



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES DE COLON Y  
RECTO**

**“TUMORES NEUROENDOCRINOS DE COLON Y RECTO, DIAGNOSTICO Y  
TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS PARA RECIBIR EL GRADO DE CIRUGÍA  
ONCOLÓGICA**

**ALUMNO**

**Principal Investigador**

**DR. MARIO ALBERTO CERÓN LIZÁRRAGA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. SAÚL ENRIQUE RODRIGUEZ RAMÍREZ**

**MEXICO DF MARZO DE 2016**



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.

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SERVICIO DE TUMORES DE COLON Y RECTO

ALUMNO: Dr. MARIO ALBERTO CERÓN LIZÁRRAGA  
Médico residente de tercer año de Cirugía Oncológica.  
Hospital de oncología CMN SXXI.  
Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06700,  
Tel (0155) 57618075 Ext 22698. Correo electrónico:  
marioclmx@gmail.com **Matricula:** 99282780

ASESOR DE TESIS

Dr. SAUL ENRIQUE RODRIGUEZ RAMIREZ  
Jefe del servicio de tumores de Colon y recto.  
UMAE Hospital de oncología CMN SXXI  
Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06700 Tel (0155)  
57618075 Ext 22698 Correo electrónico:  
[saul.rodriquezr@imss.gob.mx](mailto:saul.rodriquezr@imss.gob.mx). **Matricula:** 10252975

PROFESOR TITULAR CURSO CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Dr. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ  
Jefe de Servicio de Tumores de Cabeza y Cuello  
UMAE Hospital de Oncología CMN SXXI  
Dirección Cuauhtémoc 330 Col Doctores C.P. 06700 Tel (0155)  
57618075 Ext 22698 Correo electrónico:

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

Dr. GABRIEL GONZALEZ AVILA  
División de Educación en Salud  
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Correo. E: Gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. MARCO TEÓRICO.....	7
3.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
3.2 PATOLOGÍA Y GENÉTICA.....	7
3.2.1 MARCADORES DE INMUNOHISTOQUIMICA .....	10
3.2.2 SINDROME TUMORALES HEREDITARIOS.....	11
3.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	11
3.4 ESTADIFICACIÓN .....	12
3.5 PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS .....	13
3.5.1 ENDOSCOPIA.....	13
3.5.2 TOMOGRAFÍA COMPUTADA Y RESONANCIA MAGNETICA.....	14
3.5.3 ECOGRAFÍA DE ABDOMEN.....	14
3.5.4 ULTRASONIDO RECTAL/ENDOANAL.....	14
3.5.5 INDIO 111- OCTREOTIDE SCAN.....	15
3.5.6 PET- PET-FDG.....	15
3.6 PRUEBAS DE LABORATORIO (BIOMARCADORES).....	15
3.7 SINDROME CARCINOIDE.....	16
3.8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	17
3.8.1 TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCAL.....	18
3.8.2 EFECTO DE LA CIRUGÍA EN EL PRONÓSTICO.....	19
3.9 TERAPIA ADYUVANTE.....	20
3.9.1 BIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA.....	20
3.9.2 ENFERMEDAD METASTÁSICA.....	20
3.9.3 PRONÓSTICO .....	21
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
5. JUSTIFICACIÓN.....	24
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
7. HIPOTESIS.....	26
8. OBJETIVOS.....	27
8.1 OBJETIVO GENERAL.....	27
8.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
9.1 TIPO DE ESTUDIO.....	28
9.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO.....	28
9.3 LUGAR.....	28
9.4 TIEMPO.....	28
9.5 MUESTREO.....	28
9.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	28
9.6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	28
9.6.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	28
9.7. PROCEDIMIENTO.....	29
9.8 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	30
9.9 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	31
9.10. TIPO DE MUESTRA.....	32
9.11. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	32
9.12. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	32
9.13. CONSIDRACIONES ETICAS.....	32
9.14. RECURSOS.....	33
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	34
11. RESULTADOS.....	35
12. DISCUSIÓN.....	52
13. CONCLUSIONES.....	56
14. BIBLIOGRAFÍA.....	58
15. ANEXOS.....	64

## **1. RESUMEN**

### **Introducción:**

Los tumores neuroendocrinos de colon y recto son también llamados carcinoides del intestino posterior, sin embargo la nomenclatura ha cambiado recientemente. Son tumores con crecimiento lento y típicamente se vuelven sintomáticos en estadios tardíos de la enfermedad. La incidencia actual internacional esta cerca de un caso por 100,000 habitantes. Los tumores neuroendocrinos de colon y recto son clasificados de acuerdo al grado en tres niveles basados en la proliferación celular.

Los TNE de apéndice cecal son frecuentemente encontrados incidentalmente en los estudios histopatológicos posterior a una intervención de apendicetomía. Los TNE de localización en Colon, presentan síntomas tardíos de acuerdo al crecimiento de los mismos, frecuentemente presentando enfermedad metastásica cuando se realiza el diagnóstico. Los TNE rectales pueden ser encontrados en pacientes que se realizan colonoscopia, pero pueden presentarse con sintomatología asociada, como tenesmo e inclusive cursar con hematoquezia. Los TNE con invasión locorregional tienen mejores resultados cuando es posible la resección del mismo, el manejo óptimo requiere una evaluación y enfoque multidisciplinario, así como la terapia sistémica continúa siendo limitada.<sup>1</sup>

**Objetivo:** Determinar la experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos de Colon y Recto en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo de 2009 a 2015.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se identificaron pacientes y sus respectivos expedientes del archivo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con Tumores Neuroendocrinos de Colon y Recto . Se incluyó a pacientes evaluados y tratados en esta institución durante el periodo 2009 a 2015 así como referidos de otras unidades para manejo, con reporte histopatológico de Tumor Neuroendocrino, independientemente de su edad, género o comorbilidades. Se evaluó variables clínicas y demográficas así como clínico patológicas. Análisis estadístico: descriptivo, mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas; porcentajes para variables cualitativas, mediante el paquete estadístico SPSS .

## 2. INTRODUCCIÓN

El hallazgo de un tumor neuroendocrino (NE) en el colon o recto es poco frecuente pese a que las células neuroendocrinas están distribuidas en todo el organismo.

La mayoría de estas células se sitúan en el tracto intestinal y los tumores que se derivan pueden asentar en diferentes localizaciones, tienen una incidencia baja y suelen ser tumores poco diferenciados.

La clasificación y nomenclatura de estos tumores ha sido motivo de controversia por parte de los patólogos. Sin embargo, los tumores colorrectales neuroendocrinos se dividen en los de bajo grado o carcinoides y los tumores neuroendocrinos de alto grado. Sus hallazgos anatomopatológicos, como la existencia de pleomorfismo nuclear con múltiples mitosis, así como la tinción inmunohistoquímica positiva para la sinaptofisina o de Ki-67 facilitan su diagnóstico.

En general los tumores carcinoides tienen un comportamiento benigno a diferencia de los neuroendocrinos de alto grado, que tienen especial agresividad, con tendencia a dar metástasis.<sup>2</sup>

Los tumores neuroendocrinos de colon y recto se derivan de las llamadas células de Kulchitsky o enterocromafines del intestino, que se encuentran a lo largo del tracto intestinal dentro de las criptas de Lieberkühn . Estas células se han denominado históricamente como células APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) y sus tumores relacionados como APUDomas . Se tiñen positivamente cuando se expone a los reactivos y los marcadores de tejido neural, tales como la enolasa y sinaptofisina neuronal

específica a base de plata La microscopía electrónica ha demostrado que estas células precursoras contienen gránulos secretores unidas a la membrana, conteniendo más de 40 hormonas diferentes y aminos biogénicas.<sup>3</sup>

### **3. MARCO TEORICO.**

#### **3.1 Epidemiología.**

Los tumores neuroendocrinos Colorrectales, son poco frecuentes, sin embargo constituyen la segunda histología más prevalente entre las neoplasias malignas de Colon y recto. De acuerdo con el (SEER) Registro de vigilancia, epidemiología y resultados finales (Surveillance, epidemiology and End Results), la incidencia de los TNE colorrectales ha aumentado significativamente de 1993 a la fecha.<sup>2</sup>

Las Neoplasias neuroendocrinas de apéndice cecal tienen una incidencia reportada de aproximadamente 0.15/100,000/ año en la base de datos del SEER, así como en otras poblaciones de Europa que han sido reportadas, y probablemente comprometa uno de los subgrupos mas grandes de TNE GEP dependiendo de las series reportadas.<sup>4</sup>

La incidencia de los tumores de recto es de 0.86 casos anuales por 100 000, mientras que la de TNE pancreáticos y gástricos es de 0.32 y 0.30 respectivamente<sup>2</sup>.

En México se cuenta con los datos de un estudio retrospectivo, observacional y analítico realizado en un centro hospitalario, en el que se obtuvo una incidencia de TNE de 0.1% en pacientes atendidos por primera vez en el servicio de oncología, con una edad promedio de 52.4 años.<sup>4</sup>

En los tumores de colon la incidencia documentada en la base de datos SEER de EUA ha aumentado de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,2 por 100.000 entre 1973 y 2004. En Europa la incidencia es en la región de 0,06 por 100.000 habitantes , lo que puede representar un conjunto de datos menos sofisticado . El TNE colon no apendicular tienen una ligera preponderancia de un origen étnico en los pacientes de raza negra en EE.UU.<sup>4</sup>

Estos tumores son positivos a sinaptofisina generalmente y también pueden contener células positivas a serotonina y somatostatina. Muchos más de estos tumores tendrán metástasis en el momento del diagnóstico (aprox. 30-40%), posiblemente debido a la presentación más tarde debido a la ausencia de los primeros síntomas. Las metástasis se encuentran con frecuencia en el hígado, los ganglios linfáticos, el mesenterio o el peritoneo y los pacientes tienen una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 43 a 50 %.<sup>1</sup>

Así mismo los TNE del recto han ido en aumento en la incidencia. El último informe SEER documentó un aumento de 0,2 por 100.000 habitantes en 1973 a 0,86 por 100.000 en 2004. En este punto, la proporción de todos los TNE fue del 18% de todas las redes y el 27 % de todos los TNE gastrointestinales. La proporción de los TNE rectales reportados en Europa es algo menor al 14.5 % del total de los TNE.<sup>4</sup>

La incidencia de tumores funcionales en el colon y el recto es extremadamente bajo. Soga. en su evaluación estadística de 1.271 TNE rectal mostró un (13 %) asociación infrecuente pero esto fue más alta que la otra serie. Tres pacientes de los 38 tenían síndrome carcinoide en la serie Shebani.<sup>5</sup>

### **3.2 Patología y genética**

Las neoplasias neuroendocrinas de colon y recto se clasifican de acuerdo a la OMS de 2010. Las siguientes categorías se reconocen : tumor neuroendocrino (NET), carcinoma neuroendocrino (NEC) y el carcinoma adenoneuroendocrino mixto (MANEC).<sup>6</sup>

Los tumores se clasifican en tres niveles basados de proliferación de células tumorales :

**TABLE 4. Grading Systems for Neuroendocrine Tumors**

Grade	Lung and Thymus	GEP-NETs	Lung and Thymus	Pancreas
	(WHO) <sup>34</sup>	(ENETS, WHO) <sup>3,28,29</sup>	(Moran et al) <sup>23</sup>	(Hochwald et al) <sup>14</sup>
Low grade	<2 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 10 hpf AND <3% Ki67 index	≤3 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 50 hpf AND no necrosis
Intermediate grade	2–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–20 mitoses / 10 hpf OR 3%–20% Ki67 index	4–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–50 mitoses / 50 hpf OR foci of necrosis
High grade	>10 mitoses / 10 hpf	>20 mitoses / 10 hpf OR >20% Ki67 index	>10 mitoses / 10 hpf, Necrosis present	>50 mitoses / 50 hpf

índice de Ki67 se calcula como el porcentaje de núcleos de células tumorales positivas en "Hot spots" ( 500-2.000 células) utilizando el anticuerpo monoclonal MIB1. <sup>7</sup>

NET es una neoplasia neuroendocrina bien diferenciada compuesta de células tumorales que expresan marcadores neuroendocrinos y hormonas (cromogranina A, sinaptofisina) . La atipia celular y la actividad proliferativa son bajos. TNE son por definición G1 o tumores G2 . Esta categoría incluye los tumores previamente clasificados como tumores carcinoides . TNE del colon y el recto están compuestos por células enterocromafines (CE) o célula tipo L . TNE celulares CE se producen principalmente en el colon derecho y se caracterizan por la producción de serotonina. Las células tumorales crecen en nidos sólidos con empalizada periférica , a veces con formación de rosetas y áreas cribiformes.

Las Células enterocromafines son inmunorreactivas para queratinas de bajo peso molecular, (cromogranina A, Sinaptofisina y serotonina).

Los NET con Células Tipo L ocurren predominantemente en el colon distal y recto, y se caracterizan por la producción de péptido parecido al glucagón y PP/PYY. Estos tumores frecuentemente crecen con un patrón trabecular, algunas veces con estructuras tipo roseta y tubulares.

El índice de Ki67 y la cuenta mitótica frecuentemente es baja, y la mayoría de los tumores en esta localización pertenecen al Grado 1. La mayoría de los Tumores

neuroendocrino de Célula L tienen positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, cromogranina A, sinaptofisina, GLP, y PP/PYY. La mayoría de los TNE de recto son también positivos para Fosfatasa Ácida Prostática.

NEC o Carcinoma Neuroendocrino, es una neoplasia maligna pobremente diferenciada, de alto grado, compuesta por células que expresan marcadores neuroendocrinos (Cromogranina A, Sinaptofisina) así como muestran una atipía celular marcada, necrosis celular frecuente y actividad proliferativa alta. Los NECs son por definición tumores G3. Esta categoría incluye tumores previamente clasificados como carcinoma de células pequeñas, NEC de células grandes y carcinoma endocrino pobremente diferenciado.<sup>8</sup>

Los carcinomas neuroendocrinos (células pequeñas y células grandes) muestran un patrón de crecimiento predominantemente sólido (94%), trabecular (18%) y tubular (6%), con alto grado nuclear y aumento de la relación núcleo:citoplasma. El término “carcinoide” no debe emplearse por dos motivos principales: primero, no refleja la conducta biológica del tumor y segundo, agrupa a todas las neoplasias neuroendocrinas como una única categoría.<sup>9</sup>

### **3.2.1 Marcadores de Inmunohistoquímica**

En la mayoría de los casos se deben determinar cuando menos dos marcadores neuroendocrinos para corroboración diagnóstica, siendo los mejores cromogranina, sinaptofisina y CD56.

