



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

**FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS
GASTROENTEROPANCREÁTICOS (GEP NET)**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA

PRESENTA:

DR SERGIO CÉSAR LÓPEZ GARCÍA

ASESOR: Dr. Rafael Medrano Guzmán, Médico adscrito al Servicio de Sarcomas y Tumores del Tubo Digestivo del Hospital de Oncología del CMN, Siglo XXI.





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.

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA

Director de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Oncología de CMN SXXI

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

Profesor Titular Del Curso de Especialidad en Cirugía Oncológica

Médico Jefe del Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello

UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Asesor de tesis Especialista en Cirugía oncológica

Médico Adscrito al Servicio de Sarcomas y Tumores del Tubo Digestivo

UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios, ya que sin Él nada podemos hacer. Dios es quien nos concede el privilegio de la vida y nos ofrece lo necesario para lograr nuestras metas. Señor Jesús, GRACIAS. Gracias de todo corazón por permitirme estar aquí, por las pruebas con las que me haces crecer como persona, como ser humano y me permiten dar lo mejor de mí, pero lo mejor de todo, me acercan más a ti, ya que todo en este mundo es perecedero y solamente lo que viene de ti es verdadero y eterno.

Al doctor Rafael Medrano, amigo y consejero; que sin su apoyo y ayuda no hubiese sido posible este trabajo... gracias.

A la Dra. Dulce María Hernández, gracias a sus conocimientos pude concluir de manera exitosa este proyecto.

DEDICATORIAS

A mis padres, porque ellos siempre están aquí en las buenas y en las malas; me educan, me aconsejan, me imparten valores para conducirme correctamente y me ofrecen el sabio consejo en el momento oportuno.

A mis hermanos: Vero, Gustavo y Luis que me apoyan, que siempre están conmigo en todo momento; está hecho con toda mi dedicación, lo cual produce una gran satisfacción en poder servir a quien así lo requiera

A Betzy, mi compañera por todo este largo trayecto, quien de manera incondicional siempre está conmigo.

TITULO

**FACTORES PRONÓSTICOS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS
GASTROENTEROPANCREÁTICOS (GEP NET)**

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
ASPECTOS ÉTICOS	19
RECURSOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	26
TABLAS	27
GRÁFICAS	32
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXOS	41

RESUMEN

Objetivo. Determinar factores pronósticos que determinan la supervivencia y el periodo libre de enfermedad en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Diseño. Cohorte histórica.

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreáticos (GEP NET) tratados en el Hospital de Oncología del CMN SXXI, IMSS.

Método. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de GEP NET, confirmado por estudio histopatológico en el periodo comprendido entre Enero de 1999 a Diciembre de 2007. Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan Meier para el análisis univariado y aquellas con significancia estadística fueron analizadas por el método de la regresión de Cox, se estableció una $p < 0.05$ y un IC del 95%. Las variables dependientes fueron el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. Las independientes se incluyeron la edad, el sexo, tamaño del tumor primario, la resecabilidad del mismo, la presencia de enfermedad metastásica, así como el grado histológico.

Resultados. Un total de 48 pacientes de los cuales 60.4% fueron mujeres y 39.6 hombres, la edad media fue de 54 años, la supervivencia global fue de 43.7 y el periodo libre de enfermedad del 33 meses. La localización más común fue el gástrico; los factores asociados a un peor pronóstico para la supervivencia fueron el grado histológico tipo 2 y 3 según la OMS, el tamaño mayor de 2 cm, la presencia de enfermedad metastásica, la irresecabilidad de la lesión primaria, y para el periodo libre de enfermedad el único factor adverso fue el grado histológico.

Conclusiones. La supervivencia global está determinada por el grado histológico tipo 2 y 3, el tamaño tumoral mayor de 2 cm, la presencia de enfermedad metastásica y la irresecabilidad de la lesión primaria. Mientras que para el periodo libre de enfermedad el grado histológico fue el factor pronóstico adverso más importante.

Palabras clave. Tumor neuroendocrino, tumor carcinoide, factor pronóstico.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los tumores neuroendocrinos (NET) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias. Se originan en las células neuroendocrinas, que derivan de células pluripotenciales y poseen un origen embriológico común en la cresta neural y fuera de ella.

Estas células durante el desarrollo embrionario se distribuyen por prácticamente todo el organismo, formando el sistema endocrino glandular y el sistema endocrino difuso. Por este motivo los tumores neuroendocrinos pueden localizarse en diversos órganos.

Desde la descripción de los tumores carcinoides por Oberndorfer en 1907, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos se han denominado de diversas formas: tumores carcinoides, APUDomas (por su capacidad de captar y decarboxilar aminas endógenas) y tumores del sistema endocrino difuso (SED). Actualmente se denominan tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET).

Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural y endodermo, comparten características comunes con células neuronales y se caracterizan porque producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores; presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis. Dichas células se organizan formando glándulas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios) o de forma difusa en el páncreas, tracto intestinal y respiratorio, vía biliar, tracto urogenital, timo, tiroides (células C) y piel. A pesar de que el porcentaje de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal representan el 1% del epitelio, en conjunto constituyen el mayor órgano endocrino del organismo. Existen al menos 15 péptidos secretados por los distintos tipos de células neuroendocrinas del páncreas y del tracto gastrointestinal: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, ghrelina, GIP (péptido gastrointestinal), gastrina, secretina, péptido YY, GLP-1 (“glucagón péptido like” tipo 1), GLP-2, neurotensina, serotonina, histamina, motilina, sustancia P, CCK (colecistoquinina). Regulan la homeostasis de la glucosa, la secreción pancreática exocrina, la motilidad y el vaciamiento gástrico, el crecimiento y la proliferación intestinal, entre otras funciones. Los GEP NET derivan de las células gastrointestinales y páncreas⁴.

La incidencia de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos antes del siglo XXI, era de 1.2 a 2.2 por 100 000 habitantes, dependiendo del sexo y la raza, durante la última década la incidencia a aumentado a 2.5 a 4.5 por 100 000 habitantes; de estos afortunadamente solo el 0.46% son malignos¹. La incidencia más alta se observa en pacientes de raza negra. El comportamiento clínico varía notablemente de acuerdo a los síntomas y sus resultados; por ejemplo: el comportamiento clínico de los tumores pancreáticos neuroendocrinos tiene una supervivencia a 5 años del 97% para los tumores benignos a un 30% para aquellos no funcionales y clínicamente silentes¹.

En México no existe un registro epidemiológico de la incidencia de estas neoplasia, únicamente se comenta en una revisión del INNSZ de 13 pacientes con carcinoide gástrico en un periodo de 20 años, donde el 24% se presentó con un cuadro clínico similar al adenocarcinoma del estómago, ninguno asociado a NEM². 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 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN 2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau y el llamado complejo de Carney³.

Los NET se localizan más frecuentemente en el tracto gastrointestinal (74%) y en el sistema broncopulmonar (25%).

Las células neuroendocrinas se caracterizan por producir una serie de moléculas (neuropéptidos, neuromodulares o neurotransmisores), también llamadas hormonas, que se almacenan dentro de la misma, en los gránulos de secreción. Son secretadas a la sangre produciendo su efecto en la misma célula que los ha producido y a las células de su alrededor o bien, viajando a través del sistema circulatorio, en otras células de órganos lejanos.

Su función es ejercer un efecto de control sobre otras células del organismo, también llamadas células dianas, para mantener el correcto funcionamiento del organismo humano, de tal manera que cada hormona actúa sobre unos determinados tejidos de forma específica. A pesar de presentar unas características celulares microscópicas similares, los tumores neuroendocrinos de distintas localizaciones presentan diferencias en cuanto a la

presentación y evolución clínicas así como en la cantidad y variedad de hormonas secretadas.

Existen muy pocos registros acerca de la incidencia de los tumores neuroendocrinos. Sin embargo, parece que hay una tendencia al aumento del número de casos diagnosticados en los últimos años. Se cree también, basándose en registros de autopsias, que su incidencia real es mayor a la registrada, ya que probablemente muchos casos no lleguen a diagnosticarse debido a la indolencia de muchos de estos tumores.

