



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI

F-2010-3601-139

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. DAVID BARRERA SEEFOO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

ASESOR: DR. TEODORO ROMERO HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos Experiencia de 10 Años en el
Centro Médico Nacional SXXI**

F-2010-3601-139

TESIS QUE PRESENTA

DR. DAVID BARRERA SEEFOO

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGÍA GENERAL

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR: DR. TEODORO ROMERO HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MÉXICO, D.F.

2010

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI

DOCTOR

ROBERTO BLANCO BENAVIDES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL DE

ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR

TEODORO ROMERO HERNÁNDEZ

CIRUJANO GENERAL

MÉDICO ADSCITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL DE

ESPECIALIDADES CMN SXXI

AGRADECIMIENTO

A ti que significas tanto para mi, que me has dado la oportunidad de vivir a tu lado, ayudarme a ser quien soy y pese a ello continuar cerca..... a mis padres que les debo todo lo que soy, mi vida y en quienes he encontrado ejemplo de vida, J. Guadalupe Barrera y America Seefoó; gracias. A mis hermanas por acompañarme en este camino por estar ahí cuando se debe; gracias. A mis abuelos y familiares por su apoyo, respeto y admiración que me ayudan a seguir...gracias. Y a ti Paola Yareth por animarte a acompañarme en este camino, gracias por aguantarme, apoyarme y amarme; no hay mejor compañera de viaje sin duda alguna; gracias por permitirme compartir la vida contigo.

A mis maestros sin los cuales el aprendizaje no sería enseñanza, por compartir sus conocimientos y ayudarme a ser mejor médico mil gracias.

A mis pacientes quienes han puesto fe y vida en mis manos y quienes han sido sin duda el mejor libro desde que decidí estudiar medicina, gracias infinitas.

INDICE

	PAG
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
VARIABLES Y DISEÑO DEL ESTUDIO	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS 1: HOJAS DE RECOLECCIÓN.....	30

RESUMEN

Las neoplasias neuroendócrinas del páncreas y del tracto gastrointestinal (Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos TNE-GEP), son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan de las células enterocromafines, que pueden tener la capacidad de secreción de hormonas tales como insulina, somatostatina, glucagon, gastrina, insulina, péptido intestinal vasoactivo, serotonina y otros o ninguna. Por lo tanto los síntomas dependerán de dicha secreción. Los métodos diagnósticos incluyen estudios de laboratorio, donde tiene un papel preponderante la determinación de la Cromogranina A sérica, el 5HT (5 hidroxitriptófano) en orina. Así como estudios de gabinete que incluyen TAC, RMN, Ultrasonido endoscópico y medicina nuclear con octreotida marcada con Tecnecio.

Pero el estándar de oro para el diagnóstico es el estudio histopatológico en el cual además de la morfología es conveniente realizar tinciones de inmunohistoquímica y determinar Cromogranina A, sinaptofisina, Ki 67, el índice mitótico, que en conjunto tienen relevancia al tratar de establecer, el pronóstico del caso.

El tratamiento óptimo de TNE-GEP todavía se encuentra en desarrollo, la cirugía tiene un papel muy importante, pero el descubrimiento de análogos de somatostatina y otras terapias blanco moleculares han revolucionado el control de la enfermedad avanzada.

No existen registros de la evolución de pacientes con TNE-GEP, en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI (HECMNSXXI). Por lo tanto el objetivo de este estudio es determinar la evolución de pacientes en base al diagnóstico y tratamiento, siguiendo los lineamientos y las recomendaciones internacionales utilizadas en el HECMNSXXI.

Apellido paterno	Barrera
Apellido Materno	Seefoó
Nombres	David
Teléfono	55383532
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico Cirujano Especialista en Cirugía General
No. De cuenta	507215194
2.Datos del asesor	2.Datos del asesor
Apellido paterno	Romero
Apellido Materno	Hernández
Nombres	Teodoro
3.Datos de la tesis	3.Datos de la tesis
Título	Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos Experiencia de 10 Años en el Centro Médico Nacional SXXI
No. de páginas	35
Año	2010

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Recientemente, el termino carcinoide se ha vuelto arcaico y hace referencia a un grupo heterogéneo de neoplasias que son mejor clasificadas como tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos (GEP NET por sus siglas en ingles).

Estos tumores fueron descritos por primera vez en 1888 por Lubarsch, y en 1907 Oberndorfer nombró esta neoplasia con el término carcinoide para designar tumores que parecían carcinomas pero estos se comportaban como benignos. Aunque los tumores neuroendocrinos antiguamente fueron considerados tumores raros, un incremento en el diagnóstico clínico y patológico así como la llegada de tecnología bioquímica e inmunohistoquímica diagnostica ha permitido una mayor conciencia de esta enfermedad así como mejoría en el progreso de su tratamiento.

(1) (2) (3)

Etiología

Los datos disponibles sobre la etiología, epidemiología, genética y características clínicas de los GEP NET, indican que no se comprende bien su fisiopatología y, por lo tanto, su etiología no ha sido determinada en forma categórica. Se estima que la mayoría de los casos es esporádica, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endocrinos familiares, tales como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NFI), la enfermedad de Von Hippel Lindau y el llamado complejo de Carney (el complejo de Carney es una enfermedad autosómica dominante que predispone a varios tipos de tumores, incluyendo myxomas cardiacos y cutáneos, pigmentación de la piel, y estado endocrino hiperfuncional no neoplásico, tal como hiperplasia adrenocortical asociada a síndrome de cushing y adenomas de pituitaria y tiroideos).

(1) (2) (4) (15) (16) (17) (18)

De los varios órganos y epitelios donde se han identificado células endocrinas, el epitelio mucoso del tracto gastrointestinal es el más denso. Se conoce que esta poblado por al menos 20 o mas diferentes tipos de células neuroendocrinas

funcionales, cada una de las cuales sintetiza, almacenan, y secretan 1 o mas hormonas y/o aminas biogénicas que son consideradas como productos de secreción específicos causa de los múltiples tipos de células endocrinas dispersas dentro de este, la mucosa del tracto gastrointestinal ha sido frecuentemente considerado el mas versátil, complejo, y quizá el mas grande órgano endocrino del cuerpo humano. ^{(2) (3) (4) (18)}

Los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo representan menos del 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal y derivan de las células del sistema endocrino difuso gastrointestinal. ⁽⁷⁾

Los GEP NET se originan en las células neuroendocrinas, poseen capacidad secretora y pueden formar parte de síndromes de hipersecreción. Igualmente, pueden originarse de los islotes pancreáticos o en el tejido gastroentérico (células neuroendocrinas distribuidas en el intestino), así como en las células neuroendocrinas en el epitelio pulmonar y en las células parafoliculares en el interior de la tiroides. ⁽¹⁾ El sitio de origen basado en la derivación embriológica, los GEP NET han sido clasificados tradicionalmente en la siguiente categoría: intestino anterior (esófago, estomago, duodeno, páncreas) intestino medio (intestino delgado, apéndice y colon ascendente) intestino posterior (colon transversal, colon descendente y recto). Aproximadamente 30% están localizados en el intestino anterior, siendo mas común en el estomago que en el duodeno o en el esófago; un 60% adicional se presenta en el intestino medio, sobre todo en el apéndice y el ileon distal. El resto ocurre en el intestino posterior siendo mas frecuentemente localizado en el recto. ^{(3) (5)}