MIB-1 es la proteína producto de Ki-67, un marcador de proliferación celular presente en todas las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y ausente en las células en reposo (G0). Su expresión ha demostrado ser un factor pronóstico significativo en los TNE bien diferenciados<sup>11</sup>. El uso de Ki-67 (MIB-1) es obligatorio, ya que forma parte del sistema de grados propuesto por la OMS en 2010.<sup>9</sup>

### **3.2.2 Síndromes tumorales hereditarios**

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple y otros síndromes no son normalmente asociados con los TNE colorrectales, aunque únicamente se han reportado pocos caso de TNE familiar.<sup>10</sup>

### **3.3 Presentación Clínica**

#### **Tumores de Apéndice cecal**

La mayoría de los TNE de apéndice con hallazgos en piezas de patología post-apendicectomía. Los síntomas que llevan a una apendicectomía, tal como dolor en cuadrante inferior derecho del abdomen son indirectamente asociados con los TNE de apéndice, aunque debido a su localización más frecuente que es la punta apendicular (70%) estos TNE son poco probables de ser la causa de apendicitis.<sup>11</sup>

#### **Tumores Colónicos**

Los TNE de Colon, típicamente se presentan en forma tardía, frecuentemente asociados a enfermedad metastásica extensa al momento del diagnóstico. Los síntomas más comunes son: Diarrea, dolor abdominal, pérdidas sanguíneas gastrointestinales, pérdida ponderal.

Clínicamente pueden presentar anemia, hepatomegalia, o tumor palpable abdominal. Así mismo la oclusión intestinal, hemorragia y dolor son posibles presentaciones, similar al adenocarcinoma. El adenocarcinoma frecuentemente es una sospecha diagnóstica hasta que se distingue histológicamente la naturaleza del TNE.

#### **Tumores rectales**

Pueden presentarse como un hallazgo incidental de la rectosigmoidoscopia o colonoscopia (40%), con cambios en el hábito intestinal, pérdidas sanguíneas por recto, síntomas anorrectales, tenesmo, dolor, pérdida ponderal. Es muy raro que los TNE

rectales se presenten con síndrome carcinoide, ya que las células EC con producción de serotonina son muy raras.<sup>5</sup>

### **3.4 Estadificación**

A pesar de la cada vez mayor tasa de diagnóstico clínico de los TNE Colorrectales, ningún sistema de clasificación se había unificado para la clasificación y pronóstico antes de 2006. Desde entonces basados en el sistema TNM han sido publicados varias clasificaciones, que difieren en su relevancia poblacional de tumores, definiciones específicas del TNM, y su base para la derivación.

En un estudio reciente se comparó 3 sistemas de clasificación, que mostraron comparables estratificación pronóstica de CRNETs, mientras que la AJCC y sistemas eNETS son los más homogéneos. El análisis actual apoya el uso de la AJCC para TNE bien diferenciados y eNETS para todos CRNETs.<sup>12</sup>

En 2006 la sociedad europea de tumores neuroendocrinos (ENETs) propuso un sistema basado en un consenso aplicable para todos los TNE Colorrectales. En 2008 a través de los datos del SEER, se propusieron 2 sistemas de estadificación, uno para Colon y otro para TNE rectales. Finalmente en 2010 en la 7a edición de AJCC (American Joint Committee on cancer incluyó un sistema de estadificación.<sup>13</sup>

La etapificación para los TNE de Apéndice Cecal de acuerdo al ENET es: T 0 o X: No evidencia de tumor primario, T1: tumor menor de 1 cm con invasión a submucosa y muscularis propia, T2: Tumor menor de 2 cms con invasión de submucosa, muscularis propia y/o mínimamente hasta 3 mm invasión de subserosa/mesoapéndice, T3: Tumor mas de 2 cms y/o extensión más de 3 mm, invasión de subserosa y/o mesoapéndice, T4:

Tumor invade peritoneo u otros órganos. Clasificación ganglionar; N x o 0: no ganglios metastásicos pueden ser evaluados, N1: Metástasis ganglionar, Clasificación de Metástasis: M0 no metástasis a distancia, M1 Metástasis a distancia. La clasificación del ENET difiere del AJCC en subdivisión de T1 en a y b. T1a: tumor < 1 cms en su mayor dimensión, T1b: Tumor > 1 cms pero < 2 cms en su mayor dimensión. T2 : Tumor > 2 cms pero < 4 cms o con extensión al ciego, T3: Tumor > 4 cms o extensión a ileon, T4: Tumor perfora el peritoneo o invade estructuras adyacentes. <sup>14</sup>

La Etapificación del ENET y TNM para TNE Colorrectales corresponde para el T: Tx o 0, No puede ser evaluado el tumor primario; T1 el tumor invade la submucosa y el tamaño es igual o menor a 2 cm; T2 el tumor invade la muscularis propia o invade la submucosa y el tamaño es mayor a 2 cm; T3 el tumor invade hacia la subserosa o tejidos perirrectales o pericolónicos no peritonizados; T4 el tumor invade al peritoneo u otros órganos. Para el estado ganglionar; Nx o 0, no puede ser evaluado; N1 Metástasis regional ganglionar. Estadificación de las metástasis; M0 No metástasis a distancia; M1 Metástasis a Distancia.

Se estadifican en 4 etapas, incluyendo en la Etapa I: T1 N0 M0, Etapa II: T2 o T3 N0 M0, Etapa III: T4 N0 M0 o cualquier T, N1 M0. Etapa IV: Cualquier T, Cualquier N, M1. <sup>15</sup>

### **3.5 Procedimientos diagnósticos**

#### **3.5.1 Endoscopia.**

La endoscopia es raramente útil en los TNE de apéndice a menos que el tumor sea localmente avanzado e infiltra en el ciego que es una situación muy rara , y la

colonoscopia , por tanto, la rutina para la detección de tumores no se recomienda.

La mayoría de las lesiones en recto son diagnosticadas endoscópicamente. Muchas lesiones se pueden presentar como pólipos, en los que se realiza polipectomía y el diagnóstico es hecho posterior a estudios histopatológicos.

La valoración con Colonoscopia completa es requerida para descartar enfermedad colónica concomitante y como parte de la estadificación. Las características de los tumores neuroendocrinos de recto deben ser detallada y cuidadosamente reportada, La ulceración o depresión central sugiere un alto potencial metastásico.

### **3.5.2 Tomografía computada y Resonancia magnética**

Para la correcta estadificación de los TNE la herramienta mas útil es la TAC multicorte y así como trifásica en hígado, para estadificar correctamente tórax, abdomen y pelvis.<sup>16</sup>

Sin embargo la RNM es superior en determinar las metástasis hepáticas, particularmente cuando se utiliza un medio de contraste hepato -específico, así mismo una RMN de pelvis es mandatoria para previa a una resección quirúrgica de TNE de recto. Es el estudio de elección para T2, T3, T4 y estatus ganglionar.<sup>17</sup>

### **3.5.3 Ecografía del abdomen .**

La ecografía transabdominal tiene baja sensibilidad para la enfermedad primaria y local, pero es útil para evaluar las metástasis hepáticas y guiar la biopsia de sospecha de lesiones hepáticas .

**3.5.4 ultrasonido rectal/ Endoanal ( EUS ) .** Es muy útil para evaluar tumores NET rectales antes de la operación . EUS puede evaluar con precisión el tamaño del tumor para T1 , T2, y T3, profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de

metástasis ganglionares pararrectales . en conjunto con otras técnicas de investigación y la endoscopia. <sup>18</sup>

### **3.5.5 Indio- 111 octreotide Scan.**

Como los TNE de Colon son relativamente poco comunes , la sensibilidad de indio- 111 octreotide de barrido es difícil de determinar. Sin embargo, es útil para determinar la enfermedad metastásica. La detección de el tumor primario en el recto con la actividad de fondo puede ser difícil . <sup>19</sup>

Además, el grado más alto NET lesiones colorrectales son a menudo negativas para captación de octreotide indio- 111, y otras modalidades tienen que ser confiado a detectar la enfermedad extrapélvica . Tomografía de emisión de positrones (PET) puede ser útil para el tumores negativos a octreotide.

### **3.5.6 PET . PET-FDG**

Puede ser útil en los casos de TNE colorrectales de alto grado / pobremente diferenciado. Galio - 68 DOTA octreotide (ATE ) PET actualmente con disponibilidad limitada pero parece ser una modalidad de imagen más sensible de gammagrafía de indio- 111 octreotide. <sup>20</sup>

## **3.6 Pruebas de laboratorio (Biomarcadores)**

CgA (Cromogranina A) se puede utilizar como un marcador tumoral en TNE apendicular, como es utilizada en los TNE de intestino delgado, y es particularmente útil para diferenciar TNE de GCC (Goblet Cells Carcinoid). Se ha descrito la elevación de este marcador en los TNE apendiculares, aunque su papel de seguimiento regular no ha sido estudiado a fondo. Por tanto, es probable que se indica en enfermedad metastásica

como un parámetro de seguimiento.

El síndrome carcinoide en TNE apendiculares es muy raro, en tal caso el estudio de 5 - HIAA urinario sería útil.<sup>21</sup>

Sólo una pequeña fracción de los TNE del intestino posterior ( <1 % ) produce y secreta serotonina u otras hormonas bioactivas. Por lo tanto , el análisis de rutina de la serotonina en suero o ácido 5 - hidroxindolacético ( 5 -HIAA ) en orina no se recomienda.

En los TNE colorrectales 5 - HIAA urinario suele ser negativo. La Fosfatasa ácida en suero pueden ser utilizada en tumores positivos a fosfatasa ácida prostático específico. Los niveles de hCG también puede estar aumentado. Para la evaluación de TNE rectal , medir el polipéptido pancreático puede ser útil.<sup>21</sup>

### **3.7 Síndrome carcinoide.**

El síndrome carcinoide es una constelación de síntomas que consta de enrojecimiento cutáneo, diarrea, sibilancias, y la inestabilidad hemodinámica, causado por el efecto sistémico de las sustancias elaboradas por las metástasis hepáticas . TNE primarios de los bronquios y del ovario pueden causar la síndrome y sin enfermedad metastásica.<sup>10</sup> Los síntomas del síndrome carcinoide deben dar lugar al estudio diagnóstico bioquímico y de imagen para determinar la ubicación, medida, y el grado de enfermedad metastásica.

La guía consenso NANETs recomiendan radiografía de tórax posteroanterior/lateral combinada con TC o IRM de la abdomen/ pelvis y gammagrafía <sup>111</sup>In- octreótido DTPAo. Esta última prueba se aprovecha de la unión a receptores 2 y 5 de somatostatina del tumor y es 80-90% sensible para ambos NETS primarios y metastásicos.

El tratamiento de los síntomas de el síndrome carcinoide ha mejorado enormemente con la introducción de análogos de somatostatina sintéticos (USA-octreotide, Europa-

lanreótide).

Otras estrategias para controlar el síndrome carcinoide incluyen evitar factores predisponentes (alcohol, la actividad física que causa presión en el hígado), antidiarreicos (Imodium, Lomotil, colestiramina, opiáceos, ciproheptadina antagonista de la serotonina), y el uso de los medicamentos para controlar el broncoespasmo (albuterol , teofilina).

Interferón 2b y 2a se han utilizado para controlar síntomas refractarios, especialmente el flushing y diarrea. Los TNE contienen receptores de interferón específicos que activan genes supresores de tumores que conducen a una mejoría sintomática en 30 a 70 % de los pacientes.<sup>15</sup> técnicas mínimamente invasivas también han demostrado ser beneficioso en pacientes seleccionados para el tratamiento de enfermedad hepática sintomática e incluyen embolización de la arteria hepática, la quimioembolización, radioembolización, ablación por radiofrecuencia, y la crioablación .<sup>3</sup>

La crisis carcinoide merece una mención especial. Esta condición, que se manifiesta como la inestabilidad hemodinámica (hipotensión o hipertensión), enrojecimiento, taquicardia o bradicardia, broncoespasmo o colapso vasomotor, puede ser provocada por incluso procedimientos menores. Se previenen mejor pretratamiento con octreotide en una dosis de 250-500 mg subcutáneo antes de procedimientos menores.<sup>22 23</sup>

### **3.8 Tratamiento quirúrgico.**

Dos procedimientos quirúrgicos se pueden aplicados para tratar los TNE apendiculares : apendicectomía simple y hemicolectomía derecha oncológica.

Para TNE T1 ( ENETS ) o T1a (UICC / AJCC ) (es decir <1 cm ) , generalmente la apendicectomía es curativa y suficiente. La única excepción podría ser la

extremadamente rara situación cuando el TNE está situado en la base del apéndice e incompletamente resecado o cuando hay invasión > 3 mm de meso apéndice.

Para TNE > 2 cm con un estadio T3 ( eNETS ) o más altas y T2 (UICC / AJCC ) o superior , respectivamente , se recomienda hemicolectomía derecha debido a mayor riesgo de metástasis ganglionar y la recurrencia tumoral a largo plazo y / o metástasis a distancia. Criterios adicionales tales como un índice de Ki67 de > 3 % (NET -G2 ) o angioinvasión se han sugerido para ayudar con la toma de decisiones. <sup>14</sup>

### **3.8.1 Cirugía para la enfermedad local**

Los TNE del colon se presentan y son tratados de una manera similar a adenocarcinoma de colon. Las lesiones < 2 cm pueden ser resecados endoscópicamente por polipectomía o resección endoscópica de la mucosa . En el caso de resección incompleta o G3, una resección oncológica posterior esta indicada. <sup>24</sup> Puesto que la mayoría de los tumores son de hecho invasivo a través de la muscular propia y > 2 cm, una colectomía con resección oncológica y linfadenectomía esta indicada. Estas lesiones también pueden cursar con oclusión intestinal, por lo que se aconseja su tratamiento quirúrgico incluso en casos de índole paliativa.

**TNE Rectal.** La única opción que garantiza curación es la resección completa de la lesión localizada. El beneficio de cirugía radical para la enfermedad más avanzada no está claro. El tamaño del tumor proporciona la forma más simple de predecir comportamiento, aunque otras características y paciente factores también deben ser tomadas en consideración.

Las lesiones <1 cm tienen un bajo riesgo de enfermedad metastásica y debe ser completamente resecado endoscópicamente o por técnicas transanales. La ecografía

endoscópica y la RM son indicadas para la determinación de la invasión tumoral . El riesgo de metástasis se ha estimado en menos de 3% para rectal TNE < 1 cm de diámetro.