El tratamiento persigue dos objetivos: En primer lugar: eliminar el tumor, o en su defecto, reducir o frenar el crecimiento y la diseminación del mismo; y en segundo: aliviar los síntomas de la producción hormonal excesiva. Los tumores neuroendocrinos no presentan factores causales ni de riesgo concretos conocidos.

La mayoría de los NET son esporádicos (aproximadamente del 5 a 10% son hereditarios), pero pueden aparecer agregados en familias como síndromes hereditarios. Tener un familiar directo, produce un riesgo 3 veces superior de presentar también un NET. Por otra parte, una quinta parte de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET) esporádicos se asocian con una segunda neoplasia, más frecuentemente en los tumores de intestino delgado y estómago. Entre los síndromes familiares destacan las neoplasias endocrinas múltiples¹¹, de herencia autosómica dominante, con potencial afectación de múltiples órganos.

Se distinguen dos formas de neoplasias endocrinas múltiples (MEN, por sus siglas en inglés).

- **MEN 1**

Es un síndrome familiar caracterizado por desarrollar tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios. Es necesaria la presencia de 2 de estas 3 lesiones para diagnosticarlo.

También puede asociar otros adenomas (tumor benigno epitelial), tumores carcinoides y suprarrenales. Siendo frecuentes también los lipomas (tumoración benigna de células grasas).

Es debido a la mutación del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11 que se hereda de forma autonómica dominante, es decir que cada hijo tiene una probabilidad del 50% de heredarlo. Suele diagnosticarse en la 4ª o 5ª década de la vida. Se estima una incidencia entre 2 y 20 casos por 100.000 habitantes. Los síntomas clínicos son muy variados dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada.

- **MEN 2**

Poco frecuente, 1 de cada 10.000.000 de habitantes. Es un trastorno hereditario que se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides. Se hereda también de forma autosómica dominante.

Existen dos formas, el MEN 2a dónde el carcinoma medular de tiroides se asocia a feocromocitoma (un tipo de tumor maligno de la glándula suprarrenal) e hiperplasia de paratiroides, y el MEN 2b donde se asocia a hábito marfanoide, neuromas múltiples, feocromocitoma y gangliomatosis intestinal. Se ha encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN 2a como en el 2b.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET), surgen de células del sistema neuroendocrino difuso, que se denominan así porque comparten un inmunofenotipo común con las células neurales, expresando ciertas proteínas como la sinaptofisina, la cromogranina A o la enolasa neuronal específica entre otras. Además pueden expresar hormonas del sistema endocrino GEP⁵, de forma que se han descrito al menos quince tipos distintos de células, si bien sólo la mitad de las hormonas descritas se expresan en los tumores endocrinos GEP⁸. De ésta forma los marcadores utilizados en el estudio de estas células y sus tumores se han expandido para incluir⁷:

- Marcadores citosólicos: enolasa neuronal específica, proteína producto gen 9.5: PGP 9.5.

- Marcadores asociados a vesículas pequeñas: sinaptofisina, SV2, sinaptobrevina, SNAP25, syntaxina, VMAT 1 y 2.
- Marcadores asociados a gránulos secretores grandes: cromograninas A y B, secretogranina, NESP55, proconvertasas.
- Marcadores de membrana celular: NCAM/CD56.
- Factores de transcripción: CDX2, TTF1.
- Receptores de somatostatina 1 a 5.
- Hormonas: gastrina, somatostatina, 5-Hidroxitriptamina, calcitonina, gonadotrofina.
- ACTH, PP, glucagón, bombesina y ghrelina.

La OMS en 1980⁹ clasificó como carcinoides a la mayor parte de los tumores endocrinos. Se distinguieron los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos y de otras localizaciones extra gastrointestinales. Los carcinoides a su vez se subdividieron en enterocromafines, de células G o no especificados. Esta clasificación ha resultado útil porque los patólogos denominaron carcinoides a todos los tumores con diferenciación neuroendocrina, aplicando este término a tumores con morfología clásica y a neoplasias atípicas, mientras que los oncólogos entendían como tal a aquellas neoplasias productoras de serotonina y de síndrome carcinoides. Una dificultad añadida en esta clasificación es el hecho de que los carcinoides diferían en su comportamiento según la localización. Esta serie de hechos ha conducido a la nueva clasificación de la OMS del 2000 de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos¹⁰, que de forma genérica reconoce tres tipos de tumores basándose en criterios histopatológicos:

- Grado de diferenciación.
- Tamaño del tumor.
- Extensión local.
- Angioinvasión.
- Índice proliferativo: mitosis, Ki67.

De forma que se distinguen, con independencia de la localización en el tracto digestivo¹¹,
12,13, 14

- Tumor neuroendocrino bien diferenciado (Tipo 1).
 - Tumor neuroendocrino grado I (conducta biológica benigna).
 - Tumor neuroendocrino grado II (potencial maligno incierto).
- Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado grado III (bajo grado de malignidad, Tipo 2).
- Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado grado IV (alto grado de malignidad, generalmente de células pequeñas, Tipo 3).

El término de tumor neuroendocrino bien diferenciado grado I de conducta biológica benigna, se aplica a aquellas neoplasias no funcionales, con núcleos no atípicos, menores de 1 cm¹² y confinados a la mucosa submucosa sin invasión con estructura monomorfa trabecular y microlobulillar, a veces con áreas más sólidas, atipia celular leve, bajo índice mitótico (1-2 mitosis/10 CGA) y bajo índice proliferativo valorado con Ki67 (<2%). Aparecen en cualquier parte del aparato gastrointestinal, pero son muy raros en el esófago y el ano.

El término tumor neuroendocrino grado II de potencial biológico incierto son tumores no funcionales, sin atipia que mide de 1 a 2 cm y están confinados a la mucosa submucosa, puede haber angioinvasión. Índice proliferativo de Ki67 mayor de 2%.¹¹

El término de carcinoma neuroendocrino bien diferenciado grado III, de bajo grado de malignidad se aplica a neoplasias mayores de 3 cm, que se extienden mas allá de la submucosa, que muestran predominio de nidos sólidos, con necrosis escasa, atipia más evidente y actividad mitótica importante (2-20 mitosis/10 CGA) a veces mitosis atípicas y un índice proliferativo valorado con Ki67 >2% y <20%.

El término de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado grado IV se aplica a neoplasias muy agresivas histológica y citológicamente, con atipia marcada, elevado índice mitótico (>20 mitosis/10 CGA), mitosis atípicas y abundante necrosis. Es frecuente observar invasión vascular y perineural. El índice proliferativo es >20%.

La clasificación puede variar de acuerdo a la localización de la lesión primaria, como se observa en la siguiente tabla.

Localización	Diferenciación	Proliferación	Funcionalidad
Estomago	Tumor bien diferenciado	$Ki\ 67 \leq 2\%$	Funcional
Duodeno			No funcional
Páncreas	Carcinoma bien diferenciado	$Ki\ 67 > 3\%$	
Yeyuno / íleon			
Colon	Carcinoma pobremente diferenciado	$Ki\ 67 > 20\%$	
Recto			

La gran mayoría de los GEP NET son tumores benignos o bien diferenciados, la supervivencia a 5 años de pacientes con enfermedad regional es del 66%, con presencia de metástasis hepáticas es del 17%, de los tumores localizados en el páncreas del 50 al 70% son funcionales y del 20 al 50% son no funcionales. Los tumores funcionales son diagnosticados en etapa temprana debido a los síntomas que la hipersecreción hormonal produce. Muchos de estos tumores funcionales son carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, con excepción de los insulinomas que son benignos en el 90% de los casos.

Dentro de los factores pronósticos más importantes podemos encontrar: existencia de NEM, el tamaño (aquellos mayores de 2 cm)^{11,16} y la localización del tumor primario, grado de diferenciación, la presencia de enfermedad metastásica (que actualmente es considerado el factor adverso más importante para la supervivencia de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas) y la ausencia de la resección del tumor primario. Una vez que las metástasis han aparecido, el pronóstico dependerá de dos factores independientes, el grado de evolución de las lesiones hepáticas y la aparición de metástasis óseas⁶.

