



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO ACTUAL DEL TUMOR
CARCINOIDE APENDICULAR

CHIRIBOGA CELI EJNAR OMAR
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO ACTUAL DEL TUMOR
CARCINOIDE APENDICULAR

CHIRIBOGA CELI EJNAR OMAR
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

MANEJO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO ACTUAL DEL TUMOR CARCINOIDE
APENDICULAR

CHIRIBOGA CELI EJNAR OMAR
MÉDICO

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 23 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
23 de octubre de 2023

Manejo diagnóstico y terapéutico actual del tumor carcinoide apendicular

por EJNAR OMAR CHIRIBOGA CELI

Fecha de entrega: 11-oct-2023 10:35a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2192537469

Nombre del archivo: Manejo_Diagnostico_y_terapeutico_actual_del_tumor_carcinoide.pdf (579.41K)

Total de palabras: 7331

Total de caracteres: 42016

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, CHIRIBOGA CELI EJNAR OMAR, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Manejo Diagnóstico y Terapéutico del Tumor Carcinoide Apendicular, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de octubre de 2023



CHIRIBOGA CELI EJNAR OMAR
0705432268

Dedicatoria

Con profundo agradecimiento y humildad le dedico este trabajo a Dios que ha sido desde siempre mi guía eterna, mi luz en los momentos de oscuridad, mi fortaleza en la debilidad y la fuente de mi éxito, por eso se lo entrego como testimonio de mi fe y gratitud.

Se lo dedico a mi familia que sin su apoyo inquebrantable, amor incondicional y sacrificios innumerables han sido la fuerza motriz detrás de todo este proceso, por lo cual prometo honrar cada uno de los valores inculcados y utilizar los conocimientos adquiridos para el beneficio de todos.

Que este trabajo sea una manifestación de mi compromiso con la salud y el bienestar de los demás, y una expresión continua de mi gratitud hacia Dios y mi familia por su apoyo inquebrantable

Agradecimiento

Querido Dios, quiero expresar mi profundo agradecimiento por haberme guiado y brindado fuerza a lo largo de este arduo camino; sin tu amor y orientación, este logro no habría sido posible.

También quiero agradecer a mi familia por su constante apoyo y sacrificio, han sido mi roca durante este viaje y su amor incondicional me han impulsado a alcanzar este objetivo.

A mis estimados profesores, les agradezco por su sabiduría, paciencia y dedicación al enseñarme y compartir su conocimiento de manera generosa ya que me han inspirado a ser un profesional comprometido con el cuidado de la salud y prometo utilizar todo ese conocimiento y habilidades para aliviar el sufrimiento y servir a los demás con compasión.

Resumen

Introducción: la prevalencia de las neoplasias apendiculares malignas en cuestión estadística es relativamente siendo de 1 caso por cada 10 000 siendo los tumores neuroendocrinos los más frecuentes de todos ellos. La información sobre estos tumores tanto en Latinoamérica como en el Ecuador es muy limitada encontrándose pocos estudios y revisiones con pocos casos por lo que el objetivo principal de este estudio es resumir la información existente sobre los TNE apendiculares mediante una revisión en bases de datos mundiales y de esta forma lograr explicar las manifestaciones clínicas y así poder llegar a la conducta terapéutica más actual.

Métodos: Se utilizaron bases de datos como PubMed y LILACS para realizar una revisión exhaustiva que permita actualizar los conocimientos de los tumores neuroendocrinos apendiculares

Resultados: Según su clasificación en funcionales no funcionales, localizados o metastásicos, según el grado de división mitótico y el coeficiente Ki-67(%) se puede llegar a establecer un plan de diagnóstico basado en estudios de imágenes especializados, pruebas de laboratorio que permitan llegar al tratamiento adecuado, que según el tamaño de la masa pueda ser candidato a una resección, en el caso de que estos llegasen a metastatizar pues brindar tratamiento paliativo basado en análogos de la somatostatina, inhibidores hormonales y anticuerpos monoclonales

Conclusión: el presente estudio abre un abanico de posibilidades para el diagnóstico y el tratamiento de un TNE apendicular siempre y cuando se tenga presente que a pesar de que su incidencia sea muy baja, es muy frecuente su confusión con otras patologías

Palabras claves: Tumor Carcinoide, neoplasia del apéndice, carcinoma neuroendocrino, diagnóstico, apendicectomía, tratamiento combinado

Abstract

Introduction: the prevalence of malignant appendiceal neoplasms in statistical terms is relatively low, being 1 per 10,000 cases, with neuroendocrine tumors being the most frequent of all of them. The information on these tumors both in Latin America and in Ecuador is very limited, with few studies and reviews with few cases, so the main objective of this study is to summarize the existing information on appendiceal NETs through a review of global databases, and in this way, explain the clinical manifestations and thus be able to arrive at the most current therapeutic conduct.

Methods: Databases such as PubMed and LILACS were used to carry out an exhaustive review to update knowledge of appendiceal neuroendocrine tumors.

Results: According to their classification as functional, non-functional, localized or metastatic, according to the degree of mitotic division and the Ki-67 coefficient (%), a diagnostic plan can be established based on specialized imaging studies, laboratory tests that allow medics to reach the appropriate treatment, which depending on the size of the mass may be a candidate for a resection, if the NETs metastasize, then provide palliative treatment based on somatostatin analogues, hormonal inhibitors and monoclonal antibodies

Conclusion: the present study opens a range of possibilities for the diagnosis and treatment of an appendiceal NET as long as it is kept in mind that although its incidence is very low, its confusion with other pathologies is very common.