25

La Polipectomía estándar es comúnmente realizada, pero en ciertas situaciones consideradas inadecuada, especialmente si hay evidencia de invasión local. Resección con banda, la tumorectomía aspiración o biopsia se pueden realizar endoscópicamente en su caso. La resección transanal usando una variedad de técnicas y equipo ofrece la capacidad de resecar lesiones mayores y un espesor total a la mucosa resección muscular.

26 27

El resultado de una lesión entre 1 y 2 cm no está claro. El riesgo metastásico se considera que es entre 10 y 15 %, sin embargo algunos estudios como el de Sauven et. Al no demuestran ningún beneficio con un manejo agresivo radical.<sup>28</sup>

Las lesiones > 2 cm tienen significativamente mayor riesgo metastásico, se considera que es entre 60 y 80 %. La invasión de la muscularis propia es común en este grupo, e indica un alto potencial metastásico. En la práctica la mayoría de estos pacientes tendrá una cirugía mayor con "excisión total del mesorrecto" con la esperanza de cura, pero sin garantía beneficio en la supervivencia.

### **3.8.2 Efecto de la cirugía en el pronóstico.**

Cualquier enfermedad metastásica al momento del diagnóstico indicará un peor pronóstico . La supervivencia probablemente no estará alterada ofreciendo una terapia más agresiva a la lesión primaria en estos casos, pero la calidad de vida puede dictar decisiones individuales. La cirugía puede mejorar control de los síntomas de

complicaciones locales asociadas con la actividad tumoral rectal avanzada.<sup>29</sup>

### **3.9 Terapia adyuvante**

No hay evidencia para la terapia médica adyuvante después de cirugía en cualquiera de estos tumores, aunque un argumento se podría hacer para el uso de la quimioterapia en G3/ tumores mal diferenciados con resección incompleta.<sup>30</sup>

#### **3.9.1 Bioterapia para enfermedad avanzada**

Bioterapia Análogos de somatostatina. El síndrome carcinoide es muy poco común en pacientes con TNE colorrectales. Así como en los TNE de intestino delgado los análogos de la somatostatina mejoran los síntomas con eficacia en pacientes con el síndrome carcinoide.<sup>31</sup>

TNE rectales son en su mayoría localizados y no funcionantes. Hay pocos datos sobre el tratamiento específico en enfermedad metastásica y más estudios son necesario. Hay algunos datos que sugieren que los AS (Análogos de Somatostatina) tienen un efecto antiproliferativo. Por lo tanto pueden utilizarse en tumores funcionantes y no funcionantes, particularmente en casos donde hay captación en Octreoscan o de galio-68 DOTA octreotida PET .<sup>32</sup>

#### **3.9.2 Enfermedad metastásica**

La quimioterapia convencional se ha utilizado y demuestra las tasas de respuesta variables en pacientes con TNE metastásicos. Una variedad de fármacos ha sido utilizado, incluyendo 5 - fluorouracilo, estreptozocina, doxorubicina, capecitabina, y temozolomida . La combinación efectos secundarios de los significativos y la falta de límite de datos resultado el uso de tales agentes a aquellos pacientes que permanecen sintomática tras fracasar otros tratamientos más convencionales.

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas puede reducir los síntomas y mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados con un índice de Ki-67 de menos de 20 %. El resultado esperado tiene que ser comparado con el resultado del tratamiento alternativo. Una situación R0 debe ser el objetivo de la cirugía hepática, sino también los pacientes con R1 o R2 resección muestran una buena beneficio en la supervivencia.<sup>33</sup> La supervivencia global después de la resección hepática es 46 a 86 % a los 5 años y 35 a 79% a los 10 años.<sup>34</sup>

La resección del tumor primario asintomático en la presencia de metástasis hepáticas no resecables es controversial. No existen ensayos controlados aleatorios. Las metástasis hepáticas no resecables están presentes en aproximadamente 15-80%. Los aspectos positivos de la resección del primario son la prevención de los síntomas locales inducida por tumor (dolor, sangrado, perforación, obstrucción), mejora de los síntomas hormonales, y un efecto positivo en la supervivencia.<sup>35</sup>

### **3.9.3 Pronóstico**

Independientemente del sitio principal, la supervivencia de los pacientes con TNE del tracto GI es paralela a la etapa del tumor. Además, presencia del síndrome carcinoide en pacientes con enfermedad metastásica confiere una supervivencia global más pobre en comparación con aquellos con metástasis no sintomática.

TNE del apéndice, las tasas de supervivencia a 5 años son 80,8 % para la enfermedad localizada, 88,1 % para la enfermedad regional, y 9,6 % para los tumores con metástasis a distancia. En general, la tasa de supervivencia a 5 años es de 71,0 %.<sup>2</sup>

TNE de colon (excluyendo los tumores apendiculares), Las tasas de supervivencia a 5 años son el 76,0 % para la enfermedad localizada, el 71,6 % para la enfermedad regional,

y 30,0 % para los tumores con metástasis a distancia. La tasa global de supervivencia a 5 años es del 61,8 %.

El pronóstico de los TNE rectales se encuentra entre los de apéndice y NETs de colon con tumores localizados la tasa de supervivencia a los 5 años de 90,8 %, 48,9 % para los tumores regionales, y el 32,2 % para los tumores metastásicos. En general, la tasa de supervivencia a 5 años es del 88,3 %. <sup>10</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores neuroendocrinos de Localización Colorrectal así como apendicular, aunque son neoplasias poco comunes, ha aumentado su incidencia a nivel mundial, debido a su heterogeneidad, el diagnóstico debe basarse en la presencia de síntomas clínicos y síndromes asociados, la medición de los niveles de hormonas como biomarcadores de la enfermedad, los estudios radiológicos y de imagen nuclear y la confirmación histológica con inmunohistoquímica.

Infortunadamente los síntomas clínicos en pacientes con TNE funcionales suelen surgir después de la metástasis a hígado, y en la mayoría de los pacientes con TNE asintomáticos el diagnóstico se establece tarde durante un procedimiento no relacionado. No existen guías de manejo, ni estandarización de tratamiento en población mexicana para los TNE Colorrectales, por lo que hace falta realizar estudios poblacionales amplios para determinar la conducta de este tipo de tumores, así como sus diferente expresión y diferenciación celular de acuerdo al sitio de origen, etapa de presentación y así poder dictaminar la mejor conducta diagnostica, terapéutica y de seguimiento en los pacientes con este tipo de neoplasias.

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son neoplasias epiteliales con diferenciación neuroendocrina predominante, originados en las células distribuidas a través del sistema neuroendocrino difuso que produce y secreta hormonas activas con funciones reguladoras. Todos los TNE tienen potencial maligno. Los tumores colorrectales neuroendocrinos se dividen de acuerdo a la clasificación de la OMS de 2010 con las siguientes categorías se reconocen : tumor neuroendocrino (NET) , carcinoma neuroendocrino (NEC) y el carcinoma adenoneuroendocrino mixto (MANEC). En México no hay guías de tratamiento y diagnóstico uniformes ni descripción de las características demográficas e histopatológicas de los Tumores neuroendocrinos de Colon y Recto así como de apéndice cecal. En 2010 se publicó una serie del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de TNE con seguimiento a 10 años en la que únicamente se reportaron 1 caso de TNE de apéndice, 2 de colon y 2 de ciego. Sin embargo ante el progreso de los métodos de diagnóstico y etapificación con marcadores de inmunohistoquímica, se ha descrito un incremento en la tasa de incidencia mundial, en México no hay reportes actuales sobre la población demográfica, clinicopatológico y perfil inmunohistoquímico de los tumores neuroendocrinos, que difieren en el grado de diferenciación con los TNE GEP de acuerdo a la localización, así como la expresión de marcadores bioquímicos en seguimiento y detección de los mismos. Por lo que se es necesario estudiar la población de los TNE Colorrectales, y reportar la experiencia del manejo de los mismos en el Hospital de Oncología del Centro Médico nacional, así como perfil inmunohistoquímico, para poder unificar criterios y crear un protocolo de manejo de los mismos.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la experiencia en el manejo integral de los tumores neuroendocrinos de Apéndice y Colorrectales en el Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2009 a 2015?

## **7. HIPOTESIS**

Por definición, los estudios descriptivos conciernen y son diseñados para describir la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otro tipo.

Debido a la característica descriptiva de nuestro estudio no hay ninguna relación etiológica puesta en juego, sin embargo puede desprenderse de los hallazgos reportados al terminar este estudio.

## **8. OBJETIVOS:**

### **8.1 Objetivo General:**

Determinar la experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos Colorrectales y las características clinico-patológicas en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 2009-2015.

### **8.2 Objetivos Específicos:**

- 1.- Describir las características demográficas de los pacientes con tumores Neuroendocrinos de Colon y Recto
- 2.- Identificar la presentación clínica más frecuente en los pacientes con tumores neuroendocrinos de Colon y Recto.
- 3.- Describir la frecuencia, perfil inmunohistoquímico y grado de diferenciación de las diferentes tumores neuroendocrinos Colorrectales presentados en los pacientes de esta unidad.
- 5.- Describir el tratamiento quirúrgico utilizado en los pacientes con tumores neuroendocrinos Colorrectales.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **9.1 TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, Retrospectivo, Transversal, Descriptivo.

### **9.2 UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Pacientes con diagnóstico de Tumor Tumor Neuroendocrino de localización Apéndice cecal, Colon y Recto, atendidos en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

### **9.3 LUGAR:**

En el Departamento de Colon y Recto, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

### **9.4 TIEMPO:**

Los datos recolectados son de expedientes de pacientes que fueron tratados o evaluados durante el periodo 2009-2015.

### **9.5 MUESTREO:**

Se realizó un censo de los pacientes diagnosticados con algún tipo de tumor neuroendocrino Colorrectal y apendicular.

### **9.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **9.6.1 Criterios de Inclusión:**

- 1.- Pacientes con diagnóstico de tumor Neuroendocrino de apéndice, Colon y recto, histológica, perfil inmunohistoquímico y estadio, evaluados y tratados en esta unidad.
- 2.- Pacientes de cualquier edad y sexo.

#### **9.6.2 Criterios de no Inclusión:**

- 1.- Pacientes con expediente incompleto que no contaron con la información requerida de

las variables de estudio.

2.- Pacientes que ante el manejo por el Departamento de Colon y Recto del Hospital de Oncología CMN siglo XXI como TNE presentaron un diagnóstico diferente.

### **9.7 PROCEDIMIENTO:**

Se captaron todos aquellos expedientes de pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de tumor Neuroendocrino de localización Apéndice cecal, Colon y recto en el periodo de 2009-2015. Estudiando en ellos los factores demográficos, presentación clínica, estirpe histológica, Perfil de inmunohistoquímica, Antecedente personal de cáncer, marcadores tumorales para tumores neuroendocrinos, Gammagrama con Octreoscan, tratamiento quirúrgico recibido y evolución postquirúrgica así como tratamiento adyuvante. Se captaron los datos en instrumento de recolección diseñado para ello, vaciándolos en hoja de cálculo de Excel, para establecer prevalencias, frecuencias y graficar los resultados obtenidos.

## 9.8 DEFINICIÓN DE VARIABLES:

**Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en la vida de un individuo medido en años.

**Sexo:** Condición de género de la especie humana, sea masculino o femenino.

**Antecedentes Personal de Cáncer:** Algún antecedente de cáncer o tumor sincrónico, segundo primario.

**Datos Clínicos:** Signos y síntomas de la enfermedad.

**Localización:** Ubicación anatómica de la masa tumoral.

**Histología:** Estirpe de las células de la masa tumoral.

**Inmunohistoquímica.** Método basado en las reacciones inmunoenzimáticas usando anticuerpos mono o policlonales para detectar antígenos de células de tejidos.

**Afección Ganglionar:** Presencia de adenopatías regionales.

**Metástasis:** Invasión tumoral local o a distancia.

**Tratamiento Quirúrgico:** Procedimiento quirúrgico que se realizó al paciente.

**Marcadores tumorales:** Son sustancias, en general proteínas, producidas por el tejido tumoral o algunas veces por el organismo en respuesta a un crecimiento de tipo tumoral.

**Carácter de la Cirugía:** Tipo de Programación de la Cirugía.

**Tratamiento adyuvante:** Tipo de terapia sistémica recibida, quimioterapia o bioterapia con Análogos de somatostatina.

**Complicaciones:** Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella.

**Defunción:** Muerte del paciente.

## 9.9 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	INDICADOR	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Años	Media, Desviación Estándar.
Sexo	Cualitativa	Nominal	-Masculino -Femenino	Frecuencia, Porcentajes.
Antecedentes Personal de Cáncer	Cualitativa	Nominal	-Positivo -Negativo	Frecuencia, Porcentajes.
Datos Clínicos	Cualitativa	Nominal	-Dolor Abdominal -Sangrado de tubo Digestivo -Pérdida de Peso -Obstrucción intestinal -Masa Abdominal -Diarrea -Irritación peritoneal (perforación) -Sx. Carcinoide	Frecuencia, Porcentajes.
Localización	Cualitativa	Nominal	-Apéndice. - Colon: Ascendente, Transverso, Descendente. - Recto.	Frecuencia, Porcentajes.
Tamaño	Cualitativa	Nominal	- Centímetros	Frecuencia, Porcentajes.
Histología	Cualitativa	Nominal	-Tumor Neuroendocrino G1 - Tumor Neuroendocrino G2 - Tumor Neuroendocrino G3 (Carcinoma Neuroendocrino)	Frecuencia, Porcentajes.
Inmunohistoquímica	Cualitativa	Nominal	- ki 67 - Cromogranina A - Sinaptofisina - ENE (Enolasa Neuronal Especific) - CD 56	Frecuencia, Porcentajes.
Afección Ganglionar	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Frecuencia, Porcentajes.
Metástasis	Cualitativa	Nominal	-Si -No - Localización	Frecuencia, Porcentajes.
Tratamiento Quirúrgico	Cualitativa	Nominal	-Apéndicectomía -Hemicolectomía Derecha y/o Izquierda - Resección Anterior - Resección Anterior Baja - Resección Abdominoperineal	Frecuencia, Porcentajes. Índice Tasa
Marcador Tumoral	Cualitativa	Nominal	- Cromogranina A - 5 Acido Hidroxindolacético	Frecuencia, Porcentajes, Índice, Tasa
Tratamiento Adyuvante	Cualitativa	Nominal	- Quimioterapia - Bioterapia (Octreotide-Lanreotide)	porcentaje relación índice, tasa.
Recurrencia	Cualitativa	Nominal	- Si - No	
Carácter de la Cirugía	Cualitativa	Nominal	-Electiva -Urgente	Frecuencia, Porcentajes.
Complicaciones	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Frecuencia, Porcentajes.
Defunción	Cualitativa	Nominal	-Si -No	Frecuencia, Porcentajes.