La supervivencia estimada de los pacientes sin metástasis hepáticas es del 95, 90 y 85% a 5, 10 y 15 años respectivamente. Dada la buena supervivencia y la lenta evolución de las metástasis hepáticas, es posible una supervivencia con una adecuada calidad de vida, siendo muy discutible la indicación de trasplante hepático en hígado metastásico. Los pacientes

con tumores neuroendocrinos y metástasis hepáticas no resecaadas poseen una supervivencia a los 5 años del 13 a 43%¹⁸.

Las metástasis hepáticas en tumores bien diferenciados (tipo 1) son raras, se han observado en el 30% de los tipo 2 y en el tipo 3 del 50 al 100%. En el caso de las lesiones de yeyuno e íleon la presencia de metástasis hepáticas ocasiona una disminución de la supervivencia del 40%^{17,18}.

El grado histológico es un factor importante que determina la supervivencia, de acuerdo a ello y al grado de diferenciación el porcentaje de carcinomas poco diferenciados del estómago es del 6% aproximadamente, es más frecuente en los hombres con una relación hombre / mujer 3:1^{15, 17}. Los tumores de localización duodenal son raros, la localización en ampulla de Váter es de 2 a 3%, la edad media de diagnóstico es de 70 años, y la relación hombre / mujer 3:1, muchos de estos pacientes presentan metástasis al momento del diagnóstico, el tamaño es mayor de 2.5 cm. El tratamiento indicado en este tipo de neoplasias es con quimioterapia¹⁵.

El desarrollo de nuevas terapias para el manejo de esta neoplasia ha modificado tanto la supervivencia así como la calidad de vida de los pacientes con enfermedad metastásica. La bioterapia es el tratamiento primario de los pacientes con tumores funcionales GEP NET²⁹. El objetivo de la bioterapia es disminuir los signos y síntomas de los síndromes de hipersecreción hormonal^{25, 26}, mejorar la calidad de vida, incrementar el periodo libre de enfermedad y disminuir la progresión del tumor^{18, 32}.

Nos centraremos en esta revisión en los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos, al ser los más frecuentes, cuya incidencia es mayor y el tratamiento dependerá de la localización del tumor primario, el grado histológico, la presencia o no de enfermedad metastásica, que al mismo tiempo determinarán su pronóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores pronósticos que determinan la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de los pacientes con GEP NET, tratados en el servicio de sarcomas y tumores de tubo digestivo del HO CMN SXXI?

JUSTIFICACIÓN

No hay suficientes estudios que determinen cuáles son los factores pronósticos de los pacientes con GEP NET, esto debido a la baja incidencia de estos tumores.

En estudios retrospectivos se han determinado que el tipo histológico, la localización del tumor primario, el tamaño tumoral, y la presencia de enfermedad metastásica, así como la posibilidad de resección del tumor primario, son factores pronósticos que impactan en la supervivencia global y periodo libre de enfermedad de estos pacientes, por lo que es importante conocer si estos factores son los mismos que determinan el pronóstico en nuestro medio.

La finalidad de este estudio es determinar aquellos factores que impacten en la supervivencia y el periodo libre de enfermedad de los pacientes con GEP NET; así mismo evaluar si son los mismos que los reportados en la literatura.

Finalmente la identificación de factores pronósticos que influyen tanto en recurrencia y la supervivencia global en nuestro país, permitirá realizar comparaciones con lo reportado en la literatura y de esta manera seleccionar a aquellos pacientes con factores adversos que requerirán de un manejo multidisciplinario.

HIPÓTESIS

- El pronóstico de los pacientes con GEP NET está determinado por la localización, el grado del tumor, el tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis.
- Aquellos pacientes con carcinomas poco diferenciados tienen un periodo libre de enfermedad y una supervivencia menor.
- Los tumores de más de 2 cm de diámetro son los que presentan una mayor posibilidad de recurrencia y una supervivencia menor.
- Los GEP NET de localización pancreática son aquellos que presentan un peor pronóstico y una mayor posibilidad de metástasis.
- Aquellos pacientes con metástasis hepáticas y extrahepática tienen una supervivencia menor.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Objetivo General.

Identificar factores pronósticos en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET).

- Objetivos específicos.
 1. Determinar si el grado histológico, el tamaño, la presencia de enfermedad metastásica, la localización y la resección del tumor primario son factores pronósticos que influyen de manera negativa en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia de los pacientes con GEP NET.
 2. Determinar supervivencia global (muerte).
 3. Determinar periodo libre de enfermedad (recurrencia).

MATERIAL Y MÉTODOS

a) TIPO DE ESTUDIO.

Cohorte histórica.

b) UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes diagnosticados con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP NET), tratados en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en el periodo 1° de Enero del 1999 al 30 de Septiembre de 2007.

c) TIPO DE MUESTREO.

Muestreo de casos consecutivo.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA.

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP NET), que recibieron tratamiento en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI, en el servicio de Sarcomas y Tumores de Tubo Digestivo en el periodo calendárico determinado, del 1 de Enero de 1999 al 30 de Septiembre de 2007.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, teniendo en cuenta los valores aceptados de intervalo de confianza (IC) del 95% y los datos tomados de estudios previos, donde P1 es la proporción de expuestos que presentaron el evento de interés (muerte) que en este caso fue de 0.31 y el riesgo relativo del grupo que fue de 0.32, se estimó un tamaño de muestra de 34 pacientes.

La muestra fue estimada en el paquete estadístico QuesGen System 2009 v.58.

d) CRITERIOS DE SELECCIÓN.

- Inclusión.
 1. Pacientes con diagnóstico de certeza de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP NET) obtenidos mediante estudio histopatológico de tumores originados en estómago, duodeno, intestino delgado y páncreas, en el periodo entre el 1° Enero del 1999 al 30 de Septiembre de 2007 en Hospital de

Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a quienes se les dio seguimiento y recibieron tratamiento en la unidad.

2. Cualquier género.
3. Mayores de 18 años.
4. Derechohabientes del IMSS.

- Exclusión.

1. Pacientes con expediente incompleto.
2. Pacientes con diagnósticos de segundos primarios.
3. Pacientes que hayan perdido el seguimiento por cambiar de lugar de radicación.

e) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

En la tabla I se definen de manera más detallada las variables numeradas a continuación:

- Variable independiente:
 1. Edad.
 2. Sexo.
 3. Localización del tumor.
 4. Grado histológico.
 5. Tamaño.
 6. Metástasis.
 7. Resecable o irresecable.

- Variable dependiente:
 1. Tiempo de supervivencia (muerte): tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la muerte del paciente.
 2. Periodo libre de enfermedad (recurrencia): tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la recurrencia en cualquier sitio.

f) DEFINICIÓN EL TIEMPO CERO.

El tiempo cero se definió como aquel, en el cual el paciente fue sometido a algún tratamiento, ya sea quirúrgico (se haya o no resecado la lesión primaria) o médico.

Tabla I. Definición de las variables				
Variable	Tipo de variable	Definición	Nivel de medición	Escalas de medición
Edad	Independiente	Registrada en expediente	Continua ordenada	Número de años registrado en expediente
Sexo	Independiente	Se refiere al sexo del paciente	Catagórica dicotómica	Hombre / mujer
Mortalidad	Dependiente	Muertes atribuidas a GEP NET	Catagórica Dicotómica	Vivo o muerto
Periodo libre de enfermedad	Dependiente	Número de meses desde el término del tratamiento hasta la última cita de seguimiento sin evidencia clínica, o de imagen de AT	Continua ordenada	Número de meses
Localización del tumor	Independiente	Determinación por imagen (TC de abdomen) de la localización anatómica del tumor primario	Catagórica nominal	Localización del tumor primario Páncreas Intestino delgado Duodeno Estómago
Grado histológico	Independiente	Determinación histológica del tejido de la pieza de patología en pacientes con GEP NET	Catagórica ordinal	Grado histológico de acuerdo a la clasificación de la OMS: tipo 1, tipo 2 y tipo 3.
Tamaño	Independiente	Tamaño del tumor primario	Continua ordenada	Tamaño en centímetros
Metástasis	Independiente	Determinar la presencia o no de metástasis y su localización	Catagórica nominal	Presencia o no de metástasis
Resecabilidad	Independiente	Que se pueda extraer por medio de cirugía	Catagórica nominal	Resecable o irresecable

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La captura de datos se realizará en una base de datos con el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15, en una computadora personal. Para la estadística descriptiva se obtendrán frecuencias, medias, desviación estándar y medianas. Para el análisis bivariado se utilizara la prueba de X^2 .

