

Artículo original

# Evaluación de los marcadores bioquímicos en los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos en un hospital de tercer nivel

Biochemical markers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

María Susana López Espinoza,\* Luis Ricardo Ramírez González,\* Karla Liseth Leonher Ruezga,\* José Alfredo Jiménez Gómez,\* José López Zamudio,\* Ernesto Medina Hernández\*

## RESUMEN

**Introducción:** Los tumores neuroendócrinos del tubo digestivo representan menos del 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal, los cuales derivan de las células del sistema endocrino difuso gastrointestinal. La mayor parte están bien diferenciados y su diagnóstico se establece mediante una microscopia de luz e inmunohistoquímica. El objetivo del estudio es evaluar la importancia que tiene el uso de los marcadores bioquímicos para realizar el diagnóstico de los pacientes con tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

**Material y métodos:** Serie de casos. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino que estuviera localizado en cualquier parte del tubo gastrointestinal y páncreas, entre los años 2009-2012. La recolección de datos se obtuvo a través del expediente clínico y electrónico. Analizamos la concentración sérica de cromogranina A y la determinación urinaria de 5-HIAA.

**Resultados:** Se identificaron 20 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino gastroenteropancreático. El principal lugar de localización fue el estómago con 11 casos (55%). La intensidad de la cromogranina en el tejido fue mayor en los pacientes en estadio IV seguidos del estadio IIA de la clasificación TNM. El ácido 5-hidroxiindolacético en la orina sólo se reportó en 4 de los 20 pacientes, por lo que no fue posible tomar este dato para el análisis estadístico.

**Conclusión:** La cromogranina A sérica es un marcador sensible y específico de la presencia de estos tumores. La realización de la cromogranina A sérica nos puede ayudar a hacer un diagnóstico más oportuno y certero en los pacientes con sospecha de tumores neuroendócrinos.

**Palabras clave:** Tumor neuroendócrino, cromogranina A, ácido 5-hidroxiindolacético, somatostatina.

*Rev Latinoam Cir* 2014;4(1):5-9

## ABSTRACT

**Introduction:** Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract represent less than 5% of all tumors of the gastrointestinal system, which are derived from the cells of the gastrointestinal diffuse endocrine system. The most are well differentiated and its diagnosis is made by light microscopy and immunohistochemistry. The objective of the study is to evaluate the importance of the use of biochemical markers for the diagnosis in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

**Material and methods:** Case series. We selected patients diagnosed with neuroendocrine tumor located anywhere in the gastrointestinal tract and pancreas from 2009 to 2012. Data collection was obtained through medical records. We analyzed serum chromogranin A and urinary 5-hydroxy-indoleacetic.

**Results:** We identified 20 patients with a diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. The principal place of location was stomach with 11 cases (55%). The intensity of the chromogranin in tissue was higher in patients in stage IV and IIA of the TNM classification. The 5-hydroxy-indoleacetic acid in urine was reported in only 4 of the 20 patients. Therefore it was not possible to collect this data for statistical analysis.

**Conclusion:** Chromogranin A serum is a sensitive and specific marker for the presence of these tumors. Serum levels of chromogranin A can help us to make a more accurate diagnosis in patients with suspected neuroendocrine tumors.

**Key words:** Neuroendocrine tumor, chromogranin A, 5-hydroxy-indoleacetic acid, somatostatin.

*Rev Latinoam Cir* 2014;4(1):5-9

\* Departamento de Cirugía General. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

## Correspondencia:

José Alfredo Jiménez Gómez

Servicio de Cirugía General, Belisario Domínguez Núm. 1000 Col. Independencia Tel: 36170060, Ext.: 31534

E-mail: dr.alfredjim@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/revlatcir>

## INTRODUCCIÓN

Las células neuroendócrinas se encuentran distribuidas a lo largo del cuerpo, por lo que las neoplasias de estas células pueden originarse en cualquier sitio. La mayoría de estas neoplasias se originan en el tracto gastrointestinal y por ello que se les ha dado el nombre de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

La Organización Mundial de la Salud clasifica a estos tumores como bien diferenciados si no son invasivos y además si presentan comportamiento de benignidad.<sup>1-6</sup> Sin embargo, aquellos tumores de bajo grado de malignidad que presentan invasión más allá de la muscular propia o metástasis son considerados como carcinomas neuroendócrinos bien diferenciados.<sup>7-9</sup> El potencial de malignidad depende del tamaño del tumor, la metástasis a distancia, el número de mitosis, la necrosis y la edad del paciente. Los tumores neuroendócrinos metastásicos (TNE) producen una variedad de sustancias metabólicamente activas (hormonas y aminos) que provocan síndromes clínicamente distintos.<sup>10-14</sup>

El curso clínico de los pacientes con tumores neuroendócrinos metastásicos o TNE pancreáticos es variable. Algunos pacientes sin tratamiento con tumores indolentes pueden permanecer asintomáticos por años, mientras que otros sintomáticos requieren de terapia. Los pacientes con tumores carcinoides en el intestino medio y las metástasis hepáticas tal vez presenten síntomas del síndrome carcinoides (rubor y diarrea) y desarrollen cardiopatía carcinoides.<sup>15-21</sup>

La cromogranina A es un marcador muy sensible en los pacientes con tumores carcinoides. Los niveles son más altos en los pacientes con metástasis difusa que en los de enfermedad localizada o con enfermedad hepática aislada. Los niveles elevados de cromogranina se han visto asociados con un menor porcentaje de sobrevivencia. Las indicaciones para la resección del sitio primario en los pacientes con enfermedad metastásica no ha sido bien establecidas; sin embargo, la resección generalmente ha sido considerada en los casos de sintomatología en el sitio primario, o si el sitio primario y las metástasis hepáticas pueden ser potencialmente curativas con la resección.<sup>22-24</sup> La resección está indicada para el tratamiento de metástasis hepática en ausencia de enfermedad bilobular difusa, compromiso de la función hepática o metástasis extrahepática extensa. Aunque cerca del 80% puede recurrir, eventualmente la resección hepática provee de alivio sintomático por largo plazo y, por tanto, prolonga la sobrevida. La embolización de la arteria hepática ha sido utilizada como una técnica paliativa en los casos de los pacientes con metástasis hepática que no son candidatos a cirugía.<sup>25-28</sup>

El diagnóstico de Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (TNE-GEP) está basado en la sintomatología clínica, la evaluación endoscópica, la imagenología anatómica y nuclear, así como en la concentración de hormonas

y la histología.<sup>15,16,19</sup> En el *cuadro I* se presentan los principales tipos de TNE-GEP, así como su sintomatología dependiendo del sitio de localización.<sup>14</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: se trató de una serie de casos. Se estudiaron a los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino con localización en cualquier parte del tubo gastrointestinal y páncreas. El periodo de captación de la información fue desde enero del 2009 hasta diciembre del 2012. La recolección de datos se obtuvo a través del expediente clínico y electrónico de los pacientes. Las variables de estudio que se tomaron en cuenta fueron: edad, sexo, localización del tumor, grado de clasificación de acuerdo a la OMS, etapificación por TNM, así como los marcadores bioquímicos (determinación serológica de cromogranina A y determinación urinaria de 5-HIAA). El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva, frecuencias y porcentajes; promedios y desviación estándar con base al programa SPSS versión 17.0.

Sede: Departamento de Cirugía General de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (HE CMNO), Guadalajara, Jalisco. El universo de trabajo fue: pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino gastroenteropancreático que fueron captados en el servicio de cirugía general en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2012. Muestra: Casos consecutivos de pacientes con tumor neuroendócrino GEP atendidos en el servicio de cirugía general, en el periodo comprendido de enero de 2009 a diciembre de 2012. Total: 20 pacientes.

## RESULTADOS

El análisis estadístico se realizó mediante estadística descriptiva, frecuencias y porcentajes; promedios y desviación estándar con base al programa SPSS versión 17.0.

Durante la revisión se identificaron a 12 (60%) hombres y 8 (40%) mujeres con diagnóstico de TNE-GEP. El promedio de edad de los pacientes fue de 49.9 años (rango de 16-76 años). El principal lugar de localización de los tumores fue el estómago con 11 (55%) pacientes, seguido del duodeno y del páncreas con 2 (10%) pacientes cada uno; posteriormente íleon, ciego y recto en los cuales sólo se presentó un (5%) paciente en cada caso; en dos pacientes (10%) no se logró identificar el sitio primario del tumor.

Se encontró que el 75% de los TNE-GEP eran no funcionales (15 pacientes). De los tumores funcionales el gastrinoma se presentó en dos pacientes, seguido del insulinoma, glucagonoma y vipoma con un paciente cada uno.

De acuerdo con la clasificación de la OMS, se identificaron a cinco (25%) pacientes con grado I, dos (10%)

**Cuadro I.** Tipos de tumores neuroendócrinos y sintomatología.

	> 50% pacientes	10-50% pacientes	<10% pacientes
<b>Estómago</b>	• Asintomático (asociado con síntomas de gastritis atrófica)	• Dolor abdominal	• Síndrome carcinoide
		• Vómitos	• Estreñimiento
			• Masa palpable
			• Pérdida de peso
<b>Intestino delgado</b>	• Obstrucción intestinal	• Asintomático	• Pérdida de peso
		• Dolor/malestar abdominal	
		• Síndrome carcinoide	
		• Hemorragia	
<b>Apéndice</b>	• Asintomático	• Dolor abdominal	• Síndrome carcinoide
			• Estreñimiento
			• Obstrucción
			• Pérdida de peso
<b>Colon/recto</b>	• Dolor/malestar abdominal	• Asintomático	• Síndrome carcinoide (muy raro)
	• Pérdida de peso	• Masa palpable	• Vómitos (muy raro)
		• Hemorragia	• Obstrucción
			• Obstrucción
<b>Páncreas(no funcionales)</b>	• Dolor/malestar abdominal	• Asintomático	• Obstrucción
	• Pérdida de peso	• Ictericia obstructiva	• Hemorragia
		• Masa palpable	
<b>Pulmonares</b>	• Asintomático	• Tos	• Síndrome carcinoide
		• Neumonía	• Disnea
		• Hemoptisis	• Dolor torácico

**Cuadro II.** Intensidad de la cromatina en el tejido según el estadio de tumor del sistema TNM.

Intensidad cromogranina tejido					
	Levemente intenso	Moderadamente intenso	Intensamente positivo	Total	
<b>TNM</b>	No clasificable	2	0	1	3
	I	1	0	0	1
	IIA	2	0	2	4
	IIIB	0	1	0	1
	IV	2	2	7	11
<b>Total</b>	7	3	10	20	

pacientes con grado II, cuatro (20%) pacientes con grado III y cinco (25%) pacientes con grado IV; sin embargo, en cuatro (20%) pacientes no fue posible clasificarse por falta de información.

Al momento del diagnóstico, 11 (55%) pacientes se encontraron en estadio IV, de acuerdo con la clasificación

del TNM, seguido de cuatro pacientes (20%) en estadio IIA; un (5%) paciente en estadio I y un (5%) paciente más en estadio IIIB. En tres pacientes (15%) no se pudo identificar el estadio, ya que no se encontraba la información en el expediente. Se identificaron 11 pacientes con metástasis, 10 de los cuales se encontraban

en estadio IV y uno en estadio IIIB de la clasificación del TNM.

