible [VA].
- El 5-HIAA en la orina (24h) debe medirse en pacientes con síndrome carcinoide [IIA] y en todos los pacientes con TNE metastásicos intestinales que afecten al hígado, incluso en ausencia de síntomas específicos [IVB].
- La dosificación es opcional con fines pronósticos [9] [IIC].
- Para los pacientes que reciben análogos de somatostatina (AS), el 5-HIAA debe medirse inmediatamente antes de la siguiente dosis, a fin de evitar valores artificialmente bajos. [VA]

Insulina

Todas las recomendaciones son IVA

Medir la insulina sérica, la proinsulina y el péptido C después de un ayuno prolongado (72 h) durante la hipoglucemia es la regla de oro para el diagnóstico del insulinoma. Sin embargo, la prueba de ayuno tiene una aplicación limitada porque requiere hospitalización para controlar la glucosa en sangre. En la práctica, la documentación de la hipoglucemia clínica y de laboratorio en presencia de la tríada de Whipple acompañada de hipersinsulinemia suele ser suficiente y se recomienda para diagnosticar el insulinoma.

Los valores absolutos de glucosa e insulina son los datos más relevantes y toda insulina medible $\geq 3 \text{mcU} / \text{ml} \geq$ o $20,8 \text{pmol/l}$ cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de $\leq 55 \text{mg} / \text{dl}$ o 3mmol/l debe considerarse anormal [10, 11]. La dosis final de proinsulina en la prueba de ayuno muestra alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insulinoma cuando las concentraciones son superiores a 22pmol/l . Los pacientes con insulinoma presentan niveles de proinsulina que no se solapan y que son considerablemente menores que los de las personas sin él [12, 13].

Gastrina

Todas las recomendaciones son IVA

Los niveles de gastrina son útiles para diferenciar varios tipos de TNE de estómago [14]. Tipo I: Buen pronóstico asociado con gastritis atrófica, usualmente múltiple, presencia de hipergastrinemia y déficit de vitamina B12; Tipo II: Pronóstico incierto, potencialmente maligno, usualmente múltiple, asociado con hipergastrinemia en pacientes con gastrinomas y / o neoplasias endocrinas múltiples (MEN-1); Tipo III: Agresivo, a menudo aislado y niveles normales de gastrina. También es importante determinar los niveles de gastrina en casos de sospecha de gastrinoma (Tabla 3). Cuando las concentraciones de gastrina estén entre 200 y $1000 \text{pg} / \text{ml}$ pueden ser necesarias pruebas de provocación o estimulación con calcio o secretina [15]. Otras pruebas para hormonas específicas segregadas por el TNE deben seguir las indicaciones clínicas.

Recomendaciones generales para TNE funcionales

- No recomendamos exámenes hormonales para todos los pacientes en ausencia de indicaciones clínicas, a excepción del 5-HIAA urinario en pacientes asintomáticos con TNE metastásico del intestino medio hepático. [VA] En estos casos, la identificación de elevaciones subclínicas de este marcador puede ser útil para la monitorización de la enfermedad cardíaca carcinoide (ECC)
- En raros casos de síndrome carcinoide atípico y si las concentraciones de 5-HIAA se encuentran en los límites superiores normales, puede ser útil la medición de la serotonina plaquetaria [IVC].

Pruebas de imagen convencionales

Las pruebas de imagen convencionales más utilizadas para los TNE son el ultrasonido (US), la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Las pruebas de ultrasonido tienen una gran variabilidad en la detección de tumores neuroendocrinos pancreáticos (17% -

79%), por lo que son un método inadecuado para identificar TNE [16]. Sin embargo, el ultrasonido endoscópico (USE) ha mostrado una tasa de detección de aproximadamente un 90% para TNE en la cabeza o en el cuello pancreático y en el duodeno [17]. Los estudios de TC con protocolo bifásico mostraron una sensibilidad del 94% y pueden detectar tumores pancreáticos con una tasa similar a la del USE. La sensibilidad combinada de ambos métodos se ha calificado de 100% [18].

La TC multicorte (TCMC) tiene una capacidad media de detección del 73% (39-94%) para TNE pancreáticos [16]. Los resultados falsos negativos pueden darse con tumores <2 cm e insulinomas. Por lo tanto, se recomienda la evaluación secuencial con TCMC y USE para TNE pancreáticos, excepto en los casos de sospecha de insulinomas [19]. La TCMC con protocolo de tres fases es una herramienta útil para el diagnóstico y estadificación [20]. El USE, tomografía de emisión de positrones ^{68}Ga (PET/CT ^{68}Ga por sus siglas en inglés) y la TCMC tienen exactitudes comparables en el diagnóstico de TNE duodenopancreáticos [21]. Se ha descubierto que la RM es comparable al USE en la detección de TNE duodeno-pancreáticos y se recomienda como el mejor método, utilizando las secuencias T2 y T1 post-contraste en la fase arterial [22].

Recomendaciones

- No se debe utilizar US para la evaluación primaria de TNE [16] [IVD].
- RM, TCMC y USE tienen una sensibilidad similar para detectar TNE pancreáticos [17, 18]. Sin embargo, la TCMC es la preferida para la planificación quirúrgica, por su mejor evaluación vascular [20] [IVB].
- La TC trifásica es el método preferido para estadificar las metástasis hepáticas de los TNE [VA]. La RM se puede utilizar para evaluar las metástasis hepáticas, si está disponible [23] [IVB].
- La enterografía por TC es opcional y experimental [24] [IVC].

Ultrasonido endoscópico (USE) para el diagnóstico de lesiones pancreáticas y duodenales

La sensibilidad del USE para el diagnóstico de TNE duodenopancreáticos es del 87%, y su especificidad es del 98% [25]. Para los insulinomas, la sensibilidad es del 87,5% y la especificidad del 97,4%. [25]. Para gastrinomas, la sensibilidad es del 84,5% y la especificidad es del 95% [25]. Además del uso diagnóstico, el USE también se puede utilizar con aguja fina de aspiración para estudios histológicos [26].

Recomendaciones

- Se puede utilizar el USE para el diagnóstico de TNE pancreáticos o duodenales [25] [IIA].

PET/CT ¹⁸F/FDG PET/CT ⁶⁸Ga-análogo de la somatostatina

La ¹⁸F-Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F/FDG) es un análogo radiofarmacéutico de la glucosa y ⁶⁸Ga-Tomografía de Emisión de Positrones (PET/CT⁶⁸Ga por sus siglas en inglés) es un análogo (agonista) del receptor de la somatostatina tipo 2. Si la realización de la gammagrafía octreoscan es similar a la TC multidetector, [27] la precisión del PET/CT⁶⁸Ga es superior cuando se la compara con las pruebas de imagen convencionales para TNE BD (bien diferenciados) [28, 29]. El PET/CT ¹⁸F/FDG tiene una precisión limitada en estadificar los TNE BD [30].

Recomendaciones para el uso de la PET/CT ¹⁸F/FDG y del análogo de la somatostatina PET/CT ⁶⁸Ga

- La PET/CT ¹⁸F/FDG puede utilizarse para la etapa de metástasis inicialmente resecable G3 [31] [IVC], pero no debe utilizarse para determinar el tratamiento.
- El análogo de somatostatina PET/CT ⁶⁸Ga, si está disponible, está indicado y es preferible al octreoscan para la clasificación G1 y G2 de los TNE [28, 29] [IIA].
- El análogo de somatostatina PET/CT ⁶⁸Ga o el octreoscan pueden usarse para determinar la expresión del receptor de somatostatina. Esto es necesario para la indicación de la terapia radiofarmacéutica [29, 29] [IIA].
- El análogo de somatostatina PET/CT ⁶⁸Ga se recomienda en casos de lesiones primarias desconocidas o lesiones sospechosas [32] [IIIA].
- El análogo de somatostatina PET/CT ⁶⁸Ga puede ser utilizado para evaluar la sospecha de recurrencias después de la cirugía [33] [IIIA].

La resonancia magnética de todo el cuerpo (WBMR por sus siglas en inglés)

La WBMR emplea tres secuencias: STIR, T1 y difusión. Sus ventajas incluyen menores costes de exploración y ausencia de radiación ionizante o administración de contraste intravenoso. La PET/CT ⁶⁸Ga parece tener una sensibilidad superior en comparación con la WBMR para detectar tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE BD), específicamente en hueso y lesiones primarias [29].

Recomendaciones

- La WBMR puede utilizarse para estadificar TNE BD cuando no esté disponible la PET/CT ⁶⁸Ga [29] [IIIC].

- La WBMR, si está disponible, es un método de gran precisión para examinar a pacientes con TNE sin radiación ionizante [34] [IIIB].

Examen detenido de tumores primarios desconocidos

En los pacientes con tumores primarios desconocidos las pruebas convencionales como TC, RM, dosificación de péptido funcional, endoscopia y colonoscopia no pueden determinar el origen del TNE. La importancia de identificar un TNE primario oculto se basa en el potencial impacto en la supervivencia del paciente [35 - 37], por ejemplo, al indicar la necesidad de un trasplante de hígado.

La cirugía es un método de examen en el que se puede identificar el tumor primario intraoperativamente [38]. La enteroscopia tiene baja precisión en la detección de TNE del intestino delgado (sensibilidad 33%) [39]. En cuanto a las pruebas funcionales, la PET/CT⁶⁸Ga se considera un excelente método de imagen para la detección de tumores primarios ocultos [40 - 43]. Un estudio observacional reveló que la PET/CT⁶⁸Ga identificó el 59% de los TNE ocultos [41]. Si no se dispone de PET/CT⁶⁸Ga, puede utilizarse la GRSS (octreoscan o 99mTc-octreotide SPECT/TC), aunque tiene menos precisión.

La enterotomografía puede utilizarse en casos puntuales [45]. También puede usarse la cápsula endoscópica, aunque su sensibilidad varía ampliamente en los estudios (45% - 80%) para la detección de TNE [46, 47].

Recomendaciones

- El USE se puede utilizar si hay sospecha de tumores primarios en estómago, duodeno y páncreas.
- La PET/CT¹⁸F/FDG puede utilizarse en casos de sospecha de tumores primarios de grado alto [VD].
- La cirugía puede detectar tumores primarios intraoperativamente independientemente de la localización preoperatoria [VC].
- La PET/CT⁶⁸Ga es uno de los métodos más precisos de detección de TNE BD ocultos [32, 40-43] [IIIA].
- Si no está disponible la PET/CT⁶⁸Ga, sugerimos utilizar la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRSS) (octreoscan o 99mTc octreotide SPECT/TC) [IVB].
- Se puede utilizar la enterotomografía si se sospecha enfermedad de Crohn [45] [VC].
- La cápsula endoscópica [47] [IVC] y la enteroscopia [VC] se pueden utilizar para buscar TNE ocultos en intestino delgado. Tenga en cuenta que la cápsula endoscópica puede causar obstrucción intestinal hasta en el 2% de los casos [48].

- La inmunohistoquímica en la investigación de los TNE ocultos puede ser útil, especialmente en los TNE pancreáticos ocultos (ver sección de patología) [VC].

Seguimiento del paciente

Hay muy pocos estudios para guiar el seguimiento de los pacientes con TNE. La mayoría de las recomendaciones se basan en opiniones de expertos [49].

