



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS:

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y FACTORES PRONÓSTICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

VANESSA ROSAS CAMARGO

ASESORES:

DR. FIDEL DAVID HUITZIL MELÉNDEZ

DR. ARMANDO GAMBOA DOMÍNGUEZ

MÉXICO, D. F. JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
A) Clasificación	5
B) Epidemiología	9
C) Patogénesis	13
D) Diagnóstico	16
E) Tratamiento	22
F) Pronóstico	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DE TESIS	25
A) Planteamiento del problema	25
B) Justificación	26
C) Objetivo	26
D) Diseño del estudio	27
MATERIALES Y MÉTODOS	28
A) Planeación del estudio	28
B) Definición de variables	28
C) Selección de la muestra	30
D) Criterios de selección	30
a. Criterios de inclusión	30
b. Criterios de exclusión	30
c. Criterios de eliminación	30
E) Análisis estadístico	31

F) Recursos para el estudio	31
G) Consideraciones éticas	32
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXO 1	48

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) se originan de células del sistema neuroendocrino localizadas en todo el organismo con capacidad de experimentar transformación maligna (1). Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con comportamiento biológico y pronóstico variable. Tienen un fenotipo común; expresan marcadores neuroendocrinos: cromogranina A y sinaptofisina. Otros marcadores que reconocen el fenotipo neuroendocrino son enolasa neuronal específica y molécula de adhesión de células neurales (CD56), pero no son específicos de estos tumores (2). La mayoría de las NNE son de origen gastrointestinal, representan del 60 al 80 % de todas las NNE.

En 1907, Siegfried Oberndorfer describió la presencia de lesiones en el intestino delgado “parecidas a carcinomas” acuñó el término “carcinoide”. Generalmente, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), “carcinoides” y “tumores de células de los islotes”, se han incluido en clasificaciones comunes, considerado tumores raros o poco frecuentes con curso clínico benigno (3). Sin embargo, el término “carcinoide” puede tener diversos significados; por ejemplo, se puede usar para referirse a las NNE que se originan en el tracto gastrointestinal, o para designar exclusivamente a los tumores productores de serotonina localizados en el íleon con metástasis en hígado que se presentan con “síndrome carcinoide” (4).

MARCO TEÓRICO

Clasificación

En el tracto gastrointestinal y páncreas se han identificado 15 diferentes tipos de células de acuerdo a sus productos hormonales, sólo 8 han sido reconocidas en los TNE-GEP (5). Debido a la diversidad funcional y distribución a través del tracto gastrointestinal y páncreas, la clasificación de estos tumores es compleja.

Tradicionalmente, los TNE-GEP se han separado en benignos y malignos; sin embargo, todos son potencialmente malignos pero difieren en su capacidad metastásica (comportamiento biológico), dependiendo de características individuales (invasión, diferenciación, tamaño, proliferación, síndrome hormonal, etcétera) (6).

Los TNE-GEP se pueden dividir en dos grandes grupos, funcionales o no funcionales, de acuerdo a la producción y secreción de hormonas, que a su vez resulta en la presencia de síntomas específicos. Los TNE-GEP asociados con algún síndrome hormonal se clasifican como funcionales. Los TNE pancreáticos se denominan de acuerdo a la hormona principal que producen y secretan; por ejemplo, insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, serotoninomas. Además, existen TNE-GEP que producen hormonas que son ectópicas al sistema GEP; por ejemplo, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP por sus siglas en inglés para *vasoactive intestinal polypeptide*), hormona adrenocorticotropa (ACTH por sus siglas en inglés para *adrenocorticotropic hormone*). Los TNE-GEP no funcionales carecen de algún síndrome hormonal (2).

En 1963, los TNE-GEP se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a su origen embriológico: aquéllos derivados del intestino proximal (estómago, páncreas,

duodeno), del intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice, ciego) y del intestino distal (colon y recto). Todos fueron denominados carcinoides (7). Sin embargo, en el caso de los tumores originados del intestino proximal la utilidad de esta clasificación en la práctica clínica es limitada debido a la falta para caracterizar entidades individuales de acuerdo a sus características clínico-patológicas y/o hormonales.

En los últimos años ha quedado claro que los TNE-GEP son un grupo heterogéneo en sus características morfológicas y biológicas a pesar de tener un origen común, la falta de clasificaciones uniformes favoreció el desarrollo de consensos. Es así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000 plantea un abordaje diferente. Hace una distinción entre tumores endocrinos puros y tumores mixtos (endocrinos-exocrinos). Identifica tres categorías para los tumores endocrinos puros: tumor endocrino bien diferenciado, carcinoma endocrino bien diferenciado y carcinoma endocrino pobremente diferenciado. Los TNE-GEP bien diferenciados son clasificados de acuerdo a su localización, características morfológicas y funcionales (6). En 2010, la OMS realizó una revisión de su clasificación, asumiendo el potencial maligno de todos los TNE-GEP, introdujeron modificaciones importantes. Primero, el término “neuroendocrino” fue adoptado oficialmente. Segundo, el término “neoplasias neuroendocrinas” incluye a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados. Tercero, las neoplasias neuroendocrinas puras del tracto gastrointestinal y pancreáticas se estratificaron en dos grupos: 1) TNE bien diferenciados y 2) carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados; fueron divididos adicionalmente de acuerdo a índices de proliferación (Tabla 1) (8).

En 2006, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS, por sus siglas en inglés para *European Neuroendocrine Tumour Society*) desarrolló guías para el diagnóstico y tratamiento: incluyó un sistema de clasificación basado en TNM (tumor-ganglios-metástasis) por sitio específico y grado de acuerdo al número de mitosis y Ki-67 (9, 10). En el mismo año, se fundó la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS, por sus siglas en inglés para *North American Neuroendocrine Tumor Society*), la cual también ha contribuido con el desarrollo de guías de manejo y tratamiento (11). Tabla 2.

Para evaluar la extensión de la enfermedad se ha utilizado un sistema relativamente simple, SEER (por sus siglas en inglés para *Surveillance, Epidemiology, and End Results Programe*), el cual agrupa la extensión de la enfermedad en: localizada (confinada al órgano de origen), regional (invasión a órganos o tejidos adyacentes o ganglios regionales) y enfermedad a distancia (diseminación a órganos distantes) (12). Por otro lado, el sistema TNM propuesto por la ENETS tiene diferencias con el sistema de la AJCC séptima edición (por sus siglas en inglés para *American Join Committee on Cancer*), principalmente con la profundidad de la T (9, 10, 13). Esta discrepancia favorece la confusión entre los médicos y limita la posibilidad de realizar comparaciones.

La demanda de estándares en la clasificación, estadificación y tratamiento de los pacientes con TNE-GEP ha impulsado la realización de consensos que contribuyen al mejor entendimiento de los TNE-GEP, favoreciendo el manejo multidisciplinario. Sin embargo, la terminología utilizada también ha sido difícil de estandarizar. El ejemplo más representativo es el uso generalizado del término

“carcinoide”, el cual no se recomienda más. A continuación se revisarán brevemente los términos más apropiadas. El término *neoplasia* es más preciso que el término tumor, el cual se refiere a una masa; sin embargo, el término *tumor* neuroendocrino (TNE) ha logrado una aceptación generalizada en la mayoría de los sistemas de clasificación. La *diferenciación* se refiere a qué tanto se parecen las células neoplásicas a su contraparte no neoplásica. Por otra parte, el *grado* se refiere a la agresividad biológica inherente del tumor. La mayoría de los sistemas de clasificación dividen a los tumores en tres categorías (grado bajo, intermedio y alto o grado 1, 2 y 3) de acuerdo a la tasa de proliferación, la cual se determina de acuerdo al número de mitosis por unidad de área en el tumor (mitosis/ 10 HPF o mitosis/ mm²) o como el porcentaje de células neoplásicas positivas para el marcador de proliferación Ki-67. Cuando hay discordancia entre el índice de mitosis y Ki-67, se sugiere que el grado más alto determine el grado final. Se ha sugerido que la presencia de necrosis tumoral se utilice para incrementar el grado. El término *carcinoma* se ha utilizado en lugar de tumor para las neoplasias con características obvias de malignidad, como invasión vascular, invasión local extensa o metástasis. Se ha argumentado el uso del término carcinoma para todos los TNE para especificar que todos deben ser considerados malignos. Sin embargo, clasificar como tumor neuroendocrino o carcinoma neuroendocrino sin referencia al grado o diferenciación es inadecuado en términos de pronóstico y tratamiento (14).

Epidemiología

Tradicionalmente, se ha considerado a los TNE como indolentes y raros. Su incidencia se ha estimado a partir de bases de datos poblacionales, con criterios de inclusión (por ejemplo, sólo TNE-GEP o todos los TNE) y clasificaciones diferentes a lo largo del tiempo. La incidencia anual de los TNE-GEP se ha reportado en 1-2/ 100 000, parece estar en aumento, probablemente en relación a avances en los métodos de diagnóstico y mayor reconocimiento por los médicos (3). Haciendo una comparación con otros tumores, la incidencia es similar al cáncer de esófago (38.5 por millón de personas vs 48.1 por millón de personas, en 1997); por lo tanto, los TNE no son tan raros (15). A pesar del mayor reconocimiento de los TNE, existen diferencias importantes dependiendo de la estructura de la base de datos o registro; por ejemplo, la distribución del sitio primario o etapa clínica al diagnóstico es diferente cuando se analiza la información de centros especializados en el manejo de estos tumores. Las bases de datos de registros poblacionales probablemente subestimen el número real de NNE, debido a que generalmente sólo se registran los tumores malignos. En la Tabla 3 se presenta la distribución del sitio primario de acuerdo a los registros poblacionales con mayor número de pacientes.

En población caucásica la incidencia de TNE varía entre 2.5 a 5 casos por 100 000, se ha descrito un incremento sustancial a través del tiempo, principalmente en regiones del norte de Europa. En el Estudio Epidemiológico Nacional de Suecia basado en los Registros de Cáncer de Suecia de 1958 a 1998, se incluyeron 5 184 tumores carcinoides. La incidencia ajustada por la edad fue 2.0/ 100 000 para

hombres y 2.4/ 100 000 para mujeres en el periodo de 1983 a 1998, durante el periodo de seguimiento la incidencia aumentó, alcanzando una meseta a mediados 1980 (16). Entre 1989 y 1996, se diagnosticaron 2 391 tumores carcinoides en los Países Bajos, la tasa de incidencia 1.95/ 100 000, con distribución similar entre géneros. De todos los tumores carcinoides, 62 % se localizaron en el tracto gastrointestinal, 73 % se diagnosticaron como enfermedad loco-regional, 14 % como enfermedad metastásica y en 13% la etapa fue desconocida (17). Por otro lado, en 2010 el Registro Nacional de Cáncer de España presentó el primer reporte de TNE-GEP en población del Sur de Europa, durante el periodo del 2001 al 2008 se identificaron 907 tumores en 887 pacientes, de éstos 54.7 % fueron hombres y 45.3 % mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue 59 años (10-99 años). Al diagnóstico, 36.4 % tenían enfermedad localizada, 14.2 % enfermedad regional, 44.2 % enfermedad metastásica y en 5.3 % no se reportó (18).

En 2008, Yao JC y colaboradores reportaron la serie más grande de TNE en población norteamericana, basada en los registros del SEER desde 1973 a 2004. Identificaron un total de 35 825 TNE en 35 618 pacientes, se incluyeron tanto TNE-GEP como tumores de otros sitios (pulmón, timo). La incidencia anual ajustada por edad fue 1.09/ 100 000 en 1973, aumentó hasta 5.25/ 100 000 en 2004. Se estimó la prevalencia (limitada a 29 años) de TNE en 103 312 casos o 35/ 100 000. De los 35 618 pacientes incluidos, 52 % fueron mujeres y 48% fueron hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue 63 años. La distribución de los TNE de acuerdo a su origen embriológico fue de la siguiente manera: intestino proximal 41 %, intestino medio 26 % e intestino distal 19 %; en 13 % de los casos

el sitio primario fue desconocido. La etapa clínica fue posible obtenerla en 80 % de los pacientes, 40 % se presentaron con enfermedad localizada, 19 % con enfermedad regional y 21 % con enfermedad a distancia (12).

Usando bases de datos de registros poblacionales, se demuestra que las tasas de incidencia de TNE han cambiado, los TNE-GEP son los más frecuentes, el sitio gastrointestinal más frecuente no es el apéndice (como a menudo se cita), la distribución del sitio primario y estadio clínico varían de forma sustancial entre éstas. Sin embargo, las tasas de supervivencia a 5 años no han cambiado sustancialmente, lo que ha generado mayor interés e investigación en los últimos años (19).

En México, Miranda-Aguirre AP y colaboradores reportaron su experiencia en el manejo de TNE en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, durante un periodo de 10 años se identificaron 25 pacientes, con una incidencia de 0.1%. Cabe mencionar que se incluyeron TNE tanto GEP como no GEP. Los sitios primarios más frecuentes fueron estómago y páncreas (16%, cada uno), duodeno y glándula suprarrenal (12%, cada uno), yeyuno/íleon y apéndice (8%, cada uno). Incluyeron características clínicas relevantes, como síntomas al diagnóstico, métodos de diagnóstico, etapa clínica, tratamiento y desenlaces. Sin embargo, la información sobre características histológicas fue limitada, se utilizó la clasificación de la OMS 2004 (20).