Mientras una significativa proporción de esos tumores son de lento crecimiento, clínicamente indolentes con comportamiento benigno, otros son claramente malignos y metastatizan como los adenocarcinomas. Algunas de estas neoplasias son a menudo multicéntricas y pueden estar asociados con otros tumores intestinales y extraintestinales. Sin embargo, esta tendencia multicéntrica en estos

tumores parece estar relacionadas más frecuentemente con NET gástricos y yeyuno ileales. En menor frecuencia con tumores duodenales y fuertemente con colorectales o de apéndice.⁽³⁾

Desafortunadamente, debido al tiempo que se tarda en realizar el diagnóstico de GEP NET, un porcentaje significativo de pacientes se encuentran con metástasis hepáticas.⁽¹⁰⁾

Epidemiología

La incidencia de los GEP NET ha incrementado en años recientes, particularmente la de los carcinomas gastrointestinales, una de las neoplasias más frecuentes. Estimados anteriores informaron menos de 2 casos por 100,000 por año, pero nuevos estudios han obtenido tasas que sugieren 3/100,000, con un ligero predominio para el género femenino.⁽¹⁾ Aunque series de autopsias han encontrado una incidencia de 8.4 casos por 100,000 habitantes por año.^{(4) (8) (9)}

Según revisiones con un gran número de pacientes la frecuencia de supervivencia a 5 años para todos los NET es aproximado a 70%. La supervivencia a 5 años con enfermedad metastásica es significativamente menor, aproximadamente 40%.^{(3) (6) (9)}

Diagnóstico

Se recomienda que las biopsias percutáneas se realicen con aguja gruesa, debido a que se considera que las muestras por aspiración con aguja fina son insuficientes para dar información objetiva del tumor.

Se sugiere también tinción inmunohistoquímica y examen de microscopio, puesto que otras técnicas como la microscopía de electrones, hibridación inmunofluorescente y las pruebas moleculares no son accesibles en todos los centros de atención en América Latina.

Entre los marcadores histoquímicos para GEP NET, la cromogranina A y la sinaptofisina son importantes para delinear la naturaleza neuroendocrina de los tumores gástricos y pancreáticos. Recientemente, citoqueratina 19 (CK19) demostró ser otro marcador pronóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, sin embargo, no se recomienda el uso de rutina de este marcador. ⁽¹⁾
(2) (12) (14) (16)

Marcadores de inmunohistoquímica. ^{(7) (12) (16) (20)}

Los marcadores de diferenciación endocrina son:

- 1) marcadores citoplásmicos o de membrana celular: 9.5, el CD56, entre otros. Estos marcadores tienen alta sensibilidad, pero relativamente baja especificidad, porque además de expresarse en tumores endocrinos, también lo hacen en otras neoplasias de diferenciación neural o melanocítica, y en otro tipo de neoplasias no endocrinas.
- 2) Marcadores asociados con vesículas pequeñas: incluye la sinaptofisina, la cual es más específica que los marcadores del grupo previo; también muestra alta sensibilidad. Debido a que se expresa en forma independiente a la coexistencia de gránulos neurosecretores, resultan útiles en los tumores poco diferenciados.
- 3) Marcadores asociados con gránulos secretores: comprenden la cromogranina A, B, C y CD57 (Leu- 7); tiene alta especificidad y baja sensibilidad, pues su expresión varía entre los diferentes tipos de células endocrinas y también depende de la cantidad de gránulos secretores; por tanto, no siempre son positivos en los tumores poco diferenciados.
- 4) Marcadores hormonales péptidos específicos: incluyen la serotonina, somatostatina y gastrina. Estos marcadores pueden ser bastante específicos solo cuando las células evaluadas los producen.

Imagenología en GEP NET

La determinación de la extensión del tumor (localización y metástasis) así como la localización del tumor primario es un aspecto esencial del manejo de los tumores neuroendocrinos, ya que esto facilita la posible resección de tumor, lo cual permanece como el único tratamiento que actualmente cura al paciente. ⁽⁴⁾ Aunque casi 75% de los pacientes con un GEP NET es diagnosticado con enfermedad localizada, la estadificación preoperatoria es importante para identificar otros sitios con enfermedad y optimizar el abordaje terapéutico.

Algunos tumores, la lesión primaria es demasiado pequeña y poco sintomática como para ser detectada por estudios simples; en estos casos, las pruebas de imagen que pueden ayudar a localizar tumores posiblemente localizados en duodeno, páncreas e íleon son tomografía computarizada y resonancia magnética. El ultrasonido endoscópico y la endoscopia con cápsula aumentan la identificación de lesiones no sospechadas, pero no siempre son asequibles.

La endoscopia del intestino delgado por enteroscopia de doble balón enriquece las posibilidades de diagnóstico de tumores neuroendocrinos, parece ser un valioso método, especialmente en el preoperatorio mejorando la posibilidad de localizar el sitio preciso del tumor y marcándolo con tinta.

La centelleografía de receptores de somatostatina (octreoscan) se encuentra disponible en muchos centros de atención para identificar receptores tipo 2 de somatostatina. Este estudio ha demostrado tener una frecuencia de detección de 67-91% para todos los NET y en pacientes con gastrinomas tiene una especificidad por arriba del 86%. Asimismo, el rastreo con este tipo de receptores de somatostatina es el método de elección para la detección, localización y seguimiento de tumores neuroendocrinos. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾⁽¹³⁾

Nomenclatura de los tumores neuroendócrinos.

Los tumores funcionantes (secretan cantidades medibles de hormonas activas) se clasifican según el tipo específico de células que produce la hormona (por ejemplo, gastrinoma, somatostatina).

De manera contraria, los tumores no funcionantes se denominan tumores neuroendocrinos. Cuando una neoplasia muestra intensa expresión de gastrina por inmunohistoquímica, pero no es clínicamente funcionante, no se considera gastrinoma.

Los tumores neuroendocrinos varían desde un tumor carcinoide hasta un carcinoma de células pequeñas. Se clasifican de acuerdo a su localización, contraparte celular normal y conducta biológica. Los tumores mixtos (endocrinos y glandulares) se clasifican en forma separada.

El termino “tumor carcinoide”, como lo utiliza por lo general el patólogo, comprende un amplio espectro de neoplasias que se originan a partir de diversos tipos de células neuroendocrinas; sin embargo, es claro que no todos los tumores carcinoides gastrointestinales son los mismos, sino que cada uno refleja los productos que secretan y las células de las cuales se originan.

Tumores neuroendocrinos bien diferenciados:

Grado I (conducta biológica benigna).