Para el análisis de la supervivencia global y periodo libre de enfermedad serán evaluadas por el método de Kaplan Meier, el análisis de estas se considero estadísticamente significativo con una $p < 0.05$. De la misma manera para aquellas con significancia estadística se realizo análisis multivariado con método de regresión de Cox con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Los datos serán analizados con el sistema SPSS versión 15.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983.

No requiere hoja de consentimiento informado, ya que es una cohorte histórica, y solo se describen los eventos ocurridos.

Dictamen de autorizado por parte del Comité Local de Investigación en Salud con el siguiente número de registro institucional R – 2009 – 3602 – 14.

RECURSOS

Recursos Humanos: médicos residente, personal de archivo clínico y de epidemiología.

Recursos Materiales: Se utilizaran tanto expediente electrónico así como el expediente físico, computadoras, hojas de registro de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 48 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media al momento del diagnóstico fue de 54 años, de los cuales 29 mujeres (60.4%) y 19 hombres (39.6%) fueron aceptados para este estudio.

En la tabla 1 se describen las características generales de los pacientes. En cuanto a la localización, 29 fueron gástricos (60.4%), 6 se localizaron en intestino delgado (12.5%), 11 pancreáticos (22.9%), 2 duodenales (4.2%) (Tabla 2). La localización que se asoció a un peor pronóstico fue la pancreática, sin embargo no tuvo significancia estadística. El tamaño promedio fue de 2.3 cm (tabla 3), la supervivencia global fue de 43.7 meses y el periodo libre de enfermedad de 33 meses. 15 pacientes (31.3%) presentaron metástasis, de las cuales 2 fueron como carcinomatosis (4.2%) y 13 hepáticas (27.1%).

De acuerdo a la clasificación de la OMS de grado histológico el 70.8% (34 pacientes) fue tipo I, el 8.3% (4 pacientes) tipo 2 y 20.8% (10 pacientes) tipo 3. Para el análisis estadístico del grado histológico para evaluar si impacta o no en la supervivencia y el periodo libre de enfermedad, los tipo 2 y 3 se analizaron como un solo grupo ya que los resultados de manera independiente fueron muy similares. Se presentaron 15 defunciones (31.3%), de estos, todos fueron con actividad tumoral. 33 pacientes (68.8%) seguían vivos al momento del estudio; de los cuales, el 47.9% (23 pacientes) seguían sin evidencia de actividad tumoral y el 20.8% (10 pacientes) seguían vivos con actividad tumoral, en cuyo caso la manera de presentación fue metastásica; el sitio de recurrencia en todos los casos fue hepática.

De los 48 pacientes incluidos en el estudio 16 (33.3%) fueron irresecables, ya sea por la presencia de enfermedad locorregional avanzada o metástasis no resecables; 2 (4.2%) se les realizó gastrectomía total; 5 (10.4%) gastrectomía subtotal; 16 (33.3%) resección en cuña; 5 (10.4%) operación de Whipple, de estos uno tuvo persistencia de la enfermedad; y 4 (8.3%) pacientes no fueron operados (Tabla 4). De los pacientes que recurrieron 19% (6 pacientes) la presentación clínica fue como enfermedad metastásica hepática y el 81% (25 pacientes) continúan sin evidencia de actividad tumoral.

El análisis univariado por el método de Kaplan Meier, no tuvieron significancia estadística la edad, el sexo, el tipo de procedimiento realizado, ni la localización del tumor primario para la supervivencia de los pacientes con GEP NET (Tabla 5, Gráficas 1 y 2). De los factores pronósticos que tuvieron significancia estadística con una $p < 0.05$ fueron: el tamaño del tumor primario, el grado histológico, la reseabilidad del tumor primario y la presencia de enfermedad metastásica. Aquellos tumores mayores de 2 cm (62.5%) tienen un peor pronóstico que aquellos tumores menores de 2 cm. De estos 62.5% el 46.7% habían fallecido durante el seguimiento con presencia de actividad tumoral (Gráfica 3).

Con respecto al grado histológico el 14.7% de los pacientes con tipo 1 habían fallecido y el 71% con tipo 2 y 3, con una $p < 0.001$ (Gráfica 4). Lo cual demuestra que el grado histológico es un factor pronóstico determinante en la supervivencia de la enfermedad. Por otro lado aquellos pacientes que no fue posible la resección del tumor primario tuvieron una mortalidad del 68.5% comparado con 12.5% de los que si fueron resecados (Gráfica 5). La presencia de enfermedad metastásica fue un factor adverso para la supervivencia de los pacientes, aquellos con enfermedad metastásica tuvieron una supervivencia media de 60 meses comparado con 129 meses de aquellos pacientes con ausencia de metástasis (Gráfica 6).

De los pacientes que fueron resecables y que no tuvieron evidencia clínica ni por estudios de imagen de actividad tumoral posterior al tratamiento inicial (31 pacientes), se realizó el análisis de las mismas variables, para determinar cuáles fueron significativamente estadísticas para la recurrencia de la enfermedad. Las variables analizadas que no demostraron significancia para la recurrencia de la enfermedad en el análisis univariado fueron la edad, el sexo, localización, y el tamaño. Solo el grado histológico demostró ser el factor más importante para la recurrencia de la enfermedad (Tabla 6 y Gráfica 7).

Una vez identificados los factores que tuvieron significancia ($p < 0.05$) se realizó el análisis multivariado con el método de la regresión de Cox, en donde se observó que sólo el grado histológico influye en el periodo libre de enfermedad con una $p < 0.001$.

Para la supervivencia global se analizaron con el método de regresión de Cox, el tamaño, la presencia de enfermedad metastásica, el grado histológico y la posibilidad de resección de

la lesión primaria fueron los predictores de muerte durante el seguimiento (Tabla 7). En análisis de el tamaño, se observó a aquellas lesiones mayores de 2 cm son las que tiene un peor pronóstico con una $p < 0.001$, el riesgo de muerte en este tipo de lesiones es de 8.8 veces mayor comparados con aquellos tumores menores de 2 cm.

Pacientes con metástasis sin importar la localización de la misma, tuvieron un riesgo de muerte de 2.4 veces más comparados con aquellos pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica.

Al realizar el análisis del grado histológico los tipo 2 y 3 se analizaron de manera conjunta debido a que el análisis por separado de estas fue similar, por lo que se comparó el tipo 1 con el tipo 2 y 3, donde se observó que aquellos pacientes con tipo 2 y 3 tienen un riesgo de muerte de hasta 5.5 veces mayor que los de tipo 1.

En cuanto a la posibilidad de resección del tumor primario, los pacientes que fueron irresecables, tienen un peor pronóstico, con un riesgo 9.8 veces mayor de morir. Se analizó si la recurrencia era un factor que impactara en la supervivencia de los pacientes, donde se observó que aquellos que presentaban recurrencia tenían un peor pronóstico.

Finalmente en el análisis univariado como en el multivariado, el grado histológico, la presencia de enfermedad metastásica, el tamaño y la posibilidad de resección del tumor primario fueron los factores pronósticos más importantes que determinaron la supervivencia de los pacientes. En el análisis multivariado de la recurrencia el único factor que tuvo significancia estadística fue el grado histológico.

DISCUSIÓN

Este estudio reporta la casuística de 48 pacientes que se diagnosticaron y recibieron tratamiento en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 1° de Enero del 1999 al 30 de Septiembre de 2007; fue más frecuente en el sexo femenino (60.4%) mientras que en el sexo masculino fue de menor (39.6%), la cual es diferente en lo reportado en la literatura, Schurr y col³⁴, reportaron una relación similar en cuanto al sexo, por otro lado Ola et al¹⁵ hace referencia que este tipo de neoplasias son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, sin embargo, el sexo no tiene impacto en la supervivencia como se demostró en esta revisión, donde el porcentaje de mortalidad fue de 31% para ambos grupos.