En el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS Alvarado-Cabrero y colaboradores reclasificaron los TNE del aparato gastrointestinal de

acuerdo a los criterios de la OMS 2010. Durante el periodo de estudio (1999-2010) se evaluaron 127 pacientes, 89% se presentaron en el tracto gastrointestinal y 11% en el páncreas. Los sitios primarios más frecuentes del tracto gastrointestinal fueron estómago (35%) e intestino delgado (28%). El grado histológico de las neoplasias del tracto gastrointestinal fue: 54% grado 1, 31% grado 2 y 15% grado 3. El grado histológico de los tumores pancreáticos fue: 43% grado 1, 36 % grado 2 y 21% grado 3. Incluyeron información histológica relevante; sin embargo, no se reportó etapa clínica, tratamiento y desenlaces (21).

Camacho-Escobado y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de los “tumores carcinoides” del tracto gastrointestinal detectados por endoscopia durante el periodo de 1998 a 2009 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se incluyeron 31 pacientes. La localización más frecuente fue el estómago (38.7%), seguido del duodeno y recto (19.4% cada uno). La principal modalidad de tratamiento fue resección endoscópica (40.6%). Una de las principales limitaciones de este estudio es el uso del término “carcinoide”, actualmente no se recomienda su uso debido a que este tipo de tumores son un grupo heterogéneo tanto en sus características morfológicas y biológicas (22).

Patogénesis

Las células neuroendocrinas se originan de células madre gastrointestinales multipotenciales, más que de la migración de la cresta neural como se pensaba antes. Los mecanismos que llevan a la diferenciación de las células del sistema endocrino difuso son pobremente entendidos. Las células neuroendocrinas producen péptidos o aminas, los productos de secreción se almacenan en vesículas, y las proteínas de estas vesículas (por ejemplo, cromogranina A y sinaptofisina) son marcadores de las células neuroendocrinas. La secreción es regulada por receptores acoplados a proteína G, receptores iónicos, y receptores con actividad tirosina cinasa (19). Las alteraciones genéticas implicadas en la génesis de las NNE no se conocen completamente, algunos estudios han proporcionado información importante. Diversas alteraciones genéticas (mutaciones puntuales, deleciones, metilación, pérdida o ganancia de cromosomas) se han asociado al desarrollo de NNE. Se ha demostrado que la alteración más frecuente es la deleción del cromosoma 11q, la cual ocurre en más del 60 % de los casos, aunque parece ser más frecuente en TNE pulmonares. La deleción del cromosoma 18 se ha reportado sólo en TNE gastrointestinales (23). Se han identificado varios mecanismos moleculares en la patogénesis y comportamiento de las NNE, esto hace que la estrategia de tratamiento sea compleja, pero también proporciona la base de tratamientos específicos. Se han identificado 5 tipos de receptores de somatostatina (SSTR 1-5, por sus siglas en inglés para *Somatostatin Receptors*), el SSTR 2 es el más común. Estos receptores están acoplados a proteína G, cuando la somatostatina se une, son

internalizados como un complejo receptor-ligando ejerciendo efectos directos e indirectos corriente abajo. Los efectos directos sobre proliferación ocurren por la inhibición de varias vías dependiendo del tipo de receptor; mientras que los efectos indirectos ocurren a través de la supresión de factores de crecimiento, como el IGF-1 (por sus siglas en inglés para *Insulin-like Growth Factor 1*) (1). La activación de la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés para *Vascular Endothelial Growth Factor*) desempeña un papel importante en el desarrollo de varios tumores. La activación de la familia de receptores del VEGF (VEGFR) desencadena una cascada de señalización que resulta en mayor supervivencia de las células endoteliales, proliferación, migración y permeabilidad vascular. Vías asociadas incluyen la inducción de la vía PI3K/AKT (por sus siglas en inglés para *phosphoinositide 3-kinase/AKT*), metaloproteinasas, activación de MAPK (por sus siglas en inglés para *mitogen-activated protein kinases*), y sobre regulación de la expresión de integrinas. El VEGF es fisiológicamente sobre regulado por el factor inducible de hipoxia (HIF1A, por sus siglas en inglés para *hipoxia inducible factor 1A*), el cual es degradado en presencia de VHL. En ausencia o mutación de VHL, los niveles de HIF1A aumentan llevando a la transcripción de genes relacionados a hipoxia, involucrados en la angiogénesis, metabolismo de glucosa, producción de eritropoyetina, proliferación celular, invasión y apoptosis mediada por *p53*. Hay evidencia que sugiere que la alteración de la vía de VHL y activación subsecuente de HIF ocurre en TNE pancreáticos esporádicos (24). mTOR (por sus siglas en inglés para *mammalian target of rapamycin*) es una proteína cinasa intracelular involucrada en la proliferación celular, supervivencia, metabolismo y angiogénesis,

actuando a través de varios factores de crecimiento. El IGF-1 activa mTOR, desencadenando proliferación celular (1). Mediante secuenciación del exoma en TNE pancreáticos esporádicos se demostraron mutaciones somáticas en el gen *MEN1* (44 %) y *DAXX/ATRX* (43 %), las cuales se asociaron a mejor pronóstico. Mutaciones en genes de la vía de mTOR, incluidos *PTEN*, *TSC2* y *PIK3CA*, se encontraron en 14 % (25).

Diagnóstico

El diagnóstico de los TNE-GEP se basa en el cuadro clínico, evaluación bioquímica y aspecto morfológico.

Presentación Clínica

Cerca del 90 % de las NNE son esporádicas, el restante 10 % están asociadas con síndromes familiares, en la Tabla 4 se describen los más importantes.

Al momento del diagnóstico, los síntomas están relacionados a la producción y secreción hormonal (estado funcional), localización y extensión del tumor. La mayoría de los TNE-GEP son no funcionales. La probabilidad de presentar algún síndrome hormonal depende del sitio de origen del tumor primario; los tumores localizados en páncreas, yeyuno, íleon, apéndice y colon proximal son más probable que se presenten así (1, 3). En la Tabla 5 se presentan las principales características clínicas de los TNE-GEP funcionales. En los pacientes que se presentan con TNE-GEP no funcionales, los síntomas están relacionados principalmente a la extensión de la enfermedad (volumen tumoral) y localización, generalmente se presentan de manera tardía, se ha descrito un retraso en el diagnóstico de 5-7 años, aumentando la probabilidad de metastásis al diagnóstico (19).

Hasta el 60 % de los TNE-GEP se presentan con metástasis a distancia. A pesar de esto, su crecimiento es lento, y puede ocurrir detención espontánea del crecimiento sin tratamiento específico. Esto se refleja en una tasa de proliferación

baja, de acuerdo al número de mitosis y Ki-67, especialmente en los TNE-GEP bien diferenciados (Grado 1/2) (26). Los principales sitios de metástasis a distancia son hígado, cavidad peritoneal, pulmón, hueso y sitios raros de metástasis son cerebro, corazón y ovarios. En los pacientes con metástasis al diagnóstico, la presentación clínica depende de la producción hormonal excesiva y sus síndromes correspondientes. En pacientes con tumores no funcionales, los síntomas dependen del volumen tumoral y localización de las metástasis; en general, los síntomas son inespecíficos (dolor abdominal difuso, pérdida de peso, etcétera). Debido al cuadro clínico inespecífico, el diagnóstico inicial de metástasis hepáticas de TNE-GEP no funcionales puede ser un hallazgo incidental (27).

Marcadores bioquímicos

La mayoría (60-80 %) de las NNE tienen niveles elevados de cromogranina A (CgA), correlaciona con el volumen tumoral en pacientes sin tratamiento, y es particularmente útil en el diagnóstico de TNE-GEP no funcionales. En general, los carcinomas neuroendocrinos G3 tienden a secretar menos CgA que los tumores neuroendocrinos G1/G2. Su determinación en plasma puede usarse para diagnóstico, evaluación de respuesta al tratamiento y como seguimiento (si determinación basal anormal). Sin embargo, niveles elevados de CgA no son específicos de NNE. La hiperplasia de células endocrinas en gastritis atrófica, uso de inhibidores de bomba de protones, insuficiencia renal y hepática son algunas causas de elevación de CgA (28).

La correlación de marcadores séricos con la sintomatología y localización del tumor primario es importante para facilitar un diagnóstico preciso. De acuerdo a lo anterior, la medición de marcadores específicos en sangre como gastrina, insulina, péptico C, glucagon, VIP, PP, somatostatina, ACTH y calcitonina no deben realizarse de manera rutinaria. En pacientes con NET primarios de intestino delgado, se recomienda la determinación de U-5HIAA (por sus siglas en inglés para *Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid*). El cual es un producto del metabolismo de la serotonina. Ver Tabla 5. En los casos en los que no es posible determinar el sitio primario se recomienda la determinación tanto de CgA como de U-5HIAA (29).

Patología

La evaluación de patología debe realizarse en biopsia o producto de resección. La biopsia por aspiración con aguja fina no se recomienda, puesto que es poco probable dar un diagnóstico definitivo. Además, es difícil obtener material adecuado para realizar tinciones de inmunohistoquímica (IHQ), siendo imposible evaluar índices de proliferación (Ki-67) (30). La evaluación de patología debe incluir la histología convencional (Hematoxilina y Eosina, H y E), IHQ para marcadores neuroendocrinos generales (CgA y sinaptofisina), determinación de índices de proliferación (mitosis y/o Ki-67). Las mitosis deben ser evaluadas en H y E, al menos en 40 campos, en las áreas de mayor densidad de mitosis. En la evaluación del índice de Ki-67, se recomienda el anticuerpo MIB1, debe ser evaluado en 2 000 células tumorales en las áreas de mayor tinción nuclear. Cuando es posible ambos índices de proliferación, el grado más alto debe ser asignado. Es recomendable que el reporte de patología incluya información sobre el grado, diferenciación, IHQ para fenotipo neuroendocrino, tamaño, profundidad de la invasión, metástasis ganglionares, metástasis a distancia, estado de los márgenes de resección y presencia de componentes no neuroendocrinos (11). La evaluación de hormonas y/o monoaminas específicas es opcional para verificar la producción de éstas a nivel celular, especialmente en pacientes con primarios desconocidos; sin embargo, no debe realizarse para determinar el estado funcional de las NNE (27).

Estudios de imagen

Los objetivos de los estudios de imagen, tanto anatómicos como funcionales, son identificar el tumor primario y definir la extensión de la enfermedad. Su papel en la planeación del tratamiento es decisivo. Un principio general es que ningún estudio de imagen es lo suficientemente sensible. Por lo tanto, el abordaje diagnóstico debe ser multimodal, basado en la información clínica y patológica disponible, recursos disponibles y potencial impacto en el tratamiento (3). En general, se recomienda realizar tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis o imagen de resonancia magnética (IRM) inicialmente, de acuerdo a los hallazgos complementar con estudios de endoscopia (panendoscopia, colonoscopia, ultrasonido), gammagrafía con análogos de somatostatina (SRS, por sus siglas en inglés para *Somatostatin Receptor Scintigraphy*), gammagrafía ósea, etcétera.

La SRS es una herramienta importante para la detección de NNE, estadificación, diagnóstico de recurrencia, y evaluar elegibilidad para tratamiento con radionúclidos (PRRT, por sus siglas en inglés para *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*). La visualización de NNE mediante SRS está basada en la presencia de receptores de somatostatina, los cuales están presentes en el 80-90% de las NNE. Los tumores que carecen de estos receptores o que tienen una densidad baja del receptor no pueden ser detectados, por ejemplo los insulinomas a menudo son negativos. Resultados falsos positivos ocurren en procesos inflamatorios, infecciosos y neoplasias no neuroendocrinas (31).

En los casos que se presentan con metástasis hepáticas, es característico el

reforzamiento arterial en los estudios de imagen. La IRM se considera superior a la TC, tanto para diagnóstico como para seguimiento, la sensibilidad se ha reportado en 95 % y 79 %, respectivamente (32). Se han descrito tres patrones diferentes de infiltración hepática por metástasis, con implicaciones terapéuticas: a) patrón simple (metástasis hepáticas confinadas a un lóbulo hepático o limitadas a dos segmentos adyacentes que pueden ser resecadas mediante resección anatómica), se presenta en el 20-25 % de los casos; b) patrón complejo (metástasis hepáticas localizadas a un lóbulo hepático principalmente, pero con lesiones satélites pequeñas en el lóbulo contralateral con potencial de resecabilidad o terapia ablativa) presente en el 10-15 % de los casos; y c) patrón difuso (metástasis hepáticas multifocales, no susceptibles a tratamiento quirúrgico) presente en el 60-70 % de los casos. Se recomienda que el reporte de los estudios de imagen incluya los segmentos involucrados y el patrón de distribución (33). Aunque no es una práctica estándar, debe estimarse el porcentaje de afección hepática: 0 %, más de 0% pero \leq 10 %, mayor de 10 % pero \leq 25%, más de 25 % pero \leq 50 %, o más de 50 % (34). Adicionalmente, se recomienda realizar TC de tórax en carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (CNE G3) y gammagrafía con análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE G1/2) (27).

Tratamiento

El tratamiento de los TNE-GEP depende del estadio clínico al diagnóstico. En general, para la enfermedad loco-regional el tratamiento es la resección quirúrgica. Cuando el tumor primario es único, menor a 2 cm, confinado a submucosa (T1), localizado en estómago, duodeno o recto se puede considerar resección por endoscopia (35). En los casos de enfermedad metastásica los objetivos del tratamiento son control del crecimiento tumoral y síntomas asociados a producción y secreción hormonal. La resección quirúrgica debe ser considerada siempre que sea posible, aún en presencia de enfermedad metastásica (29). La cirugía con intento curativo es recomendable en el tratamiento de las metástasis hepáticas, ya que mejora la tasa de supervivencia a 5 años (60-80 %), con morbilidad y mortalidad aceptables, 30 % y 5 %, respectivamente. Los requisitos mínimos para una cirugía con intento curativo son: 1) enfermedad hepática resecable G1/2, 2) ausencia de insuficiencia cardíaca derecha, 3) ausencia de metástasis extra-abdominales, y 4) ausencia de carcinomatosis peritoneal difusa o no resecable. La resección de metástasis en tumores G3 en general no se recomienda. La citorreducción para control de síntomas asociados a producción y secreción hormonal, refractarios a tratamiento médico está justificada, es recomendable quitar al menos el 70 % del volumen tumoral. En la Tabla 6 se presentan las opciones de tratamiento de las metástasis hepáticas sin enfermedad extra-hepática. En la Tabla 7 se presentan las principales opciones no quirúrgicas en TNE-GEP (27).

