

Trabajo Original



## Tumores neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del hospital privado de comunidad

**Moncet D<sup>1</sup>, Flores M<sup>2</sup>, Armanelli E<sup>1</sup>, Carranza O<sup>2</sup>, Zoppi J<sup>3</sup>, Descalzo J<sup>2</sup>, Isaac GB<sup>1</sup>.**Servicio de Endocrinología<sup>1</sup>. Servicio de Oncología<sup>2</sup>. Servicio de Patología<sup>3</sup>. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata  
IV Curso de Bioquímico Especialista en Endocrinología, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2018

Aceptado el 26 de julio de 2018

Palabras clave:

Tumor neuroendocrino  
Gastroenteropancreático  
Tratamiento

### RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes con un aumento sostenido de la incidencia en los últimos años. Se originan en las células neuroendocrinas, los más frecuentes son los del sistema gastrointestinal y la mayoría son esporádicos, aunque pueden ser parte de síndromes hereditarios. El manejo de esta patología es interdisciplinario y el endocrinólogo tiene un rol activo en estos grupos. Evaluamos retrospectivamente pacientes con diagnóstico de TNE en un periodo de 18 años (01/01/2000 al 31/12/2017).

Ciento cinco pacientes presentaron TNE, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 57,6 años y predominó el sexo femenino (64%). Predominaron los de origen gastroenteropancreático (TNEGEP) bien diferenciados y de bajo grado, el 39% se presentó con metástasis al momento del diagnóstico, el 11% de ellos fueron funcionantes (gastrinoma e insulinosomas), el 17% presentó síndrome carcinoide, el 94% de ellos recibió algún tipo de tratamiento y el 29% recibió análogos de somatostatina (ASS). No hubo diferencia en la cantidad de casos entre el carcinoma medular de tiroides (dos de ellos con NEM-2) y los broncopulmonares donde predominó el carcinoide típico. Los TNE tímicos fueron de gran tamaño y uno de ellos como parte de NEM -1. Los feocromocitomas fueron esporádicos, unilaterales y curaron con la cirugía y los de origen ovárico fueron menos frecuentes. Conclusiones: La incidencia de los TNE está en aumento en todo el mundo, se presentan alrededor de la sexta década, sin predominancia de género y la mayoría son esporádicos. Nuestra casuística tiene la limitación de ser un trabajo retrospectivo que incluye casi dos décadas y donde la clasificación de los TNE ha sufrido grandes cambios. Sin embargo, no existe en la literatura argentina una serie con mayor número de casos reportados por una única institución, de una patología poco frecuente y constituye un significativo aporte a la epidemiología de estos tumores en nuestro país.

## Neuroendocrine tumors

### ABSTRACT

#### Keywords:

Neuroendocrine tumor  
Gastroenteropancreatic  
Treatment

Neuroendocrine tumors (NETs) are rare neoplasias, but in recent years there is a sustained increase in their incidence. They originate in neuroendocrine cells, the most frequent are those of the gastrointestinal system (GEPNETs). Most of these tumors are sporadic, although they can be part of hereditary syndromes. The management of this pathology is multidisciplinary and the endocrinologist plays an active role there.

We retrospectively evaluated patients diagnosed with NETs in a period of 18 years (01/01/2000 to 12/31/2017).

One hundred and five patients were diagnosed with NETs. The mean age of presentation was 57.6 years (R: 18/86). Patients were predominantly female (64%), with an increase in presentation of 50% in recent years. Well differentiated, low-grade GEPNETs were predominant. Metastases at the time of diagnosis were seen in 39% of patients. In 11% of them, tumors were functional (gastrinoma and insulinomas). Carcinoid syndrome was present 17% of the patients and 29% received somatostatin analogues (AS). There were no differences presentation between medullary thyroid carcinoma (two of them were part of a MEN-2 syndrome) and those of bronchopulmonary localization, where the typical carcinoid predominated. Thymic NETs were frequently large at diagnosis and in one patient, the tumor was part of a MEN-1 syndrome. Pheochromocytomas were sporadic, unilateral and were cured with surgery. The ovarian were the least common in our series.

Conclusions: NETs are infrequent tumors although their incidence is increasing. They take place around the sixth decade and without differences in gender. Most are sporadic. Our study has the limitation of being retrospective that includes almost two decades and where the classification of NETs has undergone great changes. However, there is no Argentinean literature with a greater number of cases reported by a single institution, of a rare pathology and also it constitutes a significant contribution to the epidemiology of these tumors in our country.

## INTRODUCCIÓN

Cada vez con más frecuencia observamos que los TNE tienen mayor visibilidad en los congresos de endocrinología, y generalmente son grupos interdisciplinarios donde el médico endocrinólogo tiene su espacio.<sup>1-3</sup> Estos tumores, cualquiera sea su localización se comportan biológicamente como la célula endocrina que les dio origen. Los endocrinólogos conocemos su funcionamiento y por eso debemos integrarnos activamente en los equipos de trabajo que traten esta patología.<sup>4</sup>

Los TNE constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias poco frecuentes, pero con un aumento sostenido de la incidencia, recientemente se reportó 7.41 casos por 100.000 habitantes, es por esto que en la práctica diaria de nuestra especialidad nos encontraremos día a día con más casos. Esto puede deberse a un mayor conocimiento de la biología tumoral y a una mejora de los métodos por imágenes.<sup>5</sup>

Estos tumores se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural (ganglioneuroma, neuroblastoma, paraganglioma), en glándulas endocrinas (adenoma de hipófisis, feocromocitoma), islotes (cáncer medular de tiroides, células de merkel (cutáneo), páncreas o sistema endocrino difuso (gastrointestinal, broncopulmonar, tímico, urogenital) y pueden distribuirse por prácticamente todo el organismo. La mayoría de los TNE son esporádicos, aunque pueden aparecer agregados en familias como síndromes hereditarios (neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1-4), y NEM-2, síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), esclerosis tuberosa.<sup>6,7</sup>

Los TNE gastroenteropancreáticos (TNEGEP) se han clasificado de diferentes formas, de acuerdo a su origen embrionario, por sus características anatomopatológicas, por producción de síntomas (funcionantes y no funcionantes), pero

desde el año 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS 2010) tiene en cuenta aspectos como el comportamiento biológico, el tamaño tumoral, estadio y grado, basado en el conteo mitótico y especialmente en el índice de proliferación celular del Ki-67 lo que permite definirlos en TNE bien diferenciados de bajo grado e intermedio y pobremente diferenciado de alto grado a los carcinomas neuroendocrinos.<sup>8</sup>

Los más frecuentes son los que derivan del sistema endocrino difuso, definidos inicialmente como tumores carcinoides por Siegfried Oberndorfer en 1907. Recientemente se ha acuñado el término TNEGEP, responsables del 65-70% de los casos, seguidos por los broncopulmonares 25-30%.<sup>9,10</sup> Estos tumores secretan péptidos y neuropéptidos específicos (calcitonina, gastrina, insulina serotonina, catecolaminas, glucagón, somatostatina, VIP, etc) que pueden causar distintos síndromes clínicos, pero un gran porcentaje son clínicamente silenciosos y aquí los biomarcadores como la cromogranina A, son importantes para el diagnóstico y seguimiento.<sup>11</sup>

El tratamiento de elección es la cirugía, pero en los casos de persistencia de enfermedad o imposibilidad quirúrgica el tratamiento con análogos de somatostatina (ASS), interferón alfa, terapia ablativa con radionucleídos y quimioterapia (QT) puede utilizarse.<sup>12</sup>

## Materiales y métodos

Trabajo retrospectivo y observacional. Evaluamos las historias clínicas entre el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2017 con diagnósticos de carcinoma medular de tiroides (CMT), insulinoma, feocromocitoma, paraganglioma, carcinóide, tumor neuroendocrino, gastrinoma. Se excluyeron los oat-cell pulmonares, adenomas de paratiroides e hipofisarios. Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a las características demográficas, forma de presentación, localización tumoral, capacidad funcionante, grado de diferenciación ( en el caso de los TNEGEP nos basamos en el conteo mitótico y/o el índice de proliferación celular del Ki-67 y los clasificamos en TNE bien diferenciados de bajo grado, G1 con menos de 2 mitosis por 10 campos de alta resolución y/o un índice Ki-67  $\leq 3$  %; e intermedio de G2 con conteo mitótico entre 2 y 20 mitosis y/o un índice Ki-67 entre 3 y 20%; y pobremente diferenciado de alto grado G3 que muestran más de 20 mitosis y/o un índice Ki-67  $> 20\%$  a los carcinomas neuroendocrinos.<sup>8</sup>

A los broncopulmonares los clasificamos en carcinoides típicos cuando el conteo mitótico en 10 campos de gran aumento fue  $< 2\%$ , carcinoides atípicos cuando el conteo mitótico fue entre 2-10 mitosis o necrosis y carcinoma cuando el conteo mitótico fue superior a 10 mitosis.<sup>7</sup>

## Resultados

Ciento cinco pacientes a lo largo de los 18 años evaluados en nuestra institución presentaron TNE, con una edad al

diagnóstico de 57,6 años (18-86), el 64% fueron mujeres (tabla 1). Al dividir el tiempo estudiado tres períodos de 6 años cada uno, vemos que en los dos primeros se mantuvo estable el número de tumores diagnosticados, en cambio en el último período hubo un incremento del 50% (gráfico 1). Esto también se observa en el gráfico 2, distribuidos por año y sitio de origen. Los de presentación más frecuente fueron los TNEGEP 64 (61%) con una edad promedio de 63 años, (20-86) y no hubo diferencia en cuanto a género. El sitio de tumor primario más común fue el intestino delgado seguido del páncreas, apéndice, estómago y colorectal. Los menos frecuente fueron los de primario desconocido y del divertículo de Meckel. Un total de 58 (90,6%) (excluimos los insulinomas), se clasificaron de acuerdo al grado de proliferación del Ki-67, 43 (74%) fueron G1, 12 (21%) fueron G2 y 3 (5 %) fueron G3.

Tabla 1: Características demográficas y localización de los TNE

Variables	TNE	105 (%)
Edad, mediana años		57,6
Rango		18-86
Sexo, Femenino		67 (64)
<b>Localización</b>		
<b>TNEGEP</b>		64 (61)
<b>Subtipos de GEP</b>		
Gástrico	10	(15,6)
Intestino delgado	14	(21,8)
Colorectal	10	(15,6)
Apéndice	11	(17)
Divertículo de Meckel	2	(3,1)
Pancreático	12	(18,7)
Primario desconocido	5	(7,8)
<b>Ca. Medular de tiroides</b>	16	(15,2)
<b>Broncopulmonares</b>	16	(15,2)
<b>Feocromocitoma/paraganglioma</b>	7	(6,6)
<b>Ovárico</b>	2	(2,31)

Gráfico 1: Prevalencia de TNE agrupados en periodos de 6 años cada uno.

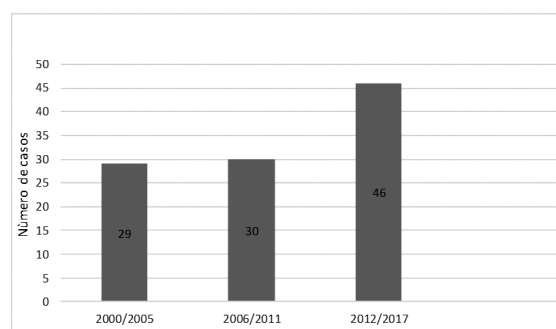
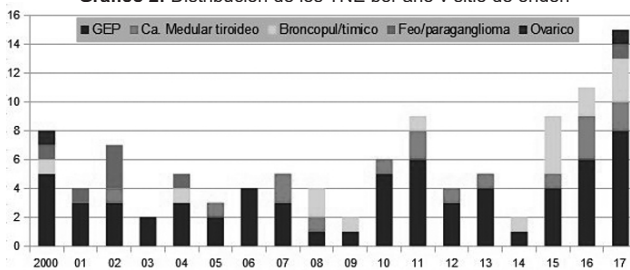


Gráfico 2: Distribución de los TNE por año y sitio de origen



Al momento del diagnóstico el 39% tenía metástasis. La proporción de TNEGEP metastásicos fue diferente: en intestino delgado fue del 78% (n=11), en divertículo de Meckel 50% (n=1), en estómago 30% (n=3), en colorectal 30% (n=3), en apendiculares 17% (n=1) y pancreático (insulinoma) 8% (n=1), es de destacar que los cinco TNE pancreáticos no funcionantes y el gastrinoma no presentaron enfermedad metastásica. En el 5,5% de los pacientes con TNEGEP, el diagnóstico fue incidental. Entre estos predominaron los de origen pancreático seguido por los tumores gástricos. Es de destacar que este grupo de tumores fueron en su mayor parte no funcionantes, representando el 89% de los TNEGEP.

En forma global, el síndrome carcinoide se observó en 17% de los casos, siendo más frecuente en los TNE de primario desconocido, intestino delgado y divertículo de Meckel.

Como es habitual, en casi la totalidad de los pacientes con TNE, la presentación de la enfermedad fue en forma esporádica. En nuestra serie de TNEGEP encontramos sólo 2 pacientes (3%) cuya enfermedad pudo ser encasillada en un síndrome hereditario. En ambos este síndrome fue la NEM-1.

El 94% de los pacientes con un TNEGEP recibieron algún tipo de tratamiento, el 76% se operaron, el 29% recibieron ASS y el 3% recibieron QT.

En cuanto al CMT hemos descrito en nuestra serie 16 pacientes. La edad promedio en estos al diagnóstico fue de 58 años (20-80), predominando en el sexo femenino (75%). En la mayor parte de estos tumores, la presentación fue esporádica: solo dos pacientes presentaron un síndrome hereditario de tipo NEM-2. En los CMT, la forma de presentación más habitual fueron el nódulo tiroideo y/o la adenopatía cervical (80% de los casos). El 31% presentó un microcarcinoma, en el 20 % el diagnóstico fue incidental.

En cuanto al tratamiento de los CMT, la tiroidectomía total con el vaciamiento cervical fue el tratamiento quirúrgico de elección. Ante la persistencia de enfermedad se optó por una nueva resección y/o radioterapia, quimioterapia y ASS.

Dentro de los TNE broncopulmonares y mediastínicos, 16 pacientes fueron descritos en nuestra serie. Su promedio de edad fue de 52 años (18-77). En este caso la enfermedad predominó en hombres (60%). Del total de pacientes, 8 presentaron un tumor carcinoide típico, 5 un carcinoide atípico y el último fue incluido en la categoría de carcinoma neuroendocrino de células grandes.

En cuanto al diagnóstico de este tipo de tumores, el mismo fue incidental en el 66%. En los que presentaron síntomas (34%), estos consistieron en hemoptisis y/o disnea.

La mayor parte de los TNE broncopulmonares fueron de localización periférica (83%), y al diagnóstico el 19% tenía metástasis. Cabe destacar que en todos estos pacientes el tumor fue no funcionante.

El tratamiento recibido fue la cirugía en 9 de ellos, encontrándose tres pacientes libres de enfermedad, dos pacientes recibieron ASS, dos fallecieron y dos se perdieron de

la consulta.

Dos pacientes presentaron un TNE tímico bien diferenciado G2, el primero de ellos tenía antecedentes de enfermedad de Cushing 20 años antes del diagnóstico. A este paciente le fue resecada la lesión y recibió QT postoperatoria (no tiene realizado el estudio genético para NEM-1). El otro paciente descrito es portador de una NEM-1 y dos años antes del hallazgo de su TNE tímico presentaba hipercalcemia, siendo diagnosticado de un hiperparatiroidismo 1° con hiperplasia de paratiroides. Su enfermedad tímica no era quirúrgica por lo que fue tratado con quimio-radioterapia radical. Actualmente se encuentra pendiente de paratiroidectomía.

En nuestra serie hemos encontrado 6 pacientes con feocromocitoma. El promedio de edad descrito ha sido de 58 años (25-75). El 80% fue de sexo femenino. Ninguno de ellos fue de presentación hereditaria.

Todos estos pacientes fueron sintomáticos al diagnóstico, presentando HTA paroxística con catecolaminas urinarias elevadas.

En todos los feocromocitomas la localización fue unilateral. En estos el tratamiento quirúrgico fue exitoso, encontrándose libres de enfermedad 5 de ellos y el último está en plan quirúrgico.

Un varón de 49 años, con un paraganglioma carotideo derecho, no funcionante se operó y permaneció con criterios de curación en los dos años posteriores a la cirugía.

Hemos descrito también dos pacientes con TNE ovárico de 48 y 51 años. La primera de ellas se presentó con metástasis mesentéricas al momento del diagnóstico, fue operada, recibió QT, recayó antes del año por compromiso hepático y recibió ASS y falleció a los 18 meses. La segunda paciente fue operada, posteriormente tratada con QT y en la actualidad está libre de enfermedad.

Las formas hereditarias en forma global se observaron en 5 pacientes (4,7%). Tres de ellos como parte de una NEM-1, (dos de ellos con tumores de localización GEP). La edad promedio de presentación fue de 25 años, siendo una edad más temprana que en los tumores esporádicos. Otro paciente con un tumor tímico concomitante con un hiperparatiroidismo primario al diagnóstico.

Los dos restantes presentaron un CMT, como primera manifestación de la NEM-2 a pesar que la edad de diagnóstico promedio fue de 42 años.

## Discusión

La incidencia de los TNE está en aumento en todo el mundo y recientes trabajos lo demuestran.<sup>5,6,10</sup> En los últimos 15 años, las publicaciones relacionadas con TNE han aumentado alrededor del 60%. Sin embargo no ha quedado claro si existe un verdadero aumento de la incidencia o si simplemente hay un aumento basado en parte en el mejor diagnóstico. La mayoría de los datos relativos a los TNE provienen de los registros nacionales de cáncer (que con frecuencia sólo

incluyen los tumores considerados malignos) o de centros especializados, lo que representaría una población sujeta a sesgo de selección. Otros autores sostienen que este aumento puede ser diferente entre regiones geográficas y razas, lo que sugiere que factores genéticos contribuirían a un comportamiento biológico distinto de estos tumores.<sup>5,13</sup>

En nuestro país existe un único trabajo epidemiológico multicéntrico de más de 500 pacientes, que describe el comportamiento de esta patología en nuestro medio.<sup>3</sup>

Nuestro reporte sería el primero realizado totalmente en una única institución y nosotros incluimos otros tipos de TNE como el CMT, insulinoma, feocromocitoma, paraganglioma y ovárico. Mostramos datos similares a la literatura en la edad, género y el aumento de la presentación en los últimos años.<sup>5,6,10,13</sup>

Los TNEGEP fueron los más frecuentes (61%). De estos, los del sistema gastrointestinal fueron los que predominaron (69%), seguidos por los pancreáticos (19%) y por último los de primarios desconocidos (8%). El intestino delgado (22%) fue la localización más frecuente de tumores gastrointestinales primarios, seguido del apendicular (17%), colorectal (16%). La incidencia de primarios del intestino delgado en nuestro trabajo fue similar al grupo de O'Connor y col.<sup>3</sup> y a otras series<sup>14,15</sup> pero fue mayor en la localización colorectal y apéndice.

Los tumores funcionantes y el síndrome carcinoide en los TNEGEP se presentaron en un porcentaje menor al descrito.<sup>1,3,7</sup>

A su vez también hubo menor porcentaje de diagnósticos incidentales.<sup>1,3</sup> De manera concordante a esto, en nuestra serie hubo un menor porcentaje que en la literatura de metástasis al momento del diagnóstico primario (39%). El sitio de metástasis más frecuente fue el hígado. En nuestro reporte predominaron los TNE bien diferenciados y de bajo grado, similar al grupo de trabajo de Lewkowicz y col.<sup>16</sup> formado principalmente por endocrinólogos y muy diferente del trabajo de O'Connor y col.<sup>3</sup>, donde sólo el 20% era bien diferenciado y de bajo grado, esto puede deberse a que este último grupo está mayormente constituido por oncólogos.

Las formas hereditarias se observaron en el 4,7%, duplicando a la casuística de O'Connor y col. y similar al del grupo español.<sup>1,3</sup>

La segunda localización más frecuente después de los TNEGEP fueron iguales para los CMT y los broncopulmonares. En los primeros, el 88% de los casos fueron esporádicos, la edad y características de presentación fueron similares a las del trabajo multicéntrico argentino, pero con un porcentaje mayor de incidentales y microcarcinomas.<sup>17</sup> El 12% restante correspondió a formas familiares, heredados de forma autosómica dominante.

Los TNE broncopulmonares presentan una prevalencia creciente durante los últimos 30 años, 6% por año, la relación entre los carcinoides típicos y atípicos es de aproximadamente 8-10: 1, prevalecen ligeramente en las mujeres, entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, con una edad media de 45 años. Hasta el 5% de estos tumores pueden ser parte de una NEM-1 y un porcentaje similar desarrollar un síndrome de Cushing y el

síndrome carcinoide.<sup>18</sup> El 15% de los pacientes de nuestra serie presentó un TNE en región broncopulmonar, 14 en pulmón a predominio del carcinoide típico, y edad similar a la casuística internacional, pero con predominio en el sexo masculino. Tuvimos alta prevalencia de diagnóstico incidental y ninguno desarrollo síndrome carcinoide ni paraneoplásico. La localización tímica es infrecuente, ocurre a una edad mayor que la presentada en nuestros pacientes y hasta el 5% se asocia a una NEM-1.<sup>19,20</sup>

Todos los pacientes con feocromocitoma presentaron hipertensión arterial, de localización suprarrenal y unilateral y no se asociaron a enfermedades genéticas. La edad media de presentación fue mayor y predominó el sexo femenino a diferencia de lo reportado por otras series y el único caso paraganglioma de nuestra serie fue no funcionante.

## Conclusión

Los TNE en nuestra institución están en aumento, como se desprende del último período estudiado, se presentan alrededor de la sexta década y con un leve predominio en mujeres. Predominan los TNEGEP y la mayoría son esporádicos.

Nuestra casuística es la mayor reportada por una única institución en el país, de una patología poco frecuente pero en aumento y viene a sumar a la epidemiología de estos tumores en Argentina. Tiene la limitación de ser un trabajo retrospectivo que incluye casi dos décadas y donde la clasificación de los TNE sufrió grandes cambios y tampoco se correlacionó con la curva de supervivencia y la clasificación histológica. Debido a esto debemos aunar esfuerzos y continuar con estudios epidemiológicos prospectivos con mayor rigurosidad en la recopilación de datos.

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Bibliografía

1. **García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R.** Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 21: 1794–1803, 2010.
2. **Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD;** Knowledge NETwork: Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 21:R153–R163, 2014.

3. **O'Connor JM, Marmissolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, Mendez G, Price P, Giacomi N, Pairola A, Loria FS, Huertas E, Martin C, Patane K, Poleri C, Rosenberg M, Cabanne A, Kujaruk M, Caino A, Zamora V, Mariani J, Dioca M, Parma P, Podesta G, Andriani O, Gondolesi G, Roca E.** Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol.* Sep;2(5):673-684 2014.
4. **Belli, S.** Evaluación hormonal de los tumores neuroendocrinos no hipofisarios. *RAEM*, Vol 44 # supl 2007.
5. **Leoncini, E, Boffetta P, Shafir M, Aleksovskaja K, Boccia S, Rindi G.** Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms. *Endocrine* 58:368–379, 2017.
6. **Gustafsson BI, Kidd M, Modlin M.** Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 20;1-12, 2008.
7. **Navarro Martin LM, Blanco Muñoz OJ, Gallegos Sancho MI.** Generalidades de los tumores neuroendocrinos. Guía práctica de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos.1-34. Ed: EdikaMed S.L. Josep Barcelona. ISBN: 978-84-7877-892-8. Version 3.2016.
8. **Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N,** eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press;2010.
9. **Obendorfer S:** Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1: 425–429, 1907.
10. **Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evanas DB.** One hundred years after “carcinoid” epidemiology of and prognostic factors for Neuroendocrine tumors in 35.825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* Jun 20;26(18):3062-72, 2008.
11. **Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D;** Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for standard of care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 105(3):201-211, 2017.
12. **Faggiano A, Lo Calzo F, Pizza G, Modica G, Colao A.** The safety of available treatments options for neuroendocrine tumors, *Expert Opinion on Drug Safety,* 25:1 R11-29, 2017.
13. **Huguet I, Grossman A.B, O'Toole D.** Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 104:105-11, 2017.
14. **Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK and Modlin IM:** Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113: 2655-2664, 2008.
15. **Ploeckinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R and representatives of 21 German NET centers:** The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90: 349-363, 2009.
16. **Lewkowicz E, Trofimiuk-Müldner M, Wysocka K, Pach D, Kiełtyka A, Stefańska A, Sowa-Staszczak A, Tomaszewska R, Hubalewska-Dydejczyk A.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a 10-year experience of a single center. *Pol Arch Med Wewn.* 125(5):337-46, 2015.
17. **Califano I, Deutsch S, Castro Jozami L, Fassi J, Lowenstein A, Balzaretto M, Novelli JL, Figari M, Olstein G Sansó G, Barontini M, Iorcansky S, Cabezón C** y miembros del Departamento de Tiroides de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM): Abalovich M, Alcaraz G, Brenta G, Calabrese MC, Corino M, Faure E, Frascaroli G, Gauna A, Gutiérrez S, Ilera V, Jaeger M, Kiejzik M, Martínez MP, Orlandi AM, Pitoia F, Puscari A, Roccatagliata G, Ruso Picasso F, Sala M, Sartorio G, Schnitman M, Silva Croome M, Sklate R, Sobrado P, Storani ME, Vázquez A. Carcinoma medular de tiroides: estudio multicéntrico. Presentación y evolución en 219 pacientes *RAEM* Vol. 50(2): 63-70, 2013
18. **Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE, Travis WD;** ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology* 26: 1604–1620, 2015
19. **Hemminki K, Li X.** Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 94: 444–448, 2001.
20. **Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S.** Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 21-Suppl 5:220-2, 2010.

**RAEM** REVISTA ARGENTINA DE  
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

[www.raem.org.ar](http://www.raem.org.ar)