En lo que respecta a la edad, la presentación más común en esta revisión fue entre los 40 y 70 años que representó con un promedio de 54 años. Con lo que respecta a la localización el estómago fue el sitio con mayor número de casos (60%), seguido del páncreas (23%) y en menor número intestino delgado y el duodeno (12 y 5% respectivamente), Ola et al¹⁵ al hace referencia que el estómago y el páncreas son sitios donde se presentan con mayor incidencia este tipo de neoplasias. Los tumores endocrinos gástricos representan el 6% del total de estas neoplasias y cuya relación con la funcionalidad o no está dada por la presencia de enfermedad metastásica. Los sitios menos comunes son el intestino delgado y el duodeno como se observó en esta revisión.^{15, 17}. Por otra parte es importante mencionar que muchas de esta no es posible la detección del tumor primario como lo son las de localización duodenal y pancreática; quizás esto explique la menor incidencia de estas neoplasias en estas localizaciones.

En muchos estudios se ha demostrado que la posibilidad de la resección primaria está en relación directa con una mejor supervivencia global^{1,3,11,14,15}, por lo que el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección en este tipo de neoplasias; en este estudio se observó que el 87.5% de los pacientes que fueron sometidos a cirugía con resección del tumor primario tuvieron una mejor supervivencia global, ya que en este grupo de pacientes solo se presentó el 12.5% de mortalidad, de las cuales, 1 se atribuyó directamente a complicaciones del procedimiento quirúrgico. Cabe señalar que los pacientes que no fue posible la resección quirúrgica, ya sea por enfermedad metastásica irresecable o

enfermedad primaria locorregionalmente avanzada presentó una mortalidad del 68.5% con una media de supervivencia de 33 meses. Schurr et al³⁴, en una revisión donde se incluyeron 62 pacientes, los cuales fueron sometidos a tratamiento quirúrgico agresivo, demostró que aquellos pacientes con resección del tumor primario tenían aun mejor supervivencia, de la misma manera se observó que el limite positivo R1 (tumor microscópico posterior a la resección) era un factor adverso para la supervivencia de estos pacientes, finalmente se concluye que la resección completa de la lesión con márgenes negativos el factor pronóstico más importante para la supervivencia de pacientes con tumores gastroenteropancreáticos. Se demostró que la resección órgano preservadora comparada con la resección radical, presentaba los mismos resultados desde el punto de vista de supervivencia y de control local de la enfermedad³⁴. Se analizó si la recurrencia era un factor adverso para la supervivencia global, y se demostró que aquellos pacientes que pudieron ser rescatados quirúrgicamente tenían un mejor pronóstico, en este estudio hubo una recurrencia de 19%, de las cuáles 13.6% fueron gástricos, 50 % intestinal y 25% pancreáticos, los cuáles tuvieron una supervivencia menor.

El tamaño tumoral fue un factor adverso en la supervivencia de esto pacientes, el 62.5% tuvieron tumores de más de 2 cm, de los cuáles el 46.7% fallecieron durante el seguimiento y todos con actividad tumoral, en contraste con aquellos pacientes con lesiones menores de 2 cm donde sólo el 5.5% falleció por la enfermedad, esto concuerda con lo observado en la literatura^{11,16}, que tumores de más de 2 cm presentan un peor pronóstico y una mayor incidencia de recurrencias, ya sea locorregional o a distancia, en este estudio el tamaño no fue un factor que tuviera significancia estadística para la recurrencia.

El grado histológico es uno de los factores adversos más importantes, tanto para recurrencia de la enfermedad como para la supervivencia global. Ola et al¹⁵, observó una supervivencia global de 11 a 12 meses en aquellos pacientes con carcinoma poco diferenciados (tipo 3), de la misma manera observó que este es un factor adverso para la recurrencia de la enfermedad. En este estudio, se observa que aquellos pacientes con tipos 2 y 3^{15, 16,17} de tumores neuroendocrinos tienen un peor pronóstico en cuanto a supervivencia global, el 71% había fallecido y solo el 29% seguía vivo.

La presencia de enfermedad metastásica es un factor adverso para la supervivencia global de los pacientes, sobre todo si esta no es susceptible de resección quirúrgica, Steinmüller et al¹⁸, recomienda la resección de las lesiones metastásicas incluso con trasplante hepático en aquellos pacientes que sus condiciones generales lo permitan así como si el riesgo de mortalidad es menor del 5% relacionado con la cirugía, y que esto mejora la supervivencia hasta en un 76% y en algunas series hasta 92% a 5 años. En este estudio se observó que los pacientes con enfermedad metastásica (31%) tenían una supervivencia global menor, el 60% falleció en durante los primeros 60 meses. Lo cual concuerda con la literatura que la presencia de metástasis disminuye la supervivencia global.

CONCLUSIÓN

En este estudio podemos concluir que el grado tumoral (tipo 2 y 3), la presencia de enfermedad metastásica, y el tamaño tumoral son los factores pronóstico más importantes para supervivencia global. Sólo el grado histológico resultó ser un factor determinante en la recurrencia de la enfermedad sobre todo de tipo metastásico.

Los pacientes con tumores neuroendocrinos de localización pancreática no tienen un peor pronóstico comparados con los gástricos, y duodenales, sino más bien esta en relación directa con el tipo de tumor (grado de diferenciación).

Finalmente la presencia de enfermedad metastásica es un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia global de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, cuya supervivencia puede ser mayor si las lesiones son factibles de resección quirúrgica, incluso con trasplante hepático, siempre y cuando, el riesgo de complicaciones sea aceptable.

La edad, el sexo y la localización no influyen en el periodo libre de enfermedad y supervivencia global, solo el grado histológico, la presencia de enfermedad metastásica, la posibilidad de resección quirúrgica con márgenes negativos y el tamaño fueron los factores más importantes para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	Parámetro	Número de pacientes
Edad (años)	< 40	7
	40 – 54	14
	55 – 70	20
	>70	7
Sexo	Hombre	19
	Mujer	29
Localización del tumor primario	Gástrico	29
	Intestino	6
	Páncreas	11
	Duodeno	2
Grado histológico	Tipo 1	34
	Tipo 2 y 3	14
Tamaño	0 a 2	18
	>2.1	30
Metástasis	Sí	15
	No	33
Resecable	Sí	32
	No	16

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la localización

Localización	n	Porcentaje (%)
Gástrico	29	60.4
Intestino	6	12.5
Páncreas	11	22.9
Duodeno	2	4.2
Total	48	100

Tabla 3. Tamaño del tumor primario (cm)

Tamaño (cm)	n	Porcentaje (%)
0 a 2	18	37.5
>2.1	30	62.5

Tabla 4. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado

Procedimiento	n	Porcentaje (%)
Irresecable	16	33.3
Gastrectomía total	2	4.2
Whipple	5	10.4
No operado	4	8.3
Resección en cuña	16	33.3
Gastrectomía subtotal	5	10.4
Total	48	100

Tabla 5. Análisis univariado de posibles factores pronósticos de supervivencia

Variable	Total de casos n=48	Defunciones n (%)	SG (meses)	IC	p
Edad (años)					
< 40	7	1 (14)	134	94 - 173	0.14
40 – 54	14	8 (57)	58.2	27 - 89	
55 – 70	20	4 (20)	88.9	72 - 105	
>70	7	2 (28)	65.1	42 - 87	
Sexo					
Hombre	19	6 (31)	88.9	81 - 134	0.95
Mujer	29	9 (31)	108	65 - 112	
Localización del tumor primario					
Gástrico	29	7 (24.1)	119.7	96.3 – 143.1	0.82
Intestino	6	3 (50)	89.5	51.4 – 127.6	
Páncreas	11	4 (36.4)	50	30.9 – 69	
Duodeno	2	1 (50)	60	10.1 – 109	
Grado histológico					
Tipo 1	34	5(14.7)	119.6	94 – 147	0.0001
Tipo 2 y 3	14	10(71)	33.8	18 - 48	
Tamaño (cm)					
0 a 2	18	1 (5.5)	147.7	132 - 163	0.005
>2.1	30	14 (46.7)	71.3	51 - 91	
Metástasis					
Sí	15	9 (60)	60	31 - 88	0.001
No	33	6 (18.2)	129	109 -148	
Resecable					
Sí	32	4 (12.5)	125	98 – 152	0.0001
No	16	11 (68.5)	33	17 – 49	

SO = Supervivencia Global; IC = Intervalo de Confianza

Tabla 6. Análisis univariado de posibles factores pronósticos de recurrencia

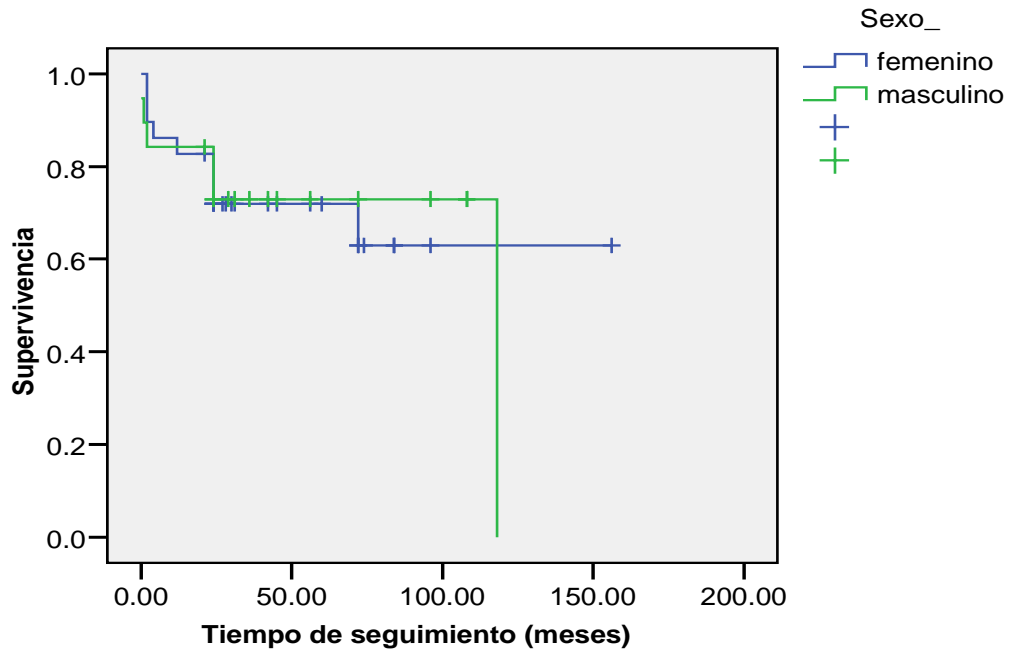
Factor pronóstico	Total de casos n = 31	Recurrencia n (%)	p
Edad (años)			
< 40	6	0 (0)	0.65
40 – 54	5	2 (40)	
55 – 70	15	3 (20)	
>70	5	1 (20)	
Sexo			
Hombre	12	4 (33.3)	0.32
Mujer	19	2 (10.5)	
Localización del tumor primario			
Gástrico	22	3 (13.6)	0.87
Intestino	4	2 (50)	
Páncreas	4	1 (25)	
Duodeno	1	0 (0)	
Grado histológico			
Tipo 1	26	2 (7.6)	0.001
Tipo 2 y 3	5	4(80)	
Tamaño (cm)			
0 a 2	18	2 (11.1)	0.43
>2.1	13	4 (30.7)	

Tabla 7. Identificación de factores pronósticos para supervivencia de GEP NET mediante modelo Multivariado de Cox

Factor pronóstico	HR	IC 95%	p
Tamaño			
0 a 2	1.0	-	<0.002
>2	8.8	1.29 - 75	
Metástasis			
Sí	2.4	1.2 – 9.6	<0.0001
No	1.0	0.1 – 0.8	
Grado histológico			
Tipo 1	1	0.04 – 0.49	<0.0001
Tipo 2 y 3	5.5	2.0 – 21	
Resección			
Sí	1	0.02 – 0.34	<0.0001
No	9.8	2.9 – 40.2	

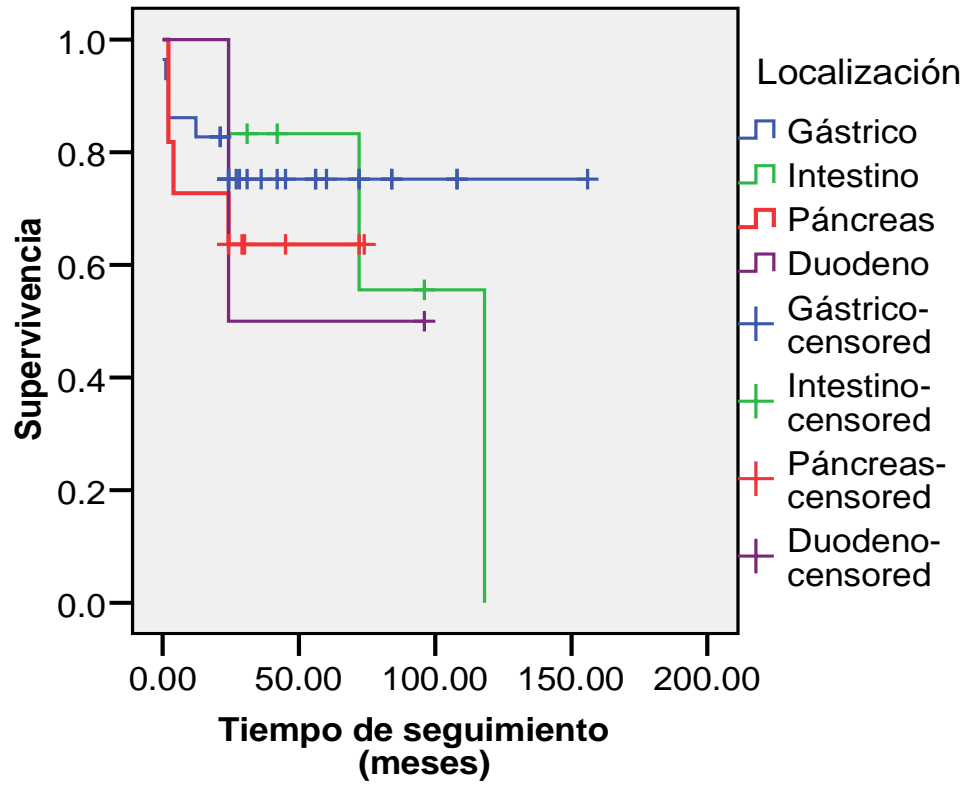
HR = Razón de Hazard; IC = Intervalo de Confianza

Supervivencia de acuerdo al sexo



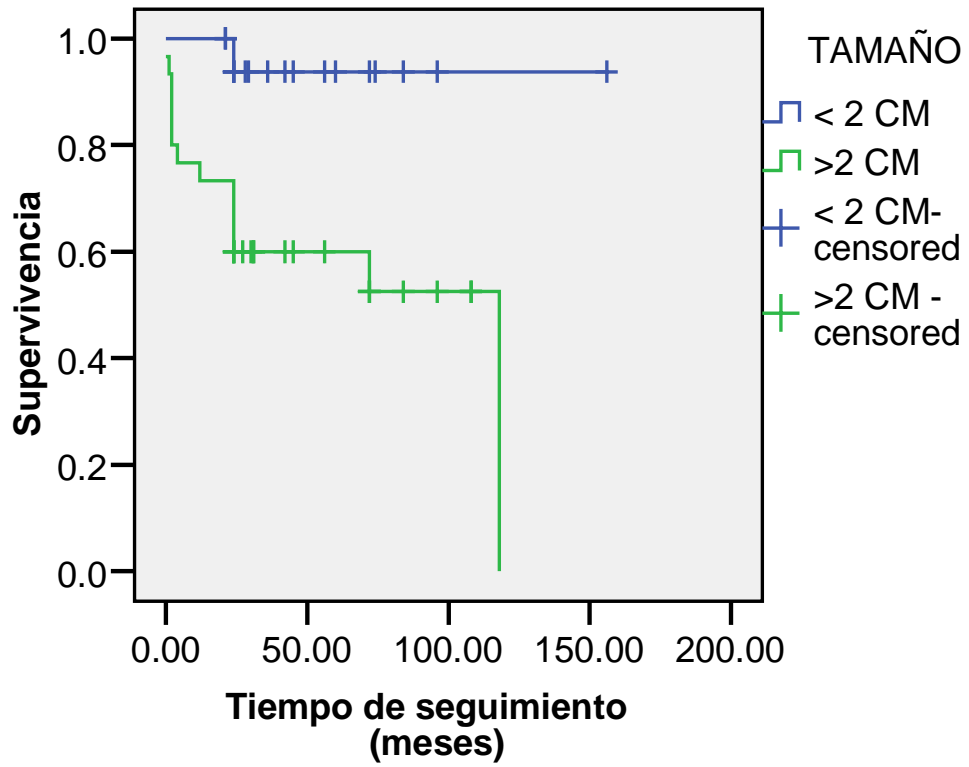
Gráfica 1. Análisis de supervivencia de acuerdo al sexo

Supervivencia de acuerdo a la localización del tumor primario

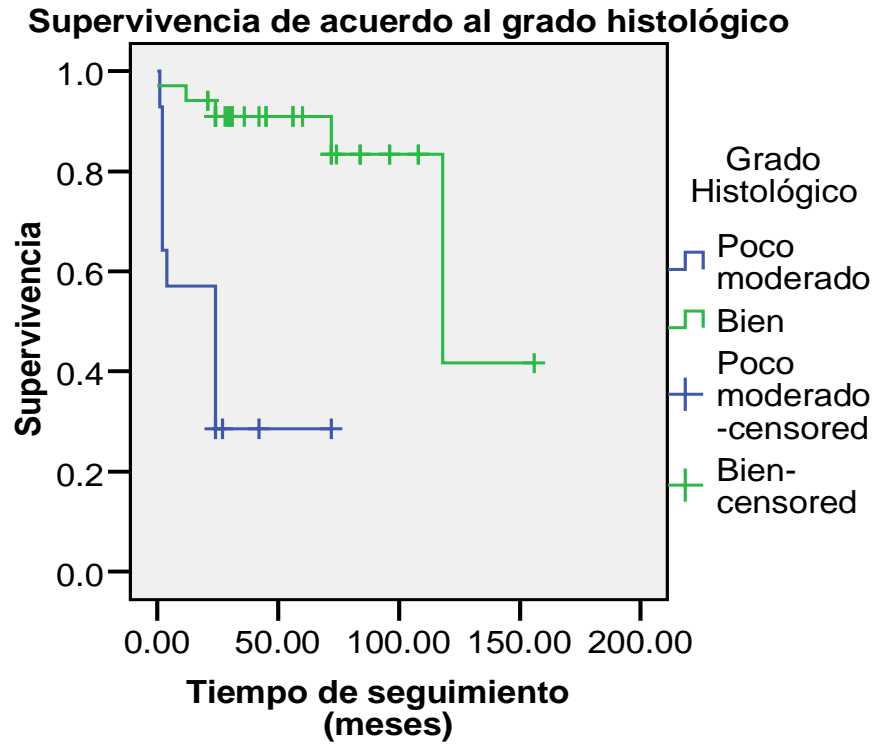


Gráfica 2. Análisis de la supervivencia de acuerdo a la localización del tumor primario.