Pronóstico

El comportamiento clínico de los TNE-GEP varía significativamente en términos de desenlaces. Las tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes con TNE-GEP dependen del sitio del tumor primario, estadio clínico, grado y diferenciación histológica, principalmente. En uno de los estudios con mayor número de pacientes, basado en registros poblacionales de Noruega y Estados Unidos, que realiza una comparación entre ambas poblaciones, la tasa de supervivencia a 5 años fue 50 % y 55 % (pacientes de raza blanca), respectivamente. De acuerdo al sitio de tumor primario exclusivamente, las tasas de supervivencia a 5 años en orden descendente son: recto (74 % y 88 %, respectivamente), apéndice (74 % y 79 %), intestino delgado (59 % y 79 %), estómago (45 % y 64 %), colon (41 % y 53 %), y páncreas (43 % y 35 %) (36). Sin embargo, cuando se toma en cuenta el estadio clínico, la supervivencia a 5 años se modifica. Por ejemplo, la tasa de supervivencia cáncer-específica a 5 años para tumores con enfermedad a distancia disminuye de manera importante: 14.6 % para recto, 37.5 % para apéndice, 51.2 % para intestino delgado, 18.0 % para estómago y 27.8 % para colon (15). De la misma manera, la tasa de supervivencia a 5 años para TNE pancreáticos varía del 97 % para insulinomas “benignos” a 30 % para aquellos no funcionales (37). Cuando se compara la supervivencia de acuerdo al grado histológico, las diferencias son significativas entre los TNE G1/2 vs G3. La mediana de supervivencia en pacientes con TNE G1/2 con enfermedad localizada, regional y a distancia es 223 meses, 111 meses y 33 meses, respectivamente. En contraste, en los tumores de alto grado (G3) la mediana de supervivencia con

enfermedad localizada, regional y a distancia es 34 meses, 14 meses y 5 meses, respectivamente. Otros factores pronóstico de supervivencia son la edad al diagnóstico, género y raza (12).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con TNE-GEP, la probabilidad de supervivencia a largo plazo depende de factores clínicos, patológicos, radiológicos, serológicos y moleculares identificables al momento del diagnóstico. Por lo tanto, es relevante determinar cuál es la presentación clínica y factores pronósticos al momento del diagnóstico de los TNE-GEP atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

PLANTEAMIENTO DE TESIS

A) Planteamiento del problema

Los estudios con información epidemiológica disponibles en la literatura son basados principalmente en bases de datos de poblacionales, por lo tanto, faltan detalles sobre características clínicas (síndromes hormonales, comportamiento, tratamiento, etcétera), histopatológicas, tratamiento y pronóstico. Por ejemplo, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) de México, sólo se reportó el sitio de los tumores primarios, pero no se hace diferencia entre los diferentes tipos histológicos (carcinoma vs tumores neuroendocrinos) que pueden existir en un mismo sitio (38). La información disponible en población mexicana es escasa, basada en reportes de casos o series de casos pequeñas. En el último año, se ha reportado la experiencia en centros de tercer nivel. Sin embargo, a pesar de incluir información clínica relevante, los criterios de clasificación histopatológica han sido diferentes entre cada una de las series. Esta diferencia en el uso de sistemas de clasificación hace poco comparables los resultados en una

misma población. Las nuevas clasificaciones favorecen el concepto de que los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal representan entidades con comportamiento biológico diferente, esta heterogeneidad favorece que la identificación de factores pronóstico y evaluación de supervivencia a largo plazo sea difícil.

B) Justificación

Debido al incremento en la incidencia de TNE-GEP a nivel mundial y escasa información disponible en población mexicana, es importante describir las principales características clínicas e histopatológicas, curso clínico y factores pronóstico en la población mexicana que es atendida en el INCMNSZ.

C) Objetivo

Objetivo general

Desarrollar un panel de factores pronósticos clínicos y patológicos de supervivencia prolongada identificables al momento del diagnóstico en pacientes con TNE-GEP.

Objetivos específicos

- a) Determinar la distribución de TNE-GEP a través del tracto gastrointestinal (sitio anatómico primario).
- b) Determinar la presentación clínica de los pacientes con TNE-GEP.

- c) Determinar mediante análisis histopatológico grado histológico, diferenciación, necrosis, mitosis, Ki-67, invasión linfovascular, invasión perineural.
- d) Determinar supervivencia global.
- e) Determinar factores pronósticos mediante análisis univariado.
- f) Determinar factores pronósticos independientes de supervivencia mediante análisis multivariado.

D) Diseño del estudio

Estudio de cohorte, retrolectivo, observacional, analítico.

MATERIALES Y MÉTODOS

A) Planeación del estudio

Se realizó una búsqueda en el registro de neoplasias malignas del Departamento de Patología del INCMNSZ de los siguientes diagnósticos: tumor carcinoide, tumor neuroendocrino, tumor endocrino, carcinoma neuroendocrino, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes del tracto gastrointestinal y páncreas, durante enero de 2000 a diciembre de 2011. Todos los casos fueron evaluados por un patólogo experimentado en oncología gastrointestinal (AGD) y clasificados de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS 2010. La información demográfica y clínica relevante se obtuvo de la revisión sistemática del expediente clínico y radiológico.

B) Definición de variables

VARIABLES / DESENLACES PRINCIPALES A MEDIR

VARIABLES CON POTENCIAL PRONÓSTICO

Clínicas: edad, género, asociación con síndromes hereditarios familiares, localización del tumor primario, asociación con síndrome funcional (hormonal), estado de desempeño físico, etapa clínica.

Radiológicas: en pacientes con metástasis a distancia se registró el sitio, en el caso de metástasis hepáticas se registró el número éstas, tamaño de lesión mayor, porcentaje de afección del parénquima hepático, número de segmentos hepáticos afectados, involucro vascular (venas suprahepáticas, vena porta), y potencial de resecabilidad.

Patológicas: grado (tasa de proliferación) de acuerdo a índice de mitosis y/o Ki-67, diferenciación histológica, inmunohistoquímica para marcadores de diferenciación neuroendocrina (CgA, sinaptofisina, CD 56), tamaño del tumor, profundidad de la invasión, metástasis a ganglios linfáticos, necrosis, invasión linfovascular, invasión perineural, estado de los márgenes de resección. Se revisaron laminillas teñidas en H y E, para determinar el índice de mitosis se examinaron al menos 10 campos de alto poder, (40x) en las áreas de mayor densidad mitótica. El índice de Ki-67 se expresó como el porcentaje de 2000 células tumorales en las áreas de mayor tinción nuclear o de la totalidad de la neoplasia cuando se contó con lesiones microscópicas.

Bioquímicas: niveles séricos o urinarios de hormonas (en pacientes con cuadro clínico de síndrome hormonal), hemoglobina, leucocitos, neutrófilos totales, plaquetas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, albúmina.

VARIABLES DESENLACE

Sobrevida global: tiempo entre la fecha de diagnóstico histológico de la enfermedad y la fecha de muerte (por cualquier causa) o última visita de seguimiento en caso de pacientes vivos.

VARIABLES / DESENLACES SECUNDARIOS A MEDIR

Otras variables: modalidades terapéuticas utilizadas, enfermedades asociadas (gastritis atrófica, anemia perniciosa).

FRECUENCIA DE LAS MEDICIONES

Las variables de potencial pronóstico serán registradas de manera basal en la fecha de diagnóstico histológico y hasta 30 días previos a dicha fecha.

C) Selección de la muestra

Se incluirán a todos los pacientes con el diagnóstico de interés atendidos en el INCMNSZ en el período 2000-2011.

D) Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico histológico de tumor neuroendocrino con sitio primario identificado en el tracto gastroenteropancreático o ausencia de sitio primario identificable clínicamente con metástasis hepáticas.
2. Atendidos en el INCMNSZ durante el periodo de estudio.
3. Edad \geq 18 años.
4. Ambos géneros.
5. Cualquier estadio clínico.
6. Cualquier intervención terapéutica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin expediente clínico (sólo material de revisión en el Departamento de Patología).
2. Pacientes sin información clínica completa al momento del diagnóstico o sin seguimiento en el INCMNSZ.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico diferente a tumor neuroendocrino durante la re-revisión del material histopatológico (por ejemplo, adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado), y tumores mixtos (adenocarcinoma y tumor

neuroendocrino).

E) Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para variables clínicas e histopatológicas. Se definió supervivencia global como el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico histológico hasta la fecha de muerte (por cualquier causa) o última visita de seguimiento en pacientes vivos. Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan y Meier. Mediante análisis univariado, se investigó la asociación de las diferentes variables categóricas presentes de manera basal con el desenlace tiempo evento. Se seleccionaron como posibles factores pronósticos aquellas variables que muestren diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre sus categorías. Las diferencias fueron evaluadas por la prueba de Log-rank. Se consideró estadísticamente significativa una $P < 0.1$ Para identificar factores pronósticos independientes de supervivencia se realizó un análisis multivariado usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró estadísticamente significativa una $P < 0.05$.

F) Recursos para el estudio

No se generaron costos para los pacientes, toda la información se generó en el pasado como parte del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes.

G) Consideraciones éticas

Debido al diseño del estudio no fue posible obtener los consentimientos informados de los pacientes incluidos en este proyecto; sin embargo, la información recolectada de los expedientes clínicos se mantuvo siempre en anonimato, sólo se incluyó el número de registro y quirúrgico. No se generaron molestias o riesgos para los pacientes. La revisión del material histopatológico se hizo en muestras previamente obtenidas como parte del diagnóstico inicial de los pacientes. No se solicitaron nuevas biopsias o muestras de laboratorio para los fines de este estudio. No habrá beneficio directo para los pacientes dada la naturaleza retrospectiva del estudio. Los beneficios indirectos esperados incluyen el mejor entendimiento de las características clínicas e histopatológicas, y comportamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en nuestro medio. Esto permitirá establecer un diagnóstico situacional de la enfermedad que permita priorizar las acciones de atención médica en nuestro medio y permitirá una mejor estratificación pronóstica de los pacientes para futuros estudios de investigación. El Protocolo de Investigación Clínica fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del INCMNSZ, clave HEM-949-13/13-1.

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio se identificaron 177 pacientes con TNE-GEP, se eliminaron 4 pacientes con tumores mixtos y 1 paciente con carcinoma de células pequeñas primario de pulmón identificado durante la revisión del expediente clínico. Fueron incluidos en el estudio 172 pacientes (Figura 1). 95 (55 %) fueron mujeres y 77 (45 %) fueron hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue 51 años (rango 19-86 años). Sólo el 5 % TNE-GEP se diagnosticaron en asociación a síndromes hereditarios, todos con NEM-1. La asociación con anemia perniciosa y gastritis atrófica fue rara, 5 % y 8 %, respectivamente.

De acuerdo a su origen embriológico, 67 % derivados del intestino proximal, 12 % del intestino medio, 8 % del intestino distal; en 7 % de los casos no fue posible identificar el sitio de tumor primario. En la Tabla 8 se presenta la distribución de acuerdo al sitio primario. La localización gastrointestinal más frecuente fue estómago, duodeno y recto, e íleon.

La frecuencia del estado funcional fue similar, 51 % se presentaron con tumores “funcionales” y 49 % con tumores “no funcionales”. El síndrome carcinoide se presentó en 7 % de los pacientes. Sin embargo, dentro del grupo de TNE pancreáticos esta diferencia fue mayor, 65 % “funcionales”, siendo el tipo más frecuente los insulinomas. (Ver Tabla 9).

Otros síntomas relacionados a la extensión y/o localización de la enfermedad fueron pérdida de peso (19 %), ictericia (11 %), sangrado de tubo digestivo (11 %),

y dolor abdominal (5 %). El estado de desempeño físico fue bueno (ECOG 0-1) en el 98 % de los pacientes. En 12 % de los casos el diagnóstico se realizó como hallazgo incidental, principalmente mediante estudios endoscópicos realizados por otras causas.

La mayoría de los pacientes se presentó con enfermedad localizada (60 %), el 9 % con enfermedad regional y el 31 % con enfermedad a distancia. El sitio más frecuente de metástasis fue el hígado (53/ 54 pacientes, 98 %), en 53 % de los casos como sitio único. En los casos en que fue posible evaluar el patrón de metástasis hepática (48/ 53 pacientes), el más frecuente fue el difuso (60 %), de éstos en el 41 % se estimó una afección hepática mayor al 50 %. Los sitios más frecuentes de enfermedad extra-hepática fueron ganglios linfáticos no regionales, peritoneo y hueso. Los tumores que más frecuentemente se presentaron con enfermedad a distancia fueron los localizados en páncreas, yeyuno e íleon. El 50 % de los pacientes con enfermedad a distancia se presentaron como tumores “no funcionales”.