Son neoplasias no funcionantes, menores de 1 cm y confinados a la mucosa-submucosa, sin angioinvasión. Raros en esófago y ano.

Grado II (potencial maligno incierto):

Son tumores no funcionantes, sin atipias, que mide de 1 a 2 cm y están confinados a la mucosa y submucosa. Puede haber angioinvasión (no permitida en yeyuno-ileon).

Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado

Grado III (bajo grado de malignidad)

Son neoplasias no funcionantes, sin atíпия citológica, mayores de 2 cm de diámetro mayor, con o sin angioinvasión y extensión más allá de la submucosa. Todos los tumores funcionales bien diferenciados de cualquier tamaño se Incluyen en esta categoría. Por lo general son esporádicos, no funcionantes y en algunas ocasiones se asocian con gastritis crónica atrófica.

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado

Grado IV (alto grado)

Son neoplasias poco diferenciadas, funcionantes o no, de células de tamaño intermedio a pequeñas. Otros nombres para clasificar estos tumores son: carcinoma de células pequeñas o carcinoma de células avculares.

Carcinomas mixtos exócrino-endocrino

Esta categoría incluye todos los tumores combinados. ^{(7) (16) (18) (20)}

Tumores endocrinos pancreáticos

Las neoplasias endocrinas pancreáticas constituyen un grupo de tumores con características histológicas y clínicas distintivas, que incluyen gran variedad de síndromes paraneoplásicos mediados por péptidos. Entre el 5 y 8 % de los tumores pancreáticos con relevancia clínica son de tipo endocrino; sin embargo, en el estudio microscópico, los microadenomas son, por lo general, hallazgos de autopsia.

La mayor parte de las neoplasias endocrinas, en esta topografía, son tumores de grado bajo a intermedio. Esta categoría se denomina, en ocasiones, “neoplasia endocrina diferenciada”. Solo en algunas ocasiones se originan carcinomas endocrinos poco diferenciados en el páncreas. ⁽⁷⁾ Los tumores endocrinos pancreáticos derivan de los islotes de langerhans, son relativamente raros, ocurren de uno a cinco por 1, 000,000 de personas por año. Los tumores

endocrinos pancreáticos se clasifican de diferentes formas según su grado, tamaño y estado funcional. La mayor parte corresponde a la categoría de neoplasias bien diferenciadas; solo en algunas ocasiones se expresan en el páncreas tumores agresivos y poco diferenciados (carcinoma de células pequeñas o grandes).

Dentro de la categoría de tumores bien diferenciados, la mayor parte de los tumores endocrinos pancreáticos son malignos y solo el grupo de neoplasias que mide menos de 0.5 cm, como los “microadenomas endocrinos”, tiene comportamiento benigno.

Los tumores endocrinos pancreáticos bien diferenciados se subclasifican con base en la presencia o ausencia de algún síndrome clínico paraneoplásico endocrino asociado con grupos funcionantes y no funcionantes.

Los tumores endocrinos funcionantes incluyen los insulinomas, glucagonomas, somatostatonomas, gastrinomas, VIPomas etc. El tumor endocrino pancreático no asociado con algún síndrome clínico se denomina tumor endocrino pancreático no funcionante. ^{(7) (11) (18)}

Tratamiento

El tratamiento óptimo de GEP NET avanzado todavía se encuentra en desarrollo. El descubrimiento de los análogos de la somatostatina tales como la octreotida ha revolucionado el manejo de los síntomas y se ha vuelto el apoyo terapéutico principal de los GEP NET. De manera similar el interferón alfa puede desempeñar un rol en la respuesta bioquímica y sintomática de esta enfermedad, sin embargo el uso de octreotida e interferón alfa como agente anticancerígeno para la regresión o estabilización del tumor sigue siendo polémico. ^{(5) (6) (21)}

La respuesta de los NET a la quimioterapia es de solo 15% a 30%, aunque esto pudiera ser más alto con histología de células aisladas.

Los primeros síntomas reconocidos como dependientes de un tumor de células de los islotes fueron los vinculados con la hipoglucemia. La primera operación dirigida al tratamiento de un insulinoma fue realizada por Mayo, en 1926. Por desgracia el paciente presentaba metástasis y falleció al mes de la operación con hipoglucemia sostenida. Sin embargo, Graham, en Toronto, extirpó con éxito un insulinoma y curó a un paciente que sufría de hiperinsulinismo. En 1974 se publicó un registro de más de 1000 casos que habían recibido tratamiento quirúrgico. Luego de la primera descripción del síndrome de Zollinger Ellison (SZE), en 1955, se comenzó a prestar mayor dedicación al estudio de los pacientes con enfermedad ulcerosa no común o grave y pronto se demostró que no era tan rara como al principio se había pensado. ⁽¹⁷⁾

Otras terapias incluyen ablación por radiofrecuencia, quimioembolización de la arteria hepática, terapia de radionucleidos, todas han sido utilizadas pero se carece de evidencia por ensayos clínicos aleatorizados. Recientemente ha habido un renovado interés en la intervención quirúrgica agresiva y resección de metástasis hepáticas. Aunque usualmente no curativas, hay un respaldo de la literatura cada vez mayor abogando por un manejo quirúrgico en casos seleccionados. ⁽⁵⁾

En el caso de los tumores endocrinos pancreáticos, dada la frecuencia de las metástasis hepáticas, uno de los primeros estudios que debe efectuarse luego de haber establecido el diagnóstico de un tumor de los islotes, es la tomografía computadorizada (TC) del hígado (con o sin material del contraste).

En la actualidad, se estima que cerca del 95% de los pacientes con metástasis hepáticas de tumores insulares pueden ser identificados con esta técnica. Si no se detectan metástasis, el paciente sigue siendo un candidato potencial para una operación curativa. ⁽¹⁷⁾

La enfermedad metastásica diseminada esta presente en una gran proporción de tumores neuroendocrinos gastrointestinales, siendo el hígado el sitio más común de metástasis, presente en 60% a 80% de los casos. ⁽⁸⁾

La liberación de serotonina y productos de metástasis hepáticas introducidos a la circulación sistémica pueden producir síntomas de diarrea, enrojecimiento cutáneo, y broncoespasmo lo cual caracteriza al síndrome carcinoide.

El manejo de los pacientes con metástasis esta enfocado a la paliación de los síntomas y en la prevención de futuras complicaciones de la enfermedad. Múltiples modalidades terapéuticas están disponibles en el manejo de diseminación de la enfermedad incluyendo tratamiento sistémico con radionucleidos I-meta-iodobenzylguanidina (1-mIBG), Lu-octreotida, inmunoterapia con alfa-interferón. Análogos de la somatostatina tales como octreotida y lantreotide son efectivos en el control de los síntomas del síndrome carcinoide.

El tratamiento requiere de un equipo multidisciplinario que incluye, cirujano endocrino, cirujano hepatobiliar, endocrinólogo y departamento de medicina nuclear.

La primera línea de tratamiento incluye resección quirúrgica del tumor primario y disección de enfermedad ganglionar mesentérica cuando sea posible, en combinación con citoreducción agresiva de metástasis hepáticas. El tratamiento quirúrgico raramente es posible, pero es efectiva en mejorar la sintomatología. Los pacientes con metástasis hepáticas típicamente son muy invasivas, ocupando ambos lóbulos hepáticos con numerosas metástasis pequeñas debido a esto el tratamiento quirúrgico definitivo raramente es posible. Estudios recientes han demostrado que la citoreducción de metástasis hepáticas esta asociado con mejoría de los síntomas del síndrome carcinoide hasta en un 67% a 96% de los casos.

El tratamiento de metástasis de tumores neuroendocrinos gastrointestinales es multidisciplinario y juega un rol muy importante en el tratamiento paliativo de estos pacientes y esta asociado con baja morbilidad en pacientes cuidadosamente seleccionados. ^{(8) (10) (17) (22)}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1.- ¿Cuál es la incidencia de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en el servicio de gastrocirugía del 1º de Enero del año 2000 al 31 de Diciembre del 2009?

2.- ¿Cuál es la localización anatómica de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS?

3.- ¿Cuál es la evolución y/o el seguimiento clínico de los pacientes (recurrencia, quimioterapia, mortalidad) con tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS?

JUSTIFICACIÓN.

No se dispone de algún estudio en el que se muestre el seguimiento y/o evolución de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

OBJETIVOS.

1.- Determinar la incidencia de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

2.- Determinar la localización anatómica más frecuente de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

3.- Determinar la evolución y/o el seguimiento clínico de los pacientes (recurrencia, quimioterapia, mortalidad) con tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

1.- Diseño del estudio:

Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal

2.- Universo de trabajo:

Pacientes operados bajo el diagnóstico de tumor neuroendocrino en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS, en el periodo del 1º enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2009.

3.- Descripción de las variables:

Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático

Tamaño

Únicos o múltiples

Grado de diferenciación

Localización

Estudios diagnósticos

Indicación de la cirugía

Diagnóstico prequirúrgico

Tipo de cirugía

Evolución postoperatoria

Diagnóstico histopatológico

4.- Selección de la muestra:

a) tamaño de la muestra: se incluirán a todos los pacientes sometidos a cirugía bajo el diagnóstico de tumor neuroendocrino en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1º enero del año 2000 al 31º de Diciembre del año 2009.

b) Criterios de selección

Criterios de inclusión:

Todo paciente operado bajo el diagnóstico de tumor neuroendocrino del tracto gastroenteropancreático en el servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1º enero del año 2000 al 31 de Diciembre del año 2009.

Criterios de exclusión:

Pacientes cuyos expedientes se encuentren incompletos y que impida la recolección de datos.

5.- Procedimiento:

1. Se revisarán los registros de las cirugías realizadas por el servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades de Centro Médico Nacional SXXI bajo el diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, en el periodo del 1º enero del año 2000 al 31 de enero del 2009.
2. Se solicitaran los expedientes del archivo clínico de los pacientes y se revisaran para recabar los datos.
3. Se recabaran los diagnósticos realizados por el servicio de Patología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional SXXI, de los pacientes operados bajo el diagnostico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.
4. Se consignaran todos los datos obtenidos de los expedientes, en la hoja de recolección anexa, tales como edad, sexo, estados de comorbilidades, estudios diagnósticos, tamaño y localización del tumor, diagnostico prequirúrgico, cirugía empleada, diagnostico de patología, evolución postoperatoria.

6. Análisis estadístico:

Se realizara análisis estadístico con frecuencias, razones y proporciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Al ser un estudio retrospectivo, no será necesario consentimiento informado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

Recursos humanos: investigador y asesor

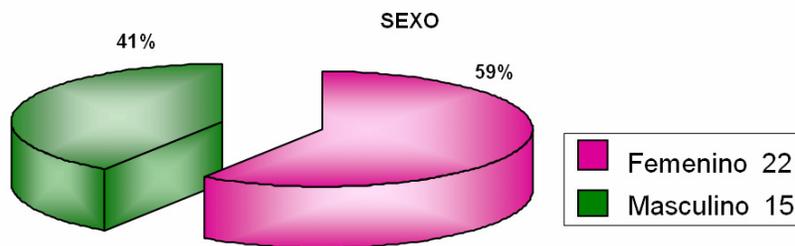
Recursos materiales: únicamente se utilizaran expedientes clínicos

Recursos financieros: no requeridos

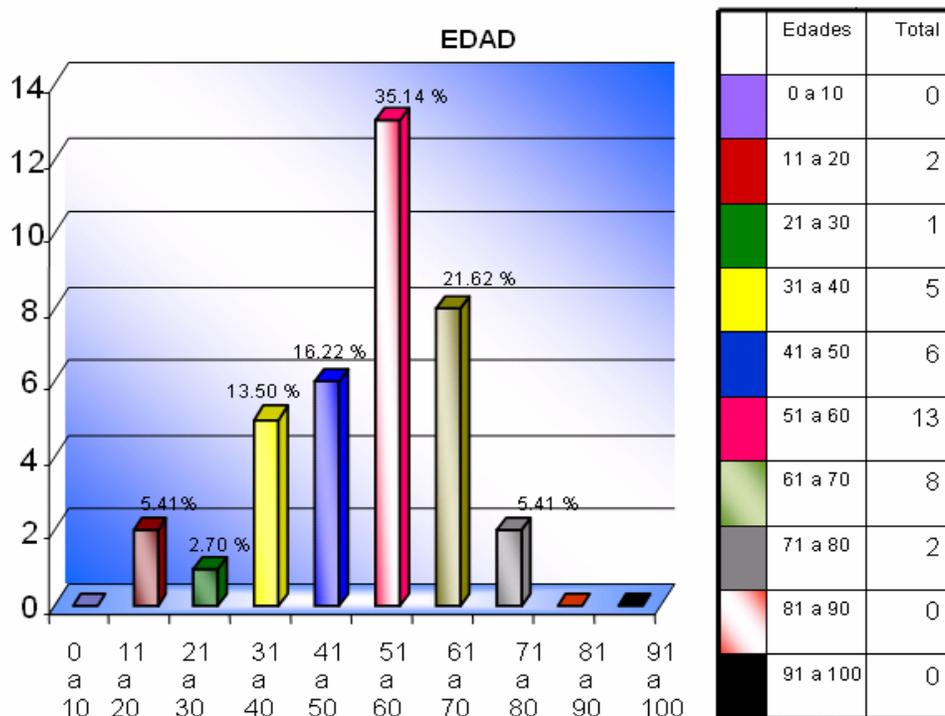
RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1° de Enero del año 2000 al 31 de Diciembre del 2009, se encontraron 37 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino del tracto gastroenteropancreático corroborado por estudio histopatológico, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados:

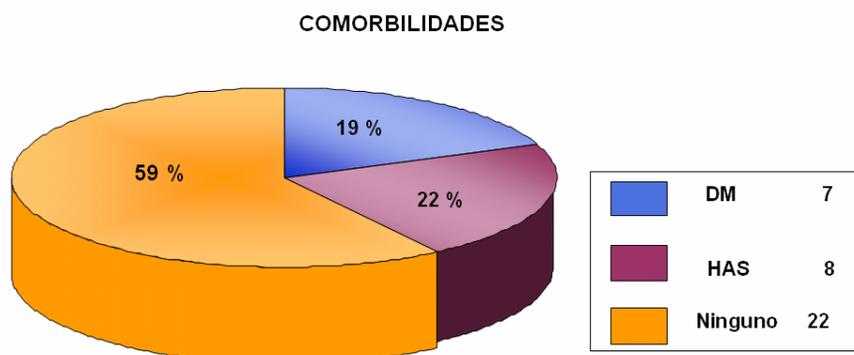
De los 37 pacientes de acuerdo a distribución por sexos se reportaron 15 pacientes del sexo masculino y 22 pacientes del sexo femenino que corresponden a 41% y 59% respectivamente.



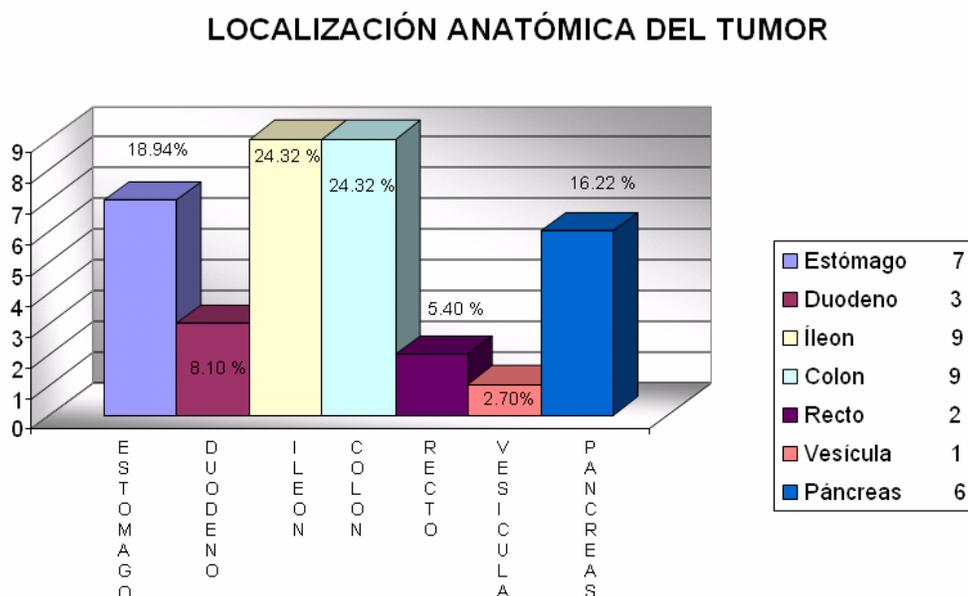
Por grupo etáreo se encontró un rango de edades entre 17 y 78 años de edad, con predominio en edades comprendidas entre los 50 a 60 años.



En cuanto a comorbilidades se investigó solamente diabetes mellitus e hipertensión arterial, se encontró HAS en 8 pacientes y DM en 7 pacientes, el resto no padecían de estas enfermedades crónico-degenerativas.

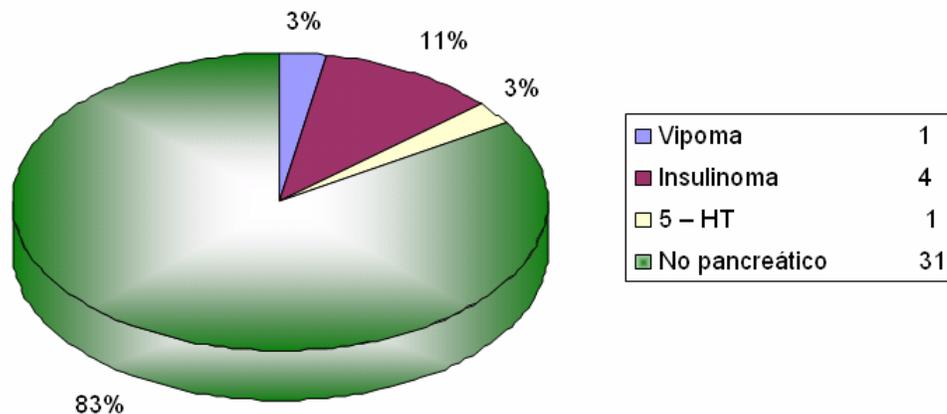


La localización anatómica reportada fue estómago 18.94%, duodeno 8.10% predominando íleon y colon con 24.3 %, recto 5.4%, en vesícula biliar se encontró un caso que representa 2.7% y en el páncreas se encontraron 6 casos representando 16.22% del total.



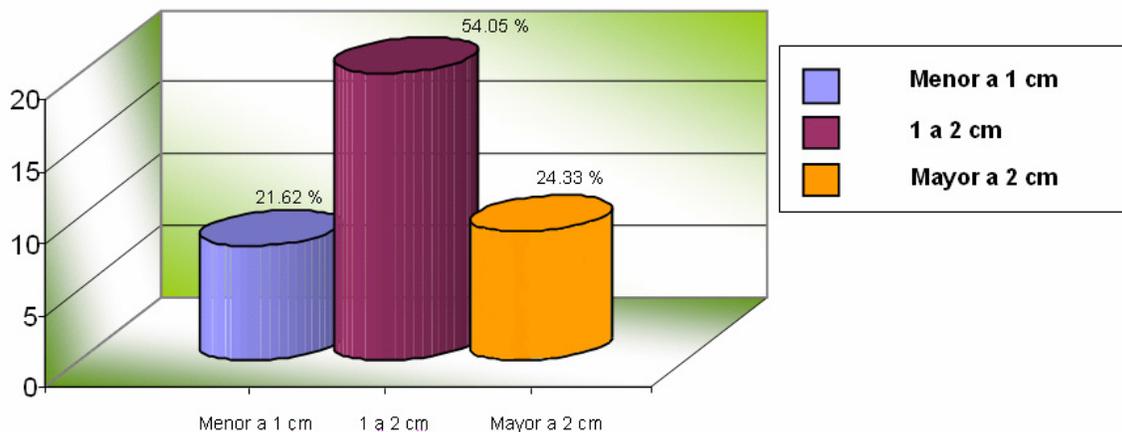
Dentro de los tumores neuroendocrinos, se reportaron 6 casos de tumores pancreáticos funcionantes correspondiendo: 4 insulinosomas 11%, 1 vipoma 3% y 1 secretor de serotonina 3%.