### **9.10 TIPO DE MUESTRA:**

No Probabilística.

### **9.11 TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Muestreo, tipo censo, de todos los registros y expedientes de pacientes tratados en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2009-2015.

### **9.12 MÉTODO ESTADÍSTICO:**

Las variables de estudio cualitativas se presentarán en números crudos o en porcentajes. Las cuantitativas se presentarán con medidas de tendencia central (medias, medianas, modas) y dispersión (desviación estándar). La base de datos se realizará en el programa de cómputo Excel versión 2010 y el análisis estadístico se realizará con el programa estadístico SPSS versión 17.0.

### **9.13 CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Apegado a los principios emanados en la 18ª. Asamblea de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la asamblea de Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempla la investigación médica (investigación clínica).

Acorde con la ley General de Salud de México y el reglamento del instituto mexicano del seguro social. El presente trabajo de investigación lo clasifica como una investigación tipo I sin riesgo, ya que se utilizarán técnicas y métodos de investigación documental en las cuales no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales en los individuos que participaran en el estudio. Y los resultados conservarán la confidencialidad de los datos y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen

permitir la identificación de un paciente en específico. No requiere carta de consentimiento informado.

#### **9.14 RECURSOS:**

**Físicos:** Departamento de Colon y Recto, Archivo del Hospital.

**Humanos:** Investigador y Asesores.

**Materiales:** Expedientes clínicos, computadora, impresora, cámara fotográfica, calculadora, hojas blancas, lápiz y material diverso de oficina.

**Financiamiento:** El costo de este protocolo será cubierto por el investigador y los recursos propios del hospital.

## **10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>CALENDARIZACIÓN</b>
<b>Identificación del Problema e Integración del Equipo de Investigación.</b>	<b>JULIO-AGOSTO 2015.</b>
<b>Revisión de Bibliografía y Elaboración del Marco Teórico.</b>	<b>SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2015.</b>
<b>Búsqueda de pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en base de datos del Departamento de Colon y recto</b>	<b>NOVIEMBRE 2015-DICIEMBRE 2015.</b>
<b>Revisión de expediente electrónico y físico de pacientes con diagnóstico de tumores de Intestino Delgado.</b>	<b>FEBRERO-MAYO 2015.</b>
<b>Integración y elaboración del Protocolo de Investigación.</b>	<b>DICIEMBRE 2015</b>
<b>Solicitud de aprobación por Comité Investigador.</b>	<b>ENERO –FEBRERO 2016.</b>
<b>Ejecución de Protocolo de Investigación (Llenado y Vaciado de hojas de recolección en base de datos).</b>	<b>FEBRERO –MARZO 2016</b>
<b>Reporte de Resultados y Elaboración de Conclusiones.</b>	<b>MARZO- ABRIL 2016</b>
<b>Paneación de elaboración de Manuscrito.</b>	<b>ABRIL 2016</b>
<b>Impresión y Entrega de Tesis.</b>	<b>ABRIL-MAYO 2016.</b>

## 11. RESULTADOS

Se colectaron un total de 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión estipulados en el presente estudio tratados en el periodo de 2009 a 2015. Los pacientes mostraron la siguientes características demográficas:

24 pacientes de sexo femenino y 16 pacientes sexo masculino, con una media de edad de 55.13, 60% y 40% respectivamente femenino y masculino, con rango de 24-84 años, se observaron antecedentes de Hipertensión Arterial Sistémica en 26 pacientes, Diabetes Mellitus tipo 2 en 7 pacientes y obesidad en 24 pacientes. Tabla 1.

<b>Tabla 1</b>	<b>EDAD</b>	<b>CUANTA PÉRDIDA DE PESO</b>
<b>N</b>	40	22
<b>Media</b>	55.13	10.09
<b>Mediana</b>	57.50	10.00
<b>Moda</b>	60	10
<b>Desviación estándar</b>	16.787	3.477
<b>Asimetría</b>	-.216	.268
<b>Error estándar de asimetría</b>	.374	.491
<b>Curtosis</b>	-.934	-1.010
<b>Error estándar de curtosis</b>	.733	.953
<b>Mínimo</b>	24	5
<b>Máximo</b>	84	16

## ANTECEDENTE DE CÁNCER

**Tabla 2. CÁNCER**

	Porcentaje	Frecuencia
CÁNCER DE ENDOMETRIO	2.5	1
CÁNCER DE TESTICULO	2.5	1
NO	90.0	36
SÍNDROME DE LYNCH/ADENOCARCINOMA DE COLON ASCENDENTE	2.5	1
Total	100.0	40

En la tabla 2 se observa la población total únicamente 3 pacientes Tenían antecedente de cáncer, 2 siendo sincrónico, ya que en un a paciente se diagnóstico Cáncer de endometrio, y en la cirugía etapificadora del mismo se realizó apendicectomía encontrando un tumor neuroendocrino de bajo grado, en etapa I. Así mismo en otra paciente con antecedente de adenocarcinoma de colon derecho, fue intervenido de resección multi-estructural observando viraje a carcinoma neuroendocrino, que presentó progresión de enfermedad. Otro paciente con antecedente de Cáncer de testículo cursó con cuadro clínico de apendicitis aguda, con hallazgo de tumor neuroendocrino de bajo grado en Etapa I al año de haber recibido tratamiento por el cáncer testicular.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Figura 1.

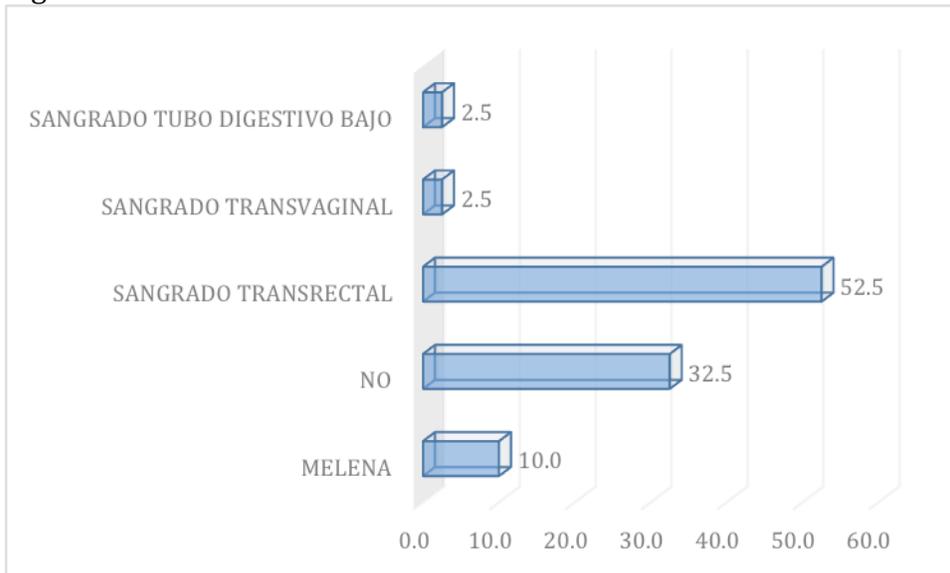
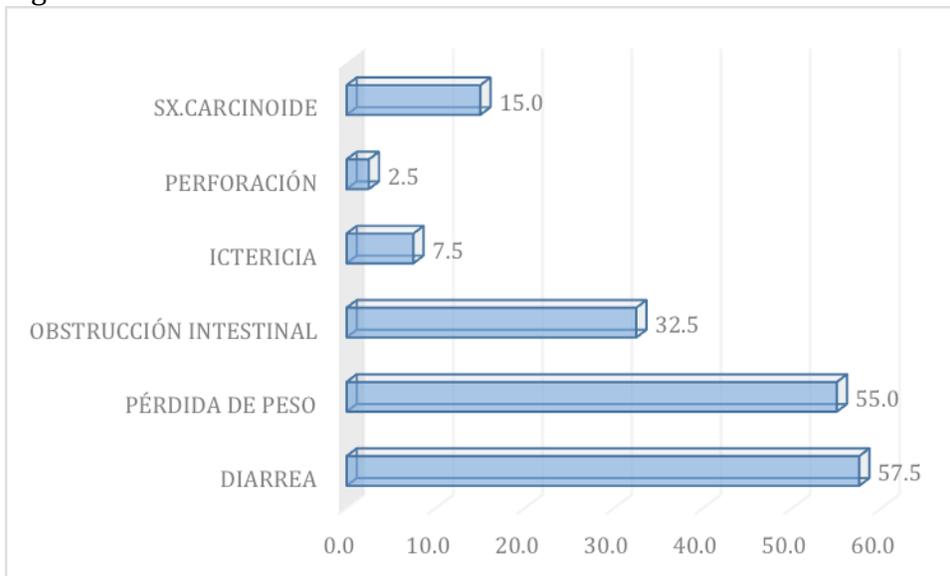


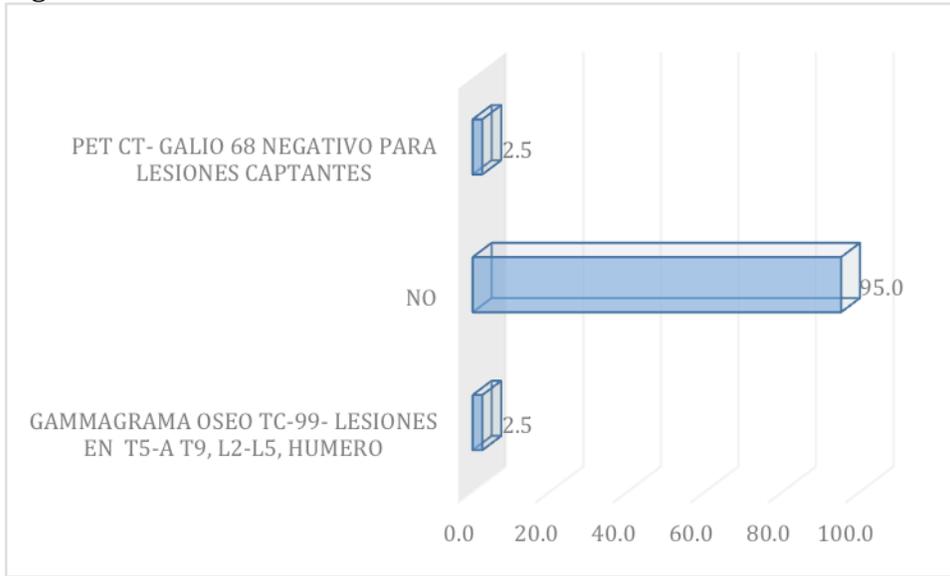
Figura 2.



Se reportó síndrome carcinoide en 6 pacientes (15%), Perforación en 1 pacientes (2.5%), Ictericia en 3 pacientes (7.5%), Obstrucción intestinal en 13 pacientes (32.5%), pérdida ponderal en 22 pacientes (55%), diarrea en 23 pacientes (57.5%). De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 95% presentaron dolor abdominal como síntoma inicial. Figura 1 y 2.

GABINETE

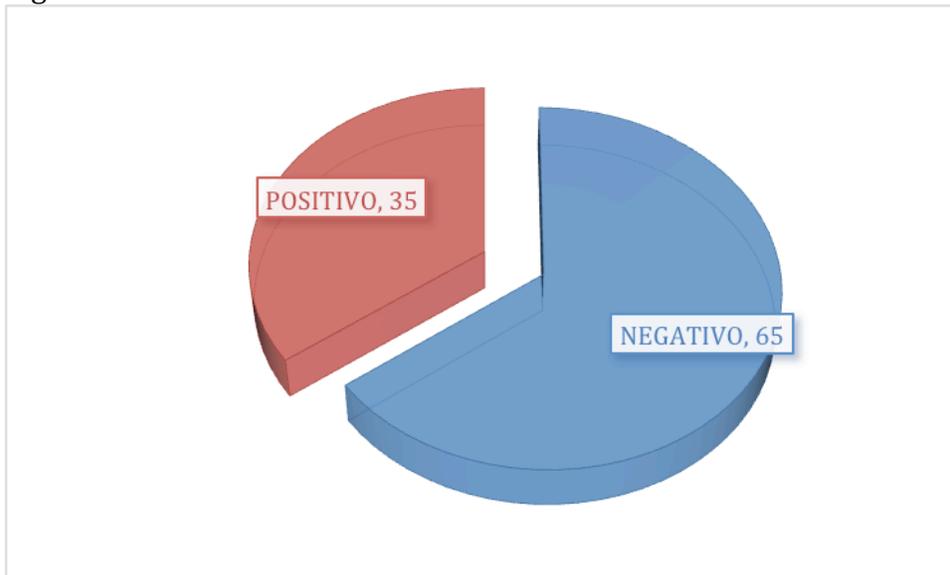
Figura 3.



Se realizó únicamente en estudio de PET-CT con Galio 68 en 1 paciente (2.5%), resultando negativo para lesiones captantes, siendo esta en un Carcinoma neuroendocrino Grado 3. Figura 3.

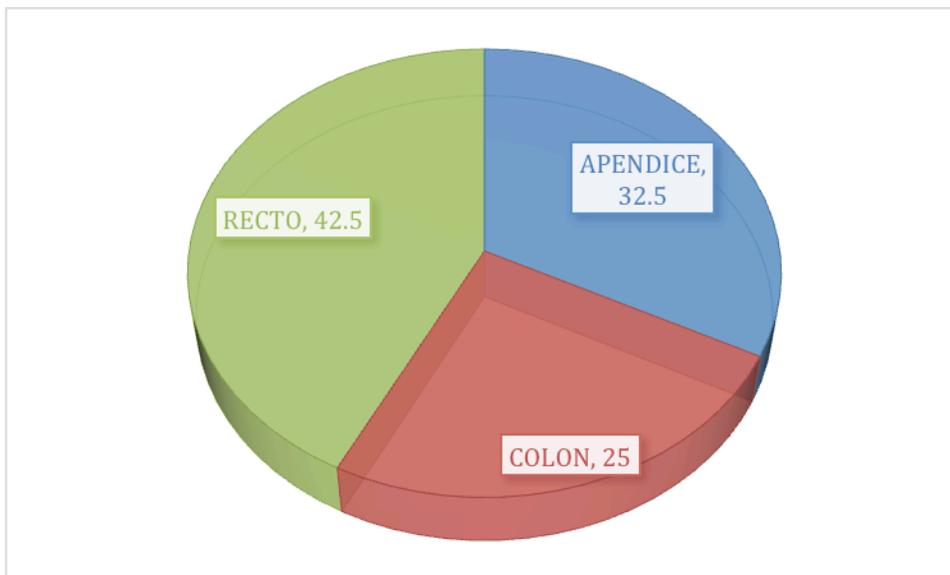
### GAMMAGRAMA (OCTREOSCAN MARCADO CON INDIO 111)

Figura 4.



