



Tumores neuroendocrinos

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
 - Astra Zeneca
 - Abbott Nutrición
 - Novartis Pharma Logistics Inc
 - Novartis Oncology
 - Novo Nordisk
 - Merck Sharp & Dohme
 - Roche
 - Glaxo SmithKline
 - Sanofi Aventis
 - Boehringer
 - Organon

EndoDrChen.com

Agenda

- Introducción
- Clasificación
- Síndromes genéticos
- Biomarcadores

EndoDrChen.com

Introducción

- Corresponde a 0.5% de todos los tipos de cáncer
- Aumento de 1/100.000 en los 70s a 3.65/100.000 en los 2000s
- Edad media de diagnóstico 63 años y una incidencia pico a los 80 años

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Clasificación histórica

- Intestino anterior: bronquial, duodenal, gástrico, y pancreático
- Medio: apéndice, cecal, colon ascendente y transverso derecho, íleon y yeyuno
- Posterior: colon transverso izquierdo y recto

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Clasificación OMS

- Grado de tumor basado en el grado de diferenciación histomorfológico y tasa de proliferación
- 3 grados: G1, G2 y G3
- Basado en índice Ki-67 a la inmunotinción
- Correlaciona con la agresividad biológica del tumor

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Revisión 2010

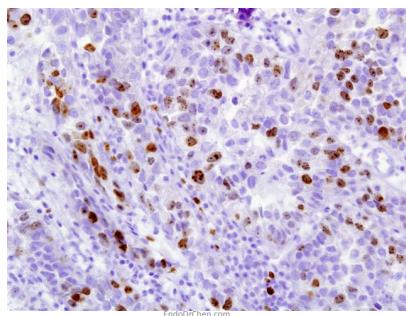
- Todos los GEP-NETs son potencialmente malignos y ya no los diferencia entre bien y pobemente diferenciados
- Se prefiere el término NET en lugar de "carcinoide"

EndoDrChen.com Kim KW, Am J Roent. Oct 2013.

WHO 2000	WHO 2010		
	Term and Grade	No. of Mitoses*	Ki-67 Index*
Well-differentiated endocrine tumor	Neuroendocrine tumor (carcinoïd)	< 2	≤ 2
Well-differentiated endocrine carcinoma	Grade 1	2–20	3–20
Poorly differentiated endocrine carcinoma (small cell carcinoma)	Grade 2	> 20	> 20
Mixed exocrine-endocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma (small cell or large cell), grade 3		
	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma		

EndoDrChen.com Kim KW, Am J Roent. Oct 2013.

Inmunotinción Ki67



EndoDrChen.com

Clasificación OMS

- Va en conjunto con el estadiaje del tumor que es dependiente del sitio de localización
- Clasificación TNM diferente según si es gástrico, pancreático, bronquial, etc.

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Genética

- MEN1: múltiples tumores pancreáticos pequeños
- VHL: 5-17% de pacientes con NETs
- Neurofibromatosis tipo 1
 - 10% somatostatinomas
 - 1% insulinomas
- Esclerosis tuberosa

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Type (chromosome location)	Tumors (estimated penetrance)	Gene; most frequently mutated codons
MEN1 (11q13)		
Parathyroid adenoma (90%)		
Entero-pancreatic tumor (30-70%)		
– Gastrointra (40%)		83(84, 4-bp del (=4%), 119, 3-bp ins (=31))
– Adrenocortical (10%)		209, 114, 4-bp ins (=8%)
– Non-functioning & Phoma (20-55%)		418, 3-bp del (=4%)
– Glucagonoma (<1%)		518-519, 3-bp ins (=7%)
– Insulinoma (<1%)		Insulin: 3-bp, (-7%)
Pituitary adenoma (30-40%)		
– Prolactinoma (20%)		
– Adrenocortical tumor (10%)		
– Corticotrophinoma (<5%)		
– Non-functioning (<5%)		
Associated Tumors:		
– Adrenocortical tumor (40%)		
– Phaeochromocytoma (<15%)		
– Bronchopulmonary NET (2%)		
– Hypothalamic (2%)		
– Gastric NET (10%)		
– Gastroenteritis (30%)		
– Angiofibromata (85%)		
– Collagenomas (70%)		
– Meningiomas (8%)		

EndoDrChen.com Thakker RV. Mol Cell Endocrinol. 2013

MEN2 (10 cm-10q11.2)		
MEN2A	MTC (90%) Phaeochromocytoma (50%) Parathyroid adenoma (20-30%)	RET 634 missense e.g. Cys → Arg (~85%)
MTC only	MTC (100%)	RET 618, missense (>50%)
MEN2B (also known as MEN3)	MTC (90%) Phaeochromocytoma (40-50%) Associated abnormalities (40-50%) Marfanoid habitus Medullated corneal nerve fibers Megathymus	RET 918, Met → Thr (>95%)
MEN4 (12p13)	Pancreatic adenoma* Pituitary adenoma* Reproductive organ tumors* (e.g. testicular cancer, neuroendocrine cervical carcinoma) Adrenal + renal tumors*	CDKN1B No common mutations identified to date

EndoDrChen.com Thakker RV. Mol Cell Endocrinol. 2013

Funcionalidad	
• Determinado por el síndrome clínico que produce: insulina, gastrina, somatostatina	
• Mayoria son no funcionales (70-85%)	
– Lleva a retardo en diagnóstico	
– 70-85% de NET pancreáticos se presentan con lesiones irremovibles	
– Sobrevida a 5 años 30-40%	
– 75% de NETs en intestino delgado presentan o van a tener metástasis hepáticas	

EndoDrChen.com Meeker A. Mol Cell Endocrinol. 2013.

Funcionalidad	
• VIPoma: diarrea acuosa y trastornos electrolíticos (hipokalemia), aclorhidria	
• glucagonoma: DM y eritema necrolítica migratoria	
	

Clinical Presentation	Expected Common GEP-NET	Biochemical Marker	Imaging or Endoscopy*
Carcinoid syndrome: flushing, diarrhea	Liver metastases from neuroendocrine tumors in the ileum, duodenum, and colon	5-HIAA (24-h urine), chromogranin A	Concomitant CT or MR enterography, small-bowel imaging, octreotide scan
Recurrent peptic ulcer disease	Gastrinoma (pancreas or stomach and duodenum)	Gastrin, vitamin B ₁₂ , blood level	Esophagogastroduodenal endoscopic ultrasound, octreotide scan for patients with normal gastrin blood level
Hypoglycemia, weight gain	Insulinoma (whole pancreas)	Proinsulin, insulin-to-glucose ratio, C-peptide	Endoscopic ultrasound (for pancreatic evaluation)
Watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria	VIPoma (pancreas or duodenum)	VIP, electrolytes	Octreotide scan
Diabetes mellitus, migratory necrotizing erythema	Glucagonoma (pancreatic body, tail)	Glucagon, glucose, CBC	
Symptoms related to mass effect, such as bowel obstruction and ascites, biliary obstruction, and liver failure	Nonfunctioning GEP-NETs with metastases	Chromogranin A	Octreotide scan

Note—5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid; VIP = vasoactive intestinal polypeptide.
*Considered in addition to multiphasic abdominal and pelvic CT or MRI.

EndoDrChen.com Kim KW. Am J Roent. Oct 2013.

Biomarcadores

- Cromogranina A
 - Es el más validado
 - Sensibilidad 85.7%
 - Especificidad 67.9%
 - Está elevado en 60-80% de NETs
 - Niveles altos correlacionan con volumen tumoral y pronóstico
 - Niveles durante evolución determinan respuesta terapéutica

EndoDrChen.com Loh YP. J Mol Neurosci. 2012;48(2):347

Biomarcadores

- Cromogranina A:
 - Proteína localizada en vesículas secretoras de neuronas y células endocrinas
 - Falsos positivos:
 - CA próstata
 - CA mama
 - ICC
 - IRC
 - HTA
 - AR
 - Enfermedades inflamatorias
 - Inhibidores de bomba de protones

EndoDrChen.com Loh YP. J Mol Neurosci. 2012;48(2):347

Comportamiento biológico

- Aún en enfermedad irresecable y metastásico, usualmente tienen un curso indolente y son menos sensibles a quimioterapia convencional
- Sin embargo, evolución cambia según localización
 - NET gastrointestinal estadio IV 40.3% sobrevida a 5 años
 - NET pancreático estadio IV 15.5% sobrevida a 5 años

EndoDrChen.com Kim KW, Am J Roent. Oct 2013.

Localización

- TAC o RMN de abdomen o pelvis cuando hay sospecha del tumor
- Endoscopía o US endoscópico si tumor está en estómago, duodeno o recto
- PET limitado a tumores de alto grado, poco sensible para los de bajo grado

EndoDrChen.com Kim KW, Am J Roent. Oct 2013.

Metástasis

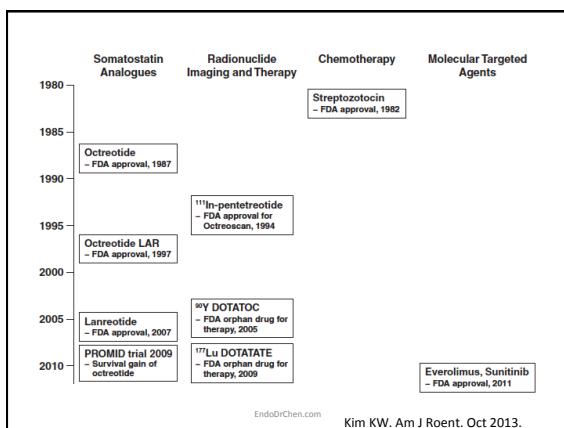
- Sitios más frecuentes:
 - Hígado 85%
 - Resección en caso de ser posible
 - Peritoneo 18%
 - Hueso 8%
 - Pulmón 4%

EndoDrChen.com Kim KW, Am J Roent. Oct 2013.

Análogos de somatostatina

- NETs expresan receptores de somatostatina, especialmente los bien diferenciados
 - Octretido LAR aprobado desde 1997 para control de hipersecreción hormonal
 - Algunos datos indican estabilización de crecimiento tumoral

EndoDrChen.com



Conclusiones

- NETs van aumentando en prevalencia
 - Mayor detección?
 - Los funcionales son más fáciles de detectar y usualmente se diagnostican más tempranamente
 - Mayoría son no funcionales
 - Tratamiento médico para detener el crecimiento del tumor

Preguntas...
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com