TUMORES PANCREÁTICOS



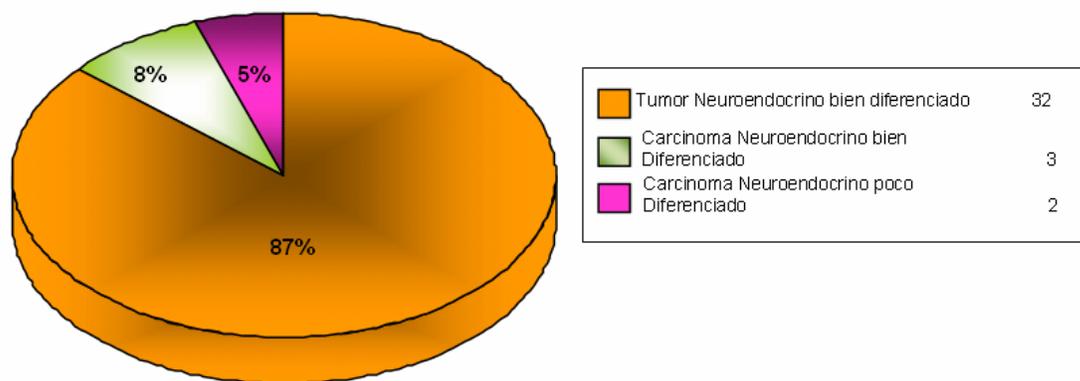
El tamaño promedio del tumor fue de 1 a 2 cm con 54.05% del total seguido de los mayores de 2 cm con 24.33%.

TAMAÑO DEL TUMOR



Según la actual clasificación y nomenclatura de tumores neuroendocrinos reportado por resultado de patología se obtuvieron los siguientes resultados: 32 pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados que representa 87% del total, 3 pacientes con carcinoma neuroendocrino bien diferenciado y 2 pacientes con carcinoma neuroendocrino poco diferenciado, cabe mencionar 1 de ellos es el único caso reportado en mortalidad de este estudio.

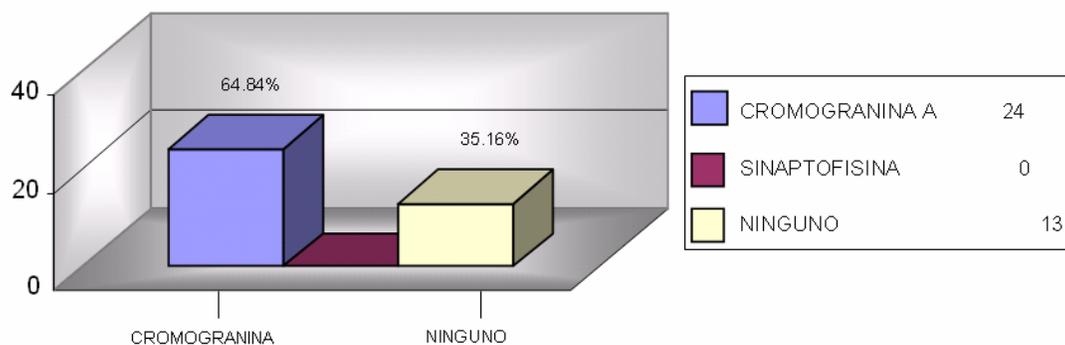
HISTOLOGÍA TUMORAL



El diagnóstico previo al resultado histopatológico se realizó en 64.84% de los pacientes basándose en estudios paraclínicos.

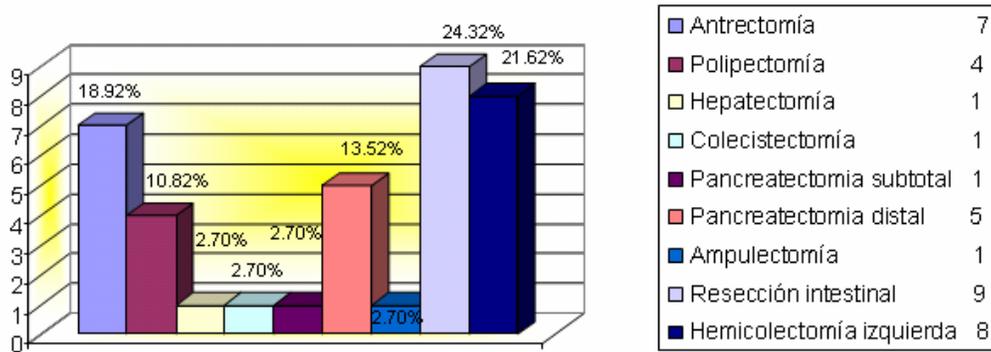
La inmunohistoquímica sérica esta documentada en la mayor parte de los casos siendo la cromogranina A un valioso estudio para el diagnóstico.

INMUNOHISTOQUÍMICA SÉRICA



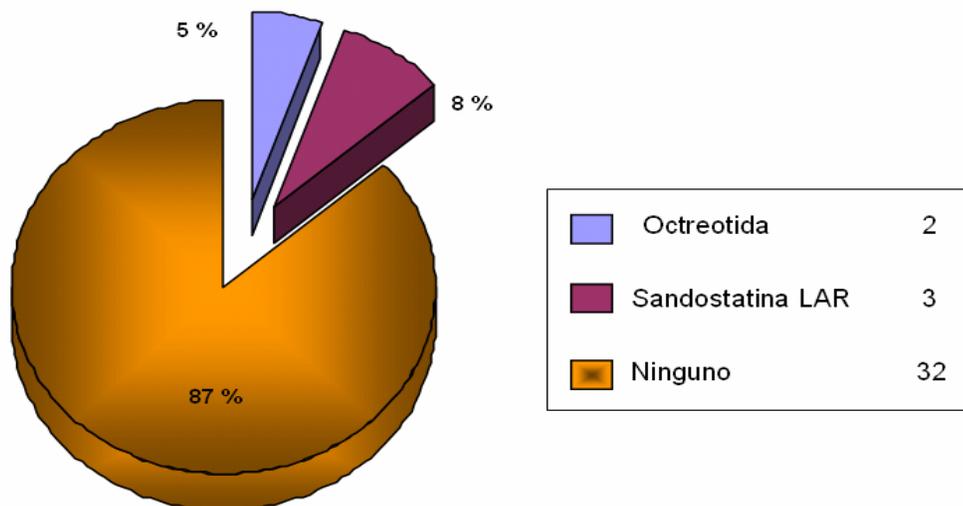
El tratamiento quirúrgico realizado a los pacientes se reportó sin complicaciones transoperatorias, las cirugías realizadas reportadas fueron: Antrectomía gástrica 18.92%, polipectomía 10.82%, hepatectomía 2.7%, colecistectomía 2.7%, pancreatectomía subtotal 2.7%, pancreatectomía distal de 5 pacientes representando 13.52%, ampulectomía 2.7% resección intestinal 24.32% y hemicolectomía izquierda 21.62% respectivamente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

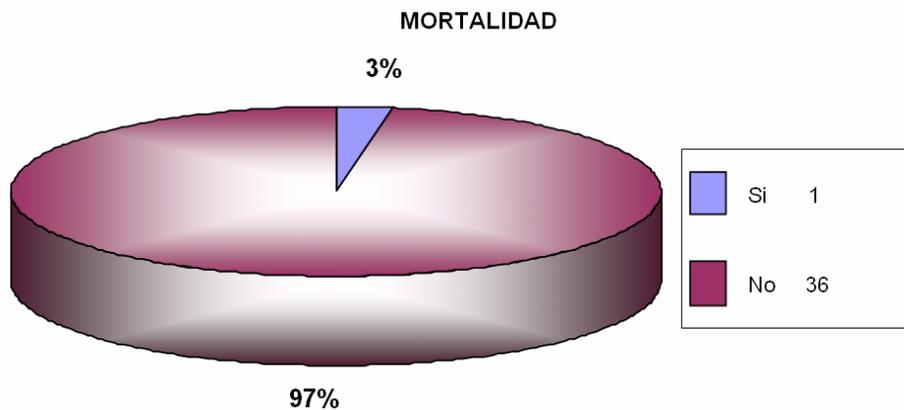


Del total de pacientes solo 5 pacientes se encuentran con manejo médico posterior a la cirugía, 2 a base de octreotida (5%) y 3 con sandostatina LAR (8%).

TRATAMIENTO MÉDICO



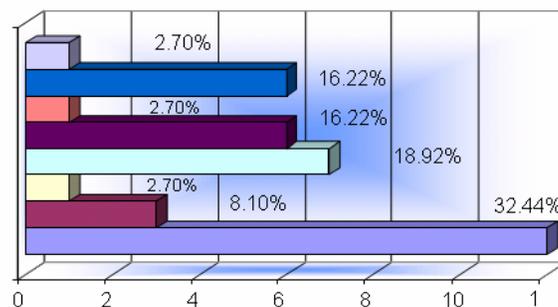
Solo se reportó un caso de mortalidad en el presente estudio, correspondiendo a un paciente del genero femenino con diagnóstico de carcinoma poco diferenciado con un tumor de páncreas de mas de 5 cm de diámetro, fue manejada con sandostatina LAR con pobre respuesta.



El estudio diagnóstico de mayor utilidad en el presente estudio fue la TAC y en casos especiales se requirió de octreoscan.

Reportándose la TAC en 12 casos, representando 32.44 % resultando el mejor estudio de imagenología como apoyo diagnóstico y el ultrasonido endoscópico se requirió en un caso representando 2.7%

ESTUDIO DE IMAGENOLÓGÍA DIAGNÓSTICO



Hallazgo	1	Endoscopia	7
Gamagrafia de receptores de somatostatina	6	PET scan	1
Ultrasonido endoscópico	1	Resonancia magnética	3
Colonoscopia	6	Tomografía	12

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El presente estudio fue realizado para conocer la experiencia de 10 años del servicio de gastrocirugía en el manejo de tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático, siendo esta una neoplasia que se presenta en menos de 5% de todas las neoplasias del aparato gastrointestinal, cuyo diagnóstico y tratamiento ha progresado notablemente en los últimos años ⁽⁷⁾.

En nuestro hospital contabilizamos 37 pacientes con este diagnóstico, a los cuales se les intervino quirúrgicamente con fines terapéuticos curativos, reportando pacientes de ambos sexos, encontrando un ligero predominio del género femenino con un 59%⁽¹⁾, las comorbilidades de nuestra serie fueron la diabetes mellitus 2 con una asociación del 19% y la hipertensión arterial sistémica con 22%, si bien en los estudios reportados por otros autores no hay relación ni estudio sobre las comorbilidades decidimos incluirlas en nuestra serie.

Para su diagnóstico tal como se reporta en la literatura mundial se utilizó en la mayoría de los casos la tomografía computarizada ya que es el estudio de imagen que se encuentra con mayor disponibilidad en nuestra institución. La resonancia magnética se utilizó en algunos pacientes, principalmente para tumores pequeños localizados en duodeno, páncreas e íleon, la centelleografía de receptores de somatostatina (octreoscan) se utilizó como método de elección para la detección, localización y seguimiento de los tumores neuroendocrinos coincidiendo con la literatura que es el mejor estudio de imagen para la evaluación integral de pacientes con tumores neuroendocrinos alcanzando un potencial de 90% de detección en tumores intestinales y su sensibilidad puede incrementar con el uso de PET-TC (tomografía computada asociada a Tomografía por emisión de positrones). La endoscopia resultó un buen método diagnóstico para tumores primarios de estómago, duodeno y colon. Puede asociarse a ultrasonido endoscópico (USE), para la evaluación de tumores gástricos y pancreáticos.

Aproximadamente 30% de los tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático están localizados en el intestino anterior, siendo más común en el estómago que en el duodeno o en el esófago; un 60% adicional se presenta en el intestino medio, sobre todo en el apéndice y el íleon distal. El resto ocurre en el intestino posterior siendo más frecuentemente localizado en el recto⁽³⁾⁽⁵⁾, lo cual coincide con nuestros resultados reportándose una mayor afección de intestino delgado a nivel del íleon.

En nuestro estudio la cromogranina A sérica resultó ser un valioso recurso diagnóstico, reportándose positiva en 24 pacientes que representan un 64.84% del total.

En pacientes con síndrome carcinoide, los análogos de somatostatina pueden disminuir síntomas como diarrea y rubor e incluso el broncoespasmo, la cardiopatía por carcinoide no se presentó en ninguno de nuestros pacientes.

La radioterapia con radiación externa y bifosfonatos pueden aliviar el dolor óseo asociado con metástasis. La quimioterapia puede utilizarse para tumores GEP NET metastásicos, recurrentes o irresecables e inoperables, sin embargo, en nuestra casuística no se reportó ningún paciente con esta terapéutica.

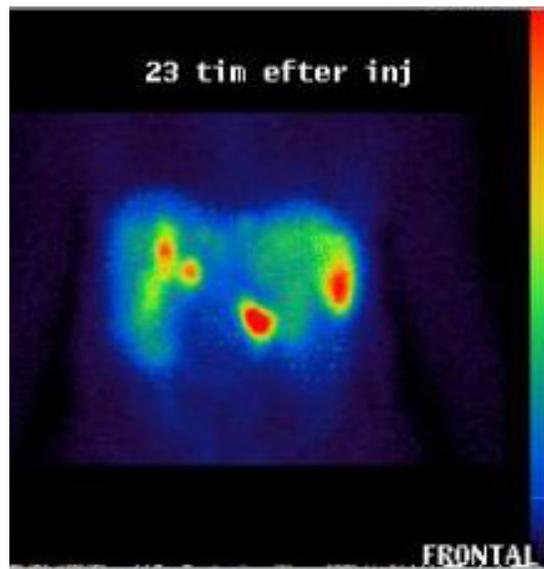
En cuanto al tratamiento quirúrgico se encontró la resección intestinal y la hemicolectomía como los principales procedimientos realizados con un 24.32 % y un 21.62% respectivamente lo cual va en relación respecto a los sitios más frecuentes de localización anatómica según la literatura, solo se reportó una hepatectomía por presencia de metástasis con fines terapéuticos realizada hace 2 años que hasta la fecha vive, no se reportaron complicaciones transoperatorias de los 37 procedimientos.

En nuestra serie solo se reportó un caso de mortalidad el cual fue un carcinoma neuroendocrino poco diferenciado del páncreas, metastásico a hígado

al momento del diagnóstico. Según revisiones con un gran número de pacientes la frecuencia de supervivencia a 5 años para todos los NET es aproximado a 70%. La supervivencia a 5 años con enfermedad metastásica es significativamente menor, aproximadamente 40%.^{(3) (6) (9)}

Dentro de los tumores de páncreas se encontraron 6 tumores funcionantes encontrando 4 insulinomas, 1 Vipoma y 1 productor de 5-HT su tratamiento quirúrgico consistió: 5 casos con pancreatomectomía distal y 1 caso con pancreatomectomía subtotal lo cual fue terapéutico y dos de ellos controlados con sandostatina LAR con adecuada respuesta a la terapéutica hasta el momento.

En la presente Tesis se cumplieron los objetivos planteados, al poder determinar la casuística de los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en el servicio de gastrocirugía, siendo esta de 37 casos en un periodo de 10 años. Corroborando el sitio anatómico más frecuente de presentación en intestino delgado, coincidiendo con la literatura mundial. Si bien nuestra serie es pequeña como para dar peso y relevancia estadística, constituye una excelente plataforma para un estudio prospectivo de nuestros pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Medrano R, Ochoa FJ, Alvarado I, et al. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos*: Gaceta Mexicana de Oncología, Volumen 8, suplemento 1, 2009 ISSN: 1665-9201.
- 2.- Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. *The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors*: Endocrine Reviews 25: 458–511, 2004.
- 3.- Modlin IM, Champaneria MC, Anthony KC, Chan BS, Kidd M. *A Three-Decade Analysis of 3,911 Small Intestinal Neuroendocrine Tumors: The Rapid Pace of No Progress*: Am J Gastroenterol 2007;102:1464–1473.
- 4.- Dayal Y. *Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract*: Pathology Case Reviews ,Volume 11, Number 6, 2006.
- 5.- Liu DM, Kennedy A, Turner D, et al. *Minimally Invasive Techniques in Management of Hepatic Neuroendocrine Metastatic Disease*: American Journal of Clinical Oncology ,Volume 32, Number 2, 2009.
- 6.- Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, et al. *Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract A Decade of Experience at the Princess Margaret Hospital*: American Journal of Clinical Oncology , Volume 31, Number 1, 2008.
- 7.- Alvarado I. *Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas*: Revista Latinoamericana, Patología 2009;47(3):213-9.
- 8.- Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O. *The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors*: Surgery 2008;144:645-53.
- 9.- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CI. *Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors*: Annals of Surgery, Volume 240, Number 1, 2004.
- 10.- Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC. *Update on the Management of Neuroendocrine Hepatic Metastases*: J Vasc Interv Radiol 2006; 17:1235–1250.
- 11.- Méndez AL, Ortiz C, Quijano F. *Tumores endocrinos del páncreas: experiencia en el Centro Médico ABC*: Rev. Gastroenterol Mex, Vol. 71, Núm. 3, 2006.
- 12.- Portela GM, Grimelius L, Johansson H, Wilander E, Stridsberg M. *Chromogranin A in Human Neuroendocrine Tumors*: The American Journal of Surgical Pathology 25(10): 1261–1267, 2001.
- 13.- Bellutti M, Fry LC, Schmitt J. et al, *Detection of Neuroendocrine Tumors of the Small Bowel by Double Balloon Enteroscopy*: Dig Dis Sci (2009) 54:1050–1058.
- 14.- Zhang L, Smyrk TC, Oliveira AM, *KIT is an Independent Prognostic Marker for Pancreatic Endocrine Tumors*: Am J Surg Pathol 2009;33:1562–1569.

- 15.- Lubensky IA, Zhuang Z, *Molecular Genetic Events in Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors*: Endocr Pathol (2007) 18:156–162.
- 16.- Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, *Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Application of the Delphic Consensus Process to the Development of a Minimum Pathology Data Set*: Am J Surg Pathol 2010;00:000–000.
- 17.- Zuidema GD. Shackelford, *Cirugía Del Aparato Digestivo, Tumores endocrinos del páncreas*: 3era edición, 107-127. México DF.
- 18.- Oberg K. *Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors)*: Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 2009, 16:72–78.
- 19.- Shia J, Tang LH, Weiser MR, et al. *Is Nonsmall Cell Type High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Tubular Gastrointestinal Tract a Distinct Disease Entity?*: Am J Surg Pathol 2008;32:719–731.
- 20.- Meyronet D, Massoma P, Thivolet F, et al. *Extensive Expression of Collapsin Response Mediator Protein 5 (CRMP5) is a Specific Marker of High-grade Lung Neuroendocrine Carcinoma*: Am J Surg Pathol 2008;32:1699–1708.
- 21.- Corleto VD, Fave GD, *Role of somatostatin in the human gastrointestinal tract*: Current Opinion in Endocrinology & Diabetes 2003, 10:72–77.
- 22.- EliasD, Lefevre JH, Duvillard P, et al, *Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a “Thin Slice” Pathological Examination*: Ann Surg 2010;251: 307–310.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos:

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI SERVICIO DE GASTROCIRUGIA	
NOMBRE DEL PACIENTE:	
AFILIACION	
EDAD	Años
SEXO	Femenino Masculino
COMORBILIDADES	DM HAS
LOCALIZACION DEL TUMOR	Esófago Estómago Duodeno Yeyuno íleon Colon Recto Vesícula Páncreas
TAMAÑO DEL TUMOR	Menor de 1 cm 1 a 2 cm Mayor de 2 cm
HISTOLOGIA TUMORAL	Tumor Neuroendocrino Bien diferenciado Carcinoma Neuroendocrino Moderadamente diferenciado Carcinoma Neuroendocrino Pobremente diferenciado Carcinoma mixto exocrino-endocrino
INMUNOHISTOQUIMICA CROMOGRANINA A/ SINAPTOFISINA	Sí No
TRATAMIENTO QUIRURGICO	Antrectomía Polipectomía Hepatectomía Colecistectomía Pancreatectomía Subtotal Pancreatectomía Distal Ampulectomía Resección Intestinal Hemicolectomía Izquierda
RECURRENCIA LOCAL Ó METS	Sí No
TRATAMIENTO MEDICO	Sandostatina Octreotida
MORTALIDAD	Sí No
ESTUDIO DE IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICO	Tomografía Resonancia magnética PET scan Endoscopia Colonoscopia Ultrasonido endoscopico Gamagrafia de receptores de somatostatina Hallazgo
TUMORES DEL PANCREAS	Vipoma Insulinoma 5 – Hidroxitriptamina No pancreático