Key Words: Carcinoid tumor, neoplasia of the appendix, neuroendocrine carcinoma, diagnosis, appendectomy, combined treatment

Índice

Dedicatoria.....	3
Agradecimiento	4
Resumen.....	5
Abstract	6
Índice de Ilustraciones	8
Índice de Tablas.....	8
Introducción	9
Desarrollo.....	11
Embriología de las células enterocromafinas.....	11
Embriología del Apéndice	11
Tumor Carcinoide.....	12
Fisiopatología.....	12
Clasificación de los tumores carcinoide	13
Síndrome carcinoide	14
Diagnóstico Prequirúrgico.....	14
Diagnóstico Postquirúrgico	16
Tratamiento Médico	16
Análogos de la somatostatina	17
Terapia dirigida (quimioterapia – inhibidores celulares y hormonales).....	17
Tratamiento Quirúrgico	18
Conclusión	20
Bibliografía	21

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Rotación del Intestino Medio para formar el apéndice.....	11
Ilustración 2. Fisiopatología de la cascada de la serotonina en los tumores carcinoides	13
Ilustración 3. Tratamiento de los tumores apendiculares segun el tamaño.	19

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la OMS – 2017	14
--	----

Introducción

Al hablar de neoplasias apendiculares malignas hay que tener en cuenta que son muy infrecuentes y se han llegado a reportar casos de 1 por cada 10 000 personas, así mismo este también constituye alrededor del 0.2% de todas las neoplasias del sistema digestivo.¹ Se estima que cerca del 60 al 88% de todas las neoplasias apendiculares son los tumores neuroendocrinos (TNE), siendo más prevalentes en mujeres que en hombres estimando un rango de edad entre los 33 a 51 años, pero ha habido reportes de que el mínimo de edad puede ser menor ya que muchos de ellos suelen encontrarse accidentalmente tras diagnosticar una apendicitis y por lo general se diagnostican de 3 a 5 TNE por cada 1000 apendicectomías.²

La información que existe sobre este tipo de tumor a nivel regional (latinoamericano) es un poco limitada, pero se estimó en un estudio colombiano durante los años 1988 - 1992 donde se describieron alrededor de 26 casos destacándose un incremento del 2% en los últimos años, por otro lado, en un estudio que se realizó en Chile entre los años 1981 y 2006 establecieron que de los 67 participantes +/- 37 fueron diagnosticados con tumor carcinoide apendicular.^{3,4}

En el Ecuador la información es limitada respecto a este tema, pero en un estudio realizado en la ciudad de Guayaquil en el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador - Solca durante los años 2011-2018 se valoraron los pacientes que se diagnosticaron con TNE de los cuales 21 tenían localización digestiva con una predilección del sexo femenino, donde 15 de los casos eran mujeres y 6 eran hombres.⁵

Según la revisión de Marco Volante y colaboradores dice que es menos probable que se diagnostique cuando el tumor se ubica en la punta del apéndice mientras que cuando se ubica en la porción media y proximal, porciones que están conformadas por masas de tejido linfóide revestido por células que secretan moco, por lo cual al estar ubicados aquí provocan obstrucción con una posterior apendicitis aguda.^{1,6}

La OMS (Organización Mundial de la Salud) cataloga a este tipo de tumores como bien diferenciados clasificados según su grado bajo, intermedio y alto y por otro lado están aquellos pobremente diferenciados que son los carcinomas neuroendocrinos de alto grado que si bien como ya se explicó se resuelven mediante una apendicectomía en el mayor número de casos, ninguno de ellos requiere un procedimiento quirúrgico adicional ni tampoco un seguimiento minucioso a largo plazo.⁷

La importancia de esta investigación radica que en la actualidad existe una marcada dificultad para su diagnóstico y tratamiento, por lo que se busca actualizar información que ayude a los médicos hoy en día a mejorar la forma en que la diagnostican y la tratan. Muchas de las veces se hablan de errores de diagnóstico o mal abordaje de la patología, pero no se especifica lo difícil que puede ser la identificación de este tipo de tumores tanto por lo vago de su sintomatología como por su incidencia estadística siendo esta casi “imperceptible”, pero aun así este órgano es el segundo más afectado por los TNE.⁸

Ahora bien, hay que tener en cuenta que a causa de su difícil diagnóstico estos tumores neuroendocrinos pueden progresar en un síndrome carcinoide, como consecuencia de metástasis hepática que impidan el metabolismo adecuado de las sustancias vasoactivas liberadas por el tumor; estimándose que el 10% de los tumores neuroendocrinos pueden cursar con un síndrome carcinoide, es por eso que esta investigación puede brindar los insumos necesarios para lograr un mayor número de diagnósticos que permitan una mayor calidad en el tratamiento de estos pacientes⁹

Objetivo

Resumir la información existente en relación a los tumores carcinoides apendiculares a través de la revisión de la base de datos PubMed y LILACS en los últimos 10 años que permitan la obtención de un documento útil para la labor docente y asistencial en el ámbito hospitalario.

Objetivos Específicos

- Explicar teniendo en cuenta su origen neuroendocrino las manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes
- Identificar la conducta diagnóstica correcta en los pacientes con sospecha de tumores carcinoides.
- Informar la conducta terapéutica invasiva y no invasiva que se debe emplear en los pacientes con tumores carcinoides de acuerdo a su estadificación.

Desarrollo

Embriología de las células enterocromafinas

Las células enterocromafines son un subtipo de células del Sistema Neuroendocrino Difuso (SNED) que se encuentran en el tracto gastrointestinal, almacenan y liberan 5-HT (serotonina) en respuesta a estímulos mecánicos y químicos.^{10,11}

El SNED se encuentra constituido por un grupo de células que no poseen un mismo origen embrionario, en un principio se pensaba que todas las células de este sistema provenían del neuroectodermo (cresta neural) debido a la presencia de marcadores neuronales como la enolasa neuronal específica en los tumores carcinoides entre otros del SNED, otros enfoques demostraron que estas células provienen del endodermo, distribuyéndose en el organismo, formando órganos, formando islotes dentro de otros órganos o constituyendo redes celulares.¹¹⁻¹³

Bajo estas 3 categorías se desarrollan los TNE y los tumores carcinoides los cuales tienen un origen endodérmico más específicamente son originados en el intestino medio (yeyuno distal, íleon, apéndice y ciego)¹³

Embriología del Apéndice

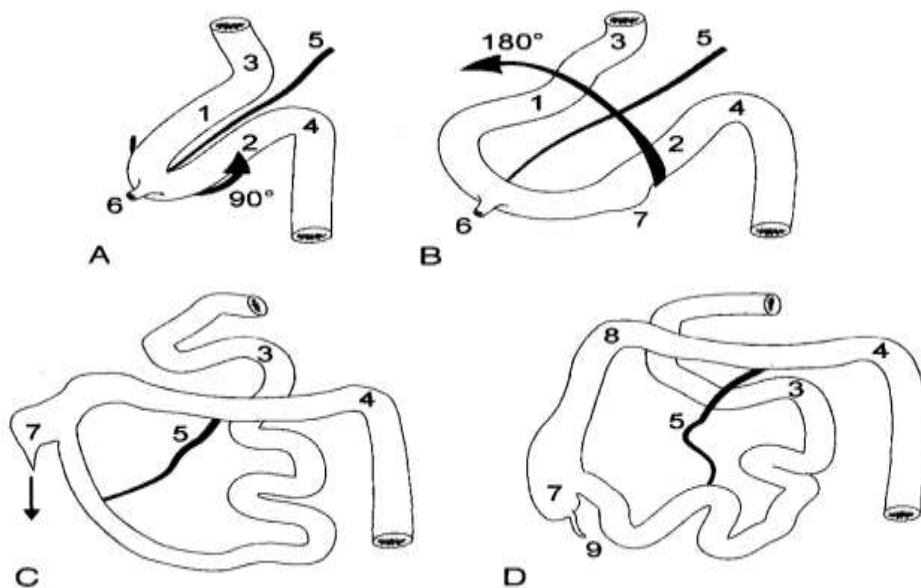


Ilustración 1. Rotación del Intestino Medio para formar el apéndice

Obtenido de: Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. APPENDIX AND CECUM. Surgical Clinics of North America [Internet]. febrero de 2000;80(1):295-318.

Obtenido de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610905704072>

Embriológicamente el apéndice vermiforme deriva del intestino medio junto con el intestino delgado, el ciego, el colon ascendente y la mitad derecha del colon transverso [ilustración 1] realizando un proceso de rotación (270°) formando a un precursor siendo

esta la bolsa cecal la cual se ubica por debajo del hígado, posteriormente esta realiza un descenso formando el ciego y posterior apéndice. El apéndice logra visualizarse a la octava semana y posteriormente a la semana catorce y quince comienzan a aparecer los primeros acúmulos de tejido linfático; tiene alrededor 9 cm de largo, esta posee un mesenterio que la recubre junto a la arteria apendicular. ^{14,15}

Tumor Carcinoide

Una vez definida la embriología y anatomía del apéndice se puede abordar lo que es un tumor carcinoide indicando que son tumores de características heterogéneas que exhiben diversas cualidades clínicas y biológicas que se clasifican por el sitio de origen, el tipo de células y hallazgos patológicos; en el caso de los TNE apendiculares suelen ser submucosos y tienen predilección por ubicarse en la punta del apéndice pero alrededor del 10% se desarrollan en la base del apéndice provocando obstrucción con posterior apendicitis. ¹⁶

Fisiopatología

El caso de los tumores neuroendocrinos y su fisiopatología todavía no se ha explorado en totalidad, pero se tiene una vaga noción de un desbalance en ciertos marcadores y factores que causan una proliferación de las células neuroendocrinas presentes en el tracto gastrointestinal. La mayoría de los tumores de células neuroendocrinas son de carácter no funcional es decir que solo son acúmulos de estas sin expresar síntomas en los pacientes, pero en otros pacientes estos tumores son funcionales secretando serotonina al torrente sanguíneo provocando los síntomas y un posterior síndrome carcinoide. ^{1,2,4,16}

La fisiopatología radica en la expresión de la cascada de la serotonina la cual inicia con el triptófano que por acción de la enzima triptófano-hidroxilasa se transforma en serotonina dentro de la célula carcinoide y luego esto se secreta en el torrente sanguíneo, lo cual provoca la sintomatología característica del síndrome carcinoide (enrojecimiento, diarrea, disnea) expresando de igual forma cromogranina A al espacio extracelular, posteriormente la serotonina que es absorbida por la célula normal es degradada por la enzima monoamino oxidasa en 5-hidroxiindolacetaldehído que posteriormente por la enzima acetaldehído deshidrogenasa degrada esta sustancia en el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) que se termina excretando por la orina, y valores mayores a 9 g en 24 horas hacen alusión a un síndrome carcinoide^{17,18}

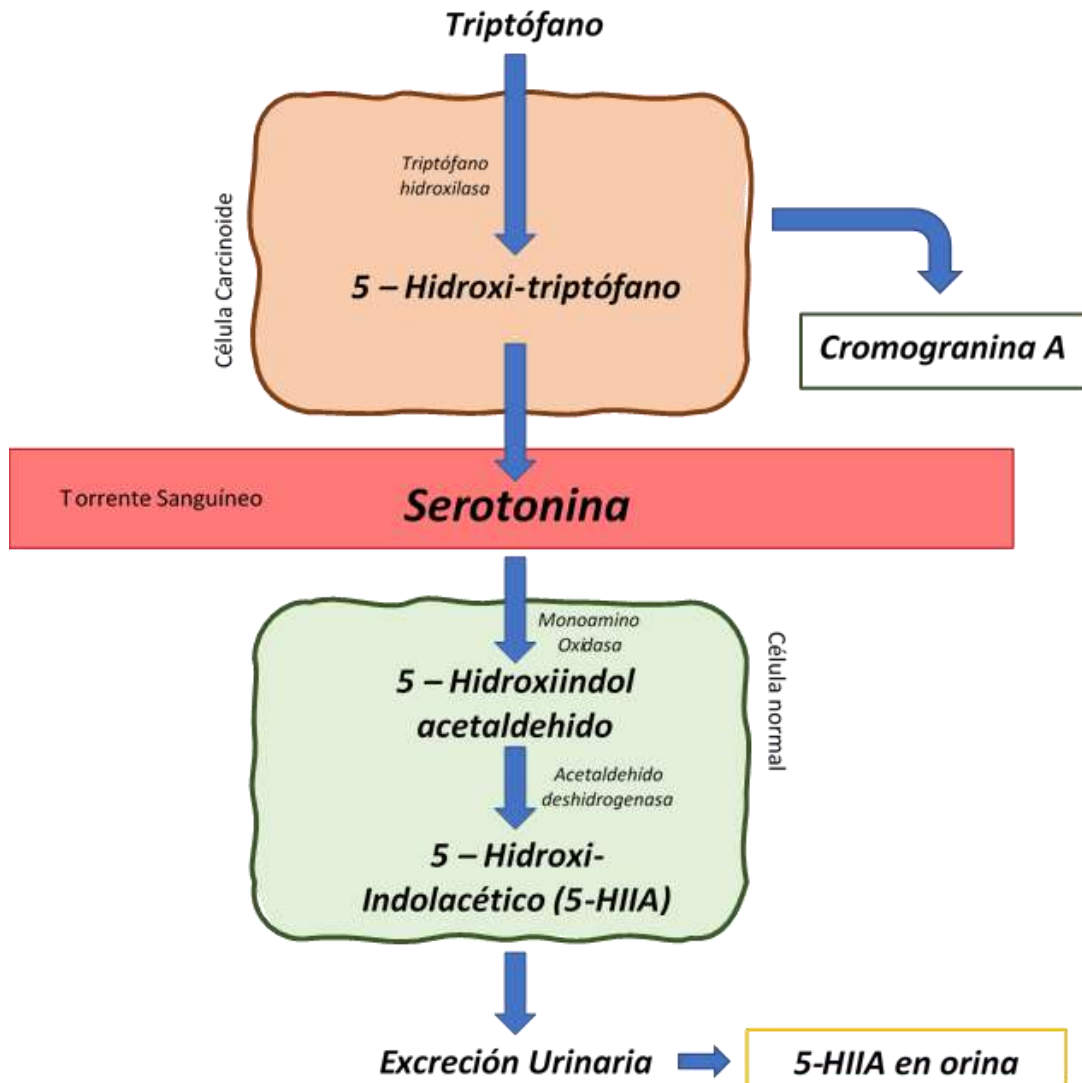


Ilustración 2. Fisiopatología de la cascada de la serotonina en los tumores carcinoides
Obtenido de: Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal. Rev Med Chil [Internet]. junio de 2021;149(6):888–98.
 Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000600888&lng=en&nrm=iso&tlng=en

Clasificación de los tumores carcinóide

En el año 2000 la OMS clasificó en TNEs bien diferenciados subclasificándose en benignos bien limitados y con invasión linfovascular y perineural además de Carcinoma Neuroendocrinos bien y pobremente diferenciado que registran un alto nivel de malignidad siendo ampliamente invasivo o puede ser metastásico. **[Tabla 1]** En 2017 la OMS actualizó la clasificación basándose en la histología de los tumores tomando en cuenta el índice mitótico y el índice proliferativo Ki-67 que se registra en los puntos calientes del tumor el cual se correlaciona con la proliferación celular y también ofrece la información pronóstica. **[Tabla 1]** ^{16,19}

Clasificación OMS 2000	Invasión Local	Características
Tumor Neuroendocrino bien diferenciado – benigno	Confinado	Tamaño menor a 2 cm, <2 mitosis/10 HPFs, Ki-67 <2%
Tumor Neuroendocrino bien diferenciado – comportamiento incierto	Confinado	Puede haber uno o más, tamaño mayor o igual a 2 cm, ILV, IPN, 2-10 mitosis/10 HPFs, Ki-67 mayor o igual 2%
Carcinoma endocrino bien diferenciado	Invasión local y/o metástasis	Puede haber uno o más, tamaño mayor o igual a 2 cm, ILV, IPN, 2-10 mitosis/10 HPFs, Ki-67 mayor o igual 2%
Carcinoma endocrino pobremente diferenciado	Ampliamente invasivo y/o metastásico	Carcinoma de alto grado con mas de 10 mitosis/10 HPFs
Clasificación OMS 2017	Conteo Mitótico	Índice de Proliferación Ki-67 (%)
TNE Grado 1	< 2	< 3
TNE Grado 2	2 – 20	3 – 20
TNE Bien Diferenciado Grado 3	> 20	>20
Carcinoma Neuroendocrino Pobremente Diferenciado de células pequeñas	> 20	>20
Carcinoma Neuroendocrino Pobremente Diferenciado de células grandes	> 20	>20

TNE, tumores neuroendocrinos; HPFs, campos de alto poder; ILV, invasión linfovascular; IPN, invasión perineural

Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la OMS – 2017

Obtenida de: Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J Gastrointest Oncol [Internet]. el 15 de agosto de 2020;12(8):791–807. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v12/i8/791.htm>

Modificada por el autor

Síndrome carcinoide

El tumor carcinoide grado 1 o 2 son tumores que se encuentran bien diferenciados y por lo general su invasión es local con bajas probabilidades de metástasis, por lo que el actuar de forma oportuna podría llegar a prevenir un síndrome carcinoide, se estima que alrededor del 30 – 40% de pacientes con TNE bien diferenciados llegaron a presentar un síndrome carcinoide el cuál se define como un síndrome paraneoplásico asociado con la secreción de varios factores humorales, como polipéptidos, aminas vasoactivas y prostaglandinas, la expresión de estas sustancias al torrente sanguíneo provocan la clínica característica de este síndrome que son el enrojecimiento, diarrea, dolor abdominal, broncoespasmo.²⁰

Diagnóstico Prequirúrgico

Los tumores neuroendocrinos se han clasificado según su origen embrionario, características anatomopatológicas, producción de síntomas (funcionales y no funcionales), nos centraremos en esta última²¹; en general los TNE no funcionales presentan un dolor abdominal inespecífico, otros pueden presentar sangrado y anemia, otros pueden crecer y llegar a obstruir los conductos biliares provocando ictericia y en el caso de los TNE apendiculares llegan a mimetizar el dolor en fosa iliaca derecha característico de la apendicitis, se complica a un más el diagnóstico porque rara vez se

logra palpar una masa intraabdominal durante la examinación física, pero cuando el TNE es funcional este se encarga de secretar hormonas llegando a provocar síntomas un poco más específicos. ²²

Al tener los TNE no funcionales una sintomatología muy inespecífica estos tienden a ser identificados de forma incidental y en muchas de las veces en etapas avanzadas ya sea a través de un estudio de imagen o por una intervención quirúrgica. ²³

De esta forma ocurre en la mayoría de las ocasiones con los TNE apendiculares el paciente por lo general acude a la emergencia hospitalaria presentando dolor en fosa iliaca derecha y náuseas, por lo que se envía a realizar una ecografía abdominal la cual por su limitada capacidad diagnóstica podría arrojar un presuntivo de masa apendicular o apendicitis, en hospitales básicos donde la capacidad resolutive está limitada al personal, al horario del mismo y al equipo que estos puedan tener por lo que realizar un siguiente paso en el diagnóstico que sería una TAC estaría fuera de posibilidad por lo que se opta por ingresar el paciente a quirófano como una apendicitis y al realizar un estudio histopatológico justo ahí diagnosticar el TNE. ²⁴

Las pruebas de imagen si bien tienen una sensibilidad medianamente alta existen formas de mejorar su sensibilidad, cuando se realiza una ecografía o una TAC simplemente se logra identificar la presencia de una masa, pero si se necesita identificar un TNE se puede utilizar una gammagrafía con octreótide que se realiza con el radioisótopo indio-111 que se adhiere a las células tumorales esto a causa de que los tumores carcinoides secretan serotonina por lo que el octreótide como análogo de la somatostatina puede lograr identificar los tumores que expresen esta neurohormona.

^{25,26}

Si se llegase a tener la buena fortuna y durante el interrogatorio el paciente indica más sintomatología que permite al médico dejar a la apendicitis como un diagnóstico secundario, sintomatología como diarreas, taquicardia, disnea, bochornos (enrojecimiento de cara y pecho), y se logra realizar una TAC y se corrobora una masa a nivel apendicular, se podrían optar por más pruebas sospechando ya de un TNE como la Cromogranina A en sangre, la cual es un biomarcador proteico que secretan la mayor parte de las células neuroendocrinas en una variedad de órganos, esta cualidad la convierte en un marcador de alta sospecha para un TNE funcionales o no funcionales, pero su expresión masiva no nos permite identificar donde se encuentra el tumor. ^{21,22}

Otra prueba que se puede realizar en estas instancias es la de la medición del ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas, esta sustancia es el producto de la degradación

de la serotonina, hormona que se secreta en mayor cantidad en este tipo de tumores esto a más de servir como prueba diagnóstica puede llegar a servir también como un pronóstico durante el seguimiento de los pacientes postratamiento ²⁰

Diagnóstico Postquirúrgico

Si bien ya se especificó que el diagnóstico clínico de este tipo de patología tumoral es muy limitado a causa de la pobre sintomatología lo más común es diagnosticarse posterior a una intervención quirúrgica (apendicectomía) ya que el hallazgo principal aquí es la presencia de una masa en cualquier parte del apéndice, luego de la extirpación apendicular esta se envía a biopsia y mediante un estudio histopatológico se llega al diagnóstico de TNE. ^{27,28}

Se puede realizar otras pruebas mientras se esperan los resultados de la biopsia, pruebas que una vez bajo la sospecha estadística de un probable TNE en el apéndice podrían resultar favorables para un diagnóstico definitivo postapendicectomía como los niveles del 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h, cromagranina A, valores de serotonina sérica. ^{20,29}

Luego de haber enviado la muestra a biopsiarse en el estudio histológico se encuentran células neoplásicas capaces de formar islotes discretos, trabéculas, glándulas o láminas indiferenciadas, indistintamente cual sea la organización celular de estos tumores poseen un escaso citoplasma granular rosado y un núcleo punteado entre redondo y oval, por la distribución celular normal del apéndice y su capacidad para producir moco, muchas de las células de este TNE pueden llegar a secretar mucina, además contienen cromogranina A, sinaptofisina y enolasa específica neural y otros péptidos hormonales, desde el punto de vista anatomopatológico se estudian los márgenes de resección, compromiso basal o distal del apéndice y si este provocó o no metástasis, con todo estos aspectos se podría clasificar al tumor según los grados propuestos por la OMS y ofrecer un manejo óptimo. ^{30,31}

Tratamiento Médico

A pesar de que los TNE tienen en general un pronóstico favorable tiene una alta incidencia de metastizar en los ganglios linfáticos hasta en un 15% en neoplasias de 1 cm o menos entre el 47% en las neoplasias de 1-2 cm y una probabilidad de metástasis del 86% en TNE mayores a 2cm con tasas de supervivencia de alrededor 10 años para neoplasias no metastásicas, llegándose a incluir una serie de terapias en el caso de no poder realizar una resección favorable del tumor como: ³²

Análogos de la somatostatina

Los análogos de la somatostatina es un polipéptido cíclico derivado de una proteína precursora de somatostatina.³³

Funciona como uno de los principales inhibidores de la secreción de hormonas endocrinas como la hormona del crecimiento, prolactina, tirotropina, colecistoquinina, péptido inhibidor gástrico entre otras, y exocrinas como ácido clorhídrico, pepsinógeno y factor intrínseco de la mucosa, así también como efectos inhibidores sobre la proliferación celular, y efectos antiinflamatorios.^{33,34}

El primer análogo de la somatostatina descrito fue el octreótide el cuál viene en presentación subcutánea de 50 – 100 – 200 mcg cada 8 a 12 h con una vida media de 90 a 120 minutos y actúa inhibiendo factores de crecimiento autocrinos, paracrinos y endocrinos, se ha descrito que el octreótide ha ayudado a disminuir la diarrea y el sofoco^{33,35–37} provocados por la hipersecreción de serotonina en un 65 – 72 % respectivamente, a pesar del uso de este análogo no se logra disminuir la progresión maligna de este tumor.^{33,37,38}

Debido a que la vida media del octreótide es relativamente baja se necesitan muchas dosis al día, se desarrolló en la década de los 90 la lanreotida que es otro análogo de la somatostatina con acción más prolongada que tenía más o menos el mismo efecto que el octreótide además de una actividad antitumoral, en un principio llegó a tener una vida media de solo 90 minutos, pero se desarrolló el fármaco en liberación lenta que llegó a permanecer en el torrente sanguíneo alrededor de 4.5 días, se inyecta vía intramuscular 30 o 60 mg cada 7 a 14 días^{33,35–37}

Terapia dirigida (quimioterapia – inhibidores celulares y hormonales)

Como se mencionó anteriormente los TNE tienden a metastizar en la mayor parte de los casos hacia el hígado por lo que se recomienda siempre una resección o ablación completa, pero en ciertas ocasiones no se puede hacer la cirugía por lo que se optan por otras medidas como la embolización transarterial o quimioembolización transarterial, procedimiento que radica en inyectar la arteria hepática un fármaco quimioterápico en donde se ha demostrado que las tasas de respuesta oscilan entre el 10 – 60%; fármacos como la mitomicina C, cisplatino, doxorubicina que ha demostrado una tasa de respuesta del 23%, mientras que el tratamiento combinado ha demostrado también buena respuesta. la estreptozocina con el 5-fluoracilo con una tasa de respuesta del 33% y la doxorubicina más la estreptozocina llega a tener una regresión tumoral del 40%.^{32,39–41}

Por otro lado, hay otras terapias dirigidas que pueden emplearse para el manejo de los tumores carcinoides y detener el crecimiento del tumor como el everolimus que es un inhibidor oral del mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), el mTOR es una quinasa que determina si las células y en particular las cancerígenas deben crecer y proliferar, en este caso el everolimus ha demostrado efectividad en pacientes con TNE avanzados y los TNE no funcionales^{32,42,43}

Otro fármaco que se puede utilizar es el sunitinib que es un inhibidor de la vía del factor de crecimiento vascular que actualmente se está utilizando para el tratamiento de los TNE gracias a su tasa de supervivencia de 11.4 meses en comparación de solo 5.5 meses de tratamiento con placebo demostrando tener actividad en evitar la progresión del tumor carcinoide.⁴⁴

Se ha descrito de igual forma al interferón alfa como una terapia coadyuvante una vez que se determina que el tumor carcinoide no es resecable o este progreso a un síndrome carcinoide, se estableció que el interferón posee propiedades antihormonales, y antiproliferativas, este fármaco posee citostáticos, citotóxicos, factores antiangiogénicos e inmunomoduladores disminuyendo la expresión del factor de crecimiento endotelial y activando linfocitos T, sus efectos secundarios (fatiga crónica y toxicidad hepática y medular)^{35,36,45}

Otro fármaco relativamente nuevo ya que se aprobó en el año 2017 como terapia dirigida en el tratamiento de los tumores carcinoides y su consecuente progresión (síndrome carcinoide) es el telotristat de etilo de administración oral el cual es un inhibidor de la enzima triptófano hidroxilasa que es la encargada de transformar el triptófano a serotonina (5-hidroxitriptófano), de esta forma su utilidad radica en inhibir la hipersecreción de serotonina en los tumores carcinoides. En los ensayos clínicos se ha visto buena utilidad del telotristat junto a análogos de la somatostatina catalogándolo como recomendación 2A.^{17,46}

Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de los tumores carcinoides apendiculares dependerán del tamaño de la masa presente, se estima que en tumores menores a 1 cm sin metástasis una apendicectomía simple teniendo en cuenta retirar la mesoapéndice en totalidad lograría ser suficiente para la resolución sin la necesidad de vigilancia postoperatoria, mientras que masas entre 1-2 cm se recomienda la apendicectomía con un periodo de vigilancia postoperatorio de más o menos 5 años, en el caso de que se encuentre afectada la base del apéndice, infiltración cecal, invasión del mesoapéndice o serosa, afectación del margen tumoral, ganglios linfáticos positivos, invasión linfovascular,

presencia de células poco diferenciadas o un índice ki-67 > 2% se debe considerar una hemicolectomía derecha. Cuando la masa apendicular es mayor a los 2 cm se debe realizar una hemicolectomía derecha posterior a los 3 meses posteriores de realizada la apendicectomía con posteriores estudios de estadificación con TAC multifásica o RNM abdominal, realización de Octreoscan, marcadores como la cromogranina A sérica, serotonina sérica, medición del ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h. ^{16,25,32,47}

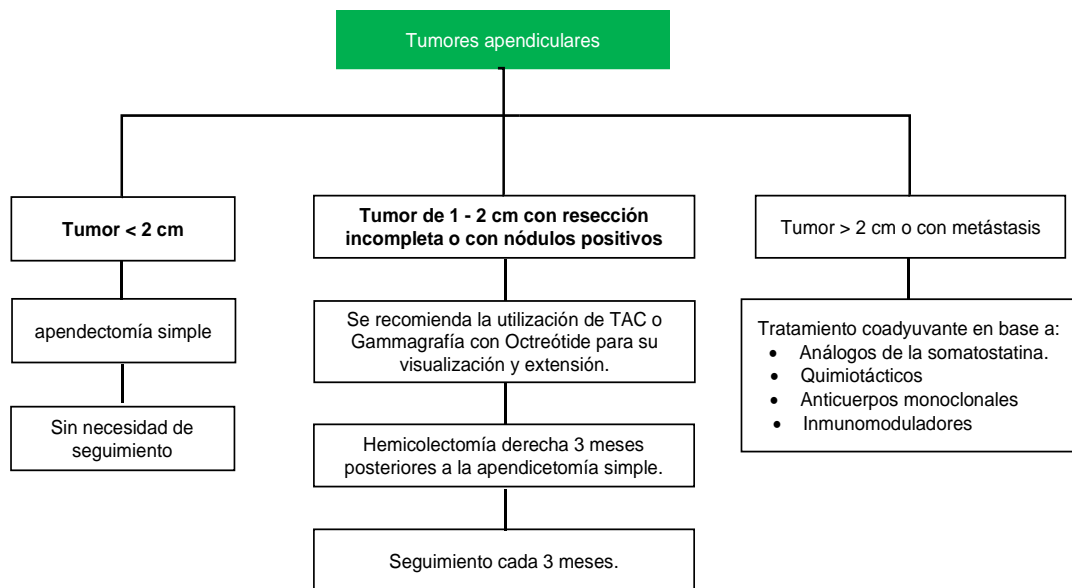


Ilustración 3. Tratamiento de los tumores apendiculares según el tamaño.

Obtenido de: Benson AB, Berman Z, Blaszkowsky LS, Brock P, Chan J, Chatterjee D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Neuroendocrine and Adrenal Tumors NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/home/member->

Modificada por el autor

Conclusión

Las neoplasias apendiculares epidemiológicamente estadísticamente tienen un poco incidencia, pero los TNE son los más comunes, regional y localmente se estimaron pocos casos y por ende pocos estudios donde se reportaron menos de 50 casos en cada estudio que se encontraron en las bases de datos globales, pero llegando una tasa de incremento de casi el 2%.

Los TNE se clasifican en funcionales ya que provocan sintomatología en el paciente y no funcionales ya que no causan ningún síntoma, se dividen por la metástasis o encapsulación, su tamaño, su división mitótica y por el índice Ki-67 (%), en base a toda esta clasificación se puede aplicar un plan terapéutico.

El diagnóstico de un TNE apendicular debe basarse en primer lugar en la intuición médica, por lo que al no presentar sintomatología la mayor parte de las veces su diagnóstico es incidental. Si se sospecha de un TNE se pueden realizar pruebas de laboratorio como valores de serotonina en sangre, valores séricos de Cromogranina A que resulta ser un biomarcador muy sensible pero poco específico, valores del ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas el cuál es un residuo de la serotonina. Imagenológicamente la TAC la permite visualizar el tumor, pero cuando se necesita identificar el TNE se puede realizar una gammagrafía con octreótide.

Una vez que se logró identificar el tumor apendicular, el tratamiento más opcional y que ofrece una mayor tasa de recuperación es la resección y/o ablación del mismo.

Las guías clínicas estipulan que según el tamaño de la neoplasia el tratamiento puede ser curativo o simplemente paliativo, en neoplasias menores a 1 cm la apendicectomía ha resultado tener un buen porcentaje de recuperación, mientras que una hemicolectomía derecha está indicada en tumores entre 1-2 cm y cuando existe posibilidad de metástasis se pueden utilizar los análogos de somatostatina para disminuir los síntomas, aunque no reducen la progresión tumoral. Se han descrito fármacos como el everolimus y el sunitinib que intervienen con la proliferación y crecimiento celular además de algunos quimiotácticos, en el 2017 se comenzó a implementar el telotristat de etilo que actúa sobre una enzima que evita la formación de la serotonina esto disminuyendo la sintomatología.

Bibliografía

1. Carballo-Torres D, Lima-Pérez M, Soriano-García JL, Caballero-Aguirre I, Domínguez-Álvarez CA, González-Argote J. Carcinoma neuroendocrino del apéndice cecal, un hallazgo incidental de una apendicetomía. Reporte de un caso. Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. el 15 de junio de 2021;20(91):45–50. Disponible en: http://www.gamo-smeo.com/frame_eng.php?id=240
2. Hrabe J. Neuroendocrine Tumors of the Appendix, Colon, and Rectum. Surg Oncol Clin N Am [Internet]. abril de 2020;29(2):267–79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055320719301061>
3. Flórez NF, Pérez Cadavid JC, Turizo Agámez Á, Cuesta Castro DP. Caracterización de pacientes con tumores neuroendocrinos en un hospital de referencia de alta complejidad. Revista Colombiana de Cirugía [Internet]. el 16 de octubre de 2020;35(4):639–46. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/786>
4. BUTTE B JM, GARCIA HUIDOBRO D MA, TORRES M J, SALINAS F M, DUARTE G I, PINEDO M G, et al. Tumores del apéndice cecal: Análisis anatomoclínico y evaluación de la sobrevida alejada. Revista chilena de cirugía [Internet]. junio de 2007;59(3). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000300009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. Panchana Egüez G, Macías Fernández P, Zambrano DA, Lara Perlaza M, Panchana Coello G. Distribución Topográfica y Manejo de Tumores Neuroendocrinos del Tubo Digestivo. Oncología (Ecuador) [Internet]. el 30 de abril de 2019;29(1):27–35. Disponible en: <https://roesolca.ec/index.php/johs/article/view/74>
6. Volante M, Grillo F, Massa F, Maletta F, Mastracci L, Campora M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum. Pathologica [Internet]. febrero de 2021;113(1):19–27. Disponible en: <https://www.pathologica.it/article/view/230>
7. Cañizares Quisiguiña SI, Guamán Maldonado LV, Hidalgo Jaramillo IM, Borja Herrera TP, Carrión Guzmán C de los Á. Incidental neuroendocrine tumor of a complete subserosal appendix: an unusual presentation of a rare anatomical variation. A case report and review of literature. BMC Surg [Internet]. el 16 de diciembre de 2021;21(1):421. Disponible en: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-021-01429-3>
8. Sosa Estébanez H, Hernandez Niebla L, Rodríguez Sosa C. Tumor carcinoide del apéndice cecal. Presentación de un caso [Internet]. MediSur. 2017 [citado el 2 de octubre de 2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000400011
9. Sudha Pandit, Pavan Annamaraju, Kamal Bhusal. Carcinoid Syndrome [Internet]. StatPearls [Internet]. 2023 [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448096/>

10. Mullish BH. Enterochromaffin Cells: Small in Number but Big in Impact. *Gastro Digest Gastroenterology* [Internet]. 2023 [citado el 2 de octubre de 2023];165(4):1090. Disponible en: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2823%2900727-8>
11. Rezzani R, Franco C, Franceschetti L, Gianò M, Favero G. A Focus on Enterochromaffin Cells among the Enteroendocrine Cells: Localization, Morphology, and Role. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 29 de marzo de 2022;23(7):3758. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3758>
12. Echevarría Guerrero E. Las células del sistema neuroendocrino difuso (SNED) en los aparatos respiratorio y digestivo. [Internet] [Trabajo de Grado]. [Santander]: Universidad de Cantabria; 2019 [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/16562>
13. Thomassin JM, Deveze A, Chrestian MA. Sistema neuroendocrino difuso y patología cervicofacial. *EMC - Otorrinolaringología* [Internet]. enero de 2002 [citado el 3 de octubre de 2023];31(4):1–15. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1632347502719954>
14. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. APPENDIX AND CECUM. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. febrero de 2000;80(1):295–318. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610905704072>
15. Fallas González J. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA APENDICITIS AGUDA. 2012 [citado el 29 de septiembre de 2023];29(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v29n1/art10.pdf>
16. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. el 15 de agosto de 2020;12(8):791–807. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v12/i8/791.htm>
17. Carrillo D, Muñoz-medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, et al. Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal. *Revista Médica de Chile* [Internet]. el 13 de enero de 2021 [citado el 4 de octubre de 2023];149. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n6/0717-6163-rmc-149-06-0888.pdf>
18. Fanciulli G, Ruggeri RM, Grossrubatscher E, Calzo F Lo, Wood TD, Faggiano A, et al. Serotonin pathway in carcinoid syndrome: Clinical, diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. el 10 de diciembre de 2020;21(4):599–612. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s1154-020-09547-8>
19. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. agosto de 2017;29:11–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1092913417301016>

20. de Celis Ferrari ACR, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics* [Internet]. 2018;73:e490s. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1807593222011310>
21. Moncet D, Flores M, Armanelli E, Carranza O, Zoppi J, Descalzo J, et al. Tumores neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del hospital privado de comunidad [Internet]. 2020 [citado el 1 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v56n1/1851-3034-raem-56-01-30.pdf>
22. Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. junio de 2020;100(3):635–48. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610920300232>
23. Chai QD, Pillai S, McClure R, Laycock A, Wijesuriya R. Carcinoid tumours of the appendix: an analysis of emergency appendectomies over a 24-year period and outcomes of laparoscopic versus open resection. *ANZ J Surg* [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 3 de octubre de 2023];90(10):1975–8. Disponible en: <https://scihub.se/https://doi.org/10.1111/ans.15879>
24. Torres Paredes KM, Bastidas Oviedo CD, Castillo Murillo LE, Andrade Arteaga NEA, Avila Rivas GA. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS TUMORES APENDICULARES. *Revista Pertinencia Académica* [Internet]. el 7 de abril de 2021 [citado el 29 de septiembre de 2023];5(2). Disponible en: <https://revistas.utb.edu.ec/index.php/rpa/article/view/2588/2196>
25. Glasgow SC, Gaertner W, Stewart D, Davids J, Alavi K, Paquette IM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, Clinical Practice Guidelines for the Management of Appendiceal Neoplasms. *Dis Colon Rectum* [Internet]. diciembre de 2019;62(12):1425–38. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/DCR.0000000000001530>
26. Kapoor M, Kasi A. Octreotide Scan. *StatPearls* [Internet]. el 31 de julio de 2023 [citado el 3 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559330/>
27. Reynoso-Saldaña D, Reynoso-González R, Jiménez-Gamas GJ, Valencia-Martínez JG. Tumor carcinoide de apéndice con cuadro clínico de apendicitis aguda, intervenido de urgencia por apendicetomía por laparoscopia. Presentación de caso clínico. *Cir Cir* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 3 de octubre de 2023];90(1):120–3. Disponible en: https://www.cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=633
28. Terzioğlu SG, Kılıç M, Öksüz P, Gürer A. Appendiceal neuroendocrine neoplasia: analysis of 50 patients. *Cir Cir* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 3 de octubre de 2023];90(92):075–80. Disponible en: https://www.cirugiaycirujanos.com/frame_esp.php?id=791
29. Yu R. High Serum Serotonin Test Results Caused by Traumatic Vascular Access Due to Difficult Veins. *Pancreas* [Internet]. julio de 2019 [citado el 3

- de octubre de 2023];48(6):e51–3. Disponible en: <https://scihub.se/10.1097/MPA.000000000001336>
30. Navarro JM, Roldán LF, Yazmín V, Navarro M, Reyes EI. Tumor carcinoide del apéndice cecal en mujer adolescente: a propósito de un caso. *Revista Finlay* [Internet]. mayo de 2018 [citado el 3 de octubre de 2023];8(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v8n2/rf10208.pdf>
 31. Barrak D, Desale S, Yoon JHJ, Dugan MM, Kodavanti PP, Sampah ME, et al. Appendiceal tumors with glandular and neuroendocrine features exhibiting peritoneal metastases - Critical evaluation of outcome following cytoreductive surgery with perioperative chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 3 de octubre de 2023];47(6):1278–85. Disponible en: <http://www.ejso.com/article/S0748798321000366/fulltext>
 32. Hoehn RS, Rieser CJ, Choudry MH, Melnitchouk N, Hechtman J, Bahary N. Current Management of Appendiceal Neoplasms. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. junio de 2021;41(41):118–32. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_321009
 33. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 1682 [Internet]. el 29 de febrero de 2020 [citado el 4 de octubre de 2023];21(5):1682. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1682/htm>
 34. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20, Page 3049 [Internet]. el 22 de junio de 2019 [citado el 4 de octubre de 2023];20(12):3049. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/12/3049/htm>
 35. Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S, et al. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)* [Internet]. el 22 de febrero de 2022 [citado el 4 de octubre de 2023];14(5):1119. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/5/1119>
 36. Oleinikov K, Avniel-Polak S, Gross DJ, Grozinsky-Glasberg S. Carcinoid Syndrome: Updates and Review of Current Therapy. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. el 9 de septiembre de 2019;20(9):70. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-019-0671-0>
 37. Subash N, Papali MM, Bahadur KP, Avanthika C, Jhaveri S, Thannir S, et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Carcinoid Syndrome. *Disease-a-Month* [Internet]. el 1 de julio de 2022 [citado el 4 de octubre de 2023];68(7):101304. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011502921001802>

38. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. GeneReviews® [Internet]. el 10 de marzo de 2022 [citado el 4 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1538/>
39. Swierz MJ, Storman D, Riemsma RP, Wolff R, Mitus JW, Pedziwiatr M, et al. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo for liver metastases. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. el 12 de marzo de 2020 [citado el 3 de octubre de 2023];3(3):CD009498. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32163181>
40. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Tratamiento del cáncer de hígado [Internet]. 2021 jul [citado el 4 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8955.00.pdf>
41. Puga CG, Pozo BM, Bravo FB, Pérez Benítez F, Ruiz Castillo J, De La J, et al. Actualización Tumores carcinoides: opciones de tratamiento y estrategia quirúrgica. Cirugía Andaluza [Internet]. marzo de 2009 [citado el 4 de octubre de 2023];20(1). Disponible en: <https://www.asacirujanos.com/documents/revista/pdf/2009/2009-vol20-n1-act7.pdf>
42. Rodríguez Perez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. Nefrología (Madrid) [Internet]. 2011 [citado el 4 de octubre de 2023]; Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000300003
43. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. CA Cancer J Clin [Internet]. el 8 de noviembre de 2018;68(6):471–87. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21493>
44. Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A Tale of Two Tumors: Treating Pancreatic and Extrapancreatic Neuroendocrine Tumors. Annu Rev Med [Internet]. el 14 de enero de 2015;66(1):1–16. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-061813-012908>
45. Koumarianou A, Daskalakis K, Tsoi M, Kaltsas G, Pavel M. Efficacy, safety and unmet needs of evolving medical treatments for carcinoid syndrome. J Neuroendocrinol [Internet]. el 1 de julio de 2022 [citado el 4 de octubre de 2023];34(7):e13174. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jne.13174>
46. Anthony LB, Kulke MH, Caplin ME, Bergsland E, Öberg K, Pavel M, et al. Long-Term Safety Experience with Telotristat Ethyl Across Five Clinical Studies in Patients with Carcinoid Syndrome. Oncologist [Internet]. el 1 de agosto de 2019 [citado el 4 de octubre de 2023];24(8):e662–70. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0236>
47. Benson AB, Berman Z, Blaszkowsky LS, Brock P, Chan J, Chatterjee D, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Neuroendocrine and Adrenal Tumors NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nccn.org/home/member->