Recomendaciones

- TNE G3: La evaluación clínica sin pruebas radiológicas se debe realizar cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses del tercer al quinto año [VB]. La imagen convencional (TC y RM) del abdomen, la pelvis y el tórax se puede utilizar en casos de sospecha de recurrencia.
- Un TNE G1 o G2 gastrointestinal y pancreático tratado con resección R0 / R1: Se deben realizar pruebas clínicas y de imagen (TC y / o RM) cada 4-6 meses durante dos años. Después de este período, hay que realizar exámenes anuales cada 3-5 años o antes si hay sospecha de recaída [VB].
- Los tumores de <1 cm requieren control solo en presencia de factores negativos de pronóstico, como histología poco diferenciada o índice mitótico [IIIB].
- Las pruebas funcionales como el octreoscan y la PET/CT ⁶⁸Ga no se recomiendan para el seguimiento en pacientes sin evidencia de enfermedad según lo determinado por la imagen convencional [VE].
- No se recomienda la sola medida de cromogranina A [IVE].

Seguimiento de pacientes con evidencia de enfermedad metastásica que recibe tratamiento o espera vigilante

Debido a que no hay evidencia de nivel 1 para el seguimiento de los pacientes con TNE, hay espacio para la personalización de la frecuencia de las visitas de seguimiento y las pruebas de imagen.

- Las pruebas de imagen convencionales (TC y / o RM) deben realizarse cada 3-6 meses [VA].
- En casos de progresión rápida de la enfermedad o de resultados dudosos del examen, se puede considerar una nueva biopsia hepática para reevaluar la proliferación [VC].

Seguimiento de pacientes con TNE específicos

Gástrico

- Tipo 1: Evaluación endoscópica cada 12 meses en pacientes recurrentes y cada 24 meses en pacientes no recurrentes [VB]. No hubo consenso sobre el periodo de seguimiento. El seguimiento debe basarse en juicios clínicos en casos individuales.
- Tipo 2: Considere las mismas recomendaciones para la neoplasia endocrina múltiple (ver sección MEN).
- Tipo 3: El tórax, la pelvis y el abdomen deben revisarse cada 3-4 meses durante los dos primeros años y cada 6-12 meses los años 3 a 5 [VB].

Colon y recto

- TNE colorectal <1 cm G3 y G1-G3 de 1 a 2 cm: Monitoreo anual según protocolo para pólipos adenomatosos [50].
- Para casos de TNE > 2 cm recomendamos colonoscopias anuales durante 5 años.
- El octreoscan o la PET/CT ⁶⁸Ga no deben incluirse en el seguimiento de rutina.

Tratamiento quirúrgico

Resección del tumor primario: enfermedad resecable

Recomendaciones

- Recomendamos una resección completa con la intención curativa para todos los TNE
- Para los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien definidos menores de 2 cm, particularmente los tumores G1, recomendamos vigilancia, mediante tomografía computarizada cada 6 meses [IVB]. Para los tumores en crecimiento y/o aquellos con índice Ki67 superior, se recomienda cirugía [51, 52, 53][IVB].
- Los TNE del intestino medio deben ser tratados con una resección de los ganglios linfáticos mesentéricos para prevenir la fibrosis mesentérica [VB].

Resección del tumor primario en la enfermedad metastásica

La práctica de la resección de los TNE primarios en el contexto metastásico se basa en pequeñas series retrospectivas. Generalmente, los pacientes con buen estado funcional y con el tumor primario sintomático tienen indicación de resección. A los pacientes con indicaciones de trasplante de hígado también deben reseccarles el tumor primario. En los pacientes metastásicos asintomáticos, debe considerarse la cirugía de los tumores primarios G1 o G2 del intestino delgado debido al riesgo de obstrucción, fibrosis mesentérica e isquemia intestinal [54].

Recomendaciones

- Resección de TNE primarios sintomáticos del intestino medio G1 y G2, con o sin afectación de TNE primarios mesentéricos y sintomáticos de colon o recto [55] [IVA].
- No se recomienda la resección del TNE pancreático o gástrico primario en la enfermedad metastásica [56] [IVE].
- La resección de los tumores primarios asintomáticos del intestino medio puede considerarse en casos seleccionados, donde el tumor presenta un riesgo significativo de complicaciones como obstrucción y fibrosis mesentérica [54] [IVC].

Tratamiento quirúrgico de metástasis hepática: Recomendaciones para enfermedades resecables

Los pacientes con TNE G1 y G2 que presenten metástasis limitada en el hígado deben ser considerados para la resección del tumor completo. Para obtener la resección R0, debe considerarse para el control local la ablación por radiofrecuencia combinada [57]. En general, las lesiones resecables del hígado son las que pueden ser extraídas con márgenes libres y manteniendo por lo menos dos de los segmentos contiguos del hígado, y drenaje biliar y venoso. En estos casos, las técnicas de preservación parenquimatosa como la embolización portal [58] y la hepatectomía escalonada [58] deben discutirse con un equipo quirúrgico experimentado. Si bien las series retrospectivas han reportado tasas de supervivencia alentadoras de pacientes con TNE sometidos a hepatectomía, [59, 60], debe considerarse la sobrestimación debido al sesgo de la selección.

Recomendaciones

- La decisión para la resección de los TNE metastásicos bien diferenciados (WD NET) de hígado debe ser discutida por equipos multidisciplinarios [VA]. La resección R0 debe ser el objetivo cuando sea posible [57] [IVB].
- Las técnicas ablativas como la radiofrecuencia pueden combinarse con la cirugía para obtener márgenes negativos. La ultrasonografía (US) intraoperatoria [IVA] debe realizarse para la estadificación de las lesiones de hígado [57].
- La resección del hígado debe realizarse por equipos experimentados [VA].
- debe considerarse un enfoque simultáneo para los tumores primarios y de hígado [61] [IVB].

Tratamiento quirúrgico de metástasis hepática: Recomendaciones para enfermedad predominante de hígado. Cirugía citorreductora

La cirugía citorreductora es indicada para TNE funcionales para aliviar síntomas que no son controlados adecuadamente por una terapia sistémica o por terapias perioperatorias del hígado. [62-64]. La magnitud de la cirugía citorreductora es arbitraria pero es considerada por la

mayoría para la citorreducción por lo menos de más del 90% de las lesiones de hígado. No se recomienda la citorreducción de enfermedad metastásica extrahéptica. Si el paciente tiene cardiopatía coronaria, se debe realizar cirugía de corazón antes de la citorreducción debido al riesgo del sangrado intraoperatorio.

Recomendaciones para la cirugía citorreductora

- Se recomienda para pacientes con buen estado funcional, TNE funcionales bien diferenciados, con enfermedad de hígado predominante y síndrome clínico mal controlado a pesar de terapias sistémicas y/o terapias perioperatorias [62, 64] [IVB].

Tratamiento perioperatorio

Embolización y quimioembolización

Los pacientes con TNE bien diferenciados limitados al hígado o con enfermedades de hígado irresecables pueden beneficiarse con terapias perioperatorias, incluyendo la embolización del hígado, combinada o no con quimioterapia, y radioablación percutánea (con radioisótopos, crioablación o radiofrecuencia). Las contraindicaciones para la embolización hepática son cirugía pancreática y/o biliar previa, trombosis de la vena portal y aquellos con disfunción hepática moderada a grave.

Estudios retrospectivos han evaluado los beneficios de la embolización con respuestas sintomáticas notificadas en el 80% de los casos y respuestas objetivas en aproximadamente el 30% [65]. Aunque no hay estudios controlados que comparen la embolización y la quimioembolización, nosotros preferimos la quimioembolización para TNE pancreáticos, debido a su sensibilidad a la quimioterapia en comparación con los tumores del intestino medio. Las drogas que se utilizan con mayor frecuencia para la quimioembolización son doxorubicina, mitomicina y cisplatino. Algunos de los síntomas comunes posteriores a la embolización y la quimioembolización son: náuseas, vómitos, aumento de las enzimas hepáticas, dolor abdominal y fiebre, y mielosupresión si son combinadas con quimioterapia. La fiebre puede persistir hasta por 30 días dependiendo de la extensión de la necrosis del tumor, también se caracteriza como una respuesta inflamatoria al trauma. Es importante considerar que los pacientes con insuficiencia hepática moderada, reconstrucción previa del tracto biliar u obstrucción de la vena porta están contraindicados para la embolización hepática, con o sin quimioterapia, debido al alto riesgo de insuficiencia hepática e infecciones.

Recomendaciones

- La embolización hepática y la quimioembolización son seguras e indicadas para la enfermedad de hígado inoperable [65] [IIB] o para la enfermedad asintomática pero progresiva [66] [IIIC].
- Nosotros preferimos la embolización pura de los TNE G1 del intestino medio, limitando la adición de quimioterapia a los casos de TNE G2 pancreáticos o G2 gastrointestinales [VB].
- Tanto la embolización como la quimioembolización pueden repetirse, si no se detecta disfunción hepática significativa [VB].

Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es asociada con respuesta sintomática y/o radiológica del 70%–80% de los pacientes con TNE, con una tasa de supervivencia global del 50% [67]. La radioblación puede realizarse por vía percutánea y puede considerarse para pacientes con enfermedades inoperables limitadas al hígado, con lesiones menores de 3 a 4 cm. La radioablación también puede considerarse intraoperatoria, con el objetivo de lograr la cirugía R0.

Recomendaciones

- La ablación de radiofrecuencia percutánea puede considerarse para paliación de pacientes con TNE bien diferenciados inoperables y progresivos con un nivel bajo de metástasis [67] [IVB]. Los mejores resultados pueden ser logrados en pacientes con hasta 5 nódulos (menores de 3 cm).
- La ablación con radiofrecuencia abierta puede ser utilizada como complemento de la cirugía, en un intento de lograr márgenes libres y/o manejar lesiones con resecabilidad difícil [57] [IVC].

Radioembolización

La radioembolización es una nueva terapia transcatóter que usa ⁹⁰Yttrium como el radioisótopo emisor de la radiación. El ⁹⁰Yttrium libera radiación beta (β) con un promedio de penetración del tejido de 2.5 mm y un máximo de penetración de 11 mm. La radioembolización ofrece dosis de 100 a 300 Grays (Gy), lo cual no podría ser posible por medio de radioterapia externa debido a toxicidad hepática [68]. El síndrome posterior a la embolización afecta al 40% a 50% de los pacientes [65] y en la mayoría de los casos tiene poca morbilidad. Los efectos colaterales serios como hepatitis, gastritis, úlceras pépticas, pancreatitis, colecistitis y neumonitis son escasos, y ocurren en el 2% al 8% de los casos. La enfermedad hepática inducida por la radiación es aún más escasa (menor del 1%). En los TNE G1 y G2, los estudios muestran resultados variables del control de la enfermedad [69, 70].

Recomendación

- La radioembolización con ^{90}Y trium puede usarse como tratamiento de rescate para la enfermedad hepática progresiva; pero solo debe usarse en casos de pacientes selectos con TNE G1 y G2, que tengan una reserva hepática buena y hayan sido tratados con terapias perioperatorias y sistemáticas [69, 70] [IIIC].

Enfermedad irreseccable limitada al hígado: Trasplante de hígado

El trasplante de hígado puede ser una opción potencialmente curativa para pacientes selectos con TNE bien diferenciados. Sin embargo, los casos elegibles para trasplante deben ser muy bien seleccionados [71-74].

- El trasplante de hígado puede considerarse para pacientes con TNE G1 y G2, preferiblemente con Ki67 menor al 10%, con al menos de 6 meses de estabilidad, con buen estado de funcionamiento, comorbilidades mínimas, sin enfermedades extrahepáticas y preferiblemente cuando se han agotado otras opciones de tratamiento [71, 73] [IVC].
- Las evaluaciones para descartar enfermedades extrahepáticas deben incluir TAC/RM de abdomen total, TAC de tórax, octreoscan, o preferiblemente, si está disponible, PET-CT ^{68}Ga [VA].
- Los pacientes elegibles deben tener el tumor primario reseccado antes del trasplante.

Tratamiento sistémico del TNE gastroenteropancreático (GEP)

Análogos de la somatostatina como terapia antitumoral versus Espera Vigilante

Dos estudios controlados con placebo de fase III han demostrado los efectos antitumorales de las sulfonamidas (octreotida y lanreotida) en TNE GEP bien diferenciado con Ki67 menor al 10% [75, 76], independientemente de la funcionalidad del TNE.

Recomendaciones

- Las sulfonamidas son el tratamiento sistémico de primera línea de elección para los TNE bien diferenciados y los GEP progresivos bien diferenciados con Ki67 menor al 10% [75, 76] [IB].
- Estamos a favor de la confirmación de la expresión de SSTR2 a través de octreoscan o PET-CT ^{68}Ga antes del tratamiento basado en sulfonamidas [IIB], aunque esto no es obligatorio [77].
- Consideramos que la octreotida y la lanreotida tienen seguridad y eficacia similares para el tratamiento de los TNE GEP bien diferenciados [VB].

- La espera vigilante puede recomendarse en TNE bien diferenciados, preferiblemente aquellos con G1, no funcionales, de bajo volumen y en enfermedad oligosintomática [VC]. Los TNE G1 bien diferenciados son indoloros y se pueden estabilizar de meses a años sin tratamiento como se observa en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo de placebo del estudio CLARINET [75]. Además, no hay evidencia de que las sulfonamidas tengan un impacto en la supervivencia global (SG), o en la calidad de vida en pacientes con tumores no funcionales.

interferón- α

A pesar del perfil de toxicidad desfavorable, el interferón- α todavía se usa en países de bajos recursos, este es uno de los pocos tratamientos disponibles para los TNE. Varios estudios han demostrado que el interferón- α proporciona control del tumor principalmente a través de la estabilización de la enfermedad y la respuesta sistemática en el síndrome carcinoide [53]. Sin embargo, los estudios aleatorios no han demostrado que el interferón- α solo o combinado con sulfonamidas fuera superior a la monoterapia [53].

Recomendación

- El interferón- α puede ser usado en casos de TNE resistentes a las sulfonamidas y bien diferenciados [53, 78] [IC].

Quimioterapia para los TNE bien diferenciados

La quimioterapia, aunque no se ha estudiado en los ensayos de fase III, se considera un tratamiento eficaz para los TNE G1 y G2 pancreáticos, con tasas de respuesta del 30% al 40% con temozolomida y capecitabina [79], capecitabina y oxaliplatino [80], FOLFOX, dacarbazina o estreptozotocina sola o asociada con 5FU. No se ha establecido el mejor régimen o el número de ciclos, y esta decisión debe considerar limitar las toxicidades y la respuesta máxima. La quimioterapia tiene un rol limitado en pacientes con TNE metastásicos del intestino medio bien diferenciados [79]. Los factores predictivos para las respuestas de quimioterapia se han estudiado. La deficiencia de metil-guanilmetiltransferasa (MGMT) evaluada por IHC o por metilación puede tener un papel predictivo para determinar la respuesta alquilante [81]. Sin embargo, no se ha determinado el mejor método de medición del MGMT. El rol del Ki67 como predictor de respuesta de la quimioterapia en TNE bien diferenciados no ha sido establecido, pero puede considerarse como indicación de quimioterapia.

Recomendaciones

- Pacientes con TNE pancreático progresivo bien diferenciado radiográfico y/o sintomático [80] [IIB].

- Pacientes con TNE gastrointestinal bien diferenciado que han agotado otras opciones de tratamiento NET [80] [IID].
 - Regímenes sugeridos: Capecitabina combinada con temozolomida o oxaliplatino, FOLFOX, estreptozotocina con o sin 5FU.
- El aumento de la expresión del Ki67 se puede utilizar para recomendar la quimioterapia en GEP bien diferenciado [VB].
- La expresión de MGMT no debe guiar el uso de temozolomida/dacarbacina [81] [IVD].

Terapia dirigida a TNE gastrointestinal no pancreático

Everolimus

Everolimus, inhibidor oral de mTOR, fue eficaz en TNE pancreáticos bien diferenciados, gastrointestinales o pulmonares. El estudio RADIANT-2 [82], estudio doble ciego de fase III, controlado con placebo, de pacientes con TNE gastrointestinales y pulmonares funcionales bien diferenciados, encontró que 10 mg de everolimus combinado continuamente con 30 mg de octreótido intramuscular LAR prolongó la supervivencia libre de progresión, SLP (mediana 11,3 meses a 16,4 meses, cociente de riesgos instantáneos (HR) de 0,77, IC del 95%: 0,59–1,00; $p = 0,026$). Este valor no fue estadísticamente significativo por la revisión radiológica central, pero sugirió beneficio por la evaluación local. El beneficio en PFS en pacientes con TNE gastrointestinal y pulmonar tratado con everolimus se demostró formalmente por el RADIANT-4, un ensayo de fase III de diseño similar, que incluyó sólo pacientes con tumores no funcionales [83].

Recomendaciones

- La monoterapia con everolimus se recomienda para los TNE progresivos gastrointestinales o pulmonares no funcionales bien diferenciados [IA]. El everolimus puede ser usado como tratamiento de primera o segunda línea después de las sulfonamidas [83] [IIB].
- El everolimus en combinación con las sulfonamidas es recomendado para pacientes con tumores funcionales [IIA]. Se prefiere la utilización luego de la progresión de la monoterapia con sulfonamidas [82].
- El everolimus puede ser usado como monoterapia en tumores funcionales que controlan síndromes hormonales [78, 84][IVC].

Sunitinib

El sunitinib es un inhibidor oral de los receptores de tirosina quinasa, que incluyen PDGFR, VEGFR y c-KIT. Un estudio de fase II mostró una eficacia limitada del sunitinib en el

tratamiento de los TNE gastrointestinales, con una tasa mediana de SLP de 7 meses en los tumores carcinoides [85].

Recomendación

- El sunitinib no se recomienda para pacientes con TNE gastrointestinales no pancreáticos [85] [IID].

Tratamiento dirigido en tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados

El estudio RADIANT-3 de fase III controlado con placebo para pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos avanzados y progresivos mostró un alargamiento significativo del periodo de supervivencia sin progresión (SSP) a favor de everolimus, con una mediana de 11 meses en comparación con 4,6 meses (CRI: 0,35; IC 95 %: 0,27-0,45; $p < 0,0001$) [86]. De modo similar, un estudio controlado por placebo de fase III de sunitinib para la misma población con tumores bien diferenciados demostró una SSP con una mediana de 11,4 meses en comparación con 5,5 meses (CRI: 0,42; IC 95 %: 0,26-0,66; $p < 0,001$) [87].

En TNE pancreáticos, la elección de un fármaco u otro ha de tener en cuenta sus perfiles de toxicidad. Los acontecimientos adversos graves (grado 3 y grado 4) asociados a sunitinib más frecuentemente fueron neutropenia (12 %), hipertensión (10 %) y eritrodisestesia palmoplantar (6 %), mientras que el everolimus comúnmente provocó estomatitis (7 %), anemia (6%) e hiperglicemia (5%) [83, 87]. En un metanálisis de datos individuales, aproximadamente un 2 % de los pacientes tuvo neumonitis grave asociada a everolimus [88].

Recomendaciones

- Se recomienda everolimus y sunitinib en monoterapia para TNE avanzados y progresivos, funcionantes y no funcionantes, bien diferenciados [86, 87] [IA].
- Ambos fármacos se pueden usar como tratamiento de primera línea o después del uso de análogos de somatostatina y/o quimioterapia [86, 87] [IIIA].
- Everolimus y sunitinib también se pueden combinar con análogos de somatostatina para tratar tumores funcionantes [86, 87] [IIA].
- En insulinomas metastásicos, el fármaco de preferencia es el everolimus [IVA].

Radioisótopos

El uso de los radioisótopos, también conocido como terapia radionucleídica de receptores peptídicos (PRRT, por sus siglas en inglés), se ha utilizado con éxito para tratar a pacientes con TNE bien diferenciados metastásicos, con una expresión positiva del receptor de somatostatina confirmada por gammagrafía con octreotida marcada con $^{111}\text{Indio}$ o mediante PET-TAC con

⁶⁸Ga [89]. Las contraindicaciones para la PRRT incluyen embarazo, trastornos psiquiátricos graves, insuficiencia renal moderada o grave, y baja reserva de médula ósea.

En una gran serie retrospectiva de 500 pacientes con TNE pancreáticos o gastrointestinales tratados con ¹⁷⁷Lutecio, el índice de respuesta general fue del 18 % en la población por intención de tratar, con una mediana de la SSP de 33 meses [90]. Los pacientes fueron tratados con una dosis máxima acumulativa de 800 mCi. El tratamiento fue bien tolerado, con una toxicidad aguda en las primeras 24 horas de aplicación que incluyó náuseas, vómitos y dolor abdominal. Puede haber toxicidad tardía, particularmente en PRRT con ⁹⁰Yttrio; algunos de los acontecimientos más comunes son de tipo hematológico (mielodisplasia secundaria o leucemia), insuficiencia renal y toxicidad hepática [89].

Un estudio reciente (NETTER-1) realizó pruebas aleatorias en 229 pacientes con TNE progresivos en el intestino medio de grado 1 o 2, quienes, después de ser tratados con análogos de somatostatina, recibieron 60 mg de octreotida de liberación lenta o ¹⁷⁷Lutecio junto con 30 mg de octreotida de liberación lenta [91]. Los resultados favorecieron la PRRT, con una respuesta del 19 % en comparación con el 3 %; no se alcanzó la mediana de la SSP (calculada como 40 meses) en comparación con 8,4 meses (CRI: 0,20; p< 0,0001) y los datos preliminares sugieren un incremento en la supervivencia general.

Recomendaciones

- El ¹⁷⁷Lutecio se recomienda para TNE progresivos bien diferenciados en el intestino medio [79] [IA].
- El mejor momento para administrar ¹⁷⁷Lutecio no se ha establecido, aunque se ha demostrado una mejor SSP cuando se utiliza como segunda línea de tratamiento. Debido a que los datos del análisis de toxicidad tardía de este tratamiento son escasos y a la percepción de una mayor toxicidad de la quimioterapia y la terapia dirigida después del ¹⁷⁷Lutecio, se prefiere indicarlo una vez agotados otros tratamientos sistémicos [VB].
- El ¹⁷⁷Lutecio se recomienda en pacientes con TNE avanzados pancreáticos o en el intestino posterior, bien diferenciados, cuya enfermedad haya progresado con análogos de la somatostatina, tratamientos locorreionales y/o tratamientos sistémicos [90] [IIIB].
- Es necesario confirmar la expresión de SSTR2 mediante octreoscan o PET-CAT con ⁶⁸Ga antes de la PRRT [79, 89, 90] [IA].

Abordaje de las metástasis óseas

Las metástasis óseas ocurren en un 18 % a 46 % [92, 93] de los TNE bien diferenciados y están asociadas a un peor pronóstico [94]. Para su tratamiento, se recomiendan tratamientos específicos para TNE además del uso de bisfosfonato o denosumab [95] a juicio del médico.

Recomendaciones

- No existe un método preferido de obtención de imágenes para el diagnóstico de las metástasis óseas. Aunque el PET-CAT con ^{68}Ga es el método más preciso para determinar el estadio de las metástasis óseas en TNE bien diferenciados [96, 97], se pueden utilizar diferentes técnicas de diagnóstico por imagen como la gammagrafía ósea o el octreoscan, o bien la RM de cuerpo entero con técnica de difusión [IVB].
- Los bisfosfonatos o los inhibidores del ligando RANK, tales como el denosumab, se pueden utilizar en pacientes que presenten riesgo por complicaciones causadas por metástasis ósea [95] [IVC].

Abordaje de síndromes hormonales y sus complicaciones

Síndrome carcinoide *de novo* y resistente al tratamiento

El control del síndrome carcinoide es importante no solo para mejorar los síntomas y en consecuencia la calidad de vida del paciente, sino también para prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones asociadas al síndrome carcinoide, como la fibrosis retroperitoneal y la cardiopatía carcinoide [98]. Los análogos de la somatostatina han sido el tratamiento estándar de primera línea para el síndrome carcinoide durante décadas. Sin embargo, los síntomas progresan y se han evaluado varios tratamientos en pequeños estudios de fase II o series retrospectivas para tratar el síndrome carcinoide resistente al tratamiento [78]: aumento escalonado de la dosis de los análogos de la somatostatina, interferón- α , everolimus, radioisótopos, terapias locorregionales y la citorreducción quirúrgica del hígado. Recientemente, un inhibidor de la síntesis de la serotonina de administración oral, el etiprato de telotristat, ha demostrado un mejor control del número de deposiciones diarias en un ensayo de fase III controlado con placebo [99]. El fármaco aún no ha sido autorizado, y aunque actualmente es difícil hacer una recomendación formal, es probable que el telotristat se utilice en las primeras fases de la secuencia de tratamiento del síndrome carcinoide resistente al tratamiento [78]. La quimioterapia tiene escaso efecto en tumores del intestino medio, que es el tipo que más comúnmente se asocia al síndrome carcinoide.

Recomendaciones para el tratamiento del síndrome carcinoide *de novo*

- Se recomienda el uso de análogos de la somatostatina [IA]. Se considera que la octreotida y la lanreotida son intercambiables para el control de los síntomas carcinoides u otros síntomas que se asocian a los síndromes hormonales de los TNE.

Recomendaciones para el tratamiento del síndrome carcinoide no controlado con las dosis especificadas en la ficha técnica de los análogos de la somatostatina.

- Debería llevarse a cabo una exploración física para descartar problemas de absorción (como fibrosis en el sitio de aplicación) [VA].
- Pueden utilizarse dosis mayores de análogos de la somatostatina [78] [IIB]. No hubo consenso en cuanto a la dosis recomendada. Existe escasa evidencia para recomendar el uso de dosis más elevadas (>40 mg) de octreotida de liberación lenta. No existe evidencia que justifique el uso de dosis más elevadas de lanreotida (120 mg o más).
- Intervalos más cortos entre inyecciones para aquellos pacientes cuyos síntomas vuelven a presentarse antes de la siguiente inyección [VA].
- Everolimus [IVC] o junto con análogos de la somatostatina [78] [IIC].
- Interferón- α combinado con análogos de la somatostatina [78] [IIIC].
- Los radioisótopos de 177 Lutecio o 90 Yttrio pueden ser indicados para TNE con expresión demostrada de SSTR2 [IVB] o I^{123} -metayodo benzilguanidina (MIBG) en TNE con expresión demostrada de MIBG [78] [IVB].
- Citorreducción quirúrgica del hígado [78] [IVB].
- Tratamientos locorregionales como la embolización de la arteria hepática o la ablación por radiofrecuencia en enfermedades predominantemente hepáticas [78] [IIIB].

Control glucémico en insulinomas

La hipoglucemia producida por el insulinoma puede resultar mortal. Por lo tanto, el control de la glucosa es extremadamente importante, tanto en el período preoperatorio (cuando la gran mayoría de los insulinomas son benignos) y en el marco de metástasis o insulinomas irresecales. Los pacientes con insulinomas deben ser hospitalizados para el tratamiento de la hipoglucemia.

Recomendaciones

- Hospitalización para control de la glucemia con comidas frecuentes por lo menos cada 3 horas, infusión continua de dextrosa y control de la glucosa.
- Puede usarse diazóxido para el control de la glucemia [VB]. Sin embargo, este medicamento no siempre está disponible.
- Los análogos de somatostatina pueden utilizarse con precaución para el control de la glucemia [VB]. Este método debe utilizarse con precaución, ya que la hormonas

reguladoras pueden estar bloqueadas, lo que resulta en hipoglucemia grave. Los análogos de somatostatina se recomiendan cuando se confirma la expresión del SST2. Debería comenzarse el tratamiento con octreotida de acción corta durante unos días para poder evaluar mejor el control de la glucemia. En caso de ser efectivo, pueden utilizarse análogos de somatostatina de liberación lenta.

- El everolimus tiene efectos antitumorales e hiperglucémicos en los insulinomas metastásicos [84] [IVA].
- En ciertos casos resistentes al tratamiento el uso de verapamil y glucocorticoides es optativo [VC].
- Los tratamientos con terapia dirigida o quimioterapia deberían utilizarse en combinación con soporte glucémico [VA].

Abordaje del síndrome carcinoide con compromiso cardíaco

El síndrome carcinoide con compromiso cardíaco se encuentra entre las complicaciones más graves del síndrome carcinoide, ya que se asocia a un mal pronóstico [98]. Los péptidos liberados al torrente sanguíneo, en especial la serotonina y otras taquininas, afectan principalmente al lado derecho del corazón, dañando la válvula tricúspide en el 97 % de los casos [98]. El examen diagnóstico recomendado es la ecocardiografía Doppler, que permite la observación de insuficiencia leve de la válvula mitral, dilatación de las cavidades del lado derecho e insuficiencia de la válvula tricúspide.

Recomendaciones

- Se recomienda el cribado con ecocardiografía en pacientes con nivel elevado de 5-HIAA en orina de 24 horas, sin importar si tienen síntomas carcinoides [VA].
- La ecocardiografía ha de ser realizada por un profesional familiarizado con el síndrome carcinoide con compromiso cardíaco [98] [IIIA], y debería incluir una evaluación de permeabilidad del agujero oval con la prueba de la de burbuja. La medición del valor de NT pro-BNP, un indicador de sobrecarga del lado derecho del corazón, es opcional [98] [IIIC].
- En pacientes sin síndrome carcinoide con compromiso cardíaco, debería realizarse una ecocardiografía anualmente o ante el inicio de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva [VA].
- Se pueden utilizar otros métodos diagnósticos para realizar una evaluación detallada de la gravedad del síndrome carcinoide con compromiso cardíaco (RM, etc.) [100] [IVC].
- Los pacientes con síndrome carcinoide con compromiso cardíaco deberían ser atendidos por un equipo multidisciplinario de oncólogos, cardiólogos, endocrinólogos y cirujanos [VA].

- Los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos de la insuficiencia cardíaca, como la restricción de fluidos y sales, diuréticos y digitálicos pueden mejorar los síntomas pero no cambian el desenlace clínico [VB]
- El tratamiento definitivo para el síndrome carcinoide con compromiso cardíaco es el reemplazo quirúrgico de la válvula [IIA]. Debe considerarse la cirugía si el paciente tiene síntomas de insuficiencia cardíaca, dilatación del ventrículo derecho y disminución de la función ventricular derecha [98, 101]. Aquellos pacientes con mal estado funcional, enfermedad metastásica y/o dificultad para controlar el síndrome carcinoide no deberían considerarse candidatos para el reemplazo valvular [IID].
- La reparación valvular, en comparación con el reemplazo valvular, debería evitarse debido al riesgo de estenosis posoperatoria y al significativo daño valvular asociado al síndrome carcinoide subyacente [IVD].
- El reemplazo valvular, cuando está indicado, debería llevarse a cabo en centros con experiencia en el tratamiento de tumores neuroendocrinos [VB].
- Se prefiere el uso de válvulas biológicas (bioprótesis) debido al menor riesgo de sangrado en comparación con las válvulas metálicas [98, 101] [IVB].
- En pacientes con síndrome carcinoide con compromiso cardíaco, se debe evitar el uso de opioides, inhibidores neuromusculares, adrenalina, noradrenalina, dopamina e isoproterenol durante la inducción anestésica.
- Se recomienda el uso de octreotida intravenosa intraoperatoria comenzando por lo menos dos horas antes de la cirugía, con infusión continua hasta 48 horas después de la cirugía [IIIB] con el fin de prevenir el desarrollo carcinoide [98].

Abordaje clínico de glucagonomas, gastrinomas y vipomas.

Glucagonoma

El glucagonoma es un TNE agresivo del páncreas formado por células productoras de glucagón que a menudo se presenta con enfermedad metastásica. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia, pérdida de peso, diabetes y características dermatológicas del eritema necrolítico migratorio típico. También pueden presentarse estomatitis, glositis, diarrea, dolor abdominal, trastornos psiquiátricos y tromboembolismo venoso.

Recomendaciones

- En caso de ser resecable, tratamiento quirúrgico y el uso de análogos de somatostatina para el tratamiento de los síntomas del síndrome clínico de glucagonoma.

- En todos los pacientes con glucagonoma, estudiar la nutrición por vía parenteral, suplementos vitamínicos, evaluación de la presencia de depresión y tratamiento anticoagulante profiláctico [VB].

Gastrinoma

Los gastrinomas se caracterizan por una secreción ectópica de gastrina por un TNE pancreático o duodenal, y las resultantes úlceras gástricas. Las úlceras pépticas graves con reflujo gastroesofágico y diarrea son característicos del síndrome de Zollinger-Ellison.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de dosis altas de inhibidores de la bomba de protones con o sin antagonistas de los receptores H2 [102] [IVA].
- Pueden utilizarse análogos de somatostatina [IVA] como tratamiento antitumoral para controlar la diarrea asociada.

Vipoma

El vipoma es un TNE pancreático poco común que produce péptido intestinal vasoactivo (VIP), un péptido importante en la neuromodulación de la función intestinal. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea acuosa (colérica) intensa, con pérdida de fluidos y electrolitos, riesgo de acidosis y choque hipovolémico, disminución de las secreciones de ácido gástrico, hiperglucemia, hipercalcemia y rubor.

Recomendaciones

- Como primer tratamiento se recomiendan los análogos de la somatostatina [IVA]. Es importante controlar el volumen de sangre, la hipocalcemia y la acidosis [103].

Carcinomas neuroendocrinos (NEC) o G3

Los carcinomas neuroendocrinos o G3 son poco comunes y se asocian con un mal pronóstico, con una expectativa de vida de menos de un año [104]. Los estudios retrospectivos sugieren que la expectativa de vida aumenta con el tratamiento complementario [105]. Para la enfermedad metastásica, el estándar es la quimioterapia con derivados de platino [104], aparentemente sin diferencias clínicas significativas entre el cisplatino y el carboplatino [106]. Recientemente, varias series retrospectivas indicaron que los tumores G3 pueden presentar histología bien diferenciada y que este subgrupo tiene un índice de proliferación más bajo y mejor pronóstico en comparación con los carcinomas pobremente diferenciados [108].

Un estudio europeo multicéntrico retrospectivo mostró que un índice de Ki67 mayor se asocia con una mejor respuesta a la quimioterapia con derivados de platino [106]. No obstante, en otros estudios no se encontró que el Ki67 fuera indicador de la respuesta a la quimioterapia [108].

G3 localizado

Recomendaciones

- Los NEC G3 resecables deberían someterse a cirugía oncológica [105] [IVA].
- Para tumores locales avanzados o inoperables, estudiar el tratamiento definitivo con quimioterapia con derivados de platino en combinación con radioterapia. [105] [IVA].
- La quimioterapia complementaria posquirúrgica con cisplatino (o carboplatino) junto con etopósido o irinotecán durante 4 a 6 ciclos puede tenerse en cuenta en pacientes con buen estado funcional después de la resección quirúrgica [105] [IVC]

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Recomendaciones

- El cisplatino (o carboplatino) junto con irinotecán o etopósido son el tratamiento de primera línea [104, 106] [IIIA].
- Puede administrarse cisplatino (o carboplatino) nuevamente a pacientes que hayan respondido bien al tratamiento y hayan recibido su última dosis hace más de tres meses [VB].
- Pueden usarse regímenes a base de temozolomida o oxaliplatino para tumores G3 bien diferenciados [VC].
- Puede usarse temozolomida o dacarbacina como tratamiento de segunda línea después de los regímenes con platino [109] [IIIB].

Síndromes hereditarios frecuentes que se asocian con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP): neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1) y síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)

Los TNE GEP pueden asociarse con síndromes hereditarios, tales como NEM-1, VHL o neurofibromatosis-1, entre otros. En este documento de consenso, nos hemos centrado en las NEM-1 y el VHL, debido a que son los síndromes que con mayor frecuencia se asocian con TNE.

NEM-1: diagnóstico clínico y molecular

Las NEM-1 tienen un patrón hereditario autosómico dominante, con una prevalencia casi completa a los 50 años de edad. Los pacientes con NEM-1 son muy susceptibles a desarrollar tumores hipofisarios, de las glándulas paratiroides, de células endocrinas duodenales o de islotes pancreáticos [110]. El diagnóstico clínico de NEM-1 incluye la presencia de tumores en al menos dos de las tres localizaciones principales (hipófisis, paratiroides y páncreas/duodeno). El diagnóstico de NEM-1 familiar va más allá del diagnóstico clínico del caso índice de NEM-1 y se establece cuando a un familiar de primer grado se le diagnostica un tumor en al menos una de las tres localizaciones principales [111-113].

El diagnóstico genético se establece en individuos que presentan una mutación de la línea germinal *MEN1*, independientemente de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas de NEM-1. Sin embargo, es fundamental ofrecer consejo genético y obtener ADN para investigar la mutación del gen *MEN1* en todos los pacientes con diagnóstico clínico de NEM-1. Las mutaciones no identificadas con el análisis de secuenciación de Sanger se deben buscar analizando posibles deleciones con amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) [113]. En pacientes con resultados negativos para la presencia de mutación con las técnicas mencionadas previamente se pueden investigar otros genes (*p15*, *p18*, *p21*, *p27* y *AIP*) en centros especializados [113]. Contrariamente al valor del estudio genético del gen *MEN1* mediante secuenciación de Sanger y MLPA, cuyo cociente beneficio-riesgo está totalmente probado, el valor clínico de analizar estos otros genes relacionados con la NEM-1 aún no se ha establecido, puesto que son excepcionalmente raros.

Teniendo en cuenta que la NEM-1 es una enfermedad rara, el nivel de evidencia utilizado para las recomendaciones se basa en la opinión de expertos [VA].

- Se ofrecerá el análisis genético del gen *MEN1* a los familiares de primer grado sintomáticos y asintomáticos del caso índice con una mutación conocida.
- En los casos sintomáticos en los que se detecte la mutación y en los tumores relacionados con NEM-1 es importante excluir fenocopias (familiares que desarrollen tumores esporádicos relacionados con NEM-1 y que son negativos a la mutación encontrada en la familia). A las fenocopias se les dará consejo genético y se les informará de la ausencia de riesgo de transmisión de la enfermedad a los descendientes. Además, la definición de las fenocopias puede producir una modificación del tratamiento quirúrgico y clínico, que seguirá las recomendaciones para los tumores esporádicos.

- Recomendamos la detección clínica sistemática con pruebas hormonales y radiológicas en todos los pacientes con NEM-1 y familiares asintomáticos en los que se hayan detectado mutaciones de la línea germinal *MEN1*. El diagnóstico precoz permite efectuar el mejor tratamiento quirúrgico y puede mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes portadores de la mutación.
- Anualmente, se hará un cribado clínico y pruebas analíticas a los pacientes y los portadores asintomáticos de la mutación *MEN1*.
- Los análisis hormonal es anuales para descartar tumores hipofisarios se deben iniciar a los 5 años de edad, con determinaciones de prolactina, hormonas del crecimiento e IGF1, junto con una exploración clínica activa de los síntomas de insulinoma.
- La detección del hiperparatiroidismo primario (HPT) se iniciará a los 8 años de edad, con determinaciones de calcio total, ión calcio y hormona paratiroidea.
- La investigación activa de los síntomas clínicos de gastrinoma se iniciará a los 10 años de edad. En los casos asintomáticos, la gastrina se determinará anualmente desde los 20 años de edad.
- Se realizarán estudios radiológicos, incluidas una RM hipofisaria, RM abdominal y TAC torácica a partir de los 5, 10, y 15 años de edad, respectivamente, para descartar la presencia de adenoma hipofisario no funcional, tumores pancreáticos no funcional y tumores bronquiales/tímicos. La frecuencia de los estudios radiológicos no se ha definido claramente, pero recomendamos que se efectúen cada 1–3 años.
- El análisis del gen *MEN1* debe ofrecerse y extenderse a los pacientes con NEM-1 con presentación atípica, los casos en los que se sospecha NEM-1 que no cumplan los criterios clínicos (p. ej., asociación de HPT y tumor carcinoide tímico), pacientes jóvenes con diagnóstico de HPT por un adenoma (<30 años) o por hiperplasia paratiroidea (<40 años) o de tumores neuroendocrinos pancreáticos multifocales.
- En los pacientes con gastrinoma aislado se puede descartar la asociación con HPT primario y los antecedentes familiares de NEM-1, aunque, en todos los casos e independientemente de la edad, se desconoce cual es el cociente coste-efectividad de las pruebas genéticas.
- A los pacientes con NEM-1 los atenderá un equipo multidisciplinario experimentado.

NEM-1: Tratamiento de la enfermedad localizada

En general, los gastrinomas que se asocian a la NEM-1 son pequeños, múltiples, localizados en el duodeno e indolentes, especialmente cuando las lesiones son inferiores a 2 cm [114, 115]. El manejo del gastrinoma está orientado, principalmente, al control de los síntomas relacionados

con la hipergastrinemia. El uso de dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (p.ej., omeprazol, 80-160 mg/día) suele ser eficaz para controlar los síntomas.

La mayor parte de insulinomas son benignos pero, independientemente de su tamaño, se deben encontrar y operar. El objetivo de la cirugía no es el control de la enfermedad, sino el control de las manifestaciones clínicas de la hiperinsulinemia [116].

Recomendaciones

- En los casos de gastrinoma >2 cm recomendamos una exploración quirúrgica, preservando, si es posible, la función pancreática. El objetivo de la cirugía es controlar la progresión de la enfermedad y las metástasis.
- Recomendamos cirugía en todos los casos de insulinoma localizado, con control de la hipoglucemia durante la intervención (US con dosis de insulina y glucosa).
- Recomendamos supervisar los TNE pancreáticos no funcionales <2 cm mediante estudios de imagen convencionales a intervalos de 6 [117, 118] meses a un año. En los casos de tumores >2 cm, recomendamos su intervención quirúrgica [113] [IVB].
- Para los pacientes con NEM-1 asociada a TNE pancreático metastásico, como primera opción preferimos everolimus [119] [VC].

NEM-1: Tratamiento de los adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios constituyen alrededor del 15 % de todos los tumores intracraneales. Su clasificación es morfológica: los microadenomas miden <1 cm y los macroadenomas >1cm. Ambos tipos pueden ser invasivos, pero los tumores hipofisarios asociados con NEM-1 tienden a ser más agresivos que las formas esporádicas. los adenomas pueden ser secretores o no secretores.

Recomendaciones

- El tratamiento de primera elección de los prolactinomas debe incluir agonistas dopaminérgicos, y el medicamento de preferencia es la cabergolina [120, 121] [IA].
- En los casos de resistencia o intolerancia a los agonistas dopaminérgicos está recomendada la cirugía [121] [IVA].
- La temozolomida está indicada en caso de tumores agresivos y resistentes, que son raros [122] [IIIB].
- En los tumores que presenten complicaciones locales se puede considerar la radioterapia [121] [IVB].
- En los tumores recurrentes se puede repetir la resección quirúrgica [IVB].

Acromegalia

La acromegalia es una enfermedad rara, pero asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad. En la mayoría de casos, la cirugía es el tratamiento principal. En los casos no controlados con cirugía o con restricciones quirúrgicas, el tratamiento comprende SA, especialmente, agonistas dopaminérgicos y antagonistas del receptor de GH. La radioterapia se utiliza menos.

Recomendaciones

- El tratamiento de elección es quirúrgico [122].
- Recomendamos el uso de SA para tratar los síntomas y signos [IB]. La octreotida y la lanreotida son clínicamente equivalentes [122].
- En los casos refractarios a SA se puede emplear pegvisomant [123, 124] [IB].

Enfermedad de Cushing

Recomendaciones

- El tratamiento de elección es la cirugía hipofisaria transesfenoidal [122] [IIA].
- Recomendamos farmacoterapia con moduladores de la ACTH o bloqueantes de la síntesis adrenal de cortisol y/o radioterapia en los casos no controlados con cirugía [122] [IVB].
- Si fracasan otros tratamientos, se puede considerar la opción de una adrenalectomía bilateral [122] [IIIC].

Tumores hipofisarios clínicamente no funcionales:

- El tratamiento de elección es la cirugía hipofisaria, normalmente mediante abordaje transesfenoidal [122] [IVA]
- La radioterapia está indicada en los casos de tumores recurrentes o extirpados parcialmente [122] [IVA]

Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL): diagnóstico clínico y molecular

Las mutaciones de línea germinal en el brazo corto del cromosoma 3 causan la inhibición de la proteína de Von Hippel-Lindau, lo que produce un aumento del factor inductor de hipoxia que resulta en un aumento de la producción de PDGF, un estimulador del crecimiento celular epitelial y vascular que promueve los tumores quísticos hipervascularizados, carcinomas como

el carcinoma renal de células claras y los TNE pancreáticos, con una penetrancia de aproximadamente un 15 %, así como paragangliomas y feocromocitomas [126].

Recomendaciones

- A todos los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de VHL, incluso si no tienen antecedentes familiares, se les realizarán pruebas moleculares [126] [IVA].
- Recomendamos supervisar a los pacientes con VHL con las evaluaciones clínicas habituales y pruebas de imagen anuales (ECO, TAC o RM abdominal) a partir de los 20 años de edad [VB]. Para diferenciar el cistoadenoma pancreático de los quistes con contenido denso y septado, sugerimos efectuar un octreoscan o PET-TAC con Ga⁶⁸, si está disponible.
- También están recomendadas las pruebas genéticas de los familiares de primer y segundo grado, para identificar a los portadores asintomáticos de la enfermedad de VHL [VA].

VHL: Tratamiento de la enfermedad gastrointestinal localizada

Recomendaciones

- Recomendamos monitorización radiológica en los casos de quistes pancreáticos. La cirugía está indicada en casos excepcionales, si hay compresión de los órganos adyacentes o se ha desarrollado un TNE.
- Recomendamos el abordaje utilizado por Libutti *et al* [126] (Tabla 4) para los pacientes con tumores neuroendocrinos del páncreas [IVB].

Tratamiento distinto para los TNE metastásicos asociados con síndromes hereditarios

El manejo terapéutico de los TNE GEP NET asociados con síndromes hereditarios debería seguir los mismos principios que el de los TNE esporádicos. Para respaldar el tratamiento de estos tumores solo disponemos de informes de casos.

Recomendaciones

- En general, recomendamos el uso de los protocolos terapéuticos de tumores esporádicos [VA].

- Como fármacos de primera elección preferimos sunitinib para el TNE pancreático asociado con síndrome de VHL [VC] y everolimus para la NEM-1 asociada con TNE pancreático [119] [VC]

Conclusiones

El tratamiento de los TNE es problemático y complejo, debido a su gran heterogeneidad, por lo que cada caso se debería comentar y manejar en un entorno multidisciplinario. La redacción de directrices nacionales es una importante hoja de ruta para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas asertivas basadas, no solamente en evidencias científicas, sino también adaptables a los escenarios particulares. Al redactar estas directrices para TNE brasileñas, elaboramos recomendaciones decisiones diagnósticas y terapéuticas que difieren de las que se encuentran en las directrices actuales. Creemos que nuestras consideraciones son útiles y que pueden ayudar a tomar decisiones médicas que permitan un mejor manejo de los pacientes.

La incidencia de TNE, aunque todavía es baja, ha aumentado y se observará más frecuentemente en la práctica médica. Se hará todo lo posible para actualizar los conocimientos, especialmente a través de grupos colaborativos. El trabajo conjunto puede ser más efectivo para estandarizar los procedimientos, evaluar los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles y optimizar los recursos. Finalmente, se fomentará la investigación clínica y traslacional ya que esta es esencial para dilucidar los mecanismos carcinogénicos de los TNE y un paso fundamental de los avances terapéuticos.

Tabla 1. Niveles de evidencia - Sistema de calificación CDC (Adaptado a partir de: Riechelmann et al., 2016 [128])

I: Al menos un ensayo controlado aleatorizado (ECA) de buena calidad metodológica o metanálisis de ECA bien diseñados y sin heterogeneidad.

II: ECA de pequeño o gran tamaño de baja calidad metodológica o metanálisis de ensayos con riesgo de sesgo elevado.

III: Estudios prospectivos de cohortes.

IV: Series retrospectivas o estudios de casos y controles.

V: Informes de casis, opiniones de expertos.

Tabla 2. Fuerza de la recomendación - Sistema de clasificación CDC (Adaptado a partir de: Riechelmann et al., 2016 [128])

A: Sólida evidencia de eficacia con un beneficio clínico considerable: muy recomendado.

B: Evidencia de eficacia moderada, pero con un beneficio clínico limitado o modesto: habitualmente recomendado.

C: Evidencia de eficacia insuficiente o beneficio no superior al riesgo/desventajas (efectos adversos, costes, etc.): opcional.

D: Evidencia de falta de eficacia o de riesgo superior al beneficio: en general, no recomendado.

E: Sólida evidencia de falta de eficacia o de riesgo superior al beneficio: no recomendado.

Tabla 3. Indicaciones de las pruebas

Prueba	Indicación	Características
Cromogranina A	Marcador general de los TNE	Limitaciones de especificidad y sensibilidad
5-HIAA	Síndrome carcinoide, tumor en el intestino medio	Específica para el síndrome carcinoide. Prestar especial atención a posibles resultados falsos positivos
Gastrina	TNE gástricos, pancreáticos y duodenales	Útil para la diferenciación de TNE de estómago, indicada en el gastrinoma pancreático o duodenal
Secretina	Determinación complementaria a la de gastrina (cuando las concentraciones son superiores a 200–1000 pg/ml)	Acceso difícil
Insulina, proinsulina, Péptido C tras 72h de ayuno	Insulinoma	Indicada cuando las concentraciones glucémicas son ≤ 40 mg/dl y la concentración de insulina es ≥ 6 μ U/l. Requiere hospitalización
Glucagón	Glucagonoma	Tras 8 h de ayuno

Tabla 4. Manejo de los TNE pancreáticos en el síndrome de Von Hippel-Lindal

Tamaño del TNE pancreático	Manejo
≤ 1 cm	Monitorización con TAC y RM cada 12 meses
1-3 cm	Evaluar cada caso de forma individualizada
>3 cm	Resección de las lesiones sintomáticas (lesiones activas o progresivas)

Resección: lesiones >2 cm en la cabeza del páncreas y >3 cm en la cola del páncreas. Lesiones sintomáticas de cualquier tamaño. Intervención abdominal por cualquier otro tumor. El tipo de intervención quirúrgica preferida es la cirugía conservadora del parénquima [126, 127].

Referencias bibliográficas

1. Bosman FT (2010) **WHO Classification of Tumours of the Digestive System**. Lyon, France: IARC Press.
2. Klimstra DS (2013) **Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging**. *Semin Oncol.* **40**, 23-36
3. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen CY, Washington MK, Wiedenmann B and Yao J (2010) [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**, 300-313
4. Luo G, Javed A, Strosberg JR, Jin K, Zhang Y, Liu C, Soares K, Weiss MJ, Wolfgang CL, Cives M, Wong J, Wang W, Sun J, Shao C, Wang W, Tan H, Li J, Ni Q, Shen Q, Chen M, He J, Chen and Yu X (2016) **Modified Staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on cancer and European neuroendocrine tumor society systems**. *J. Clin Oncol*, 34 ahead of print
5. [Klimstra DS](#), [Modlin IR](#), [Coppola D](#) and [Lloyd RV](#) (2010) [Suster S](#). **The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems**. *Pancreas* **39**, 707-712
6. [Lawrence B](#), [Gustafsson BI](#), [Chan A](#), [Svejda B](#), [Kidd M](#) and [Modlin IM](#) (2011) **The epidemiology of GEP neuroendocrine tumors**. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **40**, 1-18
7. [Massironi S](#), [Rossi RE](#), [Casazza G](#), [Conte D](#), [Ciafardini C](#), [Galeazzi M](#) and [Peracchi M](#) (2014) **Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with GEP neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution**. *Neuroendocrinology* **100**, 240-249
8. [Rossi RE](#), [Garcia-Hernandez J](#), [Meyer T](#), [Thirlwell C](#), [Watkins J](#), [Martin NG](#), [Caplin ME](#) and [Toumpanakis C](#) (2015) **Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours**. *Ann Transl Med.* **9**, 118
9. [Turner GB](#), [Johnston BT](#), [McCance DR](#), [McGinty A](#), [Watson RG](#), [Patterson CC](#) and [Ardill JE](#) (2006) **Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours**. *Gut.* **55**, 1586-1591
10. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S and Ogawa Y (2013) **Diagnosis and management of insulinoma**. *World J. Gastroenterol.* **19**, 829

11. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM and Seaquist ER (2009) **Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **3**, 709-728
12. Guettier J-M, Lungu A, Goodling A, Cochran C and Gorden P (2013) **The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the endocrine society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab.* **12**, 4752-4758
13. [Hirshberg B](#), [Livi A](#), [Bartlett DL](#), [Libutti SK](#), [Alexander HR](#), [Doppman JL](#), [Skarulis MC](#) and [Gorden P](#) (2000) **Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma** *J Clin Endocrinol Metab.* **9**, 3222-3226
14. [Kulke MH](#), [Anthony LB](#), [Bushnell DL](#), [de Herder WW](#), [Goldsmith SJ](#), [Klimstra DS](#), [Marx SJ](#), [Pasiaka JL](#), [Pommier RF](#), [Yao JC](#) and [Jensen RT](#) (2010) **North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas.** *Pancreas* **39**, 735-752
15. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F and Jensen RT (2006) **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).* **85**, 331-364
16. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G and Plöckinger U (2009) **Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations.** *Neuroendocrinology* **90**, 167-183
17. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH and Scheiman JM (2000) **Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas.** *Am J Gastroenterol* **95**, 2271-2277
18. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S and Legmann P (2003) **CT, Endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas.** *AJR Am J Roent-genol* **181**, 987-989
19. [Khashab MA](#), [Yong E](#), [Lennon AM](#), [Shin EJ](#), [Amateau S](#), [Hruban RH](#), [Olino K](#), [Giday S](#), [Fishman EK](#), [Wolfgang CL](#), [Edil BH](#), [Makary M](#) and [Canto MI](#) (2011) **EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors.** *Gastrointest Endosc.* **73**, 691-696

20. [Horton KM](#), [Hruban RH](#), [Yeo C](#) and [Fishman EK](#) (2006) **Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors.** *Radiographics*. **2**, 453-464
21. [Versari A](#), [Camellini L](#), [Carlinfante G](#), [Frasoldati A](#), [Nicoli F](#), [Grassi E](#), [Gallo C](#), [Giunta FP](#), [Fraternali A](#), [Salvo D](#), [Asti M](#), [Azzolini F](#), [Iori V](#) and [Sassatelli R](#) (2010) **Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study.** *Clin Nucl Med*. **35**, 321-328
22. [Caramella C](#), [Dromain C](#), [De Baere T](#), [Boulet B](#), [Schlumberger M](#), [Ducreux M](#) and [Baudin E](#) (2010) **Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences?** *Eur Radiol*. **11**, 2618-2627
23. [Baumann T](#), [Rottenburger C](#), [Nicolas G](#), [Wild D](#) (2016) **Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **30**, 45-57
24. [Fidler JL](#), [Goenka AH](#), [Fleming CJ](#), [Andrews JC](#). (2017) **Small Bowel Imaging: Computed Tomography Enterography, Magnetic Resonance Enterography, Angiography, and Nuclear Medicine.** *Gastrointest Endosc Clin N Am*. **27**, 133-152.
25. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF and Forcione D (2013) **Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis.** *World J Gastroenterol* **23**, 3678-84
26. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, Suzuki R, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Konno N, Waragai Y, Watanabe H, Obara K and Ohira H (2015) **Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions: A prospective randomized trial.** *Pancreatology* **15**, 538-541
27. Reidy-Lagunes D, Gollub MJ and Saltz LB (2011) **Assition of octreotide functional imaging to cress-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detectin of neuroendocrine tumors: Added value or an anachronism?** *J. Clin Oncol* **20**, e74-e75
28. Geijer H and Breimer LH (2013) **Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours:update on systematic review and meta-analysis.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **11**, 1770-1780
29. Etchebere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, Ichiki WA, de Almeida Filho JG, Cantoni S, Camargo EE and Costa FP (2014) **68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial.** *J Nucl Med*. **10**, 1598-604

30. [Panagiotidis E](#), [Alshammari A](#), [Michopoulou S](#), [Skoura E](#), [Naik K](#), [Maragkoudakis E](#), [Mohmaduvesh M](#), [Al-Harbi M](#), [Belda M](#), [Caplin ME](#), [Toumpanakis C](#) and [Bomanji J](#) (2016) **Comparison of the impact of ⁶⁸Ga - DOTATATE and ¹⁸F - DG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors.** *J Nucl Med.*
31. [Panagiotidis E](#) and [Bomanji J](#) (2016) **Role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET in the study of neuroendocrine tumors.** *PET Clin.* **9**, 43-55.
32. [Naswa N](#), [Sharma P](#), [Kumar A](#), [Soundararajan R](#), [Kumar R](#), [Malhotra A](#), [Ammini AC](#) and [Bal C](#) (2012) **⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin.** *Clin Nucl Med.* **37**, 245-51.
33. [Nakamoto Y](#), [Sano K](#), [Ishimori T](#), [Ueda M](#), [Temma T](#), [Saji H](#), [Togashi K](#). (2015) **Additional information gained by positron emission tomography with (⁶⁸Ga)-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors.** *Ann Nucl Med.* **29**, 512-8.
34. [Moryoussef F](#), [de Mestier L](#), [Belkebir M](#), [Deguelte-Lardièrè S](#), [Brixi H](#), [Kianmanesh R](#), [Hoeffel C](#), [Cadiot G](#). (2016) **Impact on Management of Liver and Whole-Body Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences for Neuroendocrine Tumors: A Pilot Study.** *Neuroendocrinology* **28**. [Epub ahead of print]
35. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, Woltering E, Anthony L and Daly I (2005) **Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned.** *Ann Surg.* **241**, 839-845
36. [Hellman P](#), [Lundström T](#), [Ohrvall U](#), [Eriksson B](#), [Skogseid B](#), [Oberg K](#), [Tiensuu Janson E](#) and [Akerström G](#) (2002) **Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases.** *World J Surg.* **8**, 991-997
37. Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS and Pommier RF (2006) **Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival.** *Surgery* **140**, 891–897
38. [Bartlett EK](#), [Roses RE](#), [Gupta M](#), [Shah PK](#), [Shah KK](#), [Zaheer S](#), [Wachtel H](#), [Kelz RR](#), [Karakousis GC](#) and [Fraker DL](#) (2013) **Surgery for metastatic neuroendocrine tumors with occult primaries** *J Surg Res.* **184**, 221-227
39. Bellutti M. (2009) **Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy.** *Dig Dis Sci.* **54**, 1050-1058
40. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R and Malhotra A (2012) **⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin.** *Clin Nucl Med.* **37**, 245–251

41. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S and Baum RP (2010) **Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using 68 Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **37**, 67 – 77
42. Kunikowska J, Pawlak D, Kolasa A, Mikolajczak R and Krolicki L (2014) **A frequency and semiquantitative analysis of pathological 68Ga DOTATATE PET/CT uptake by primary site-dependent neuroendocrine tumor metastasis.** *Clin Nucl Med.* **39**, 855–861
43. Tan Th, Lee BN and Hassan SZ (2014) **Diagnostic Value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in Liver Metastases of Neuroendocrine Tumours of Unknown Origin.** *Nucl Med Mol Imaging.* **48**, 212-215
44. Savelli G, Lucignani G, Seregini E, Marciano A, Serafini G, Alberti G, Vilano C, Maccauro M and Bombardieri E (2004) **Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumors.** *Nucl. Med. Commun.* **25**, 445–449
45. Chang S, Choi D, Lee SJ, Lee WJ, Park MH and Kim SW (2007) **Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis and imaging features.** *Radiographics.***27**, 1667– 1679
46. Van Tuyll SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ and Taal BG (2006) **Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy.** *Gastrointest Endosc* **64**, 66–72
47. Frilling A, Smithb G, Kieran AK and Martinb J (2014) **Capsule endoscopy to detect primary tumour site in metastatic neuroendocrine tumours.** *Digestive and Liver Disease* **46**, 1038–1042
48. [Karagiannis S](#), [Faiss S](#) and [Mavrogiannis C](#). (2009) **Capsule Retetion: a feared complication of wireless capsule endoscopy.** *Scan J Gastroenterol* **44**, 1158-1165
49. Oberg K and Castellano D (2011) **Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors.** *Cancer and Metastasis Reviews* **30**, [Suppl 1](#), pp 3-7
50. [Syngal S](#), [Bandipalliam P](#) and [Boland CR](#) (2005) **Surveillance of patients at high risk for colorectal cancer** *Med Clin North Am.* **89**, 61-84
51. [Herrera MF](#), [Åkerström G](#), [Angelos P](#), [Grant CS](#), [Hoff AO](#), [Pantoja JP](#), [Pérez-Johnston R](#), [Sahani DV](#), [Wong RJ](#) and [Randolph G](#). (2015) **AAACE/ACE disease state clinical review: Pancreatic neuroendocrine incidentalomas** *Endocr Pract.* **21**, 546-553
52. [Jung JG](#), [Lee KT](#), [Woo YS](#), [Lee JK](#), [Lee KH](#), [Jang KT](#) and [Rhee JC](#). (2015) **Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs)** *Medicine (Baltimore)* **94**, e983

53. [Partelli S](#), [Cirocchi R](#), [Crippa S](#), [Cardinali L](#), [Fendrich V](#), [Bartsch DK](#), [Falconi M](#). (2016) **Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasm** *Br J Surg.*
54. [Capurso G](#), [Rinzivillo M](#), [Bettini R](#), [Boninsegna L](#), [Delle Fave G](#) and [Falconi M](#) (2012) **Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases.** *Br J Surg.* **99**, 1480-1486
55. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, Liewehr DJ, Venzon DJ, Steinberg SM, Kebebew E (2016) **Non functioning pancreatic endocrine tumor** *Surgery* **159**, **311-318**
56. [Bettini R](#), [Mantovani W](#), [Boninsegna L](#), [Crippa S](#), [Capelli P](#), [Bassi C](#), [Scarpa A](#), [Pederzoli P](#), [Falconi M](#). (2009) **Primary tumor resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas.** *Dig Liver Dis.* **41**, 49-55
57. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM and Choti MA (2006) **Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement.** *Ann Surg Oncol.* **10**, 1261-1268
58. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA and Jarnagin WR (2013) **Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements.** *HPB (Oxford)* **15**, 119-30
59. Kianmanesh R, O'toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P and Belghiti J (2015) **Surgical treatment of gastric, enteric, and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors.** *J Chir* **142**,132-149
60. [Sarmiento JM](#), [Heywood G](#), [Rubin J](#), [Ilstrup DM](#), [Nagorney DM](#) and [Que FG](#) (2003) **Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival.** *J Am Coll Surg.* **197**, 29-37
61. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y and Zhao G (2011) **Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis.** *Int J Colorectal Dis.* **2**, 191-199
62. [Graff-Baker AN](#), [Sauer DA](#), [Pommier SJ](#) and [Pommier RF](#) (2014) **Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients.** *Surgery.* **156**, 1369-1376
63. [Hodul P](#), [Malafa M](#), [Choi J](#) and [Kvols L](#) (2006) **The role of cytoreductive hepatic surgery as an adjunct to the management of metastatic neuroendocrine carcinomas** *Cancer Control.* **1**, 61-71
64. [D'Haese JG](#), [Tosolini C](#), [Ceyhan GO](#), [Kong B](#), [Esposito I](#), [Michalski CW](#) and [Kleeff J](#) (2014) **Update on Surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasm** *World J Gastroenterol* **38**, 13893-13898

65. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW and Ruzsniwski P (2015) **NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference.** *HPB (Oxford)*. **17**, 29-37
66. [Frilling A](#) and [Clift AK](#). (2015) **Therapeutic strategies of neuroendocrine liver metastases.** *Cancer*. **121**, 1172-1186.
67. Lewis M and Hobday T (2012) **Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases.** *Int J Hepatol* 1-12
68. Coldwell (2013) **Treatment of NET with SIRT. Liver Radioembolization with Y90 Microspheres,** Bilbao JI and Reiser MF (eds) *Springer*, Berlin p153
69. Device Z, Rosenberg J, Braat AJ, Techasith T, Banerjee A, Sze DY and Lam MG (2014) **The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis.** *J Nucl Med*. **55**, 1404-1410
70. Yang TX, Chua TC and Morris DL (2012) **Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review.** *Surg Oncol*. **21**, 299-308
71. Mazzaferro V, Pulvirenti A and Coppa J (2007) **Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation?** *J Hepatol* **47**, 460-466
72. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A and Gennari L (1996) **Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.** *N Engl J Med*, **334**, 693-699
73. [Rossi RE](#), [Burroughs AK](#) and [Caplin ME](#) (2014) **Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases.** *Ann Surg Oncol*. **7**, 2398-2405
74. Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R and Grossman A (2012) **Barcelona** [ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas.](#) *Neuroendocrinology* **95**, 135-156
75. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J and Ruzsniwski P (2014) CLARINET Investigators. [Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.](#) *N Engl J Med*. **371**, 224-233
76. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T and Arnold R (2009) **PROMID Study Group.** [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* **27**, 4656-4663

77. [Janson ET, Westlin JE, Eriksson B, Ahlström H, Nilsson S and Oberg K.](#) (1994) [111in-DTPA-D-Phe1] octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours: the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol.* **131**, 577-581.
78. Riechelmann R, Pereira AA, Rego JFM and Costa FP (2016) **Refractory carcinoid syndrome: A review of treatment options** *Ther Adv Med Oncol*, 1-11
79. [Strosberg J, Goldman J, Costa F and Pavel M](#) (2015) **The Role of Chemotherapy in Well-Differentiated GEP Neuroendocrine Tumors.** *Front Horm Res.* **44**, 239-247
80. [Ferrarotto R, Testa L, Riechelmann RP, Sahade M, Siqueira LT, Costa FP and Hoff PM](#) (2013) **Combination of Capecitabine and Oxaliplatin is an Effective Treatment Option for Advanced Neuroendocrine Tumors.** *Rare Tumors.* **24**, e35
81. [Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, Lombard-Bohas C and Walter T](#) (2015) **Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice.** *Cancer* **121**, 3428-34
82. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E and Yao JC (2011) **RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.** *Lancet* **378**, 2005-2012
83. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH and Pavel ME (2016) **RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.** *Lancet* **387**, 968-977
84. [Kulke MH, Bergsland EK and Yao JC.](#) (2009) **Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus** *N Engl J Med.* **360**, 195-197
85. [Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Tye L, Huang X, Li JZ, Baum CM and Fuchs CS](#) (2008) **Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors.** *J Clin Oncol.* **26**, 3403-3410
86. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl

- D and Öberg K (2011) **RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group.** [Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.](#) *N Engl J Med.* **364**, 514-523
87. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borgath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Horsh D, Hammel P, Wiedenmann B, VanCutsem E, Patyna S, Ray D, Blanckmeister C, Chao R and Rusniewski P (2011) **Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors** *N Engl J Med* **364**, 501-513
88. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G and Cortesi E (2012) **Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials.** *Acta Oncol.* **7**, 873-879
89. [Bodei L](#), [Mueller-Brand J](#), [Baum RP](#), [Pavel ME](#), [Hörsch D](#), [O'Dorisio MS](#), [O'Dorisio TM](#), [Howe JR](#), [Cremonesi M](#), [Kwekkeboom DJ](#) and [Zaknun JJ](#) (2013) **The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **40**, 800-816
90. [Kwekkeboom DJ](#), [de Herder WW](#), [Kam BL](#), [van Eijck CH](#), [van Essen M](#), [Kooij PP](#), [Feelders RA](#), [van Aken MO](#) and [Krenning EP](#) (2008) **Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival.** *J Clin Oncol.* **26**, 2124-2130
91. Strosberg JR, Wolin E, Chasen B, Kulke MH, Bushnell DL, Caplin ME, Baum RP, Kunz PL, Hobday TJ, Hendifar A, Oberg K, Sierra LL, Kwekkeboom DJ, Ruszniewski PB and Krenning E (2017) **Netter 1 phase III: progression free-survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177 lu dotate.** *N Engl J Med* **376** (2)125
92. Leboulleux S, Dromain C, Vataire AL, Malka D, Aupérin A, Lumbroso J, Duvallard P, Elias D, Hartl DM, De Baere T, Guigay J, Schlumberger M, Ducreux M and Baudin E (2008) [Prediction and diagnosis of bone metastases in well-differentiated gastro-entero-pancreatic endocrine cancer: a prospective comparison of whole body magnetic resonance imaging and somatostatin receptor scintigraphy.](#) *J Clin Endocrinol Metab.* **93**, 3021-3028
93. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M and Le Guludec D (1999) [Detection of bone metastases in patients with endocrine GEP tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy.](#) *J Nucl Med.* **40**, 1602-1608
94. [Janson ET](#), [Holmberg L](#), [Stridsberg M](#), [Eriksson B](#), [Theodorsson E](#), [Wilander E](#) and [Oberg K](#) (1997) **Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center.** *Ann Oncol.* **8**, 685-690

95. [Van Loon K](#), [Zhang L](#), [Keiser J](#), [Carrasco C](#), [Glass K](#), [Ramirez MT](#), [Bobiak S](#), [Nakakura EK](#), [Venook AP](#), [Shah MH](#) and [Bergsland EK](#) (2015) **Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors.** *Endocr Connect.* **4**, 9-17
96. [Van Binnebeek S](#), [Vanbilloen B](#), [Baete K](#), [Terwinghe C](#), [Koole M](#), [Mottaghy FM](#), [Clement PM](#), [Mortelmans L](#), [Bogaerts K](#), [Haustermans K](#), [Nackaerts K](#), [Van Cutsem E](#), [Verslype C](#), [Verbruggen A](#) and [Deroose CM](#) (2016) **Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours.** *Eur Radiol.* **26**, 900-909
97. [Buchmann I](#), [Henze M](#), [Engelbrecht S](#), [Eisenhut M](#), [Runz A](#), [Schäfer M](#), [Schilling T](#), [Haufe S](#), [Herrmann T](#) and [Haberhorn U](#). (2007) **Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34**, 1617-1626
98. Mota JM, Sousa LG and Riechelmann RP (2016) **Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence.** *Ecancermedicalscience* **8**, 662.
99. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RR, Lombard-Bohas C, Kunz PL, Grande E, Valle JW, Fleming D, Lapuerta P, Banks P, Jackson S, Zambrowicz B, Sands AT and Pavel M. (2016) **Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome.** *J Clin Oncol.* **28**
100. Moerman VM, Dewilde D and Hermans K. (2012) **Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance.** *Acta Cardiol.* **67**, 245–248.
101. [Connolly HM](#), [Schaff HV](#), [Abel MD](#), [Rubin J](#), [Askew JW](#), [Li Z](#), [Inda JJ](#), [Luis SA](#), [Nishimura RA](#) and [Pellikka PA](#).(2015) **Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease** *J Am Coll Cardiol.* **66**, 2189-2196.
102. [Jensen RT](#), [Niederle B](#), [Mitry E](#), [Ramage JK](#), [Steinmuller T](#), [Lewington V](#), [Scarpa A](#), [Sundin A](#), [Perren A](#), [Gross D](#), [O'Connor JM](#), [Pauwels S](#) and [Kloppel G](#) (2006) **Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society.**Gastrinoma (duodenal and pancreatic) *Neuroendocrinology* **84**, 173-82
103. [Stephen AE](#) and [Hodin RA](#) (2006) **Neuroendocrine tumors of the pancreas, excluding gastrinoma** *Surg Oncol Clin N Am.* **15**, 497-510.
104. [Munhoz RR](#), [de Mendonça Rego JF](#), [de Celis Ferrari AR](#), [Braghiroli MI](#), [Bariani GM](#), [Hoff PM](#), [Costa FP](#), [Pfiffer TE](#) and [Riechelmann R](#) (2013) **Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.** *Rare Tumors* **5**, e39

105. Bezerra EB, Riechelmann R and Hoff PM (2011) **Poorly differentiated neuroendocrine tumors.** *Neuroendocrine Tumor*, 157-176
106. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS and Yao JC (2014) **GEP high-grade neuroendocrine carcinoma.** *Cancer* **120**, 2814-2823
107. Tang LH, Basturk O, Sue JJ and Klimstra DS (2016) **[A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 \(G3\) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor \(WD-NET\) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma \(PD-NEC\) of the Pancreas.](#)** *Am J Surg Pathol* **40**, 1192-1202
108. Walter DT, Baudin E, Malicot K, Lecomte T, Guigay J, (2015) **Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The FFCD-GTE national cohort.** *J Clin Oncol.* **33** (May 20 Supplement), 4095
109. [Welin S](#), [Sorbye H](#), [Sebjornsen S](#), [Knappskog S](#), [Busch C](#) and [Obergh K](#) (2011) **Clinical effect of temozolamide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first line chemotherapy** *Cancer* **117**, 4617-4622
110. Marx SJ (2005) **Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2.** *Nat Rev Cancer*, **5**, 367-375
111. [Brandi ML](#), [Gagel RF](#), [Angeli A](#), [Bilezikian JP](#), [Beck-Peccoz P](#), [Bordi C](#), [Conte-Devolx B](#), [Falchetti A](#), [Gheri RG](#), [Libroia A](#), [Lips CJ](#), [Lombardi G](#), [Mannelli M](#), [Pacini F](#), [Ponder BA](#), [Raue F](#), [Skogseid B](#), [Tamburrano G](#), [Thakker RV](#), [Thompson NW](#), [Tomassetti P](#), [Tonelli F](#), [Wells SA Jr](#) and [Marx SJ](#) (2001) **Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.** *J Clin Endocrinol Metab.* **86**, 5658-5671
112. [Lourenço DM Jr](#), [Toledo RA](#), [Coutinho FL](#), [Margarido LC](#), [Siqueira SA](#), [dos Santos MA](#), [Montenegro FL](#), [Machado MC](#) and [Toledo SP](#) (2007) **The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1.** *Clinics* **62**, 465-476
113. [Thakker RV](#), [Newey PJ](#), [Walls GV](#), [Bilezikian J](#), [Dralle H](#), [Ebeling PR](#), [Melmed S](#), [Sakurai A](#), [Tonelli F](#) and [Brandi ML](#) (2012) **Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).** *J Clin Endocrinol Metab.* **97**, 2990-3011
114. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ and Jensen RT (2006) **Surgery increases survival in patients with gastrinoma.** *Ann Surg.* **244**, 410-419
115. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH and Rothmund M (2005) **Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.** *Ann Surg.* **242**, 757-764

116. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A and Kianmanesh R (2012) **Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.** *Neuroendocrinology* **95**, 98-119
117. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA (2006) **Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas.** *Ann Surg.* **243**, 265-72
118. Gonçalves TD, Toledo RA, Sekiya T, Matuguma SE, Maluf Filho F, Rocha MS, Siqueira SA, Glezer A, Bronstein MD, Pereira MA, Jureidini R, Bacchella T, Machado MC, Toledo SP and Lourenço DM Jr (2014) **Penetrance of Functioning and Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in the Second Decade of Life** *J Clin Endocrinol Metab.* **99**, E89-96
119. Maia MC, Muniz Lourenço D Jr and Riechelmann R (2016) **Efficacy and Long-Term Safety of Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Associated with Multiple Endocrine Neoplasia Type I: Case Report.** *Oncol Res Treat.* **39**, 643-645
120. **Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I and Scanlon MF** (1994) **A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea.** Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med.* **331**, 904-909
121. Glezer A and Bronstein MD (2015) **Prolactinomas** *Endocrinol Metab Clin North Am.* **44**, 71-78
122. **Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, van der Lely AJ, Strasburger CJ, Lamberts SW, Ho KK, Casanueva FF and Melmed S** (2014) **Acromegaly Consensus Group.** Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly *Nat Rev Endocrinol.* **10**, 243-248.
123. **Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ.** (2009) **A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly.** *Clin Endocrinol (Oxf)* **71** 549-557
124. **Kasuki L, Machado EO, Ogino LL, Coelho MC, Silva CM, Wildemberg LE, Lima CH and Gadelha MR** (2016) **Experience with pegvisomant treatment in acromegaly in a single Brazilian tertiary reference center: efficacy, safety and predictors of response.** *Arch Endocrinol Metab* **60**, 479-485

125. [McCormack AI](#), [Wass JA](#) and [Grossman AB](#) (2011) **Aggressive pituitary tumours: the role of temozolomide and the assessment of MGMT status** *Eur J Clin Invest.* **41**, 1133-1148
126. [Libutti SK](#), [Choyke PL](#), [Alexander HR](#), [Glenn G](#), [Bartlett DL](#), [Zbar B](#), [Lubensky I](#), [McKee SA](#), [Maher ER](#), [Linehan WM](#) and [Walther MM](#) (2000) **Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease.** *Surgery* **128**, 1022-1027
127. [Libutti SK](#), [Choyke PL](#), [Bartlett DL](#), [Vargas H](#), [Walther M](#), [Lubensky I](#), [Glenn G](#), [Linehan WM](#) and [Alexander HR](#) (1998) **Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations.** *Surgery* **124**, 1153-1159
128. Riechelmann R, Coutinho AK, Weschenfelder RF, Andrade DE Paulo G, Fernandes Gdos S, Gifoni M, Oliveira Mde L, Gansl R, Gil R, Luersen G, Lucas L, Reisner M, Vieira FM, Machado MA, Murad A, Osvaldt A, Brandão M, Carvalho E, Souza T, Pfiffer T and Prolla G. (2016) **Guideline for the management of bile duct cancers by the brazilian gastrointestinal tumor group.** *Arq Gastroenterol.* **53**, 5-9