La evaluación patológica fue posible realizarla en tejido del tumor primario en la mayoría de los casos (85 %), en el resto la evaluación se hizo en tejido del sitio metastásico (15 %). Durante la re-revisión del material de patología, la evaluación del índice de proliferación Ki-67 sólo fue posible en 103 casos. Por lo tanto, re-clasificar a los tumores de acuerdo a la OMS 2010 para TNE-GEP no fue posible, debido a que ésta asigna el grado en base al porcentaje de Ki-67. De acuerdo a la diferenciación, 76 % fueron bien diferenciados, 15 % moderadamente

diferenciados y 9 % pobremente diferenciados. Otros hallazgos adicionales evaluados en el tumor primario fueron la presencia de invasión linfovascular (17 %) e invasión perineural (7 %). Tanto en el tumor primario como en enfermedad metastásica la presencia de necrosis es poco frecuente (12 %).

En general, 78 % de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento con intención curativa, en el resto la intención del tratamiento fue paliativa. El tratamiento primario en 55 % de los pacientes fue cirugía y en 24 % la resección fue endoscópica. El uso de tratamientos sistémicos como primera línea de tratamiento fue poco frecuente. Sólo 4 % recibieron análogos de somatostatina; quimioterapia se administró en 3 % de los pacientes. Tratamientos loco-regionales como embolización, quimioembolización o ablación por radiofrecuencia al diagnóstico son raros (2 %). 11 % de los pacientes sólo recibieron mejores cuidados de soporte. Cabe mencionar que el 65 % de los pacientes tuvo algún tipo de cirugía durante su evolución, incluyendo metastsectomía hepática (8 %) y procedimientos paliativos (8 %).

Después de un análisis exploratorio, debido a la supervivencia cáncer específica del 100 % de pacientes con insulinomas y pacientes con lesiones susceptibles de resección endoscópica se excluyeron del análisis final.

Finalmente, se incluyeron 94 pacientes con TNE-GEP con comportamiento biológico potencialmente agresivo. 50 (53 %) fueron hombres y 44 fueron mujeres (47 %), la mediana de edad al diagnóstico fue 53 años (rango 23-86 años). La

mayoría (61 %) localizados en el tracto gastrointestinal, los tres principales sitios fueron: íleon (11 %), estómago y ámpula de Váter (7 %), y yeyuno (6 %). 65 % fueron tumores “no funcionales”, 35 % fueron tumores “funcionales”.

La mayoría de los pacientes se presentó con enfermedad a distancia (57 %), el 30 % con enfermedad localizada y el 13 % con enfermedad regional. La distribución de acuerdo a la diferenciación fue 57 % bien diferenciados, 26 % moderadamente diferenciados y 16 % pobremente diferenciados.

En el último seguimiento, 39 pacientes habían muerto (41.5 %). La mediana de supervivencia global para los pacientes incluidos fue 79.6 meses (rango 37.0-122.1 meses). (Figura 2). Mediante análisis univariado, la supervivencia global fue significativamente mejor para pacientes que se presentan con tumores “funcionales”, adecuado estado de desempeño físico, sin síntomas relacionados al volumen tumoral (dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia), enfermedad loco-regional, tumores bien/ moderadamente diferenciados y ausencia de necrosis (Tabla 10, Figuras 3-10). Sin embargo, en el análisis multivariado las variables estadísticamente significativas para mejor supervivencia fueron el estado funcional (P .003), estado de desempeño físico (P .026) y estadio clínico (P .007). En las Figuras 11-13 se presenta la distribución de la supervivencia de acuerdo a la diferenciación y estadio clínico. Para los TNE-GEP bien y moderadamente diferenciados, la supervivencia a 5 años para aquéllos diagnosticados con enfermedad a distancia fue similar, 49 % y 44 %. Sin embargo, para los TNE-GEP

moderadamente y pobremente diferenciados con enfermedad a distancia fue menor (mediana de supervivencia 12.7 y 1.9 meses, respectivamente).

DISCUSIÓN

Los TNE localizados en el tracto gastrointestinal son los más frecuentes, los principales sitios primarios son estómago, duodeno y recto; la mayoría con enfermedad localizada al diagnóstico. Lo anterior probablemente este relacionado al mayor uso de estudios endoscópicos por otras causas, experiencia de los médicos endoscopistas para identificar lesiones sospechosas y toma de biopsias de forma rutinaria (22). En población mexicana atendida en centros de tercer nivel, los TNE localizados en el tracto gastrointestinal son los más frecuentes, estómago y duodeno principalmente. La distribución por género y edad de presentación son similares, siendo más frecuentes en hombres de la sexta década de la vida. De acuerdo a nuestra serie, la mayoría son diagnosticados como enfermedad localizada (20, 21). La principal modalidad terapéutica inicial en nuestros pacientes es la resección quirúrgica, a pesar del tamaño de muestra limitado y la inclusión de TNE GEP y TNE no GEP, Miranda-Aguirre y colaboradores reportaron la resección quirúrgica como principal modalidad terapéutica, hasta 20 % de recibió modalidades combinadas de tratamiento. Durante su análisis de supervivencia, la media fue 58.04 meses, menor que nuestra serie; sin embargo, el estadio de la enfermedad fue el único predictor independiente de supervivencia (20), en concordancia con nuestros resultados.

Por otro lado, cuando comparamos los resultados con los del Registro Nacional del Cáncer de España (18), los TNE-GEP son más frecuentes en hombres de la sexta década de la vida, aunque el rango de edad fue más amplio (10-99 años vs 19-86 años), asociación similar a síndromes hereditarios (5 % con NEM-1). Cuando comparamos nuestra cohorte final, el estado funcional, estadio clínico,

sitios de metástasis y principal sitio primario (yeyuno-íleon) son similares. Sin embargo, cuando comparamos la distribución por sitio primario con el registro poblacional con mayor número de pacientes, el principal sitio gastrointestinal es diferente (recto vs yeyuno-íleon) (12). Como hemos comentado previamente, la distribución del sitio gastrointestinal primario depende de los criterios de inclusión de cada uno de los registros poblacionales o centros especializados. En general, cuando se clasifican a los TNE-GEP de acuerdo a su origen embriológico, son más frecuentes los derivados del intestino proximal, medio y distal (46.1, 37.1 y 4.5 %, respectivamente), resultados similares obtuvimos en esta serie. La frecuencia de tumores de origen primario desconocido fue menor a lo reportado en la literatura (7 % vs 10-20 %) (39).

Cuando analizamos la cohorte final, es decir pacientes con un comportamiento biológico potencialmente más agresivo, el primer hallazgo de interés es que el 57 % de los pacientes se presentaron con enfermedad a distancia, similar al Registro Nacional de Cáncer de España (18). A pesar de la alta prevalencia de la enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a 5 años fue 38 %; contrastando con la tasa de supervivencia global a 5 años del 5 % aproximadamente para los adenocarcinomas de intestino delgado y estómago, por ejemplo (13). Lo anterior sugiere que los TNE-GEP pueden ser considerados tumores de crecimiento lento y comportamiento menos agresivo, en particular los tumores bien/ moderadamente diferenciados, no así los tumores pobremente diferenciados. Cabe señalar que este porcentaje de pacientes con enfermedad a distancia contrasta con la información de Yao JC y colaboradores, donde sólo el 21 % se presentó con enfermedad a distancia; sin embargo, en 20 % de los casos

el estadio clínico no fue reportado (12). Sin embargo, en otras series el porcentaje de pacientes con enfermedad a distancia varía desde 44.2 % hasta 69.4 % (39, 18). Esta discrepancia puede ser debida a las diferentes características de las poblaciones estudiadas, y diseños de cada uno de los estudios, generalmente retrospectivos. De acuerdo a los reportado en la literatura, el sitio más frecuente de metástasis es el hígado (40-80 %). El siguiente hallazgo relevante fue la menor supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas y extra-hepáticas. Por lo tanto, la búsqueda de enfermedad extra-hepática en el abordaje diagnóstico inicial y durante el seguimiento identificará aquellos pacientes en los que el tratamiento debe ser más agresivo (40). En la mayoría de las series reportadas en la literatura, y en la nuestra el tratamiento inicial es la resección quirúrgica del tumor primario, varía desde un 62 % hasta un 72 %; en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes es curativa. Incluso en el contexto paliativo, la cirugía se realiza hasta en 14 % de los casos, en nuestra serie se realizó cirugía paliativa en 8 % (18). Cuando se realiza cirugía, ya sea del tumor primario como de la enfermedad metastásica hepática, el beneficio en supervivencia es significativo (39). Consistente con lo reportado en la literatura, uno de los factores pronósticos independientes de supervivencia fue el estadio clínico. La supervivencia global a 5 años fue: 87 %, 73 %, y 38 %, para enfermedad localizada, enfermedad regional y enfermedad a distancia. Cuando se compara la tasa de supervivencia para enfermedad local, es similar a otras series (90%); sin embargo, para enfermedad regional la diferencia es 10 % aproximadamente, pero cuando se compara con la enfermedad a distancia la diferencia oscila entre el 20 y 30 %. Una posible

explicación es el mayor acceso a tratamientos sistémicos, hasta 44 % en otras series, en la nuestra menor al 10% (18).

CONCLUSIONES

A pesar del diseño retrospectivo, este estudio demuestra un panorama general de un grupo heterogéneo de neoplasias, los TNE-GEP. Una limitación importante es que no fue posible hacer una re-clasificación de acuerdo a la OMS 2010, debido a que el índice de proliferación Ki-67 no se realiza de manera rutinaria. Sin embargo, nos permitió identificar una serie de factores pronósticos clínicamente relevantes (estado funcional, estado de desempeño físico, y estadio clínico), los cuales pueden utilizarse para estratificar a los pacientes y su manejo. Estos datos deben de interpretarse en el contexto específico de la población atendida en el Instituto. El desarrollo de registros de tumores y bases de datos ayudan a identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad que se beneficien de programas de seguimiento estrechos y tratamiento agresivo. El mejor entendimiento del comportamiento biológico de los TNE-GEP favorece una mejor planeación de estudios prospectivos. Actualmente, la cirugía es el único tratamiento curativo para los TNE-GEP, y debe recomendarse a todos los pacientes en los que se estime una resección completa, aún en presencia de metástasis hepáticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eads JR, Meropol NJ. A New Era for the Systemic Therapy of Neuroendocrine Tumors. *The Oncologist*. 2012;17:326-338.
2. Klöppel Günter. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine –Related Cancer*. 2011;18:S1-S16.
3. Schott M, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(18):305-312.
4. Chetty R. Requiem for the term “carcinoid tumour” in the gastrointestinal tract?. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(4):357-358.
5. Rindi G, Klöppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology*. 2004;80(Suppl 1):12-15.
6. Klöppel G, et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2007;451(Suppl 1):S9-S27.
7. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet*. 1963;1:238-239.
8. Rindi G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasm of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC 2010;113:256-265.
9. Rindi G, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449:395–401.

10. Rindi G, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007;451:757–762.
11. Kunz PL, et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2013;42:557-577.
12. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuro- endocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063–3072.
13. Edge SB, et al. Stomach/ Small Intestina/ Neuroendocrine Tumors. En: *AJCC Cancer Staging Handbook.* New York: Springer;2010. p. 145-159/ 227-235.
14. Klimstra D S, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2010; 39:707-712.
15. Maggard MA, et al. Updated Population-Based Review of Carcinoid Tumors. *Ann Surg.* 2004;240:117-122.
16. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. A Nationwide Epidemiologic Study from Sweden. *Cancer.* 2001;92:2204-2210.
17. Quaedvlieg PFHJ, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Annals of Oncology.* 2001;12:1295-1300.
18. García-Carbonero R, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology.* 2010; 21:1794-1803.

19. Modlin IM, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
20. Miranda-Aguirre AP, et al. Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, en los últimos 10 años. *GAMO.* 2012;11:18-28.
21. Alvarado-Cabrero I, et al. Características clínico-patológicas de 127 casos de neoplasias neuroendocrinas del aparato gastrointestinal y páncreas (NNE-GEP) estudiadas en un hospital de oncología. *Revista de Gastroenterología de México.* 2012;77(4):174-180.
22. Camacho-Escobedo JA, et al. La localización gástrica es la más frecuente de los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal: Análisis de 12 años de experiencia en un centro de tercer nivel. *Endoscopia.* 2012;24(3):98-101.
23. Yao JC. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Met.* 2007;21:163-172.
24. Karpathakis A, et al. Hitting the target: where do molecularly targeted therapies fit in the treatment scheduling of neuroendocrine tumours?. *Endocrine-Related Cancer.* 2012;19:R73-R92.
25. Jiao Y, et al. DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 2011;331:1199-1203.
26. Öberg Kjell. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24:433-440.

27. Pavel M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of the Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95:157-176.
28. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21:33–41.
29. Öberg K, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii124-vii30.
30. Janson ET, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncologica*. 2010;49:740-756.
31. Kwkkeboom DJ, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90:184–9.
32. Dromain C, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2005;23:70-78.
33. Steinmüller T, et al. 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.
34. Rinke A, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in

patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-4663.

35. NCCN Guidelines Version 2.2013

36. Hauso O. Neuroendocrine Tumor Epidemiology. Contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008;113:2655-2664.

37. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19: 753–781.

38. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México.

39. Pape UF, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15:1083-1097.

40. Panzuto F, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer.* 2005;12:1083-1092.

ANEXO 1

Tablas y Figuras.

Tabla 1. Comparación de las clasificaciones de la OMS para TNE-GEP.

OMS 1980	OMS 2000	OMS 2010	
Carcinoide	Tumor endocrino bien diferenciado	Tumor neuroendocrino Grado 1 (carcinoide)/ Grado 2	Ki-67 ≤ 2 %
	Carcinoma endocrino bien diferenciado		Ki-67 3 %-20 %
	Carcinoma endocrino pobremente diferenciado/ Carcinoma de células pequeñas	Carcinoma neuroendocrino Grado 3 (células pequeñas o células grandes)	Ki-67 >20 %
	Carcinoma mixto (endocrino-exocrino)	Carcinoma mixto (endocrino-exocrino)	
Lesiones pseudotumorales	Lesiones similares a tumor	Lesiones hiperplásicas y preneoplásicas	

OMS, Organización Mundial de la Salud

Tabla 2. Comparación de clasificaciones: ENETS y NANETS para TNE-GEP.

ENETS			NANETS	
Grado	Mitosis (10 HPF)*	Ki-67 (%)**	Mitosis (10HPF)*	Ki-67 (%)**
G1	<2	≤2	<2	<3
G2	2-20	3-20	2-20	3-20
G3	>20	>20	>20	>20

*10 HPF (por sus siglas en inglés para *High Power Field*)=2 mm², al menos 40 campos (40x) evaluado en las áreas de mayor densidad mitótica.

**% de 2000 células tumorales en las áreas de mayor tinción nuclear.

ENETS, por sus siglas en inglés para *European Neuroendocrine Tumour Society*

NANETS, por sus siglas en inglés para *North American Neuroendocrine Tumor Society*

Tabla 3. Distribución del sitio de tumor primario.

	Países Bajos (n= 2 391) Quaedvlieg, 2001	Suecia (n= 5 184) Hemminki 2001	Estados Unidos (n= 35 618) Yao 2008	España (n= 837) García- Carbonero 2010
TNE-GEP	62 % (1 492)	81 % (4 232)		100 %
Intestino proximal			41 %	
Estómago	4.3 %	4.8 %		6 %
Duodeno				3.5 %
Páncreas	2.8 %			33.7%
Intestino medio			26 %	
Yeyuno		35 % (Intestino delgado)		15.6 % (Intestino delgado)
Íleon	14.6 %			
Apéndice	27.4 %	22.6 %		9.4%
Ciego				
Intestino distal			19 %	
Colon	5.6 %	11.6 %		4.7 %
Recto	5.6 %	7.7 %		5.8 %
Primario desconocido	12 %		13 %	19.5 %

Tabla 4. Síndromes genéticos asociados a TNE.

Síndrome	Gen	Localización del tumor
NEM 1	MEN1 (11q13)	Páncreas, pulmón, timo, estómago
Esclerosis tuberosa	TSC2/2 (9q34/16p13.3)	Páncreas
Neurofibromatosis	NF-1 (17q11.2)	Ámpula de Vater, duodeno, mediastino
von Hippel-Lindau	VHL (3p25.5)	Páncreas

NEM, neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Tabla 5. Características clínicas de TNE-GEP.

Funcionales			
Tumor	Producto de secreción	Síntomas	Marcador bioquímico*
Intestino proximal			
Insulinoma	Insulina	Hipoglucemia	Glucosa en ayuno, insulina, péptido C
Gastrinoma	Gastrina	Diarrea, úlcera péptica	Gastrina
Glucagonoma	Glucagon	Diabetes mellitus, eritema migratorio necrolítico, pérdida de peso	Glucagon
VIPoma	VIP	Diarrea secretora	VIP
Intestino medio	Serotonina	Diarrea, eritema facial, dolor abdominal (síndrome carcinoide)	U-5HIAA
No Funcionales			
		Depende de extensión del tumor	Cromogranina A

VIP, por sus siglas en inglés para *vasoactive intestinal polypeptide*

U-5HIAA, por sus siglas en inglés para *Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid*

* Cromogranina A es el marcador general de NNE

Tabla 6. Opciones terapéuticas para TNE-GEP G1/ G2 con metástasis hepáticas sin enfermedad extra-hepática.

Patrón de metástasis hepática	Cirugía	Alternativas
Simple (unilobar/limitadas)	Si No (Contraindicada)	Terapias loco-regionales (RFA/ TACE/ TAE)
Complejo (bilobar)	Si No (Contraindicada)	Terapias loco-regionales (TACE/ TAE) Tratamiento médico
Difuso	No	Tratamiento médico Trasplante hepático (casos seleccionados)

RFA, por sus siglas en inglés para *radiofrequency ablation*

TACE, por sus siglas en inglés para *transcatheter arterial chemoembolization*

TAE, por sus siglas en inglés para *transcatheter arterial embolization*

Tabla 7. Opciones terapéuticas en primera línea para TNE-GEP metastásicos.

Medicamento	Estado funcional	Grado	Sitio primario	SRS	Consideraciones
Octreotide	+	G1	Intestino medio	+	Baja carga tumoral
STZ+5-FU	+/-	G1-G2	Páncreas		Progresión en corto tiempo (3-6 meses), alta carga tumoral, síntomas
TMZ/CAP	+/-	G2	Páncreas		Progresión en corto tiempo (3-6 meses), alta carga tumoral, síntomas contraindicación para STZ
Everolimus	+/-	G1-G2	Páncreas		Insulinoma, contraindicación para quimioterapia
Sunitinib	+/-	G1-G2	Páncreas		Contraindicación para quimioterapia
PRRT	+/-	G1-G2	Cualquiera	+	Enfermedad extensa
Cisplatino+Etopósido	+/-	G3	Cualquiera	+/-	

SRS, por sus siglas en inglés para *Somatostatin Receptor Scintigraphy*

STZ, estreptozotocina

5-FU, 5-fluorouracilo

TMZ, temozolomida

CAP, capecitabina

PRRT, por sus siglas en inglés para *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*

Tabla 8. Distribución de TNE-GEP de acuerdo al sitio primario.

	N (%)
Gastrointestinal	100 (58)
Pancreático	72 (42)

Sitio gastrointestinal	N=100
Estómago	32
Duodeno	12
Recto	12
Íleon	10
Ámpula de Váter	7
Yeyuno	6
Apéndice	4
Colon	2
Vesícula biliar	1
Intestino delgado no especificado	1
Vía biliar intrahepática	1
No identificado	12

Tabla 9. Estado funcional de TNE pancreáticos.

	N (%)
Funcionales	47 (65)
Insulinoma	36 (77)
Glucagonoma	3 (6)
Gastrinoma	2 (4)
VIPoma	2 (4)
Funcional no clasificable	2 (4)
Somatostatinoma	1 (2)
Tumor productor de ACTH	1 (2)
No funcionales	25 (35)

Tabla 10. Análisis univariado.

Variable	Supervivencia*	P
Edad (< 55 años vs ≥ 55 años)	98.7 vs 39.1	0.144
Sitio primario (gastrointestinal vs pancreático)	99.0 vs 58.2	0.310
Estado funcional (funcional vs no funcional)	99.0 vs 45.0	0.039
Dolor (no vs si)	79.6 vs 0.3	0.076
Pérdida de peso (no vs si)	98.7 vs 17.6	0.000
Sangrado de tubo digestivo (no vs si)	67.8 vs 79.6	0.462
Ictericia (no vs si)	79.6 vs 19.7	0.093
Estado de desempeño físico		
0	98.7	
1	45.0	
≥2	0.07	0.000
Estadio clínico		
Enfermedad localizada	NA	
Enfermedad regional	NA	
Enfermedad a distancia	37.3	0.003
Diferenciación		
Bien	98.7	
Moderadamente	99.0	
Pobremente	4.4	0.000
Necrosis (no vs si)	98.7 vs 14.7	0.007
Invasión linfovascular (no vs si)	NA vs 58.2	0.475
Invasión perineural (no vs si)	58.2 vs 79.6	0.401

$P < 0.1$

*mediana de supervivencia en meses

NA, no alcanzada

Tabla 11. Análisis multivariado.

Multivariado			
Variable	RR	IC 95 %	P
Estado funcional	0.295	0.13-0.66	0.003
Dolor	1.427	0.51-3.93	0.492
Pérdida de peso	1.46	0.64-3.20	0.377
Ictericia	1.620	0.69-3.75	0.261
Estado de desempeño físico	2.571	1.11-5.91	0.026
Estadio clínico	2.654	1.30-5.39	0.007
Diferenciación	1.594	0.92-2.74	0.092
Necrosis	1.241	0.53-2.86	0.612

$P < 0.05$

Figura 1. Diagrama CONSORT.

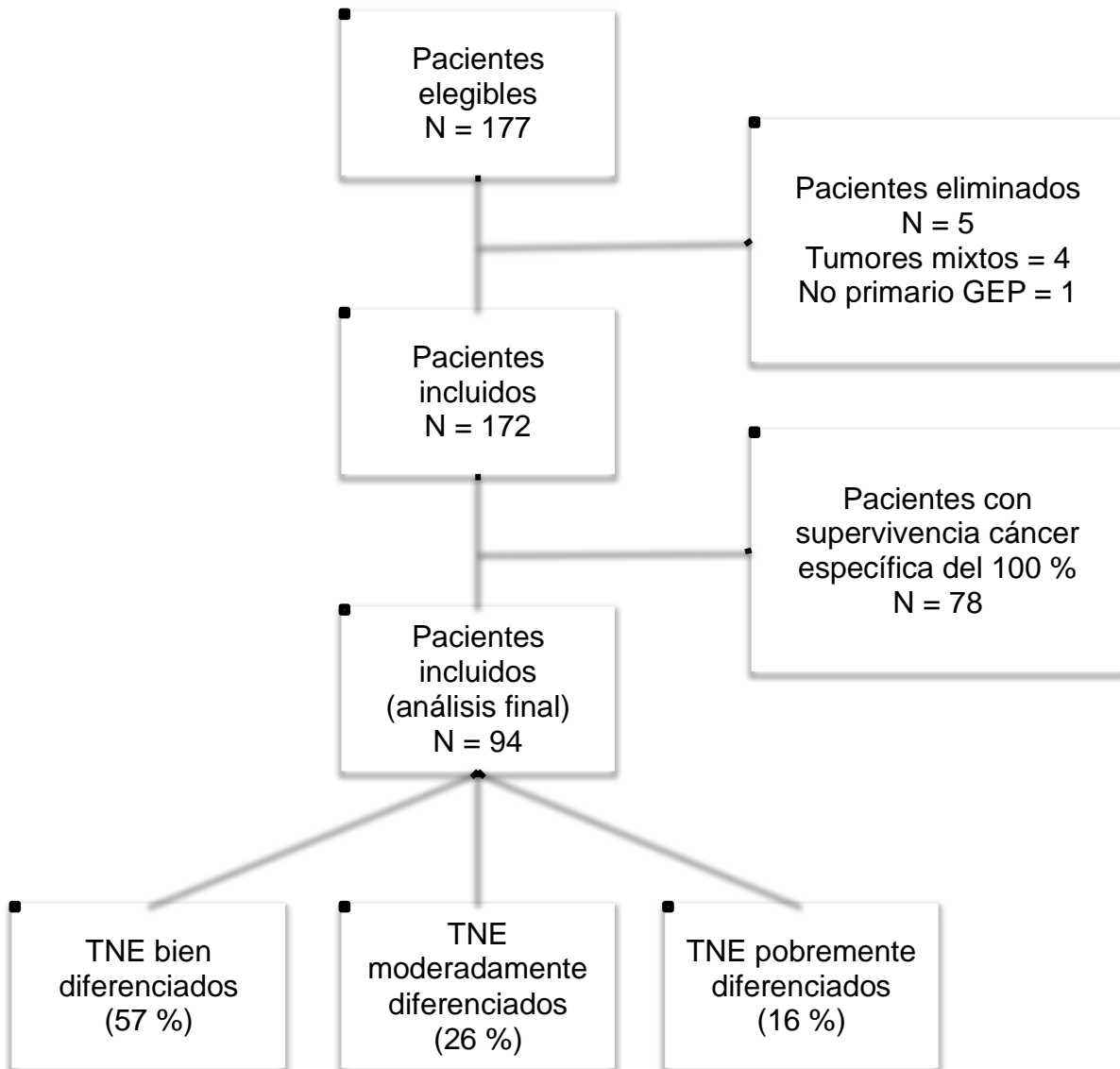


Figura 2. Supervivencia global.

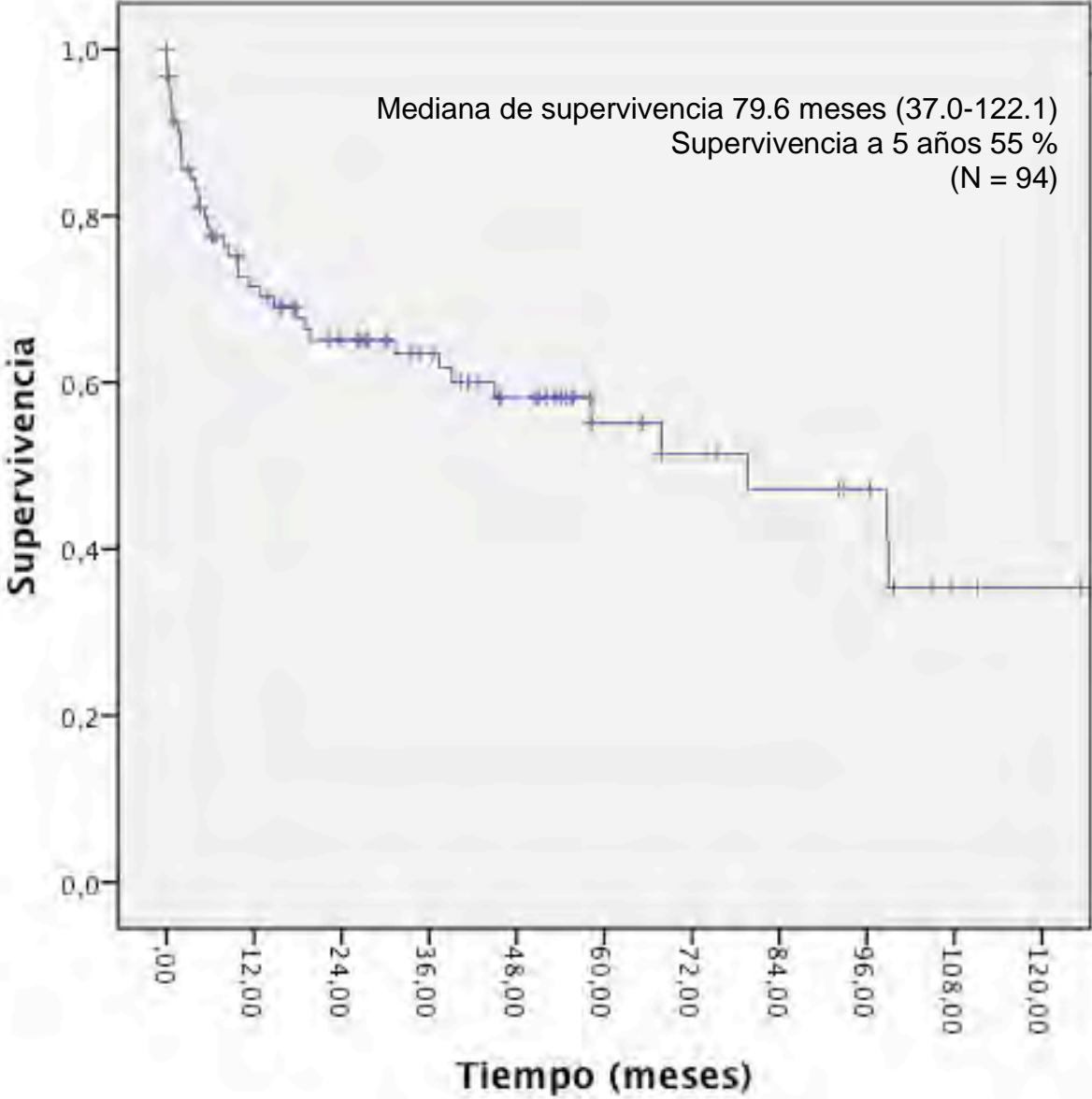


Figura 3. Duración de supervivencia por estado funcional.

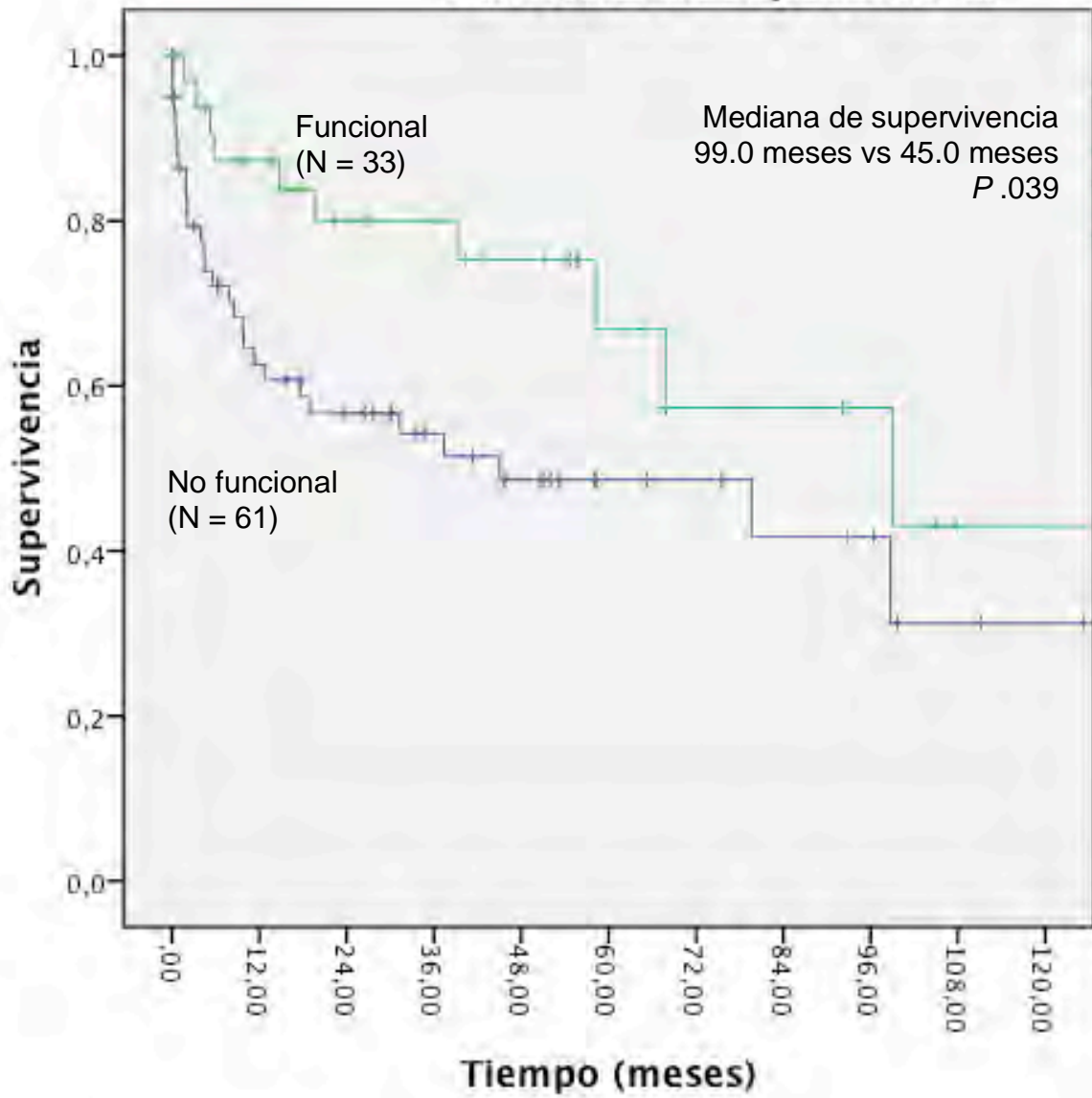


Figura 4. Duración de supervivencia por otros síntomas (dolor).

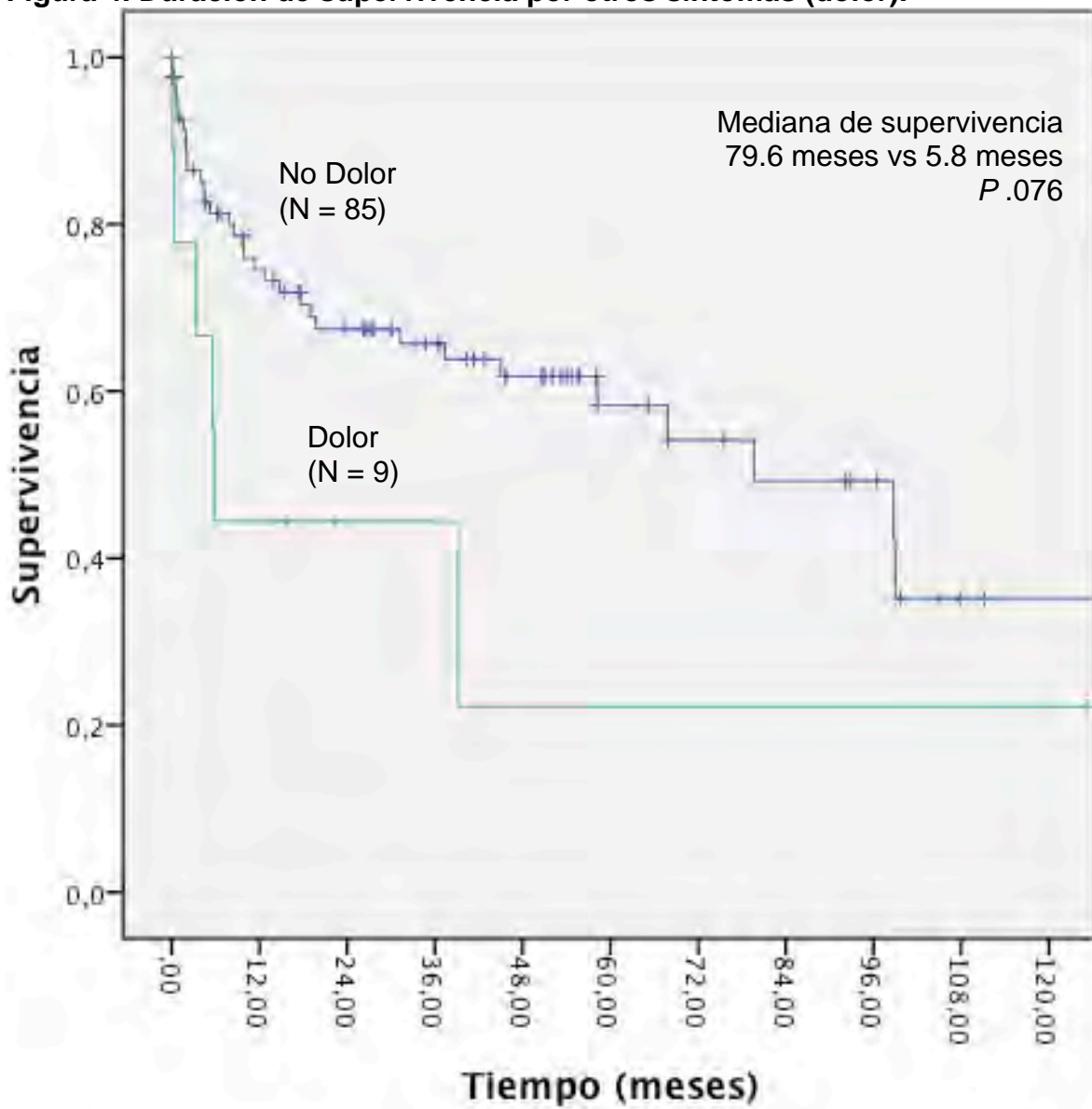


Figura 5. Duración de supervivencia por otros síntomas (pérdida de peso).

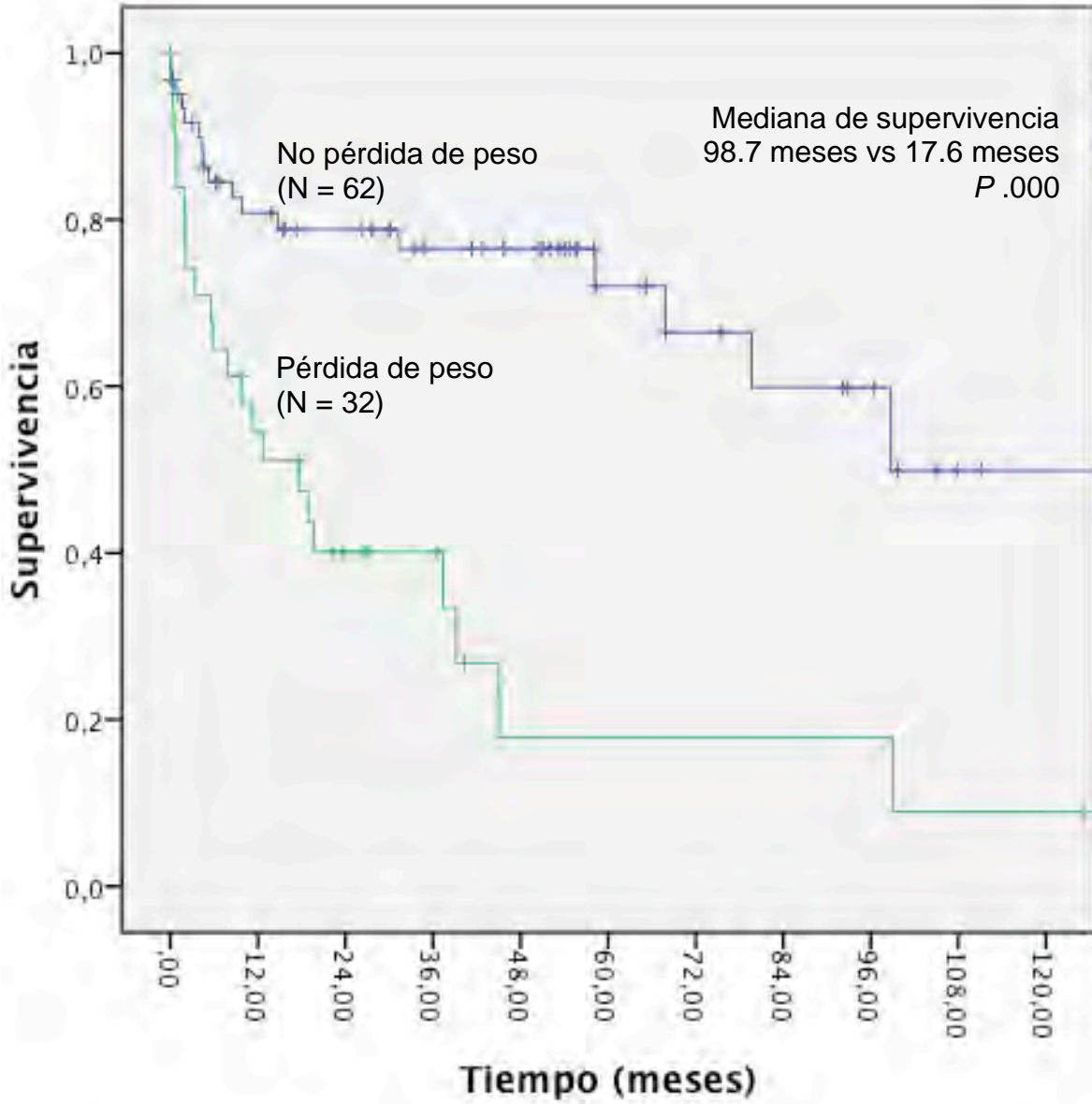


Figura 6. Duración de supervivencia por otros síntomas (ictericia).

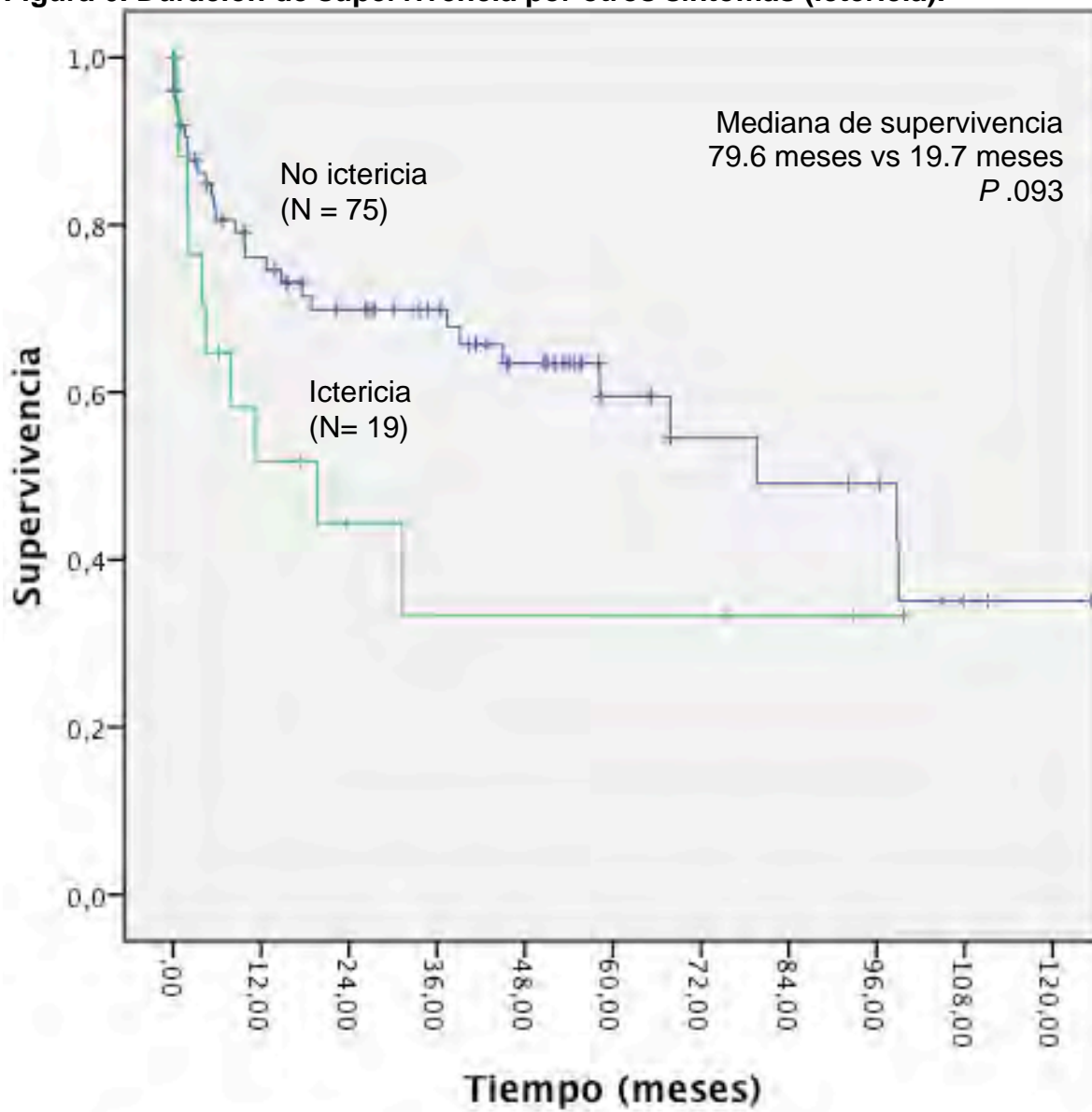


Figura 7. Duración de supervivencia por estado de desempeño físico (ECOG).

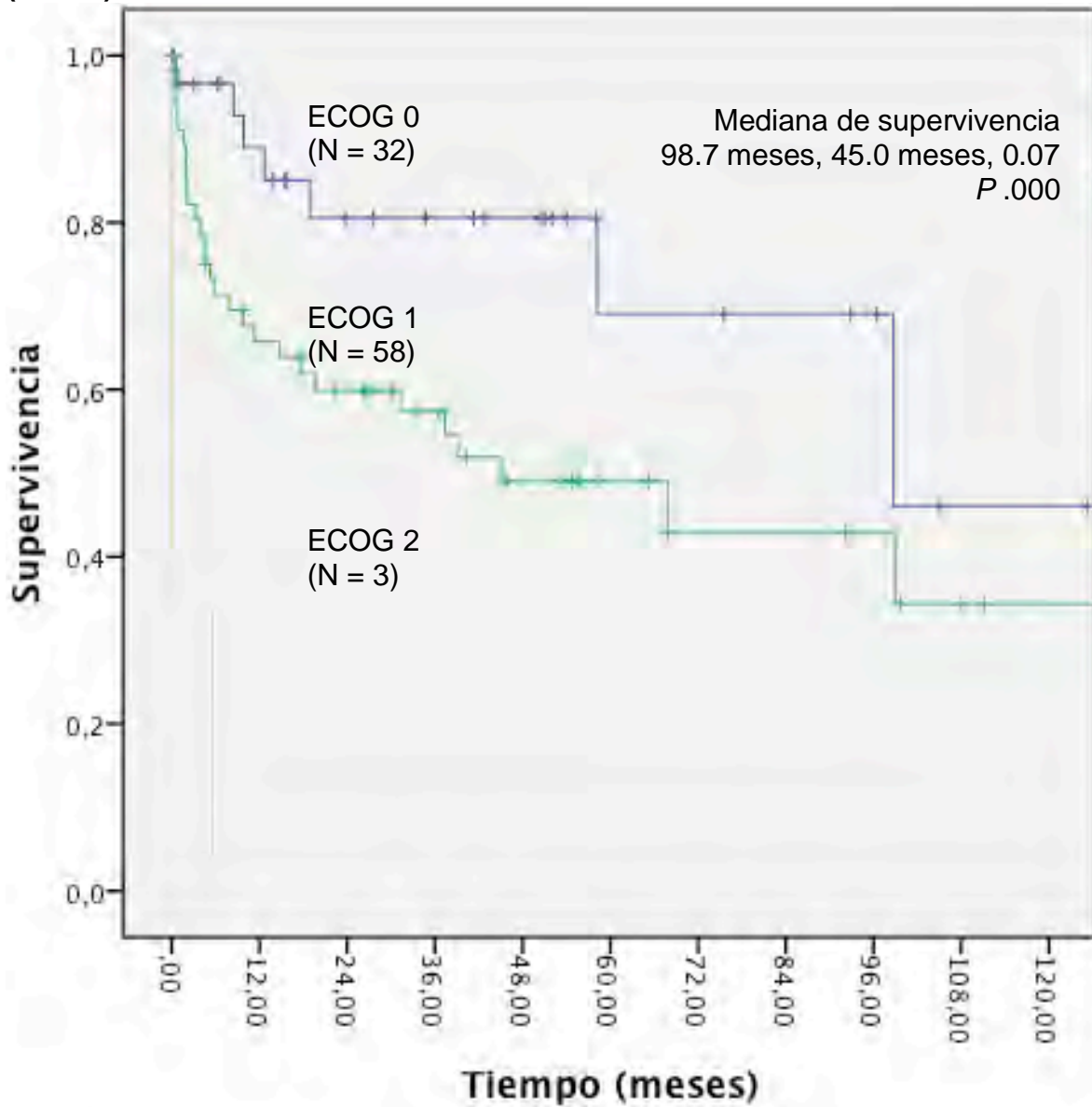


Figura 8. Duración de supervivencia por estadio clínico.

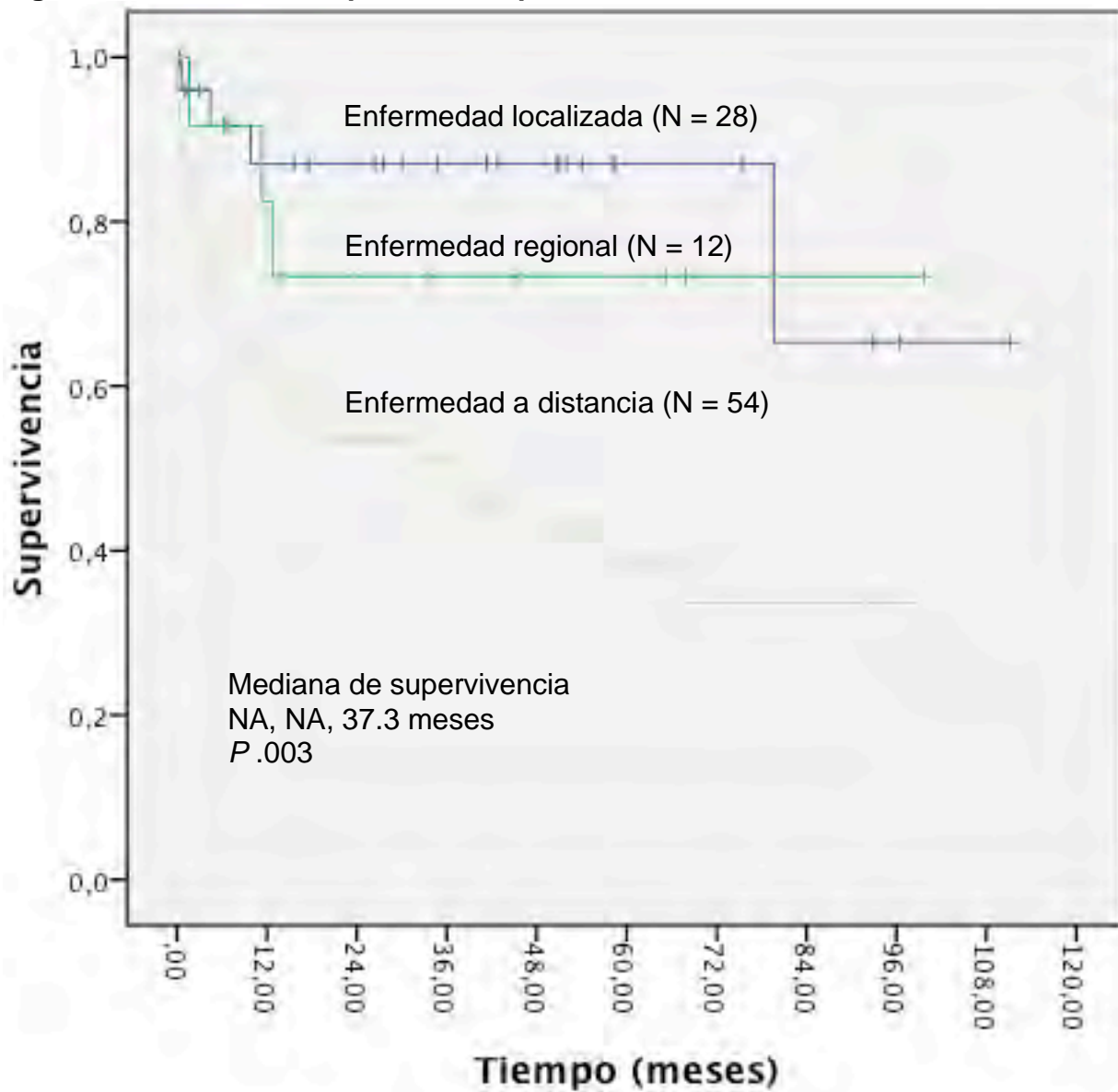


Figura 9. Duración de supervivencia por diferenciación.

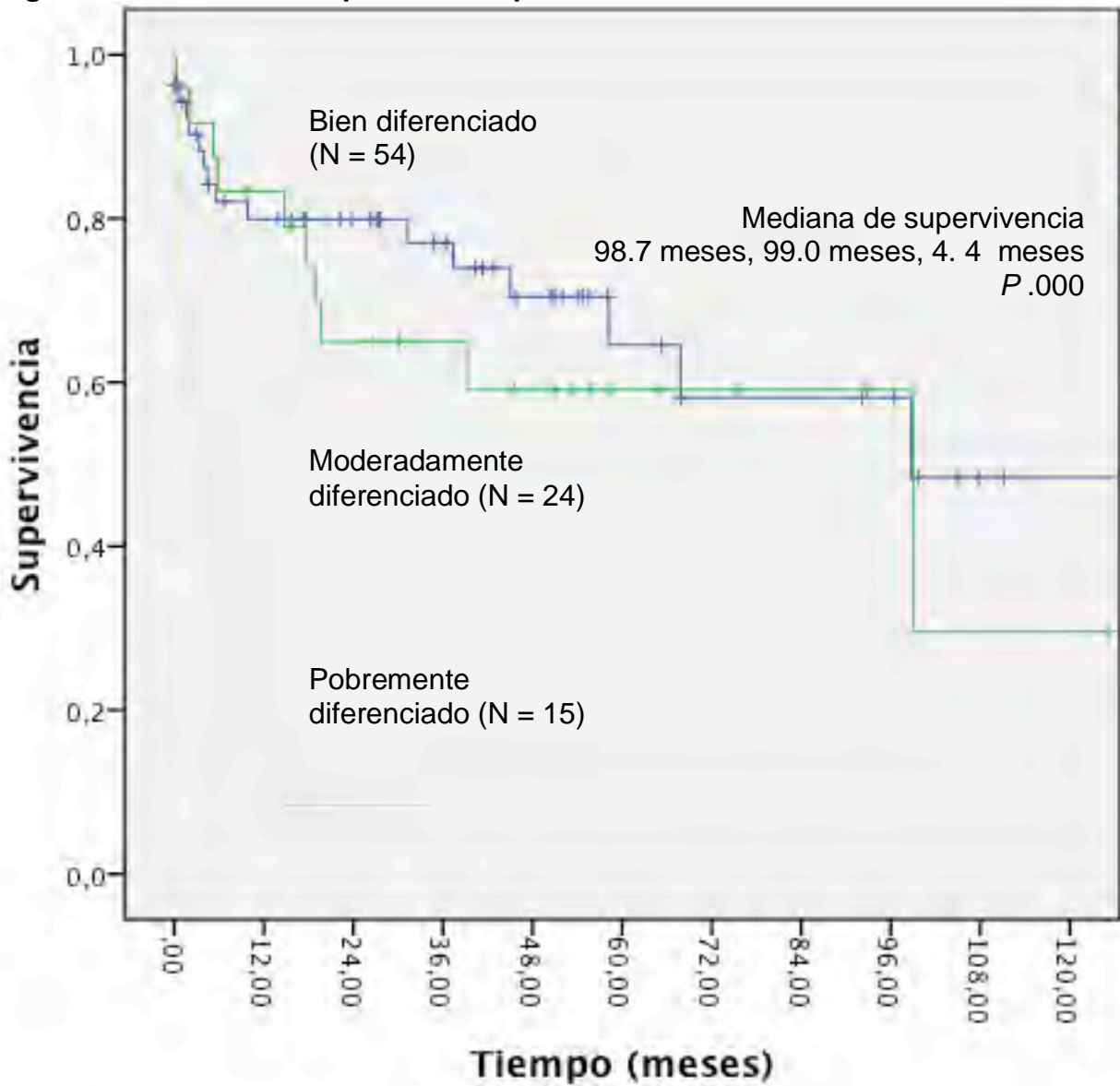


Figura 10. Duración de supervivencia por otras variables histológicas (necrosis).

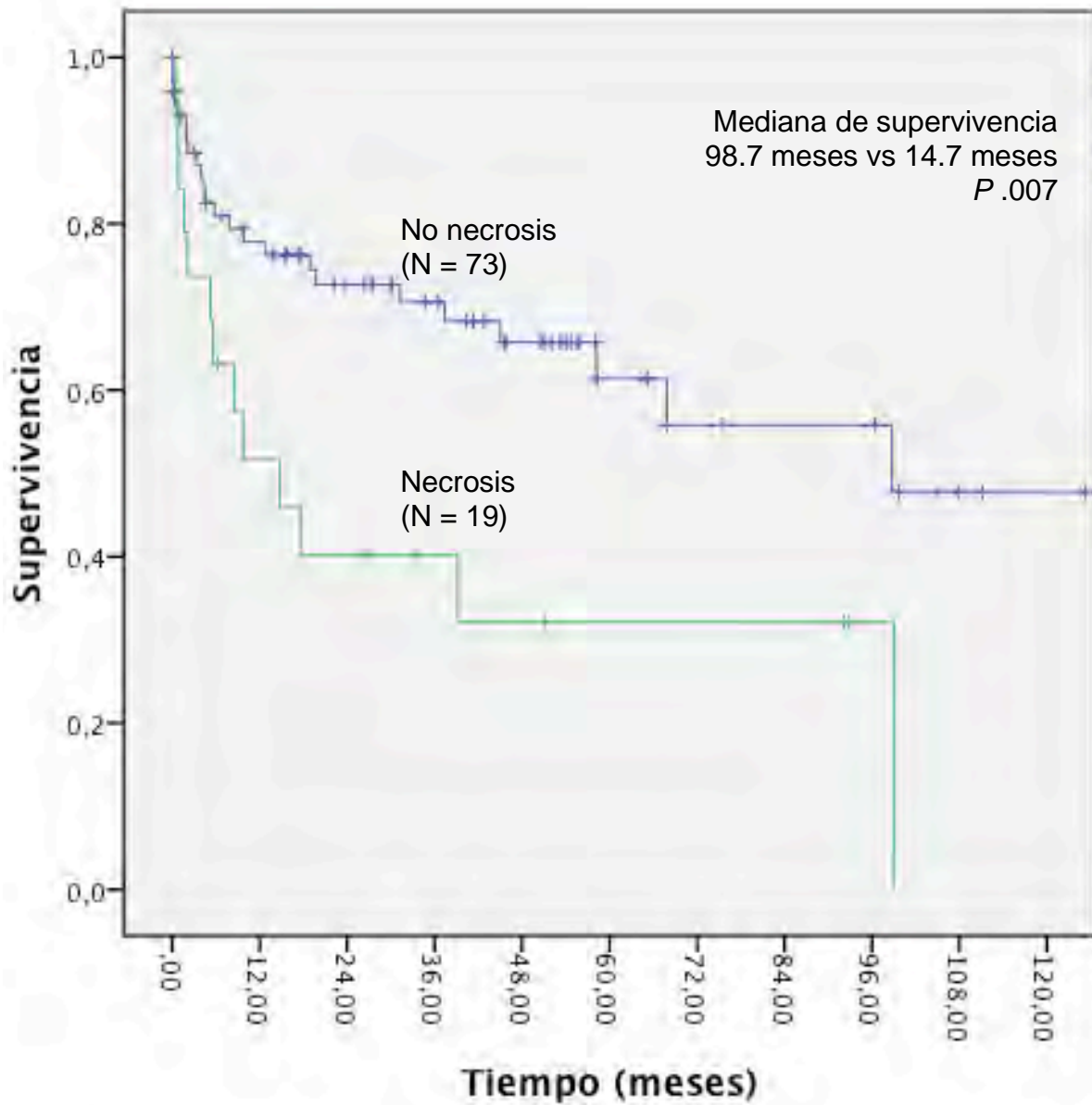


Figura 11. Distribución de supervivencia por diferenciación (bien diferenciados) y estadio clínico.

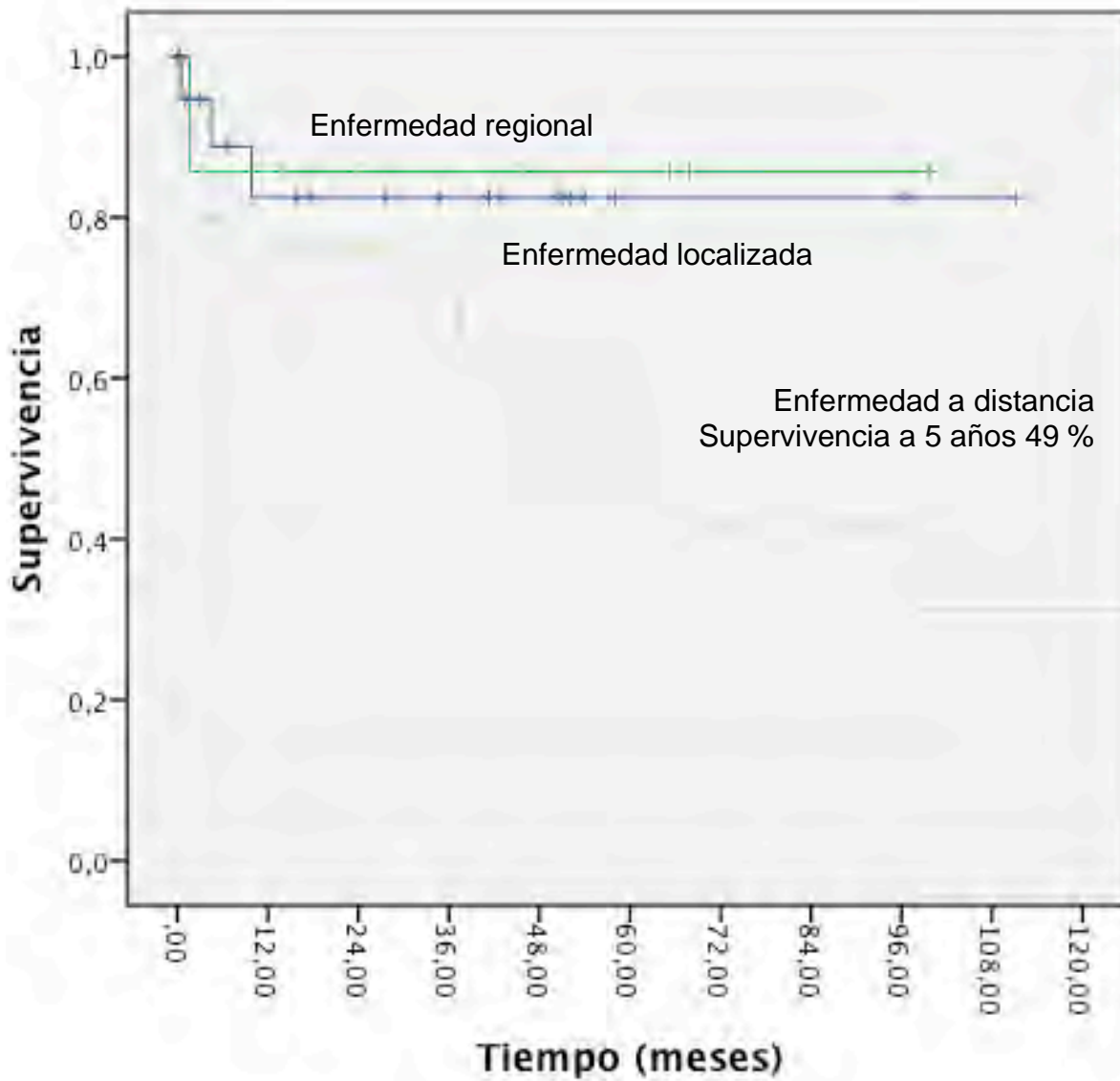


Figura 12. Distribución de supervivencia por diferenciación (moderadamente diferenciados) y estadio clínico.

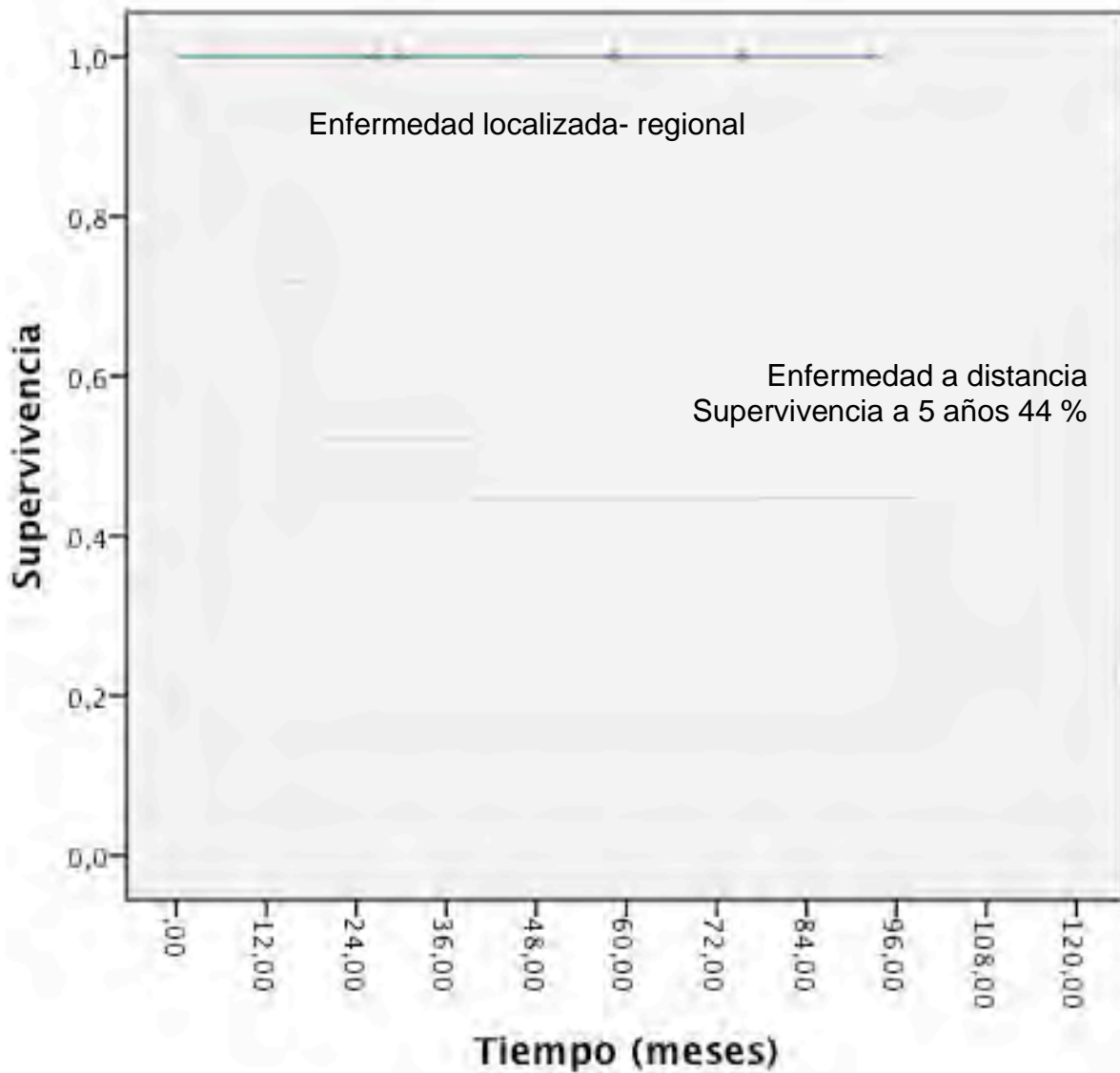


Figura 13. Distribución de supervivencia por diferenciación (pobremente diferenciados) y estadio clínico.