Supervivencia del acuerdo al tamaño

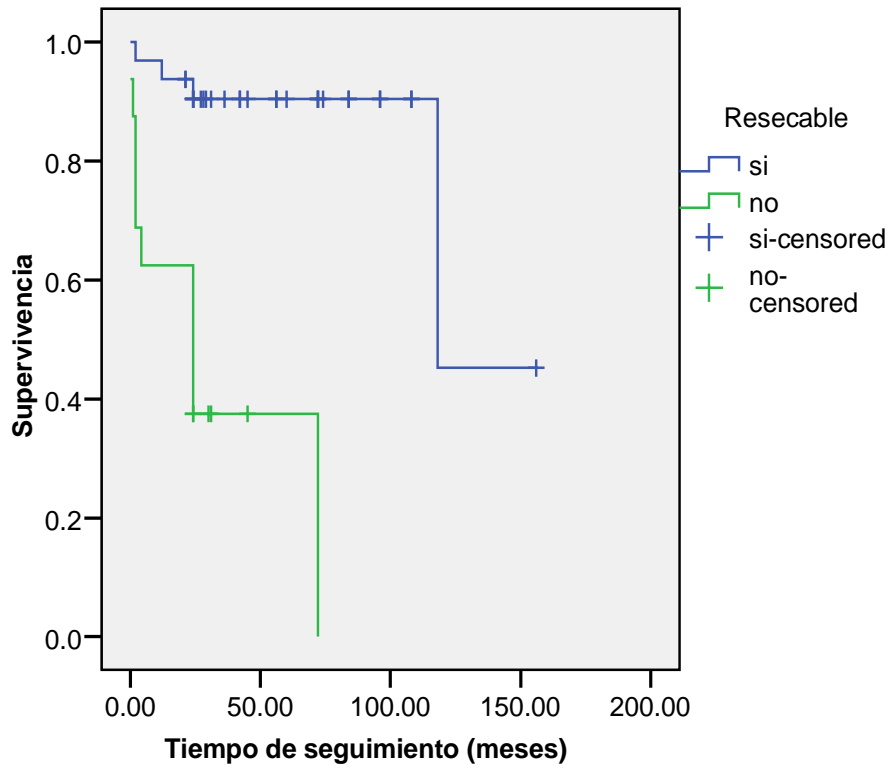


Gráfica 3. Análisis de supervivencia de acuerdo al tamaño del tumor primario

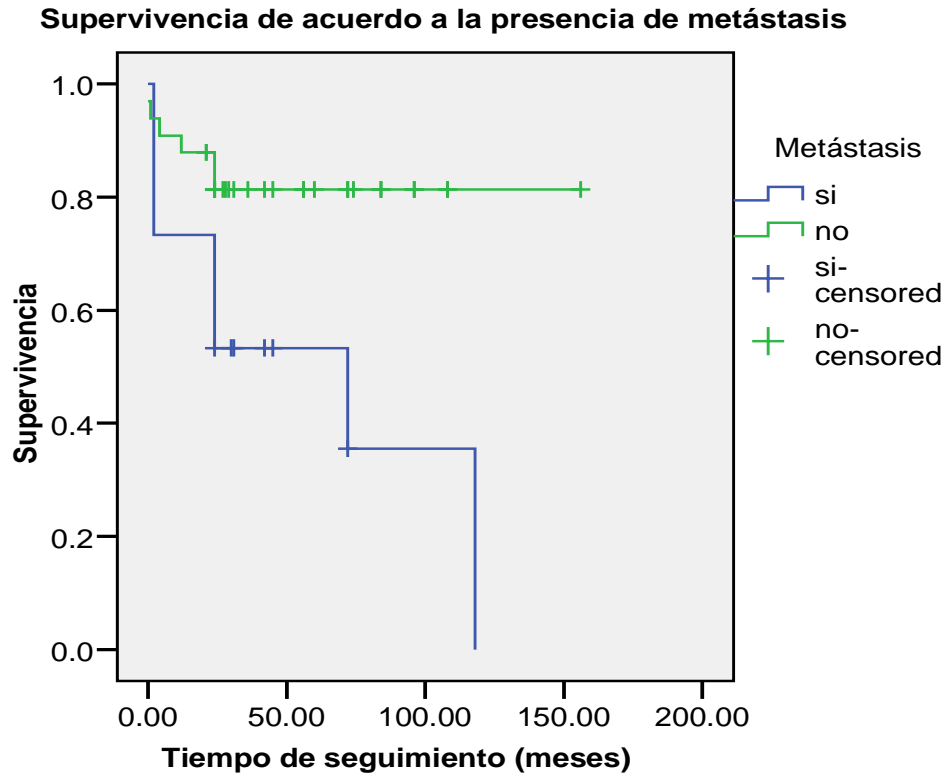


Gráfica 4. Análisis de supervivencia de acuerdo al grado histológico

Supervivencia de acuerdo a la reseabilidad del tumor primario

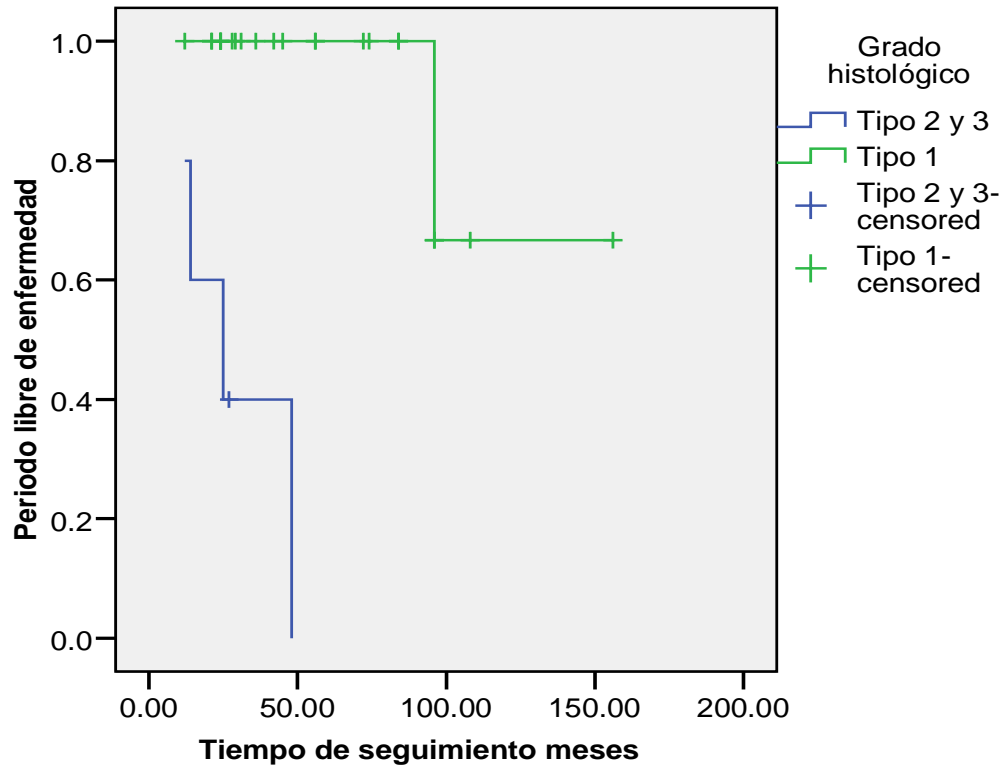


Gráfica 5. Análisis de supervivencia de acuerdo a reseabilidad del tumor primario



Gráfica 6. Análisis de supervivencia de acuerdo a la presencia de metástasis

Periodo libre de enfermedad de acuerdo al grado histológico



Gráfica 7. Análisis del periodo libre de enfermedad de acuerdo al grado histológico

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.
2. Angeles-Angeles A: Tumores endocrinos del estómago. *Gac Méd Méx* 2005; 141 (3).
3. Medrano-Guzmán R, et al: Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2009; 8, Suplemento 1.
4. Mellitzer G, Marjorie J, Gradwohl G: Neuroendocrin cell biology. Learning of lineage. “A century of advances in neuroendocrin tumor biology and treatment”. Editorial Felsentein. 164-171.
5. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR: Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309-339.
6. Ramage J, Davies A, et al: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
7. Portela-Gomes, Hacker GW, Weitgasser R: Neuroendocrine cell markers for pancreatic islets and tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12: 183–192.
8. Lee CS, Kaestner: Clinical endocrinology and metabolism. Development of gut endocrine cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 453-62.
9. Creutzfeldt W: Carcinoid tumors: Development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126-131.
10. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. WHO. International Histological Classification of Tumors. 2nd Ed. New York: Springer, 2000.
11. Ramage K, Davies AH, Ardill J: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
12. Alvarado-Cabrera I: Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. *Patología* 2009; 47(3): 213-9.
13. William GT: Endocrine tumours of the gastrointestinal tract selected topic. *Histopathology* 2007; 50: 30-41.
14. Stephenson TJ: Prognostic and predictive factors in endocrine tumours. *Histopathology* 2006; 48: 629-43.
15. Nilsson O, Cutsem E, et al: Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 212–215.
16. Ruzniewski P, Fave D, et al: Well-Differentiated gastric tumor / carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158 – 164.
17. Jensen R, Rindi G, et al: Well-Diferentiated duodenal tumor / carcinoma (excluding gastrinoma). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 165–172.
18. Steinmüller T, Kianmanesh R: Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47-62.
19. Falconi M, Bettini R, et al: Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of the Pancreas* 2006; 7(1).

20. Matthew H, Kulke: Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 433–455.
21. Tamm E, Kim E, et al: Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 409–432.
22. Moran C, Suster S: Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): Current concepts. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 395–407.
23. Niraj J, Moser A: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 431–439.
24. Dik J, Kwekkeboom J, et al: Treatment of patients who have endocrine gastroenteropancreatic tumors with radiolabeled somatostatin analogues. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 561–573.
25. Forrer F, Valkema R: Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 21(1): 111-129.
26. Samer E, Timur L, et al: Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47: 223–233.
27. Kevork K, Kazanjian, Howard A, et al: Resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2006; 141: 765-770.
28. Berna M, Annibale B, et al: A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: Identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1582–1591.
29. Höpfner M, Schuppan D, et al: Treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors with inhibitors of growth factor receptors and their signaling pathways: Recent advances and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2008; 14(16): 2461-2473.
30. Fernández-Cruz L, et al: Surgical strategies for nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors and for other pancreatic neoplasms associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The American Journal of Surgery* 2007; 194: S143–S147.
31. Swee H, Teh M, Deveney C, et al: Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: Is it justifiable?. *The American Journal of Surgery* 2007; 193: 610–613.
32. Åkerström G, Hellman P, et al: Surgical treatment of endocrine pancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80(1): 62–66.
33. Plöckinger U, Rindi G, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
34. Shurr P, Strate T, Rese K, et al: Aggressive surgery improves long – term survival in neuroendocrine pancreatic tumors. *Annals of Surgery* 2007; 245(2): 273-281.

ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Redacción de proyecto de tesis								
Recolección de datos								
					Análisis de datos			
							Redacción de tesis	Entrega de tesis

ANEXO 2 Hoja de recolección de datos

NUM. _____

NOMBRE: _____ AFILIACIÓN: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

LUGAR DE VIVIENDA: Rural () Urbana ()

TELÉFONO: _____.

NIVEL DE ESTUDIOS: Primaria () Secundaria () Preparatoria () Licenciatura ()

1. FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____
2. FECHA DE TERMINO DEL TRATAMIENTO: _____
3. TAMAÑO DEL TUMOR (en centímetros): _____
4. LOCALIZACIÓN DE TUMOR:
 - a. Páncreas ()
 - b. Estómago ()
 - c. Intestino delgado ()
 - d. Duodeno ()
5. PRESENCIA DE METÁSTASIS:
 - a. Presentes ()
 - b. Ausentes ()
6. LOCALIZACION DE METÁSTASIS:
 - a. Hepáticas
 - b. Pulmonares
 - c. Otros sitios _____
7. GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO:
 - a. Bien diferenciado o Tipo I ()
 - b. Moderadamente diferenciado o Tipo II ()
 - c. Pobrementemente diferenciado o Tipo III ()
8. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD: _____
9. FECHA DE FALLECIMIENTO: _____
10. TRATAMIENTO UTILIZADO:
 - a. Cirugía ()
 - b. Bioterapia ()
 - c. Quimioterapia ()
11. FECHA DE CIRUGÍA: _____
12. TIPO DE CIRUGÍA: _____

OBSERVACIONES:
