

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PRODUCTORES DE ACTH.

María Andreína Ovalles¹, Liliana Vera¹, Marietta Borges Olivieri².

¹Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". ²Policlínica Metropolitana. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014;12(2): 89-101

RESUMEN

La secreción ectópica de corticotropina (ACTH) es responsable de aproximadamente 10 a 20% de los casos de síndrome de Cushing. Constituye un síndrome paraneoplásico clásico que puede estar asociado a una gran variedad de tumores heterogéneos, debido a sus múltiples localizaciones y comportamiento biológico que va desde lesiones benignas hasta lesiones agresivas. El diagnóstico del síndrome de Cushing involucra 3 pasos: 1. Confirmación del hipercortisolismo, 2. Determinación de su dependencia de hipersecreción de ACTH y 3. Discriminación entre lesión hipofisaria o ectópica. En esta revisión, enfocaremos los aspectos actuales que involucran el diagnóstico bioquímico, la localización del tumor, basándose en técnicas elementales como la radiografía, tomografía computarizada y resonancia magnética, así como otras técnicas entre las que figuran el cintilograma con octreotido y la tomografía por emisión de positrones, que en la actualidad han demostrado ventajas en cuanto a su sensibilidad, en combinación con las pruebas bioquímicas e imagenológicas básicas. Finalmente, abordaremos las opciones terapéuticas, considerando que la remoción selectiva del tumor está asociada con una alta probabilidad de cura; en su defecto, cabe considerar el uso de fármacos, como los análogos de la somatostatina para control del hipercortisolismo.

Palabras clave: Cushing ACTH dependiente, Tumores neuroendocrinos, tumores ectópicos productores de ACTH.

ABSTRACT

Ectopic corticotropin (ACTH) secretion is responsible for approximately 10 to 20% of cases of Cushing's syndrome. It is a classic paraneoplastic syndrome which may be heterogeneous due to variety tumors, multiple locations and different biological behavior, ranging from benign to aggressive lesions. The diagnosis of CS involves 3 steps: 1. Confirmation of hypercortisolism, 2. Determination of its dependence to ACTH hypersecretion and 3. Discrimination between pituitary and ectopic lesion. In this review, we will focus on the biochemical diagnosis, the utility of various imaging modalities for the detection of the lesion, such as radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging; functional imaging including Scintigraphy with octreotide and positron emission tomography and its contribution in terms of sensitivity. Finally, we will discuss therapeutic options, specially the role of medical treatment, with emphasis on somatostatin analogues for the management of residual disease.

Key words: ACTH dependent Cushing, Neuroendocrine tumors, ectopic ACTH-producing tumors.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre cáncer y Síndrome de Cushing (SC) fue reconocida por primera vez en 1928 por Brown en una paciente con carcinoma pulmonar "de células de avena", publicado en Lancet y titulado "Un caso de síndrome poliglandular: diabetes de la mujer barbuda" y posteriormente por Leyton, quien describió un paciente con cáncer de timo y secreción ectópica de corticotropina (ACTH). Sin embargo, no fue sino hasta 1960, cuando se estableció la conexión

entre SC dependiente de ACTH y ciertos tumores no hipofisarios. Posteriormente se hizo evidente que numerosos tipos de tumores, endocrinos y no endocrinos, adquieren la posibilidad de secretar sustancias que no son normalmente producidas por el tejido en el cual se originan. Es ahora bien conocido que el síndrome de ACTH ectópica puede estar asociado con varios tipos de tumores. Constituye hasta 20% de los casos de SC. La edad promedio de presentación varía entre 45 y 50 años y, a diferencia de los tumores hipofisarios, su frecuencia es discretamente

Artículo recibido en: Enero 2014. Aceptado para publicación en: Marzo 2014.

Dirigir correspondencia a: Marietta Borges Olivieri, Email: borgesolivieri@gmail.com

mayor en el sexo femenino¹⁻⁷. El diagnóstico de los tumores ectópicos secretores de ACTH y su diferenciación con lesiones de hipófisis, es con frecuencia difícil de establecer por diversas razones dentro de las cuales podemos mencionar: alta incidencia de lesiones ocultas, variabilidad de las pruebas hormonales y superposición de valores, gran variedad de localizaciones y presencia de incidentalomas.

ETIOLOGÍA

Varios tumores benignos y malignos se han asociado con la producción de ACTH, especialmente aquellos que se originan en células neuroendocrinas, los cuales son capaces de la captación y descarboxilación de la amina precursora⁷. El pulmón sigue siendo, en todas las series publicadas, el órgano que alberga con mayor frecuencia tumores secretores de ACTH; el análisis de los casos reportados en grandes series, indica que es el origen del 45-47,5% de todos los tumores, siendo en la mayoría de los casos carcinoides bronquiales (25-30%), seguido de carcinoma de células pequeñas de pulmón o adenocarcinomas (17,5-20%)^{2,7}. Los siguientes tumores más frecuentes fueron de timo (11%), páncreas (8%), carcinoma medular de tiroides (6%), feocromocitomas (5%) carcinoma de ovario (>2%), carcinoma anorectal (2%) y neuroblastoma (1%). También se han implicado tumores carcinoides del tracto gastrointestinal y un número de tumores misceláneos, incluyendo paraganglioma, cáncer de mama, riñón, estómago, melanoma, colon, cuello uterino, próstata y leucemia^{8,9}.

CLASIFICACIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) pueden clasificarse de acuerdo a:

1. Origen anatómico
2. Histología
3. Extensión de la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud ha establecido la siguiente clasificación para los TNE

dependiendo del grado de proliferación y número de mitosis así como la presencia de necrosis¹⁰:

- Tumores bien diferenciados, subdivididos en grado 1 (crecimiento lento) y grado 2 (crecimiento moderado y curso no predecible); tradicionalmente corresponden a carcinoides.
- Tumores pobremente diferenciados (grado 3), son carcinomas con curso agresivo y rápida diseminación.

Desde el punto de vista clínico, Isidori y col⁷ sugieren clasificar el síndrome de secreción ectópica de ACTH de la siguiente manera:

- **Evidente:** cuando la fuente tumoral es reconocida en las investigaciones endocrinológicas e imagenológicas iniciales.
- **Encubierto:** cuando no se detecta la fuente de ACTH en las pruebas iniciales, pero se descubre en la evaluación subsecuente o durante el seguimiento prolongado.
- **Oculto:** cuando todas las pruebas indican que se trata de un síndrome de Cushing dependiente de ACTH ectópica, pero la lesión primaria no se identifica ni al inicio ni en el seguimiento prolongado. El término oculto fue introducido inicialmente para aquellos casos de SC inequívocamente no hipofisarios, en los cuales la fuente de ACTH ectópica no es obvia⁸, sin embargo, este término ya no es adecuado, debido a que los avances en las pruebas dinámicas endocrinas, imágenes y el creciente enfoque en el diagnóstico temprano del SC han cambiado progresivamente el espectro clínico de los pacientes investigados.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico del paciente va a depender del grado de diferenciación de la lesión y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico. En una larga serie de 800 pacientes con carcinoides pulmonares, 13% de los carcinoides típicos presentaban metástasis ganglionares al momento del diagnóstico, en contraste con 43% de los carcinomas atípicos; mientras que metástasis

a distancia se reportaron en 3% de carcinoides típicos y 20% de los atípicos¹¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cursa con las características clínicas típicas ya conocidas del SC: obesidad centrípeta, facie de luna llena y pletórica, giba, estrías violáceas, miopatía proximal, hipertensión arterial, depresión, episodios psicóticos, irritabilidad, letargo, insomnio. Otros hallazgos son intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus, osteopenia y osteoporosis, pudiendo ocurrir fracturas por fragilidad, litiasis renal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Algunas disfunciones endocrinas asociadas son hipotiroidismo central, disminución de hormona de crecimiento (GH), hipogonadismo e hiperandrogenismo y, como consecuencia, trastornos menstruales, así como disminución de la libido, hirsutismo y acné^{5,12,13}. No obstante, pueden existir ciertas diferencias en la presentación clínica, que permiten orientar hacia producción ectópica, entre ellas destacan^{1,2,4,7,9}:

- Rapidez en la instalación del cuadro clínico y severidad del mismo. Por lo general los tumores malignos secretan altas concentraciones de ACTH ocasionando severo hipercortisolismo y por consiguiente, la progresión clínica suele ser rápida y los síntomas intensos. En el caso del carcinoma de pulmón de células pequeñas es de 3 a 4 meses; en tumores de células de islotes pancreáticos, varía de 6 a 8 meses; en contraste, los carcinoides bronquiales y otros tumores neuroendocrinos, al igual que los tumores hipofisarios productores de ACTH suelen progresar más lentamente, 6 a 24 meses^{5,7}.

- Las manifestaciones clínicas del hipercortisolismo en la mayoría de los tumores neuroendocrinos suelen ser de presentación típica, sin embargo, en los pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas pueden tener un curso atípico, con ausencia de obesidad y cara de luna llena. Pero es predominante encontrar hiperpigmentación y edema, hasta en 76% de los casos².

- Alcalosis hipopotasémica se ha reportado en

70 a 95% de los casos^{1,2,12}.

- La psicosis es una característica distintiva en el SC asociado a TNE, pudiendo presentarse hasta en 65%^{2,7}.

- En casos muy severos pueden encontrarse complicaciones secundarias entre las que figuran, infecciones por oportunistas, pancreatitis, peritonitis y septicemia⁵.

- Otras manifestaciones asociadas a la liberación de serotonina y otros péptidos, como, episodios de enrojecimiento, taquicardia, debilidad.

DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico del síndrome de ACTH ectópica puede resultar difícil. Se requiere por tanto una metodología de trabajo orientada a establecer el diagnóstico de SC, su dependencia de ACTH y por último la localización de la fuente productora. Presentamos a continuación un resumen metodológico que nos permita establecer el diagnóstico correcto:

1. Diagnóstico clínico, basada en las manifestaciones clínicas descritas.
2. Diagnóstico bioquímico. Incluye hormonas basales, pruebas dinámicas y marcadores tumorales.
3. Estudios de imágenes.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Una vez hecho el diagnóstico de SC, a través de cualquiera de las siguientes pruebas¹²⁻¹⁶:

- Cortisol libre en orina de 24 horas (al menos 2 mediciones)

- Prueba de supresión con dexametasona: 1 mg de dexametasona o bien, prueba larga de supresión con bajas dosis de dexametasona (2mg/día/por 48 horas)

- Cortisol en saliva a la media noche (al menos 2 mediciones)

El paso a continuación es establecer la causa, enfocándose en la determinación de su dependencia o no de producción de ACTH; usualmente concentraciones séricas de ACTH >10 pg/mL orientan a síndrome de Cushing ACTH dependiente. Posteriormente, debe procederse a identificar la fuente productora, discriminando entre lesión hipofisaria o ectópica. Dado que el diagnóstico diferencial constituye un reto para la práctica clínica, se describen los siguientes aspectos que pueden contribuir a la orientación del diagnóstico:

- Es importante tener en cuenta que la concentración plasmática de ACTH suele ser más alta en los tumores ectópicos, sin embargo, hay considerable superposición, por lo cual no se debe basar la confirmación diagnóstica en su medición¹⁴⁻¹⁶.