Los principales sitios de metástasis fueron el hígado (57%), hueso (15%), pulmón (7%), coroides (7%), carcinomatosis (7%) y ganglio supraclavicular (7%). El síndrome carcinoide se presentó en 6 de los 20 pacientes con diagnóstico de TNE-GEP, de los cuales cuatro se encontraban en estadio IV del TNM, dos de estos pacientes con tumor funcional. El dolor abdominal fue el principal síntoma del síndrome carcinoide, presentándose en los seis (100%) pacientes que lo desarrollaron, acompañado de diarrea en cinco pacientes, *flush* malar y diaforesis en un paciente cada uno. En ninguno de los seis pacientes se presentó broncoespasmo. Con respecto a la intensidad de cromogranina en el tejido de los TNE-GEP, ésta fue más intensa en los pacientes con estadio IV del TNM, presentándose en 7 de los 10 pacientes. Los otros dos pacientes con cromogranina intensamente positiva correspondieron al estadio IIA (*Cuadro II*). Así también se observó una relación entre la intensidad de cromogranina en el tejido de los TNE-GEP con los valores de cromogranina sérica, siendo más elevada ésta en los tejidos intensamente positivos.

La cromogranina A sérica sólo se pudo identificar en 12 de los 20 pacientes con diagnóstico de TNE-GEP que tuvieron un rango de 17-480 ng/mL, siendo más elevado en los pacientes con estadio IV del TNM que tuvieron un promedio de 155.6 ng/mL (rango 17-480). También se pudo observar que los niveles elevados de cromogranina A sérica tenían relación con la presentación del síndrome carcinoide ( $P/0.004$ ). No se encontró relación entre los niveles altos de cromogranina A sérica y el tumor funcional o no funcional. El ácido 5-hidroxiindolacético en la orina sólo se reportó en 4 de los 20 pacientes con diagnóstico de NET-GEP, por lo que no fue posible tomar este dato para realizar el análisis estadístico.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En los últimos años los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos han representado un tema de mucho interés en el área médica. De acuerdo con la literatura, estos tumores son más frecuentes en el sexo femenino; sin embargo, en nuestro hospital predominó el sexo masculino con el 60% de los casos.<sup>27</sup>

Los NET-GEP aparecen generalmente en la sexta década de la vida, pero pueden observarse en cualquier grupo de edad; éstos se presentaron en nuestra población con un promedio de edad de 49.9 años.<sup>28,29</sup> En la mayoría de los pacientes (90%) fue posible identificar el sitio primario del tumor, pero en el resto de los casos el sitio del tumor permanece desconocido. En la literatura, el porcentaje de TNE-GEP con tumor primario de sitio no conocido oscila entre el 2 y el 35%. En la mayoría

de los casos, estos tumores son de muy pequeño tamaño y pueden estar localizados en intestino delgado o apéndice, siendo muy difícil su detección con técnicas convencionales.

Con respecto al sitio primario, la literatura reporta que el principal lugar de localización de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos es el intestino delgado, seguido del recto, el estómago y el páncreas.<sup>30,31</sup> Sin embargo, en los pacientes atendidos en nuestro hospital fue más frecuente la localización en estómago, posteriormente en el duodeno, páncreas, íleon, recto y ciego; no se logró identificar el sitio primario en dos pacientes, lo que concuerda con lo descrito en varios artículos. En cuanto a los tumores funcionales, éstos se presentaron en 5 de los 20 pacientes con diagnóstico de TNE-GEP, dos de los cuales correspondieron a gastrinoma, un insulinoma, un glucagonoma y un vipoma. En algunos estudios, los tumores neuroendócrinos no funcionales, los insulinomas y los gastrinomas tienen la misma frecuencia.<sup>32</sup>

En varios estudios se ha visto un predominio de los tumores malignos de los TNE-GEP según la clasificación de la OMS, es decir, de carcinomas neuroendócrinos y de tumores pobremente diferenciados.<sup>33</sup> En los pacientes atendidos en nuestro hospital se vio una frecuencia igual entre los tumores bien diferenciados de conducta probablemente benigna y de los carcinomas neuroendócrinos pobremente diferenciados, con un porcentaje del 25% de los pacientes cada uno.

Con relación a la cromogranina A sérica, ésta tuvo una relevancia significativa para el estudio de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, pues se observaron niveles más elevados en los casos de estadios avanzados de la enfermedad y metástasis, así como en los casos de síndrome carcinoide. Esto concuerda con lo descrito en la literatura y nos ayuda a confirmar la importancia que tiene este marcador bioquímico para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los TNE-GEP. Además, se observó también que en la mayoría de los casos la intensidad de cromogranina en tejido está en relación con los niveles de cromogranina A sérica, siendo esta última más elevada en los casos de cromogranina intensamente positiva en tejido.

## CONCLUSIÓN

La cromogranina A sérica es un marcador sensible y específico de la presencia de un tumor neuroendócrino gastroenteropancreático. Así también, demostró ser un buen marcador tumoral, ya que su concentración se correlacionó con el estadio y la extensión de la enfermedad. Sin embargo, siguen haciendo falta más estudios que ayuden a corroborar la utilidad de este tipo de marcadores en nuestra población y con una muestra de pacientes más amplia.

El *gold standard* para el diagnóstico de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos sigue siendo el estudio histopatológico,<sup>34</sup> pero la realización de la cromogranina A sérica nos ayuda a hacer un diagnóstico más oportuno y certero en los pacientes con sospecha de TNE-GEP, ofreciendo el tratamiento adecuado para cada paciente. De esta forma se evitaría hacer diagnósticos tardíos y que la enfermedad progrese.

## REFERENCIAS

- Alvarado Cabrero IA. Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. *Patología Revista Latinoamericana* 2009;47(3):213-219.
- Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol* 2012;24:282-293.
- Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001;31:802-811.
- Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
- Medrano GR et al. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2011;10(2):17-24.
- Wang J, Cortina G, Wu SV. Mutant neurogenin-3 in congenital malabsorptive diarrhea. *N Engl J Med* 2006;355:270-280.
- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54(4):1-6.
- Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-3072.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
- Modlin IM, Kidd M, Pfragner R et al. The functional characterization of normal and neoplastic human enterochromaffin cell. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2340-2348.
- Yang HW, Kutok JL, Lee NH et al. Targeted expression of human MYCN selectively causes pancreatic neuroendocrine tumors in transgenic zebrafish. *Cancer Res* 2004;64:7256-7262.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-1492.
- Klöppel G, Couvelard A, Perren A et al. Lineamientos de consenso de la ENETS para el estándar de atención en los tumores neuroendocrinos: hacia una estrategia estandarizada para el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y una estratificación pronóstica. *Neuroendocrinology* 2009;90:162-166.
- Anlauf M, Perren A, Meyer CL et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* 2005;128(25):1187-1198.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastasis gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines). Neuroendocrine Tumors, Version 1.2012.
- Solcia E, Capella C, Klöppel G. *Tumours of the pancreas*. Washington, DC: Armed Force Institute of Pathology; 1997: 27.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D et al. ENETS Consensus guidelines for standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194-202.
- Hochwald SN, Zee S, Conlon KC et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: An analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2633-2642.
- Heymann MF, Joubert M, Nemeth J et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000;36(5):421-432.
- Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003;14:293-301.
- Bussolati G, Volante M, Papotti M. Classic and recent special stains used in differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Pathol* 2001;12:379-387.
- Meijer WG, Kema IP, Volmer M et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 2000;46:1588-1596.
- Feldman JM. Urinary serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 1986;32:840-844.
- Baudin E, Bidart JM, Rougier P et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type I and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:69-75.
- Desftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-187.
- O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 1986;314:1145-1151.
- Hsiao RJ, Mezger MS, O'Conner DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990;37:955-964.
- Strisberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 1997;136:67-73.
- Rozansky DJ, Wu H, Tang K et al. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. *J Clin Invest* 1994;94:2357-2368.
- Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L et al. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers* 1999;14:160-166.
- Rozansky DJ, Wu H, Tang K, et al. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. *J Clin Invest* 1994;94:2357-2368.
- Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L, et al. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers* 1999;14:160-166.
- O'Toole D. Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:276-291.