Se realizó octreoscan marcado con Indio 111 a 34 pacientes, de los cuales 14 resultaron positivos para captación del radiotrazador (35%) y fue negativo para captación del mismo en 65%. Figura 4.

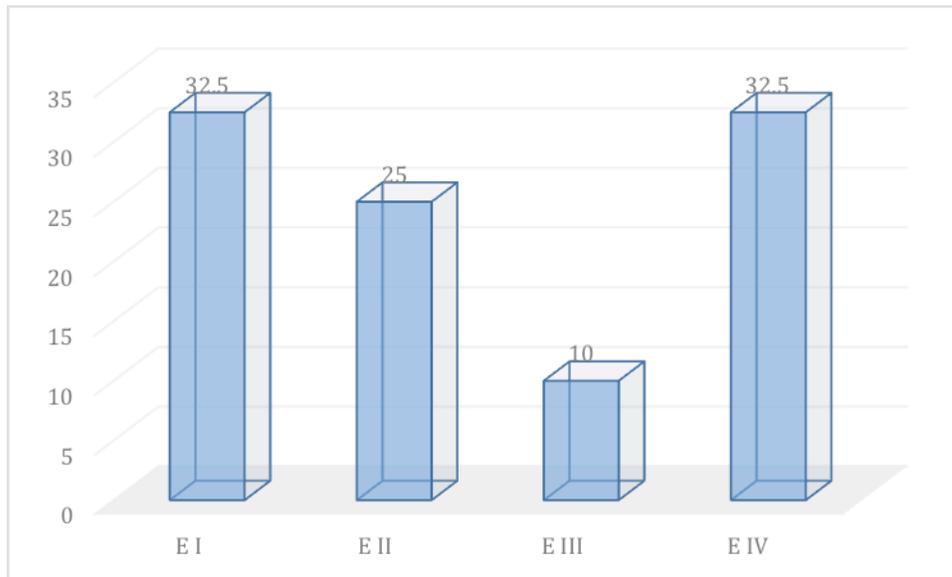
Figura 5.



La distribución de los tumores neuroendocrinos de acuerdo a localización correspondió a apéndice cecal en 17 pacientes (32.5%), colon 10 pacientes (25%), Recto 17 pacientes (42.5%). Figura 5.

## ETAPA CLÍNICA

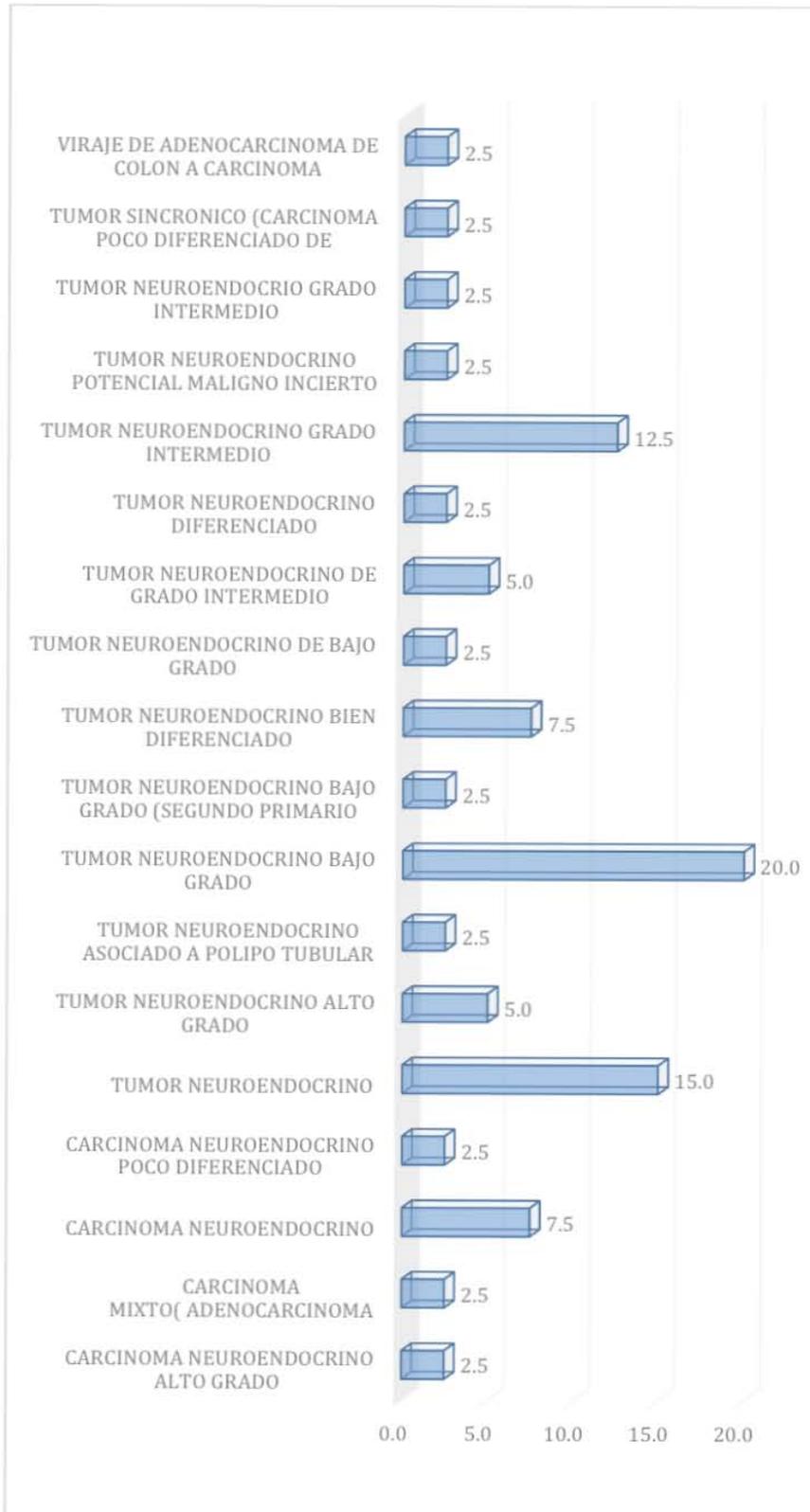
Figura 6.



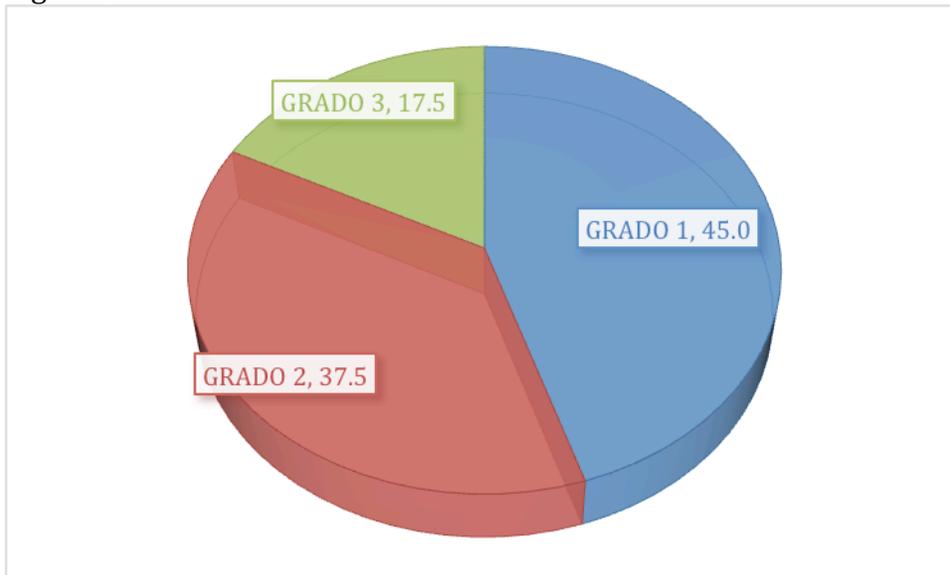
La distribución por Etapa clínica de acuerdo a la Clasificación de ENET y AJCC 2010, fue para etapa clínica I, 13 pacientes (32.5%), Etapa II, 10 pacientes (25%), Etapa III, 4 pacientes (10%), y etapa IV, 13 pacientes (32.5%). Figura 6

# HISTOLOGÍA

Figura 7.

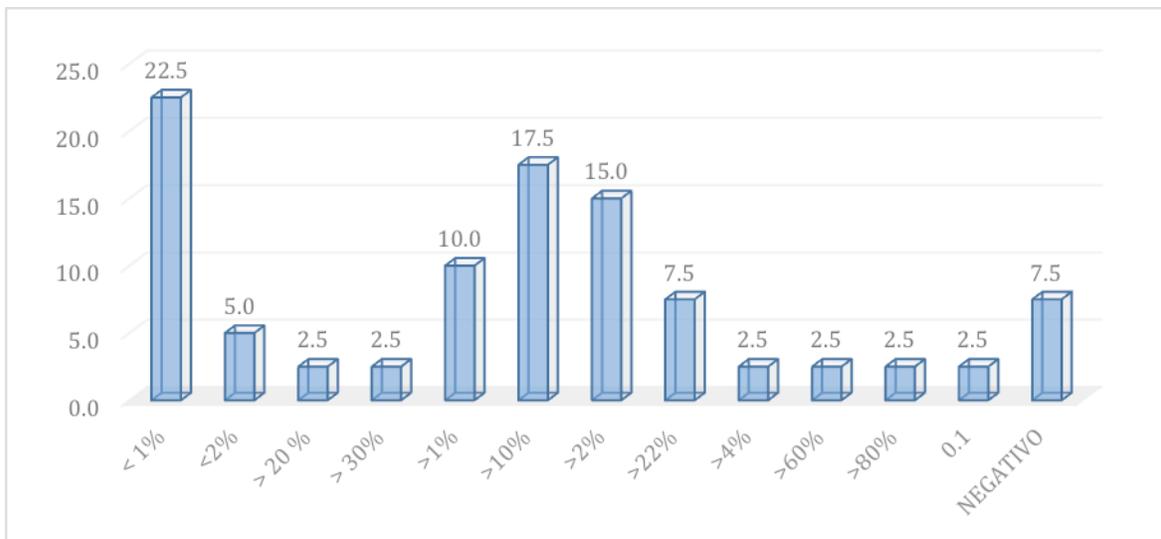


GRADO  
Figura 8.



Se observó una mayor proporción para los tumores neuroendocrino Grado 1, en 18 pacientes (45%), Grado 2, 15 pacientes (37.5%), y Grado 3, 7 pacientes (17.5%). Figura 8.

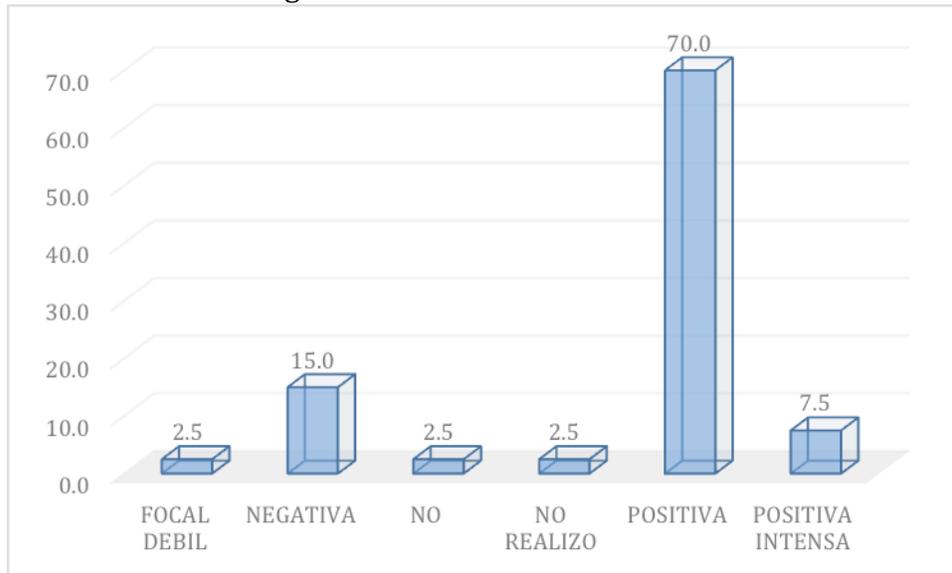
Figura 9.



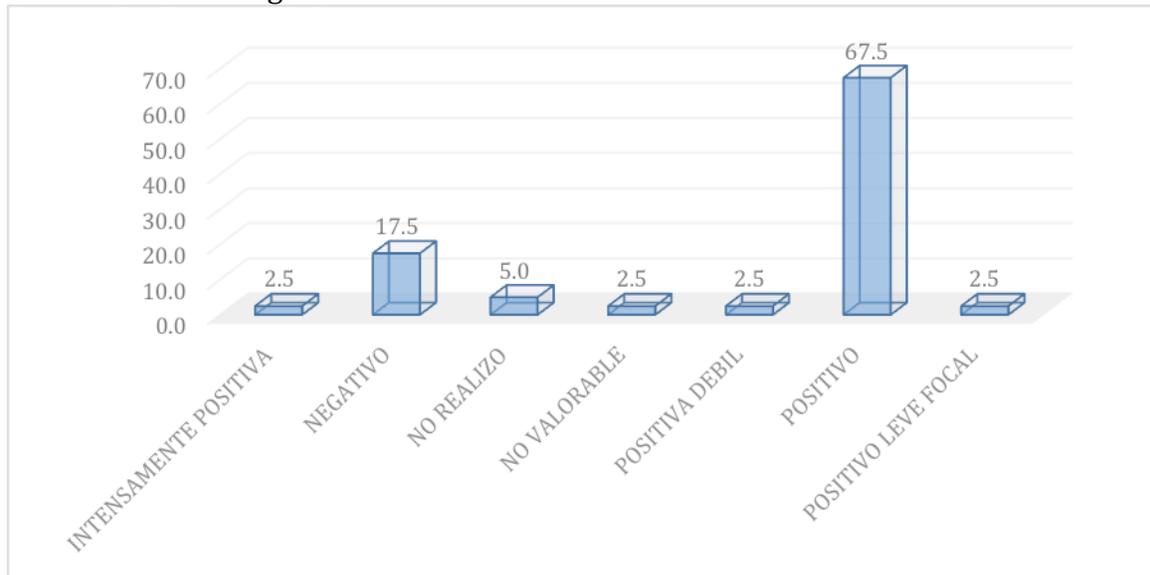
Distribución de acuerdo al índice de proliferación Ki 67. Figura 9.