- La prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (8 mg/día/por 48 horas), ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones hipofisarias y tumores ectópicos. Se basa en la relativa sensibilidad de los adenomas hipofisarios productores de ACTH ante los efectos de los glucocorticoides en altas dosis, en comparación con la resistencia mostrada por los tumores no hipofisarios. En los tumores ectópicos se espera ausencia de respuesta, permaneciendo el nivel de cortisol sérico sin cambio en relación a la muestra basal mientras que en las lesiones hipofisarias suele haber supresión del 50% o más del valor basal del cortisol después de la administración de dexametasona. Aproximadamente 15 a 33% de los pacientes con síndrome de ACTH ectópica pueden presentar supresión del cortisol, incluso en algunos casos de carcinoides bronquiales se ha reportado supresión del cortisol hasta en un 60%^{7,17}; no obstante, al redefinir el criterio de supresión del cortisol a 60% en lugar de 50%, según Isidori y colaboradores², aumenta la sensibilidad de la prueba a 97%. Por otra parte, 10 a 25% de los pacientes con lesiones hipofisarias no suprimen con dosis altas de dexametasona. Las amplias variaciones en los resultados de esta prueba disminuye su rendimiento y por consiguiente, le restringe

su utilidad, incluso no siendo recomendada por algunos autores⁵. No obstante, cobra importancia cuando no es posible realizar pruebas dinámicas o invasivas más específicas como la estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH) o cateterización de senos petrosos inferiores, respectivamente, descritas a continuación.

- Prueba de estimulación con CRH sintética (1 µg/kg o 100 µg en bolo intravenoso). Esta dosis estimula los corticotropos tumorales en la hipófisis para liberar ACTH y por lo tanto aumenta las concentraciones de cortisol, no ocurriendo así en los tumores ectópicos productores de ACTH. Posterior a la administración de CRH, debe producirse un incremento de ACTH de 50% y 20% en el cortisol plasmático, obteniendo una sensibilidad de hasta 86%¹²⁻¹⁷. Un aumento de la ACTH de 100%, y del cortisol de más de 50%, reduce la posibilidad de síndrome de ACTH ectópica.

- Cada una de las dos pruebas anteriormente mencionadas puede ser relativamente de limitada precisión diagnóstica, sin embargo, una pobre respuesta ante la combinación de ambas puede ayudar el diagnóstico de síndrome de ACTH ectópica, con una sensibilidad del 100% y una precisión diagnóstica del 98%^{2,7,12-14,16,17}.

- La cateterización de senos petrosos con determinación de ACTH antes y después de estimulación con CRH, es el método considerado como “estándar de oro”, se recomienda cuando persiste duda diagnóstica posterior a las pruebas dinámicas. La prueba consiste en colocar un catéter a nivel de cada seno petroso inferior y a niveles periférico, para determinar el gradiente central/periférico de ACTH. Se obtienen para ello muestras simultáneas antes y después de la estimulación con 200 µg de CRH endovenosa¹⁸. En nuestra experiencia, muestras tomadas uno y dos minutos posteriores a la estimulación son capaces de mostrar claramente la diferencia de gradiente¹⁹. Un gradiente central/periférico mayor o igual a 2 en la muestra basal y mayor o igual a 3 luego de la administración de CRH

sugiere lesión hipofisaria mientras que si tal gradiente es menor de 2 orienta hacia lesión ectópica. Como el resto de las pruebas, puede arrojar resultados falsos. La estimulación con CRH da una discriminación de cerca de 100% entre producción de ACTH ectópica y un tumor hipofisario^{1,2,5,14-16,18}.

En general, ninguna prueba aislada es suficientemente sensible para establecer el diagnóstico diferencial y deben realizarse en forma secuencial y combinada para garantizar un diagnóstico bioquímico correcto, antes de realizar estudios radiográficos extensos. Los pasos principales se resumen en la Figura 1.

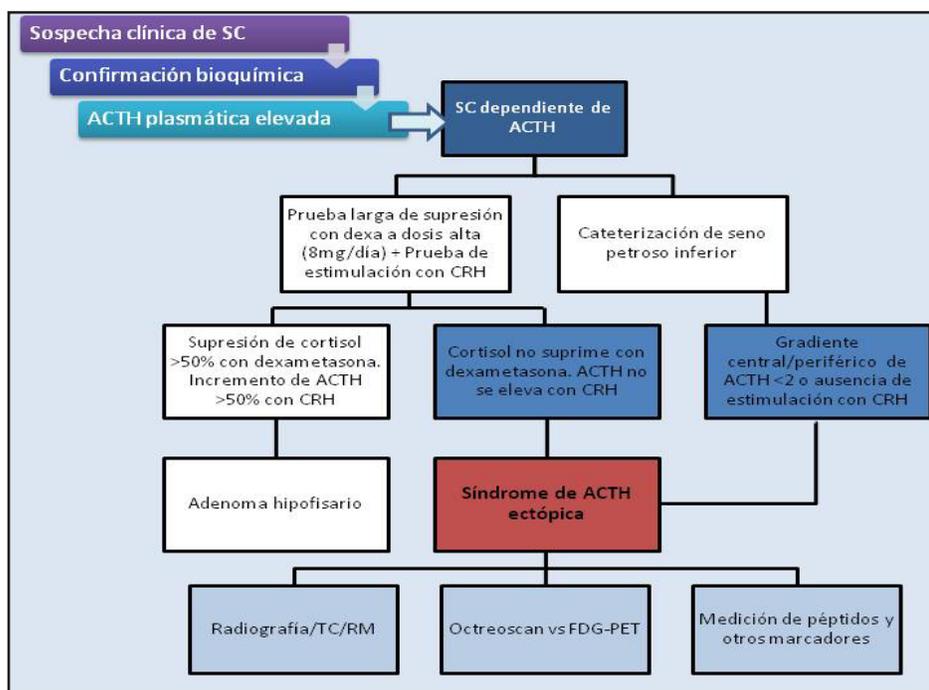


Fig. 1: Algoritmo diagnóstico para el Síndrome de ACTH Ectópica

MARCADORES METABÓLICOS

Ciertas proteínas y sus productos metabólicos constituyen marcadores de gran utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente. Algunos marcadores pueden aportar asimismo una información importante sobre el pronóstico de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes con síndrome de ACTH ectópica (70% o más), también hay una secreción de otras hormonas y péptidos marcadores tumorales, entre los cuales figuran el antígeno carcinoembrionario, somatostatina, calcitonina, gastrina, glucagón, insulina, péptido intestinal vasoactivo, bombesina, polipéptido pancreático, alfafetoproteína y muchos otros^{2,20}. A continuación se especificarán los más importantes en la actualidad.

●**SEROTONINA:** puede ser determinada en el suero. Su síntesis y degradación se

encuentra resumida en la Figura 2. Aunque la determinación no se realiza en nuestro país, existen laboratorios de referencia (Inmuno XXI, Caracas), a través del cual la muestra es enviada y procesada en Estados Unidos.

●**ÁCIDO 5-HIDROXI INDOL ACÉTICO (5-HIAA):** es el producto del metabolismo de la serotonina (Figura 2) y es excretado en la orina. La excreción normal es de 2-8 mg/día. Es altamente específico para tumores carcinoides, pero de baja sensibilidad. Valores falsamente elevados pueden verse en otras condiciones como enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple, obstrucción intestinal, sprue tropical. Falsos positivos han sido mostrados en mieloma múltiple, insuficiencia renal y enfermedades inflamatorias. Algunos alimentos y medicamentos pueden interferir con su determinación ya sea dando un falso

valor elevado o bajo. Por tanto deben ser omitidos dos días antes de la recolección de orina. Alimentos que pueden elevar el 5-HIAA son el aguacate, la piña, el cambur, la ciruela y la berenjena. Medicamentos como acetaminofen, fenobarbital, efedrina, nicotina. Medicamentos que pueden dar valores bajos incluyen aspirina, heparina, alcohol, metildopa, fenotiazidas, levodopa, imipramide, inhibidores de la monoaminoxidasa²¹.

●**CROMOGRANINA A (CgA):** es el primer miembro descrito de la familia de proteínas cromogranina-secretogranina. Presenta una distribución prácticamente universal en los TNE. Tras sufrir un proceso de proteólisis da lugar a varios péptidos (pancreastatina, vasostatina, parastatina, cromostatina, catestatina) que regulan la liberación de múltiples hormonas (insulina, glucagón, hormona paratiroidea, calcitonina, catecolaminas, proopiomelanocortina). Es un marcador más sensitivo que el 5-HIAA. Se encuentra presente en la gran mayoría de los tejidos neuroendocrinos. Su especificidad es de 98% y su sensibilidad de 63%. Los niveles séricos de CgA se relacionan con la severidad de la enfermedad, habiendo sido establecida una relación directa entre ella y la magnitud de la patología, observándose que pacientes con muy altos niveles tienen menor sobrevida²².

●**ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA (ENE):** se localiza en el citoplasma, y, a diferencia de la CgA no es secretada. La elevación de sus niveles plasmáticos en algunos TNE se debe a una alta tasa de muerte celular. Su sensibilidad es baja (32-47%)²⁰.

ESTUDIOS DE IMÁGENES

MÉTODOS CONVENCIONALES: el estudio inicial debe ser una radiografía de tórax. Muchos de los TNE con frecuencia son ocultos y en ocasiones dan imágenes falsamente positivas por lo cual debe considerarse la utilización de imágenes de alta calidad. Según la experiencia del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RMN) son capaces de localizar las lesiones en aproximadamente 92% de los casos. Utilizando TC, tanto el tumor primario como las metástasis son típicamente hipervascularizadas, se realzan durante la fase temprana (arterial) de la administración de contraste y lucen de baja densidad sin contraste. La RMN puede ayudar en casos en los cuales la TC no es concluyente²³.

ESTUDIOS FUNCIONALES: basados en la capacidad de las células neuroendocrinas de captar y secretar péptidos hormonales se han ideado métodos que constituyen una herramienta diagnóstica importantísima para la localización de lesiones ocultas y que se describen a continuación.

CINTILOGRAFÍA CON RADIONUCLEIDOS (octreoscan):

Un porcentaje elevado de TNE, dentro de ellos los tumores carcinoides, contienen altas concentraciones de receptores de somatostatina (SSTr). Lesiones indiferenciadas expresan menor cantidad de receptores que las diferenciadas. Existen 5 subtipos de receptores (SSTr1-SSTr5) a través de los cuales actúa la hormona; su análogo, octreotido, tiene afinidad predominantemente por los receptores SSTr2 y SSTr5. El octreotido fue el primer análogo de somatostatina (SS) utilizado en clínica y en su evolución fue conjugado con el ácido dietileno-triamina-pentaacético (DTPA) y marcado con ¹¹¹Indio (¹¹¹In). Este compuesto

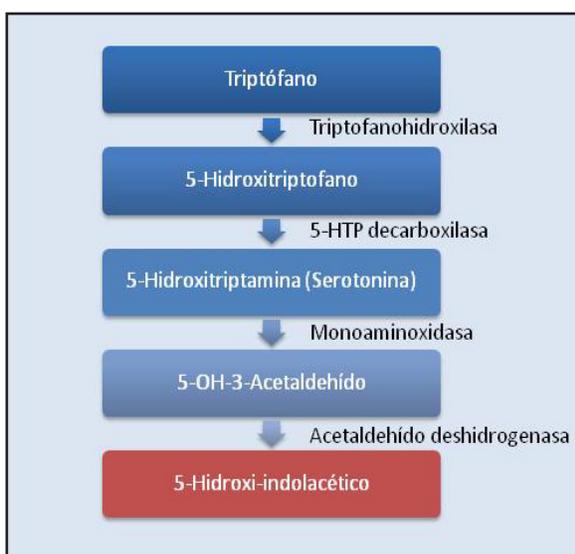


Fig. 2: Síntesis y metabolismo de serotonina

(^{111}In -DTPA-octreotide) fue comercializado como octreoscan y aprobado para estudios de imagen en TNE. Posteriormente el octreotide ha sido conjugado con DOTA (ácido 1, 4, 7, 10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético) que mejora la unión con varios elementos como el indio, galio, itrio, lutecio, cobre y otros, dando lugar a trazadores con una gran variedad de aplicaciones. Además, el cambio en el carbono terminal del octapéptido del treoninol por el aminoácido natural treonina (cambio de octreotide a octreotate) incrementa la afinidad por el SSTr2 y, por tanto, la captación por el tumor de forma importante mejorando la imagen gammagráfica. El octreoscan precisa para obtener buenas imágenes, tanto planares como SPECT, de dosis mínimas de 10 μg del péptido, lo que supone alrededor de 220 MBq (6 mCi)^{24,25}. En nuestro medio el estudio se realiza utilizando Tecnecio 99 (^{99}Tc) como isótopo para su marcaje en vez de Indio, ya que no existe licencia para importar este último. Debido a que el ^{99}Tc tiene una vida media de 6 horas las imágenes se obtienen hasta un máximo de 6 horas después de su administración a diferencia de ^{111}In en cuyo caso el estudio puede extenderse hasta por 48 horas. El octreotide marcado compete con el estable por sus receptores, de tal manera que en pacientes bajo tratamiento con octreotide y lanreotide de acción corta es recomendable suspender tratamiento al menos 24 horas antes o realizar inmediatamente antes de la próxima dosis en el caso de preparaciones de acción prolongada.

Algunos estudios reportan resultados controversiales sobre la capacidad diagnóstica del sintilograma con octreotide, entre ellos: Tabarin y colaboradores²⁶ en un estudio multicéntrico, que incluyó 12 pacientes con tumores ocultos, reportaron que ambos procedimientos tienen un bajo valor diagnóstico, sin embargo, la sensibilidad del octreoscan para detectar carcinoides bronquiales fue menor. Torpy y col²⁷ reportaron su experiencia comparando TC, RMN, octreoscan y PET en 18 pacientes, seguidos en el mismo centro clínico. Utilizando métodos radiológicos convencionales, solo pudieron identificar 7 casos en la evaluación inicial mientras que octreoscan solamente resultó positivo en 6 casos. Durante

el período de seguimiento otros 3 casos fueron detectados por TC mientras que el octreoscan no reveló resultados positivos en ningún caso, sugiriendo que carece de utilidad para evaluación futura si el estudio inicial es negativo. Sin embargo, Zemskova y col²⁸, en un estudio prospectivo, compararon la utilidad de varias modalidades de imágenes y de octreotide a dosis baja y alta (6 y 18 mCi), concluyendo que la dosis de 6 mCi es adecuada para la localización de lesiones con receptores positivos. Recientemente, De Bruis y col²⁹ reportaron dos pacientes con SC secundario a producción ectópica de ACTH en donde el octreoscan inicial fue negativo mientras que los estudios de seguimiento practicados 6 y 12 meses después de iniciar tratamiento con el antagonista de receptores de glucocorticoides, mifepristone, mostraron la presencia de captación en tejido bronquial, característica de un tumor carcinoide. Los autores plantean la hipótesis de que la disminución en el nivel de cortisol sérico pudiera modificar la expresión de los receptores de somatostatina. Estudios futuros se requieren para aclarar este punto. Se muestra en la figura 3 el cintilograma con octreotide.

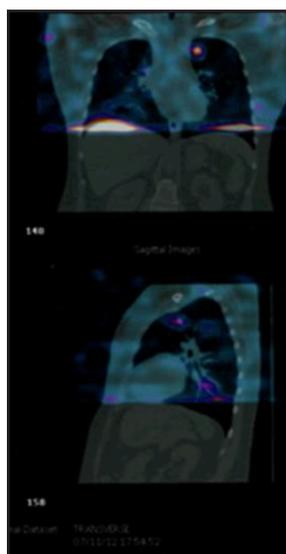


Fig. 3: Gammagrama con octreotide. Imagen obtenida a las 4 horas de administrado el contraste en donde se visualiza lesión hipercaptante en polo superior de pulmón izquierdo.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

El método consiste en utilizar un análogo radiactivo de la glucosa fluorodeoxiglucosa (18FDG), el cual es captado ávidamente por las

células tumorales. El uso de FDG-PET para el diagnóstico y localización de TNE se basa en que los tumores malignos tienen aumentado el metabolismo de la glucosa en comparación con tejidos normales. Diversos factores intervienen en esta alteración metabólica, entre los que destacan dos: a) Un aumento de la expresión de transportadores de glucosa 1, 3 y 5, así como de su actividad, lo que conduce a una mayor captación de glucosa por la célula tumoral. b) Un aumento de la expresión de la hexokinasa (especialmente la de tipo 2) que conduce a un aumento del metabolismo de la glucosa^{30,31}. Su uso en TNE presenta controversia pero los datos avalan su utilidad incluso en la predicción de la gravedad del tumor. Diferentes autores entre los que se encuentra Grain³², han realizado estudios con FDG-PET concluyendo que los pacientes con FDG-PET positivo presentan progresión precoz de la enfermedad respecto a los que tienen FDG-PET negativo. Su utilidad en la localización de tumores neuroendocrinos no parece ser relevante. Aprovechando la capacidad de las células tumorales de captar precursores de hormonas, sintetizarlas y almacenarlas, se han utilizado en sustitución de glucosa, ciertos precursores como hidroxitriptofano e hidroxialanina (en caso de carcinoides), visualizándose la lesión no identificada previamente por TC u octreoscan. En un estudio comparativo entre PET con 11C-5-hidroxitriptofano, octreótido y TC, se demostró que el primero es más sensible para localizar pequeñas lesiones³³.

En conclusión, la radiografía de tórax y TC con cortes milimétricos realizados por radiólogos

experimentados, deben ser consideradas como la primera herramienta diagnóstica desde el punto de vista imagenológico. Las técnicas especiales no deben suplantar a las habituales y considerar su utilización cuando han fallado los procedimientos convencionales o en conjunto con ellos, para corroborar el diagnóstico. En el caso del sintilograma con octreótido es importante resaltar su utilidad no solo para localizar la lesión sino como medida terapéutica potencial, en aquellos casos que requieran tratamiento médico complementario.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Es la primera opción terapéutica y el único tratamiento curativo. La extensión de la cirugía en los tumores de pulmón dependerá de varios factores debido a su comportamiento variable. Ciertos aspectos clínicos como edad joven, lesión de localización central y ausencia de adenopatías orientan hacia carcinoides típicos³⁴. La tabla I, resume las características biológicas y el comportamiento de estas lesiones.

Las lesiones centrales son en su mayoría carcinoides típicos (aproximadamente 83%) y tienen menor tendencia a invasión ganglionar, mientras que 69% de las periféricas son carcinoides típicos; sin embargo, presentan mayor tendencia a invadir ganglios que los tumores centrales. Este comportamiento agresivo es menor en pacientes por debajo de los 30 años. La mayoría de los carcinoides bronquiales productores de ACTH son carcinoides típicos periféricos. La modalidad quirúrgica dependerá por tanto del

Tabla I. Comportamiento y características biológicas de los tumores neuroendocrinos de pulmón.

| LESIÓN | MITOSIS (POR 2 mm ²) | METÁSTASIS REGIONALES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (%) | METÁSTASIS A DISTANCIA (%) |
|---------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| CARCINOIDE TÍPICO | < 2 | 5 – 15 | 3 |
| CARCINOIDE ATÍPICO | 2 – 10 | 40 – 50 | 20 |
| CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES | >10 | 60 – 80 | 40 |

tipo de lesión y su extensión³⁵. La lobectomía y linfadenectomía están formalmente indicadas en las lesiones atípicas mientras que en las típicas es controversial. En resumen, pacientes mayores de 30 años, carcinoides atípicos o sospecha de invasión deben ser considerados factores de mayor riesgo.

TRATAMIENTO MÉDICO

En un alto porcentaje de casos hay persistencia de la enfermedad por la alta frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico³⁶. Sin embargo, muchos de estos tumores tienen un curso indolente y pueden responder a diversos tratamientos con drogas que inhiben la secreción hormonal o controlan la actividad proliferativa³⁷.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

Los cinco receptores de somatostatina

identificados (SSTr1-SSTr5) son receptores transmembrana y actúan a través de la activación de la proteína G (figura 4). La racionalidad para su uso en el tratamiento médico de los tumores neuroendocrinos se basa en los siguientes efectos^{38,39}:

1. Inhibición de la síntesis hormonal
2. Efecto antitumoral directo:
 - a. Inhibición de la proliferación tumoral
 - b. Inhibición de la invasión
 - c. Inducción de apoptosis
3. Efecto antitumoral indirecto por inhibición del eje GH/ Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1)

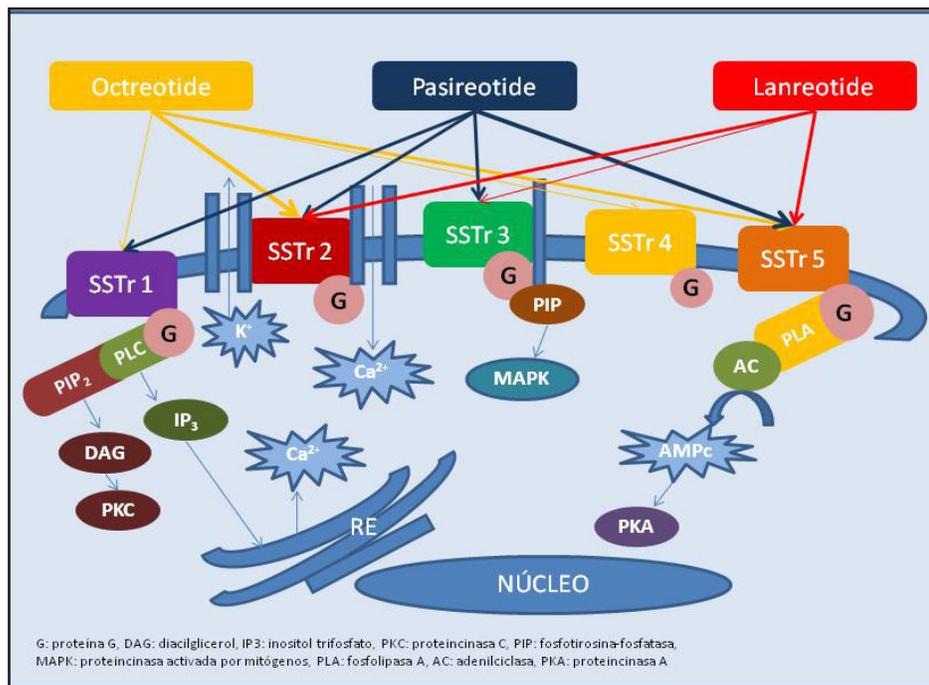


Fig. 4: Representación esquemática de los receptores de Somatostatina, sus principales vías de señalización intracelular y afinidad de los análogos de la somatostatina.

Octreotido y lanreotido, actúan preferencialmente a través de los SSTr2 siendo capaces de inhibir la secreción hormonal en aproximadamente 66% de los casos; estabilización del crecimiento ha sido descrita en 35 a 50% de casos, mientras que reducción de la masa tumoral solo en menos de 10%. La respuesta clínica al tratamiento ha

sido exitosa en muchos casos y directamente relacionada a la supresión hormonal. La densidad de receptores puede variar dependiendo del tumor aunque en general suele ser alta. Algunos TNE de pulmón con diversos grados de diferenciación han sido reportados con altas concentraciones de receptores de los subtipos 2, 3 y 5 existiendo

una buena correlación entre los resultados de inmunohistoquímica y el octreoscan. Puede existir pérdida progresiva del efecto terapéutico, el mismo puede observarse a corto o largo plazo. Hay un estudio que explica que se debe a pérdida de la expresión por internalización y degradación del receptor ya ligado al análogo⁴⁰. El mecanismo por el cual este fenómeno ocurre no está aclarado pero se atribuye a pérdida de la sensibilidad de los receptores o des-diferenciación de las células.

Otros análogos de somatostatina con diferente afinidad a diversos receptores han sido desarrollados y lucen muy prometedores. Uno de ellos es el Pasireotide (SOM230), con capacidad de liga a 4 de los 5 subtipos de receptores. A nivel de la hipófisis, los corticotropos expresan mayor cantidad de SSTR5 que SSTR2, por tanto su efectividad terapéutica en los tumores hipofisarios es mayor. Colao y cols⁴¹ demostraron reducción significativa del cortisol en 50 de 103 pacientes con Cushing secundario a adenomas hipofisarios no curados por cirugía o no susceptibles a tratamiento quirúrgico, utilizando 600 y 800 ng de pasireotide dos veces al día por un periodo de 12 meses. Investigación realizada in vitro, utilizando una línea celular de tumor pulmonar neuroendocrino, demostró marcada inhibición de la proliferación celular⁴². Estudio con pasireotide fase II están siendo llevados en pacientes con tumores carcinoides metastásicos que han tenido pobre respuesta al octreotido, observándose efecto favorable en 12 de 44 pacientes⁴³. En animales de experimentación se ha observado menor taquifilaxia que con octreotido⁴⁴. La explicación de esta referencia parece estar relacionada con la capacidad de pasireotide de unirse a receptores diferentes a los SSTR2, específicamente los SSTR5; así como diversas vías de activación intracelular. Por otra parte, mientras el octreotido produce internalización de los receptores SSTR2, el pasireotide produce reciclaje de los mismos o no se internalizan^{45,46}; estos datos requieren ser confirmados en estudios con humanos.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Existen numerosos estudios demostrando la coexistencia de receptores dopaminérgicos y de somatostatina en células tumorales hipofisarias⁴⁷,

sin embargo hay pocos estudios en tumores neuroendocrinos, la mayoría practicados en líneas celulares.

TRATAMIENTO CON RADIONUCLEIDOS

Un tratamiento relativamente reciente es la aplicación de análogos de somatostatina marcados con sustancias radioactivas. Existen 3 preparaciones: ⁹⁰Y Octreotido, ¹¹¹I Octreotido y ¹⁷⁷L Octreotido. Conservan indemne su capacidad de liga a los receptores, emitiendo radiación β de alta energía y pudiéndose aplicar selectivamente una dosis tumoricida. De Jon J Kwekkeboom y colaboradores⁴⁸ reportaron su utilización en pacientes con tumores neuroendocrinos inoperables observando remisión parcial o total durante un periodo de seguimiento de dos años y observando pocos efectos secundarios. Bushnell y colaboradores⁴⁹ demostraron control de la progresión de la enfermedad o regresión en 74% de un total de 90 pacientes con carcinoides metastásicos inoperables. Los pacientes fueron tratados con tres ciclos de 4.4Gbkde ⁹⁰YOctrotido cada 6 semanas. Los efectos secundarios fueron predominantemente gastrointestinales.

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Está formalmente indicada en pacientes con tumores avanzados, sin embargo los resultados son poco alentadores. Su utilidad como terapia coadyuvante en pacientes con carcinoides atípicos y metástasis ganglionares no ha sido bien establecida hasta el momento; sin embargo, hay reportes demostrando que estos pacientes tienen alta recurrencia y por tanto tratamiento adicional con quimioterapia o radioterapia debería ser considerado. Numerosos agentes quimioterapéuticos han sido utilizados solos o combinados⁵⁰.

CONCLUSIONES

En la presente revisión analizamos los aspectos clínicos y metodológicos más importantes para facilitar la adecuada conducción del paciente con SC y establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones centrales y ectópicas. Este es uno de los mayores retos para el clínico, ya que en algunos casos el tumor puede permanecer oculto

por muchos años o incluso no encontrarse en el seguimiento ni en la autopsia, pero se debe resaltar que muchos tumores ocultos pueden ser malignos y diseminarse, por lo que se debe realizar el seguimiento regular. Presentamos las diversas modalidades terapéuticas y la experiencia mundial. La misma indica que el tratamiento de elección sigue siendo quirúrgico, pero contamos con nuevas drogas capaces de bloquear la secreción hormonal ectópica, algunas de ellas disponibles en nuestro país y otras como el Pasireotide, ya aprobada en otros lugares y que representan una herramienta muy valiosa para el tratamiento de pacientes con enfermedad residual.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4955-4962.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-377.
- Pozza C, Graziadio Ch, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM. Management Strategies for Aggressive Cushing's Syndrome: From Macroadenomas to Ectopics. *J Oncol*. 2012; Article ID 685213:9.
- Salgado L, Villares M, Knoepfelmacher M, Machado M, Domenice S. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:725-733.
- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367: 1605-17.
- Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med*. 2003;138:980-991.
- Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:1217-1225.
- Wajchenberg BL, Mendonça BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev*. 1994;15:752-87.
- Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic proopiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31:191-234.
- International Disease Classifications. OMS. 2010. Acceso en enero de 2014. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- Fink G, Krelbaum T, Yellin A. Pulmonary carcinoid presentation, diagnosis and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001;119:1647-51.
- Muller M, Longo T, Martinie M, Bachelot I, Chabre O. Diagnosis of Cushing's syndrome: A retrospective evaluation of clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2006;17:334-338.
- James W, Raff F, Raff H. CLINICAL REVIEW: Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746-3753.
- Nieman LK, Biller BK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-1540.
- Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010;163: 9-13.
- Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti F, Borretta G, Angeli A, Terzolo M. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2008;388: 5-14.
- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:299-306.
- Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Trainer PJ. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:487-492.
- Borges M, Malavé S, Ablan F, Pérez R, Villaroel O. Changes in the response to dexamethasone suppression test after ketoconazole treatment: evidence for reversible adrenal autonomy in a patient with pituitary ACTH dependent Cushing. 75th Meeting of the Endocrine Society, Abst. 750. Nevada, USA. 1993.
- Milione M, Seregini E. Pathological diagnosis and tumor markers. *Tumori*. 2010;96: 810-816.
- Degg TJ, Allen KR, Barth JH. Measurement of plasma 5-hydroxyindolacetic acid in carcinoid disease as an alternative to 24h urine collection. *Ann Clin Biochem* 2002; 37: 724-724.
- Taupenot L, Harper KL and O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1134-1149.
- Rufini V, Calcagni M L, Baum R P. Imaging of Neuroen-

- doocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:228-247.
24. Teunissen JJ, Kwkkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18 S27-S51.
 25. Ginj M, Chen J, Walter MA, Eltschinger V, Reubi JC, Maecke HR. Preclinical evaluation of new and highly potent analogues of octeotide for predictive imaging and targeted radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:1136-1145.
 26. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, Rohmer V, Bex-Bachellerie V, Catargi B, Roger P, Laurent F. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in patients with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1193-1202.
 27. Torpy DJ, Cheen DD, Mullen N. Lack or utility of 111pentreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors: follow of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1186-1192.
 28. Zemsanova M.S., Gundabolu M, Iffat N, Aheme C, Gharib M Nieman L. Utility of various functional and Anatomic Imagine modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1207-1219.
 29. De Bruis, Hofland LJ, Nieman LK, van Koetsveld PM, Waaijers AM, Sprij-Mooij DM, van Essen M, Lamberts SW, de Herder WW, Feelders RA. Mifiprestone effects on tumor somatostatin receptor expression in two patients with Cushing Syndrome due to ectopic adreocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:455-462.
 30. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tilling R, Schmidt G, Göke B, Bartenstein P, Pöppel G. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:765-770.
 31. Ambrosini V, Tomassetti P, Franchi R, Fanti S. Imaging of NETS with PET radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Imaging* 2010;54:16-23.
 32. Grain E, Le Jeune F, Devillers ACuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, Boucher E, Raoul JL. Predictive value of 18-FDG PET and somatostatin receptors scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:858-864.
 33. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, Montravers F. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40:943-966.
 34. Detterbeck FC. Management of Carcinoid Tumors. *Thorac Surg* 2010; 89:998-1005.
 35. Aberg T, Blondal T, Malmaeus J. The choice of operation for brochial carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1981;32:19-22.
 36. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniwski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9:61-72.
 37. Colao A, Di Sarno A, Pivonello R, Di Somma C, Lombardi G. Dopamine receptor agonist for treating prolactinomas. *Exp Opin Invest Drugs*. 2002;11:787-800.
 38. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruzsniwski P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000;88:770-776.
 39. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R, Saltz L, Dandona P. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600-606.
 40. Lamberts SW, de Herder WW, Hofland LJ. Somatostatin analogs in the diagnosis and treatment of cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:451-457.
 41. Colao A, Petersenn S, Newell-Price S, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado L, Biller B. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 2012;366:914-924.
 42. Ong SL, Garcea G, Pollard CA, Furness PN, Steward WP, Rajesh A, Spencer L, Lloyd DM, Berry DP, Denison AR. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatolgy*. 2009;9:583-600.
 43. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, Mohideen P, Colao A, Abs R, Buchelt A, Ho YY, Hu K, Farrall AJ, Melmed S, Biller BM. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2781-2789.
 44. Schmid, HA, Silva AP. Short- and long-term effects of octreotide and SOM230 on GH, IGF-I, ACTH, corticosterone and ghrelin in rats. *J Endocrinol Invest* 2005;28:28-35.
 45. Lesche S, Lehmann D, Nagel F, Schmid HA, Schulz S. Differential effects of octreotide and pasireotide on somatostatin receptor internalization and trafficking in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:654-661.
 46. Waser B, Cescato R, Tamma ML, Maecke HR, Reubi JC. Absence of somatostatin SST(2) receptor internalization in vivo after intravenous SOM230 application in the AR42J animal tumor model. *Eur J*

- Pharmacol 2010;644:257–262.
47. De Bruin C, Feelders RA, SWJ Lamberts, Hoflan LJ. Somatostatin and dopamin receptors as targets for medical treatment of Cushing disease Rev Endocr Metab Disord 2009;10:91-102.
 48. De Jon M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, Visser TJ, Kooij PP, van Gameren A, Krenning EP. Tumor response after ⁹⁰Y-DOTA, Tyr³octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent of tumor size. J Nucl Medicine 2001;42:1841-1846.
 49. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA. ⁹⁰Y-endoreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide J Clin Oncol 2010;28:1652-1659.
 50. Sun W, Lipsitz S, Catalano P. Phase II/III study of doxorubicin with fluoracil compared with streptozocin with fluoracil or dacarbazine in treatment of advanced carcinoid tumors. Eastern Cooperative oncology Group Study E1281 J Clin Oncol 2005;23:4897/4904.