## PERFIL DE INMUNOHISTOQUÍMICA

CROMOGRANINA. Figura 10



SINAPTOFISINA. Figura 11.

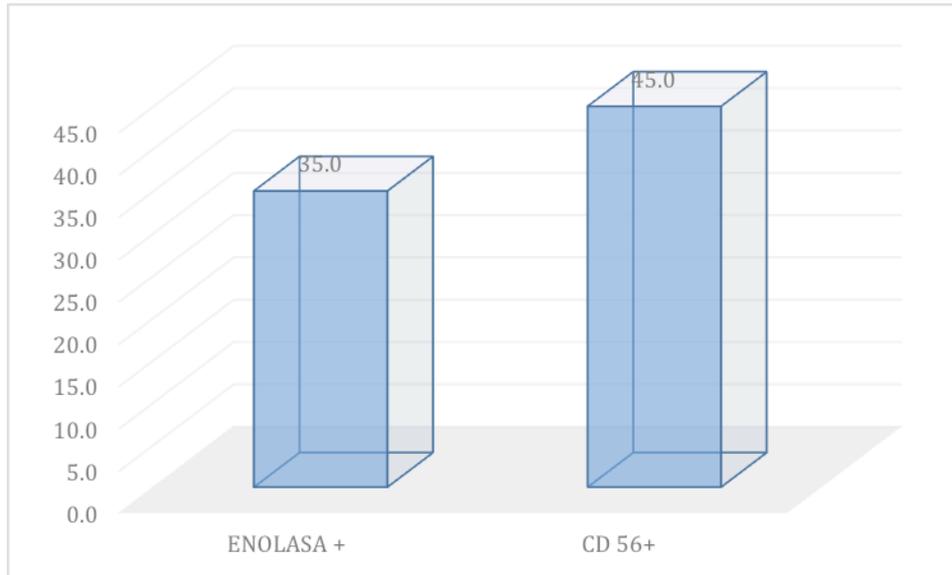


De acuerdo al perfil de inmunohistoquímica encontrado en los pacientes con tumor neuroendocrino cromogranina se reportó positiva en 28 pacientes (70%), focal débil en 1 paciente (2.5%), positiva intensa en 3 pacientes (7.5%), negativa en 6 pacientes (15%) no realizó en 2 pacientes (5%). Figura 10.

Sinaptofisina positiva en 27 pacientes (67.5%), positiva intensa en 1 paciente (2.5%), positiva débil en 1 paciente (2.5%), y negativa en 7 pacientes (17.5%). Figura 11.

## PERFIL DE INMUNOHISTOQUÍMICA.

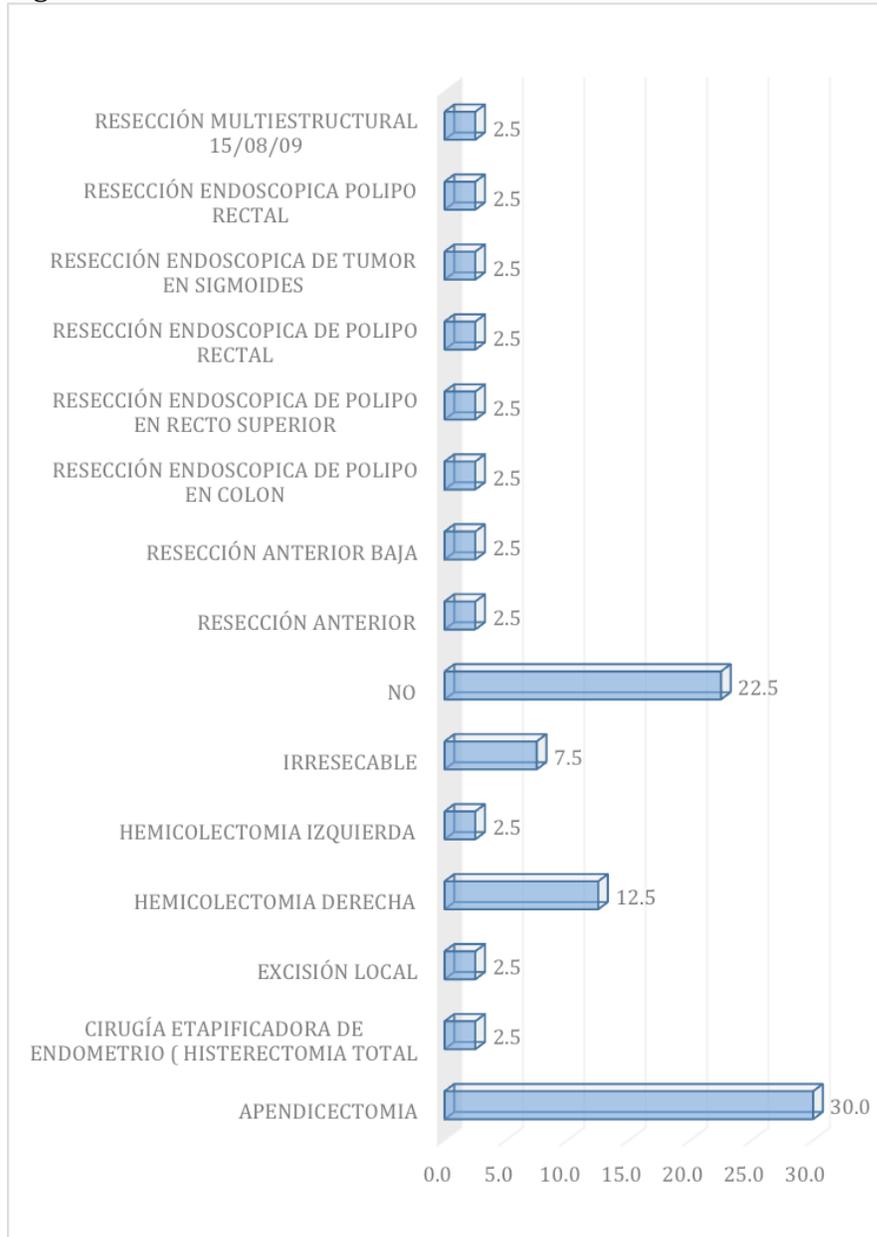
Figura 12.



Se reportó Enolasa neuronal específica en 12 pacientes (35%) y CD 56 en 18 pacientes (45%). Figura 12.

## TRATAMIENTO.

Figura 13.



La distribución de pacientes de acuerdo al tratamiento recibido, se realizó apendicectomía en 12 pacientes (30%), Hemicolectomía derecha en 4 pacientes (12.5%) incluyendo 1 resección multiestructural y en un paciente de este grupo con segmentectomía hepática, Hemicolectomía izquierda en 1 pacientes (2.5%), resección endoscópica en 5 pacientes (12.5%), Excisión local en 1 pacientes (2.5%), Resección anterior baja en 1 paciente (2.5%), Resección anterior en 1 paciente (2.5%), no fueron candidatos a procedimiento quirúrgico 12 pacientes por enfermedad irresecable o metastásica (30%). Figura 13.

**Tabla. 3. CIRUGIA ELECTIVA**

	Porcentaje	Frecuencia
NO	62.5	25
SI	37.5	15
Total	100.0	40

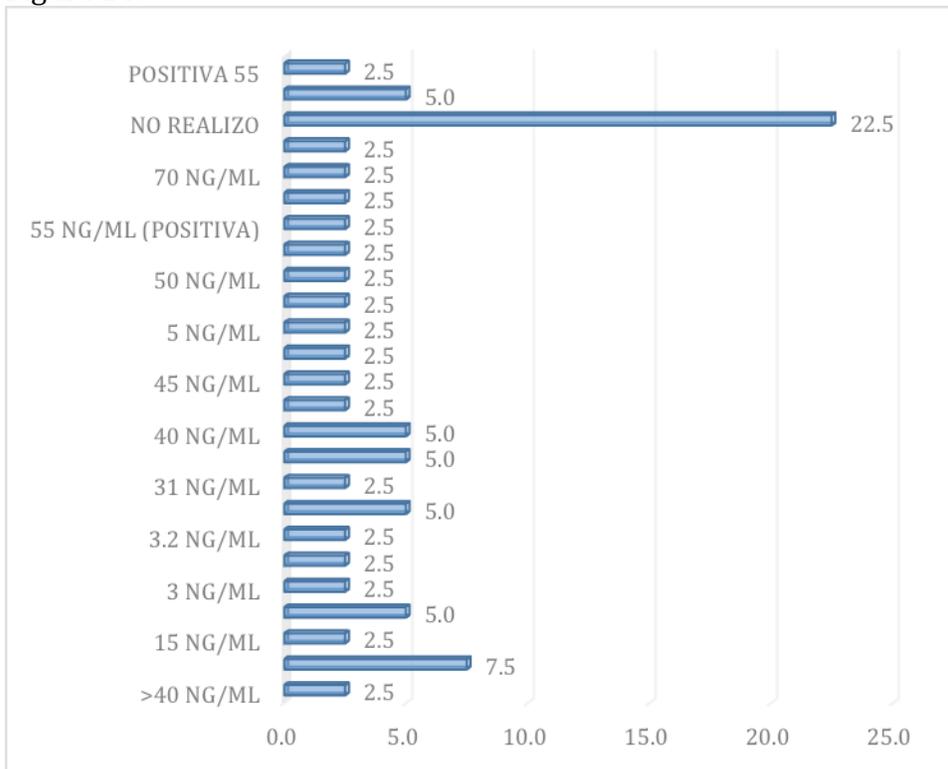
**Tabla. 4. CIRUGIA URGENCIA**

	Porcentaje	Frecuencia
NO	70.0	28
SI	30.0	12
Total	100.0	40

La cirugía electiva se llevo a cabo en 15 pacientes (37.5%), y la cirugía de urgencia en 12 pacientes (30%). Tabla 3 y 4.

### CROMOGRANINA A SÉRICA

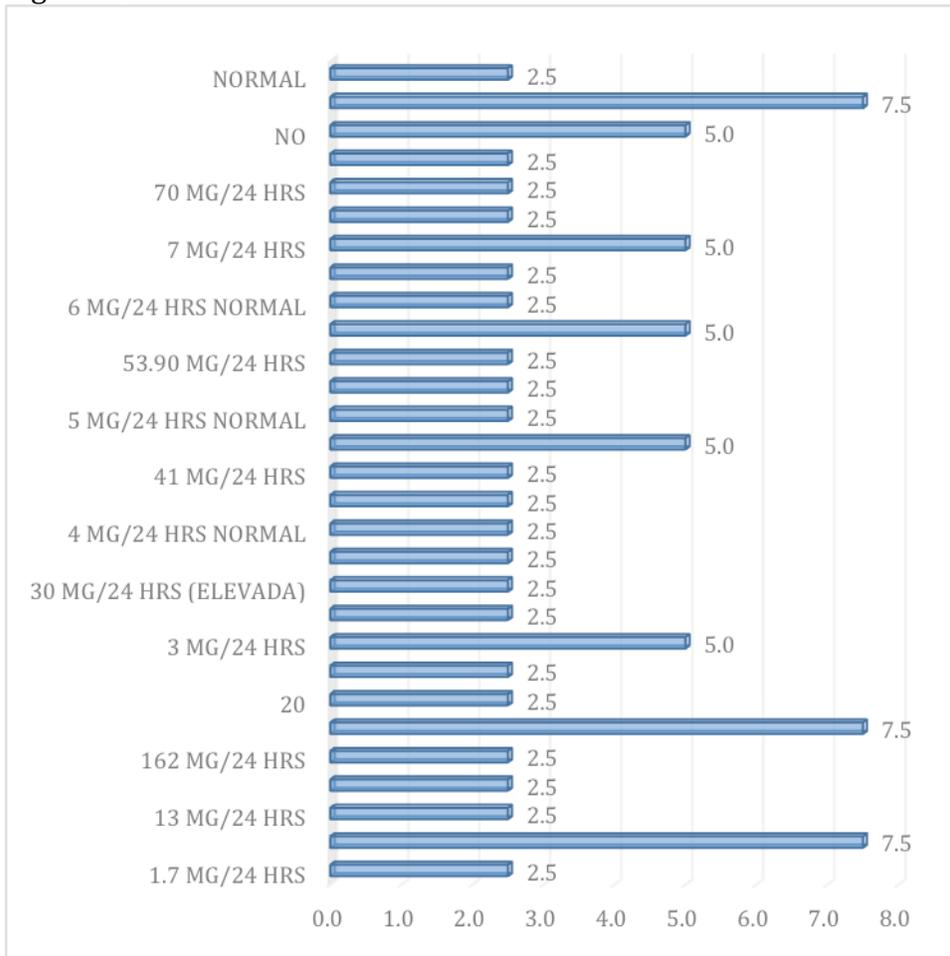
Figura 14.



Se realizó cuantificación de Cromogranina A sérica en 32 pacientes, observándose elevada en 13 pacientes (32.5%), en pacientes con enfermedad metastásica. En parámetro normal 19 pacientes (47.5%), no se realizó en 8 pacientes (20%). Figura 14.

## 5-HIDROCIINDOLACETICO

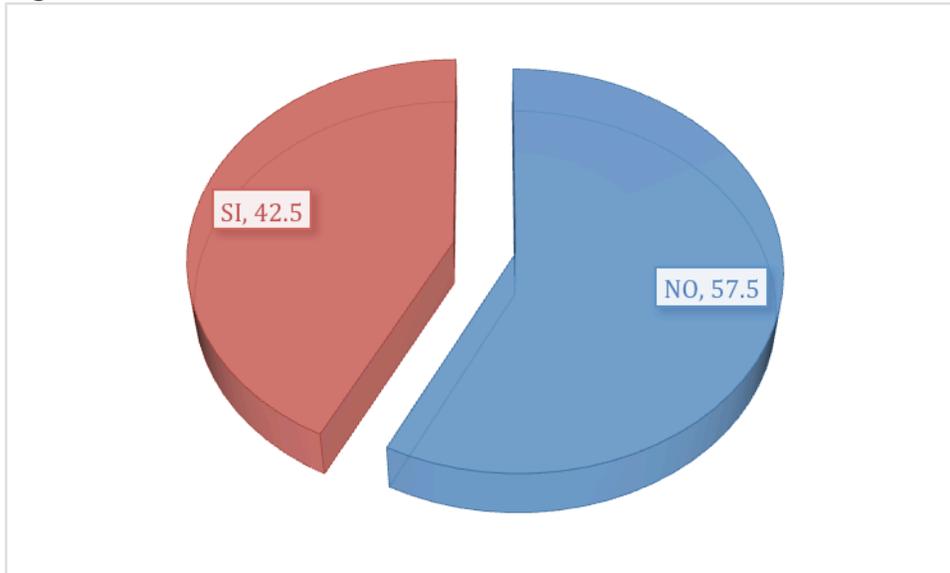
Figura 15.



Se realizó cuantificación de 5-Hidroxiindolacético en orina en 36 pacientes, estando elevada en 15 pacientes (37.5%), dentro de parámetros normales en 21 pacientes (52.5%), y no se realizó en 4 pacientes (10%). Figura 15.

## ENFERMEDAD METASTÁSICA.

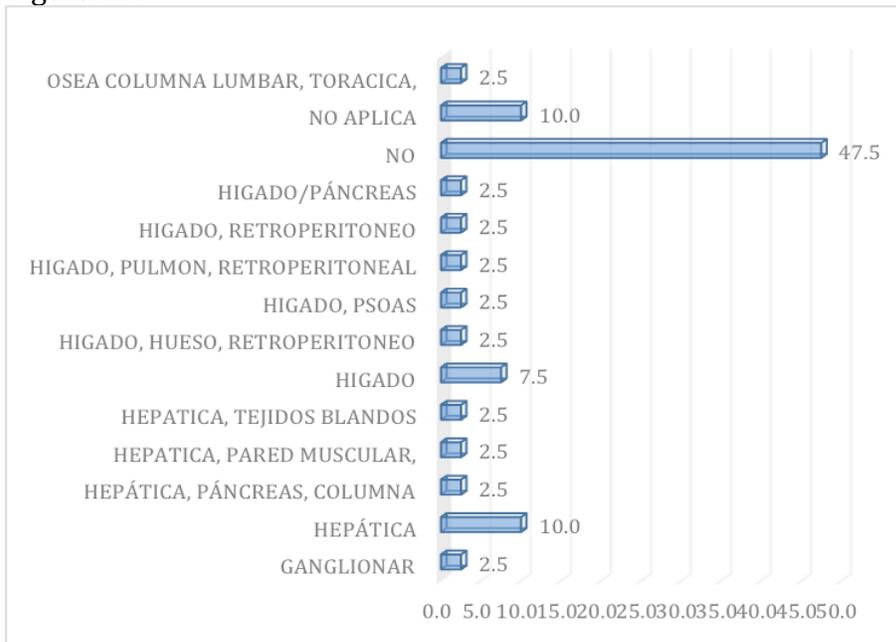
Figura 16.



**Tabla 6. ENFERMEDAD METASTÁSICA**

	Porcentaje	Frecuencia
NO	57.5	23
SI	42.5	17
Total	100.0	40

Figura 17.



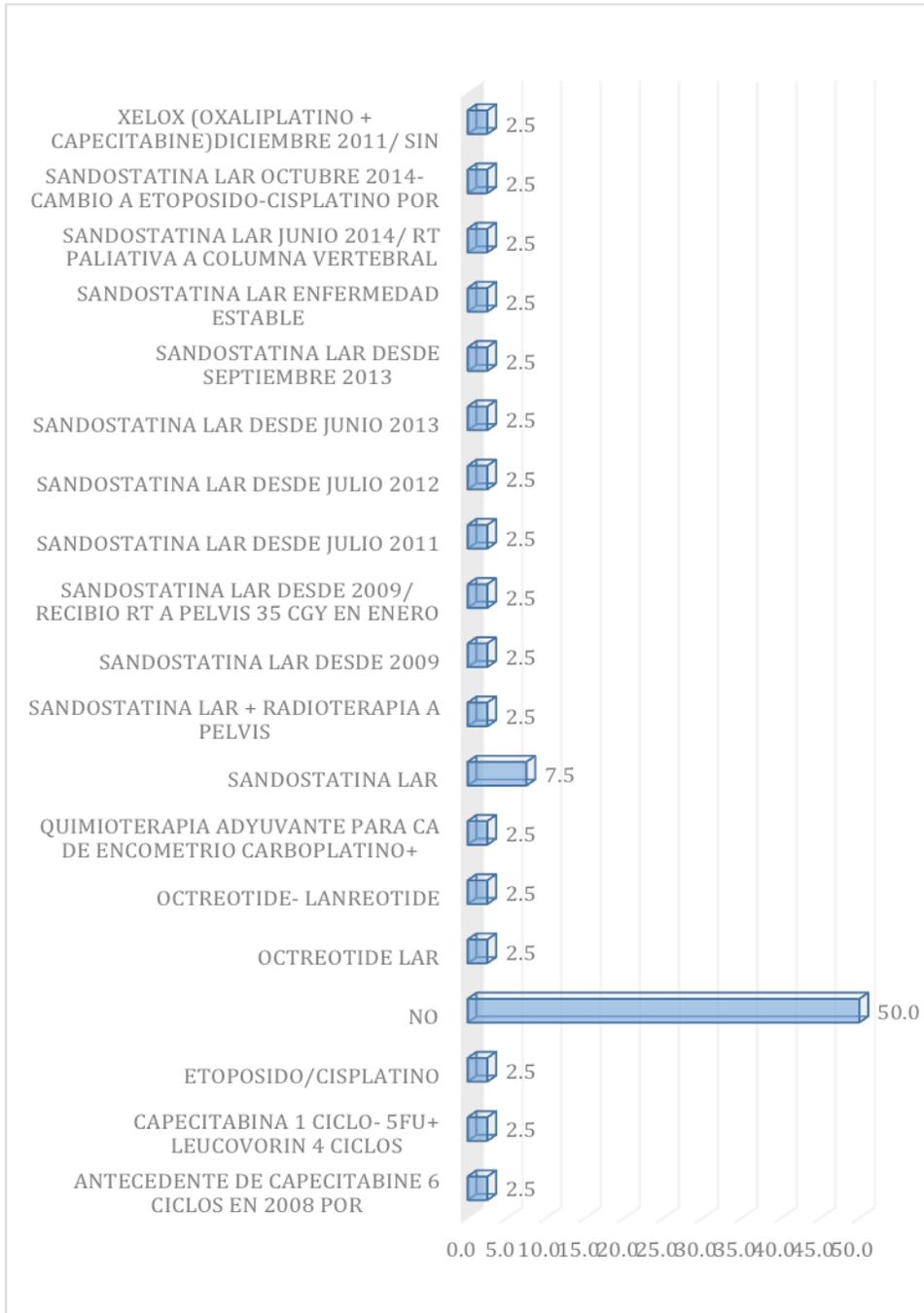
**Tabla 7. TIEMPO DE EVOLUCIÓN**

	Porcentaje	Frecuencia
12 MESES	2.5	3
2 AÑOS	7.5	3
3 AÑOS	2.5	1
3 MESES	5.0	2
6 MESES	2.5	1
AL DIAGNÓSTICO	17.5	7
NO	47.5	19
NO APLICA	10.0	4
Total	100.0	40

Se observó enfermedad metastásica en 17 pacientes 42.5%, con tiempo de evolución referida en la tabla 7.

## TRATAMIENTO ADYUVANTE

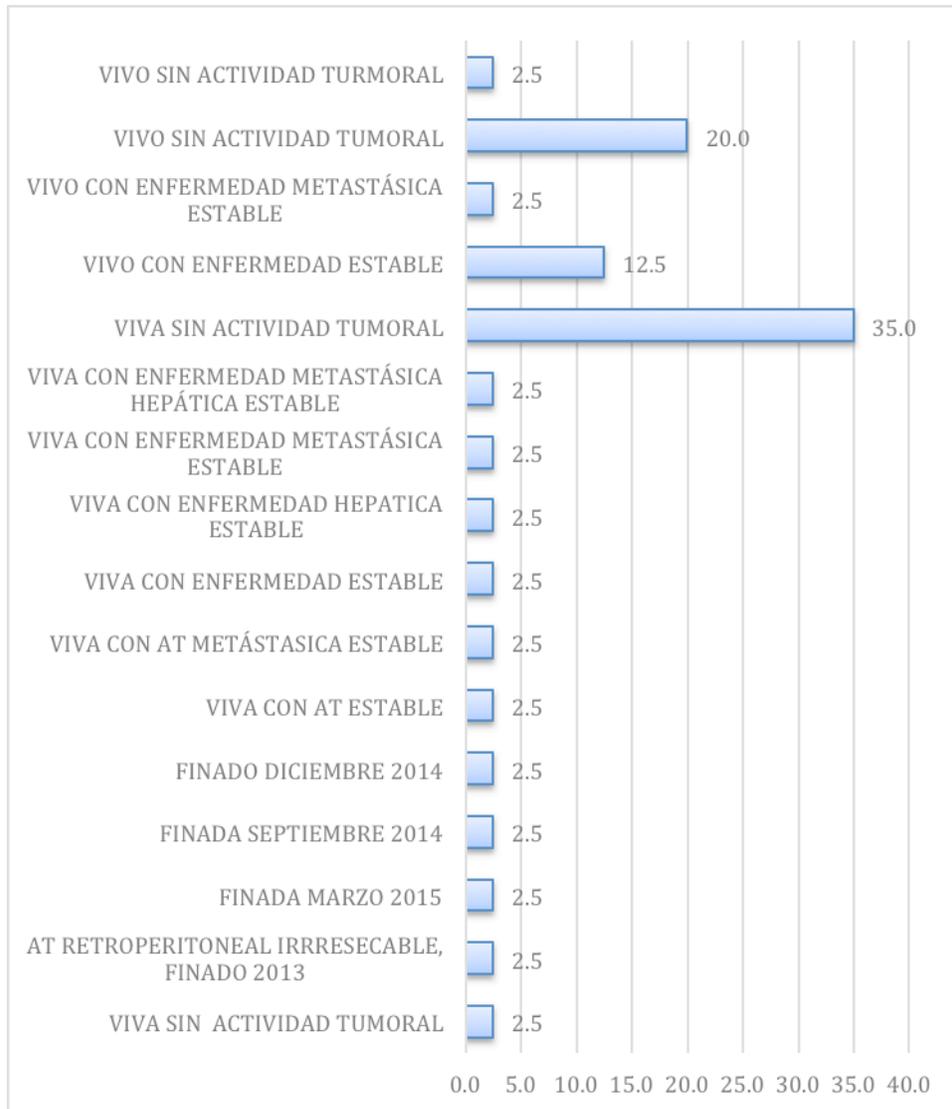
Figura 18.



Se ofreció tratamiento adyuvante en 20 pacientes (50%), basado principalmente en análogo de somatostatina 15 pacientes (37.5%), así como quimioterapia en 5 pacientes referido en figura. Recibió RT a pelvis 2 pacientes (5%), y RT paliativa a columna 1 paciente (2.5%). Figura 18.

## ESTADO ACTUAL

Figura 19.



La evolución de los paciente hasta el momento actual, se observó 24 pacientes vivos sin datos de actividad tumoral 60%, 12 pacientes vivos con actividad tumoral (30%), 4 pacientes finados con actividad tumoral (10%). Figura 19.

## 12. DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos de Localización Colorrectal así como apendicular, aunque son neoplasias poco comunes, ha aumentado su incidencia a nivel mundial, debido a su heterogeneidad, el diagnóstico debe basarse en la presencia de síntomas clínicos y síndromes asociados, la medición de los niveles de hormonas como biomarcadores de la enfermedad, los estudios radiológicos y de imagen nuclear y la confirmación histológica con inmunohistoquímica,

La mayoría de TNE son asintomáticos en el momento de diagnóstico. En la mayoría de los pacientes con estos tumores , el diagnóstico se hace en el momento de la cirugía o otras evaluaciones diagnósticas, en una serie grande de TNE fueron encontrados en 1.22 % de 16,294 autopsias en Malmö , Suecia y el 90 % fueron hallazgos incidentales, lo que corresponde a la mayoría de pacientes con cuadro de apendicitis aguda, de acuerdo a lo encontrado en nuestra serie observando 12 pacientes correspondiendo a un 30%.<sup>3</sup>

La incidencia actual clínica de los tumores endocrinos apendicular es 2-3 / millón / año con un 2:1, con hallazgos similares en nuestro estudio con tendencia principalmente al sexo femenino 24 pacientes (60%) y masculino 16 pacientes (40%) y una relación 1.5:1 para sexo femenino, mundialmente no hay preferencia de raza . El general incidencia máxima se produce a los 15-19 años en pacientes de sexo femenino y en 20-24 años en pacientes de sexo masculino, lo que difiere con nuestra serie ya que el rango de edad es de 25 a 70 años en las pacientes con tumor neuroendocrino apendicular, presentándose en una paciente de 70 años con Etapa clínica I, siendo este de bajo grado.<sup>11</sup>

Incluyendo todos los tumores apendiculares la distribución sea 60-80 % para aquellos < 1 cm, 4-37 % para los de 1-2 cm y 2-17 % para aquellas > 2 cm de acuerdo a los Hallazgos en el estudio de O'Donnell ME colaboradores. La enfermedad metastásica en el momento el momento del diagnóstico está claramente relacionado con el tamaño de la tumor y no se ha observado en los tumores < 1 cm, y es raramente observada en los tumores , con un máximo diámetro de > 1 cm, pero < 2 cm, lo que corresponde a nuestro estudio con el hallazgo de 1 paciente con tumor neuroendocrino apendicular grado 3, y tamaño de 2 cms, que desarrolló metástasis hepática. <sup>36</sup>

El índice de Ki67 y la cuenta mitótica frecuentemente es baja, y la mayoría de los tumores en esta localización pertenecen al Grado 1. La mayoría de los Tumores neuroendocrino de Célula L tienen positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, cromogranina A, sinaptofisina, GLP, y PP/PYY. La mayoría de los TNE de recto son también positivos para Fosfatasa Ácida Prostática, en nuestra población no se solicito fosfatasa ácida prostática, sin embargo podemos observar una adecuada clasificación de acuerdo al nivel de proliferación de Ki 67, dividiendo en Grado 1 con 45% de nuestra población correspondiente a 18 pacientes, Grado 2 con 37.5% Incluyendo 15 pacientes y Grado 3 con 7 pacientes (17.5%), únicamente no siendo adecuado el control en 1 paciente (2.5%).

No existen series grandes que incluyan gran cantidad de pacientes con TNE colorrectales en nuestro país ni la descripción demográfica y perfil inmunohistoquímico de los mismos, el Dr. Aguirre y Colaboradores, en el Hospital Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE, reportaron la experiencia de 10 años en el tratamiento de los TNE, sin embargo únicamente se encontraron 2 pacientes con TNE de apéndice cecal, 1

paciente con TNE de ciego y 1 paciente con TNE de Colon, por lo que nuestro estudio cuenta con mayor número de pacientes y con descripción del perfil inmunohistoquímico más completo.

TNE del colon tienen un ligero predominio de una etnia Negro fondo en los EE.UU. Estos tumores son generalmente positivos en inmunohistoquímica a sinaptofisina y también puede haber positividad a células de somatostatina. Muchos más de estos tumores tienen metástasis en el momento del diagnóstico (Aprox. 30-40%) según el estudio de Yao JC y colaboradores,<sup>4</sup> posiblemente debido a la presentación más tardía debido a la ausencia de síntomas tempranos, las metástasis se encuentran con frecuencia en el hígado, ganglios linfáticos, mesenterio y retroperitoneo, lo que coincide con la población estudiada en nuestro centro, ya que se reportó enfermedad metastásica en 42.5% de pacientes.

Como los TNE Colorrectales son relativamente poco comunes, la sensibilidad del gammagrama con indio-111 octreotide es difícil de determinar. Sin embargo, sin embargo es útil para determinar la enfermedad metastásica. Detección de el tumor primario en el recto con la actividad de fondo puede ser difícil como fue reportado por Kwekkeboom en su estudio de estudios de imagen y receptores de péptidos<sup>19</sup>, en nuestro estudio observamos que el Octreoscan con Indio 111 fue positivo en 14 pacientes (34%), correspondiendo a ellos en su mayoría de los pacientes que presentaban enfermedad metastásica exceptuando a 1 paciente con carcinoma neuroendocrino grado 3 que no mostro captación del radiotrazador, así mismo un inconveniente en nuestra unidad fue el no poder realizarse en 6 pacientes debido a falta de insumo para la realización del mismo, así mismo únicamente en 1 pacientes se realizó PET-CT con Galio 68, el cual fue

negativo para lesiones captantes (2.5%) por ser un tumor indiferenciado. El síndrome carcinoide es muy poco frecuente en pacientes con TNE colorrectales . Sin embargo en los casos de TNE metastásico Los análogos de la somatostatina mejoran los síntomas con eficacia en pacientes con dicho síndrome, y actualmente no existe mucha evidencia de que los análogos de somatostatina sean útiles para los TNE no funcionantes como se determinó en el estudio de Rinke A y Colaboradores <sup>31</sup>, en nuestra población se presentó síndrome carcinoide en 6 pacientes (15%) siendo manejados con análogos de somatostatina, se ofreció tratamiento adyuvante y/o paliativo con análogos de somatostatina en 15 pacientes (37.5%), así como quimioterapia en 5 pacientes (12.5%). Al momento del estudio se encontraron 4 fallecimientos por enfermedad (10%) que cursaron con progresión de la enfermedad, deterioro del estado funcional, así como 12 pacientes vivos con actividad tumoral con enfermedad estable recibiendo tratamiento con análogo de somatostatina, y 24 pacientes vivos sin datos de actividad tumoral (60%).

### 13. CONCLUSIONES

Los TNE colorrectales y de apéndice cecal son tumores con crecimiento lento y típicamente se vuelven sintomáticos en estadios tardíos de la enfermedad. La incidencia actual internacional esta cerca de un caso por 100,000 habitantes. Son clasificados de acuerdo al grado en tres niveles basados en la proliferación celular, así como la clasificación de AJCC, en nuestra unidad se realiza un control adecuado del índice de proliferación con Ki 67 por inmunohistoquímica, sin embargo todavía se encuentra un alto porcentaje de pacientes con enfermedad metastásica

Los TNE de apéndice cecal son frecuentemente encontrados incidentalmente en los estudios histopatológicos posterior a una intervención de apendicetomía sin embargo existen factores biológicos importantes para el desarrollo de enfermedad diseminada como es el índice de proliferación Ki 67, así como el tamaño que son predictores de comportamiento, los de localización en Colon, presentan síntomas tardíos de acuerdo al crecimiento de los mismos, frecuentemente presentando enfermedad metastásica cuando se realiza el diagnóstico reportando en nuestro estudio enfermedad metastásica en 17 pacientes (42.5%) de la cual la mayoría lo representa el grupo de TNE localización Colon y recto, con la presencia de 1 paciente con TNE apendicular G3 que desarrolló metástasis hepática.

Los procedimientos como las mucosectomías son cada vez más frecuentes; el manejo del espécimen es crítico en este tipo de resecciones, siendo la apropiada orientación de la pieza quirúrgica uno de los factores más importantes para una correcta evaluación de los parámetros histopatológicos y de estadificación, como vemos el detectar un TNE en etapa temprana es crucial para poder llevar a cabo procedimientos conservadores ya sea

endoscópicos o de abordaje transanal, como en nuestro estudio que se realizaron resección endoscópica en 5 pacientes (12.5%), Excisión local en 1 pacientes (2.5%), siendo ellos de bajo e intermedio grado de diferenciación y sin presentar enfermedad a distancia.

Por tal motivo hace falta consenso apropiado para la detección y seguimiento de los TNE de localización colo-rectal y apendicular, como marcadores tumorales biológicos, que en nuestra experiencia el de mayor valor fue cromogranina sérica, y así mismo el papel que juega los métodos de detección por medicina nuclear con Octreoscan para una adecuada etapificación y seguimiento de pacientes con tumores poco diferenciados o de gran tamaño que puedan tener más riesgo de enfermedad metastásica.

En nuestro medio los pacientes que tienen localización en colon y recto tienen peor pronóstico por la presentación tardía de los síntomas, que lo hace debutar en enfermedad avanzada o irresecable, por lo que hace falta mayor estudio en este tipo de paciente para recibir tratamiento con terapia biológica, terapia blanco o citotóxico para aumentar la sobrevida en este grupo de pacientes.

#### **14. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88-97. doi:10.1159/000335594.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-959. doi:10.1002/cncr.11105.
3. Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19(2):45-48. doi:10.1055/s-2006-942343.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-3072. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.
5. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg*. 1999;229(6):815-821; discussion 822-823. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1420828&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
6. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola PD, Lloyd R V, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature , Grading , and Staging Systems. 2010;39(6):707-712. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ec124e.
7. Rindi G, Klöppel G, Couvelard a., et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system.

- Virchows Arch.* 2007;451(4):757-762. doi:10.1007/s00428-007-0452-1.
8. Ferone D, Hyrdel R, Kaltsas G, Kvols L, Sevilla JSMI, Martyn G. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours : Well-Differentiated Colon and Rectum Tumour / Carcinoma sonal use only. 2008:31-39. doi:10.1159/000111036.
  9. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(18):305-312. doi:10.3238/arztebl.2011.0305.
  10. Eggenberger J. Carcinoid and Other Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(03):129-134. doi:10.1055/s-0031-1285996.
  11. Author F, Salazar R, Christ E, Knapp WH, Matthew PK, Falconi M. Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours : Well-Differentiated Tumour / Carcinoma Appendix and Goblet Cell Carcinoma sonal use only. 2008:20-30. doi:10.1159/000109876.
  12. Chagpar R, Chiang Y-J, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1170-1178. doi:10.1245/s10434-012-2746-z.
  13. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. *J Am Coll Surg.* 2008;207(6):874-881. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.013.
  14. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and ileum and

- the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-156. doi:10.1159/000335629.
15. Nets NT, Anthony LB, Strosberg JR, et al. The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal. 2010;39(6):767-774.
  16. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2010;65(9):708-719. doi:10.1016/j.crad.2010.01.024.
  17. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253(4):711-719. doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
  18. Matsumoto T, Iida M, Suekane H T, M, Yao T FM. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. *Gastrointest Endosc*. 1991;37:539-542.
  19. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med*. 2000;41(10):1704-1713.
  20. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-882. doi:10.2967/jnumed.109.066134.
  21. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90:194-202. doi:10.1159/000225948.

22. Parris WC, Oates JA, Kambam J, Shmerling R, Sawyers JF. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth*. 1988;35(4):413-416.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2900085](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2900085).
23. Bendelow J, Apps E, Jones LE, Poston GJ. Carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(3):289-296. doi:10.1016/j.ejso.2007.07.202.
24. Fyock CJ, Draganov P V. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol*. 2010;16(29):3630-3637. doi:10.3748/wjg.v16.i29.3630.
25. Wang Y-Z, Diebold A, Boudreaux P, et al. Surgical treatment options for rectal carcinoid cancer: local versus low radical excision. *Am Surg*. 2014;80(1):31-35.
26. Maeda K, Maruta M, Utsumi T, Sato H, Masumori K, Matsumoto M. Minimally invasive surgery for carcinoid tumors in the rectum. *Biomed Pharmacother*. 2002;56 Suppl 1:222s - 226s.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12487287](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12487287)  
[npapers3://publication/uuid/1DB22145-A2C3-4A31-9B95-D5ADC776C141](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publication/uuid/1DB22145-A2C3-4A31-9B95-D5ADC776C141).
27. Murray SE, Sippel RS, Lloyd R, Chen H. Surveillance of small rectal carcinoid tumors in the absence of metastatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3486-3490. doi:10.1245/s10434-012-2442-z.
28. Sauven P, Ridge JA, Quan SH, Sigurdson ER. Anorectal carcinoid tumors. Is aggressive surgery warranted? *Ann Surg*. 1990;211(0003-4932 (Print)):67-71.
29. Errasti Alustiza J, Espín Basany E, Reina Duarte A. Rare tumors of the rectum.

- Narrative review. *Cir Esp*. 2014;2:579-588. doi:10.1016/j.ciresp.2013.06.019.
30. Mandair D, Caplin ME. Colonic and rectal NET's. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):775-789. doi:10.1016/j.bpg.2013.01.007.
  31. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, 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(28):4656-4663. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510.
  32. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157-176. doi:10.1159/000335597.
  33. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(3):349-358. doi:10.1007/s00423-015-1277-z.
  34. Saeed A, Buell JF, Kandil E. Surgical treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Ann Transl Med*. 2013;1(1):6. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2013.01.08.
  35. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e8-e21. doi:10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
  36. Murray SE, D M, Lloyd R V, et al. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. *Am J Surg*. 2014;207(3):342-345. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.038.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**



**TUMORES NEUROENDOCRINOS DE COLON Y RECTO**

FOLIO NO. \_\_\_\_\_

FECHA. \_\_\_\_\_

**1.- DATOS DE IDENTIFICACIÓN:**

1.1 **NOMBRE** \_\_\_\_\_

APELLIDO PATERNO \_\_\_\_\_ APELLIDO MATERNO \_\_\_\_\_ NOMBRES(S) \_\_\_\_\_

1.2 **AFILIACIÓN** \_\_\_\_\_

**2.- DATOS PERSONALES:**

2.1 EDAD: \_\_\_\_\_

**3.- ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES:**

3.1 FAMILIARES CON ALGÚN TIPO DE TUMOR: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

¿QUIÉN? ABUELOS: \_\_\_ PADRE: \_\_\_ MADRE: \_\_\_ HERMANOS: \_\_\_ TIOS: \_\_\_ HIJOS: \_\_\_

**4.- ANTECEDENTES PERSONALES:**

4.1 CIRUGIAS: SI \_\_\_ NO \_\_\_ 4.2 TRAUMATISMOS: SI \_\_\_ NO \_\_\_ 4.3 TRANSFUSIONES: SI \_\_\_ NO \_\_\_

4.4 CÁNCER: SI \_\_\_ NO \_\_\_ : SITIO: \_\_\_\_\_

4.5 COMORBILIDADES: DIABETES MELLITUS \_\_\_\_\_ HIPERTENSIÓN ARTERIAL \_\_\_\_\_  
OBESIDAD \_\_\_ DISLIPIDEMIAS \_\_\_\_\_ MALNUTRICIÓN \_\_\_\_\_ TABAQUISMO \_\_\_ ALCOHOLISMO \_\_\_  
DROGAS \_\_\_ OTROS \_\_\_\_\_ CUALES? \_\_\_\_\_

**5.- DATOS CLINICOS:**

5.1 DOLOR ABDOMINAL: \_\_\_\_\_ 5.2 SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO: \_\_\_\_\_ 5.3 DIARREA: \_\_\_\_\_

5.4 PÉRDIDA DE PESO: \_\_\_\_\_ 5.5 OBSTRUCCIÓN INTESTINAL: \_\_\_\_\_ 5.6 ICTERICIA: \_\_\_\_\_

5.7 IRRITACIÓN PERITONEAL (PERFORACIÓN): \_\_\_\_\_

5.8 SX. CARCINOIDE: \_\_\_\_\_

**6.- DATOS DEL TUMOR:**

6.1 FECHA DE DETECCIÓN: \_\_\_\_\_

6.2 DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO: USG \_\_\_\_\_ TAC \_\_\_\_\_ RNM \_\_\_\_\_

OTRO \_\_\_\_\_ COLONOSCOPIA \_\_\_\_\_

GAMMAGRAMA (OCTREOSCAN)

6.3 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA: APENDICE \_\_\_\_\_ COLON \_\_\_\_\_

RECTO \_\_\_\_\_

6.4 TAMAÑO: \_\_\_\_\_ cm.

6.5

¿HISTOLOGIA? \_\_\_\_\_

6.6 GRADO

6.7

6.8. CROMOGRANINA A: \_\_\_\_\_

5-HIA: \_\_\_\_\_

6.9 INMUNOHISTOQUIMICA: KI 67 \_\_\_\_\_  
CROMOGRANINA A  
SINAPTOFISINA  
ENOLASA NEURONAL ESPECIFICA (ENE):  
CD 56

6.9.1 AFECCIÓN GANGLIONAR: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

7.- EVOLUCIÓN Y MANEJO:

7.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

7.2 CARÁCTER DE LA CIRUGIA: ELECTIVA: \_\_\_\_\_ URGENCIA: \_\_\_\_\_

7.3. MARCADORES TUMORALES: CROMOGRANINA A: \_\_\_\_\_

5-HIA: \_\_\_\_\_

8. ENFERMEDAD METASTÁSICA.

SITIO:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DESDE EL DIAGNÓSTICO:

TRATAMIENTO ADYUVANTE: