



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESPECIALIDADES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
ANATOMIA PATOLOGICA**

**ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS
PARA SU CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL SISTEMA OMS 2010, EN EL
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL CIVIL
“DR. MIGUEL SILVA” DE MORELIA MICHOACÁN**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

JOSE CARLOS ZACATE ROJAS

TUTORES:

DRA. GRACIELA VELAZQUEZ DELGADO, UNAM

DRA. JAZMIN ALEJANDRA RAMIREZ MUÑOZ, UNAM

PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACION:

DR. JOSE FRANCISCO LOPEZ BELTRAN, UNAM

MEXICO, MORELIA MICHOACÁN, FEBRERO 2018



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. RAUL LEAL CANTU
4433763961 raulcantu63@live.com
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ
3172997 c_arean@yahoo.com
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "Dr. MIGUEL SILVA"

DRA. LINA URANIA HERNANDEZ ROMAN
4432546564 linau98@hotmail.com
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE
3127617 calidad_hgms@hotmail.com
PROFESOR TITULAR DE CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLOGICA HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA
4431704408 tzutzu1@hotmail.com
ASESORA METODOLOGICA DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. GRACIELA VELAZQUEZ DELGADO
4431429611 gracial23@hotmail.com
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. JOSE CARLOS ZACATE ROJAS
4432410537 jcZR89@hotmail.com
TESISTA

DIRECTORIO

DR. RAUL LEAL CANTU

Director del Hospital general “Dr. Miguel Silva”

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTINEZ

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. LINA URANIA HERNANDEZ ROMAN

Jefa del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA GRACIELA VELAZQUEZ DELGADO

Médico especialista adscrito en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA JAZMIN ALEJANDRA RAMIREZ MUÑOZ

Médico especialista adscrito en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. JOSE FRANCISCO LOPEZ BELTRAN

Presidente del comité de investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. MARIA TERESA SILVA TINOCO ZAMUDIO

Presidenta del comité de ética en investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

Departamento de investigación en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. JOSE CARLOS ZACATE ROJAS

Médico residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

JOSE ZACATE BAÑOS

GUADALUPE ROJAS MENDEZ

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores:

Dra. Graciela Velázquez Delgado por su firmeza, fluidez, profesionalismo, disciplina e ingenio. Virtudes necesarias para poder afrontar los retos diagnósticos del día a día en el campo de la Anatomía Patológica.

Dra. Jazmín Ramírez Muñoz por su paciencia, serenidad, humildad, empatía, responsabilidad y compromiso. Valores necesarios para un adecuado ambiente laboral.

Agradezco sus enseñanzas invaluable de gran trascendencia en mi formación académica, profesional, humana y social.

A mis profesores del Hospital General “Dr. Miguel Silva”:

Dr. J. Ángel Villagrán Uribe, Dra. Ma. Leilanie Arias González, Dra. Lorena Villagrán Mejorada, Dra. Lina Urania Hernández Román, Dra. Paola Rojas Villanueva quienes no desistieron en compartir su enseñanza y han contribuido a mi formación profesional.

A los encargados de la parte técnica de esta especialidad:

QFB Verónica Gómez Ruiz, QFB Rene Martínez Palencia, María Esperanza Moran Díaz Barriga por sus destrezas en la técnica histológica que nos facilitan el aprendizaje constante.

A Dra. Ma. Sandra Huape Arreola:

Por su colaboración con la asesoría metodológica y estadística del proyecto.

A mis maestros dentro y fuera de las aulas:

Mtra. María de la Luz Rodríguez Campos, Dr. Ricardo Ortiz Reyes, Dra. Angélica Gutiérrez Amezcua quienes continuaron depositando su esperanza en mí.

A mi pareja sentimental:

Julia Equihua Zamora por su incondicional apoyo dentro y fuera del Hospital.

ÍNDICE

Parte	Página
Directorio	3
Dedicatoria	4
Agradecimientos	5
Índice	6
Índice de tablas	7
Índice de graficas	8
Índice de figuras	9
1. Resumen	10
2. Marco teórico	12
2.1. Antecedentes del problema	12
2.2. Planteamiento del problema	21
2.3. Justificación	23
2.4. Objetivos	25
3. Hipótesis	26
4. Material y métodos	26
5. Definición del plan de procesamiento y presentación de la información	31
6. Aspectos éticos	32
7. Resultados	33
8. Discusión	52
9. Conclusiones	57
10. Referencias bibliográficas	60
11. Recursos humanos	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Clasificación de Tumores Neuroendocrinos gastroenteropancreaticos OMS 2010	15
Tabla 2	Clasificación de Tumores Neuroendocrinos de Pulmón y Mediastino OMS 2015	20
Tabla 3	Distribución de los casos de NNEs según Índice Mítico	38
Tabla 4	Distribución de casos de NNEs según Índice de Proliferación Ki-67	39
Tabla 5	Distribución de casos de NNEs según Índice de Proliferación Ki-67	39
Tabla 6	Reclasificación de los diagnósticos iniciales OMS 2010	41
Tabla 7	Perfil de expresión de marcadores en los tumores neuroendocrinos	42
Tabla 8	Evolución de los pacientes según el tipo de tumor neuroendocrino	43

ÍNDICE DE GRAFICAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Grafica 1	Sitios anatómicos, aparatos o sistemas afectados por las NNEs	34
Grafica 2	Servicios de procedencia de los pacientes con diagnósticos de NNEs	35
Grafica 3	Diagnósticos histopatológicos iniciales	36
Grafica 4	Distribución de los casos en según el grado de NNEs	37
Grafica 5	Concordancia interobservador en el sistema OMS 2010 para NNEs	44

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Carcinoma neuroendocrino en vesícula biliar	45
Figura 2	Tumor Neuroendocrino G2 en cuerpo gástrico	45
Figura 3	Carcinoma neuroendocrino en válvula ileocecal	45
Figura 4	Tumor neuroendocrino G1 en apéndice cecal	46
Figura 5	Tumor neuroendocrino G1 en cuerpo gástrico	46
Figura 6	Tumor neuroendocrino G1 en válvula ileocecal	47
Figura 7	Tumor neuroendocrino G1 en páncreas	47
Figura 8	Tumor neuroendocrino G2 de intestino delgado	48
Figura 9	Tumor neuroendocrino G2 de cérvix	48
Figura 10	Carcinoma neuroendocrino de mama	49
Figura 11	Carcinoma neuroendocrino de mama	49
Figura 12	Carcinoma neuroendocrino en vesícula biliar	50
Figura 13	Carcinoma neuroendocrino en pulmón	50
Figura 14	Carcinoma neuroendocrino en cérvix	51

1. RESUMEN

Estudio clínico-patológico de neoplasias neuroendocrinas para su clasificación de acuerdo al sistema OMS 2010, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Civil “Dr. Miguel Silva” de Morelia Michoacán

Antecedentes: Las neoplasias neuroendocrinas (NNEs) son tumores que pueden desarrollarse en la mayoría de los órganos del cuerpo y comparten muchas características patológicas. Sin embargo, se han desarrollado una variedad de sistemas órgano específicos para su nomenclatura, clasificación y etapificación de estas neoplasias, causando mucha confusión. En el año 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con la Sociedad Europea de Tumores neuroendocrinos (SETN) recomiendan el uso de la tasa mitótica o el Índice de proliferación celular Ki67 para su clasificación o gradificación. **Objetivo:** Explorar el perfil morfológico e inmunohistoquímico de Neoplasias Neuroendocrinas diagnosticadas en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr. Miguel Silva”; aplicar el sistema de clasificación de la OMS 2010 para NNE; y conocer la evolución clínica de cada caso. **Material y Método:** Este estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal fue realizado en todos los casos de NNE diagnosticados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr Miguel Silva” durante el periodo de Enero del 2007 a Diciembre del 2016. Se estudiaron alrededor de 41 casos de NNEs a través de la participación de 2 anatómo-patólogos quienes reportaron los siguientes datos: edad, sitio anatómico, sexo, positividad para alguno de 4 inmunomarcadores neuroendocrinos, gradificación acorde a la

OMS 2010 y evolución clínica del paciente (libre de enfermedad, recurrencia, metástasis o muerte). Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos.

Resultados: Se analizaron un total de 41 casos de NNEs. La edad promedio fue de 57.8 ± 17.4 años, el 19.5% fueron masculinos y el 80.5% femeninos. Los sitios afectados con mayor frecuencia fueron: el aparato gastrointestinal (51.2%), mama (17.1%) y el aparato genitourinario (14.6%). El 86.5% de las muestras fueron positivas para Cromogranina, el 94.4% a Sinaptofisina, el 81.8% a Enolasa Neuronal Especifica, el 80% a CD56. El índice mitótico promedio fue 9.6 ± 7.7 . El 90% tuvieron un índice mitótico superior a 0%. Con base en el índice mitótico y la expresión de Ki-67 el 22.5% de los pacientes tuvo un tumor neuroendocrino grado I (GI), el 35.0% grado II (GII) y el 42.5% grado III (GIII). Aquellos con tumor GIII tuvieron significativamente mayor índice mitótico y mayor índice de proliferación Ki-67. Los casos con mayor frecuencia de metástasis y mortalidad fueron aquellos con NNE grado II. La concordancia interobservador para la clasificación de la OMS de NNE fue de 100%. **Conclusiones:** Es posible clasificar a los pacientes de acuerdo a los criterios de la OMS con una concordancia perfecta entre observadores. A mayor índice mitótico e índice Ki-67, mayor grado de la NNE. En este estudio no hubo significancia entre grado de las NNEs y la evolución clínica de los pacientes.

2. MARCO TEORICO

2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los tumores neuroendocrinos se originan de las células del sistema endocrino difuso.¹ Son diagnosticados por sus características y su perfil inmunohistoquímico que expresan. La clasificación de la OMS para tumores gastroenteropancreáticos en su última actualización 2010 se basa en el conteo mitótico y el índice de proliferación Ki 67.²

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de acuerdo a la OMS 2010 se dividen en: Grado 1 o tumor carcinoide; Grado 2 o carcinoide atípico y Grado 3 o carcinoma neuroendocrino.²

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias heterogéneas que exhiben diferentes características clínicas y biológicas, diferentes estudios han desarrollado diferentes sistemas de clasificación según su sitio de origen, tipo de célula y características patológicas para su mejor comprensión.³

Tracto gastrointestinal y pancreatobiliar

La primera clasificación de la OMS para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos propuesta en 1980 utilizó en término “carcinoide” para describir la mayoría de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales, excepto los

tumores que se originan en las células de los islotes pancreáticos y el carcinoma de células pequeñas. ^{3,4}

En el año 2000 la OMS clasificó los tumores neuroendocrinos en bien diferenciados y poco diferenciados. A su vez los tumores neuroendocrinos bien diferenciados fueron subclasificados en benignos y limítrofes según el tamaño del tumor, tasa mitótica, índice proliferativo Ki-67 e invasión linfovascular y perineural.

Los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados eran localmente invasivos y/o presentaban metástasis a distancia, mientras que los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados fueron muy invasivos, presentaban metástasis a distancia y tenían altos recuentos mitóticos. ⁴

En la OMS 2010 todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos fueron clasificados como tumores malignos. Las excepciones incluyen paragangliomas gangliocíticos (clasificados como tumores benignos), tumores productores de polipeptido pancreático, polipeptido YY y GLP; y carcinoides tubulares que son clasificadas como neoplasias limítrofes. ⁵

La clasificación de la OMS 2010 gradifica los tumores neuroendocrinos en G1, G2 y G3 sobre la base del conteo mitótico y el índice proliferativo Ki 67 independientemente del origen, tamaño y extensión del tumor ⁶. Los de G1 tienen un recuento mitótico de <2/10 campos de alto poder y un índice proliferativo Ki 67 <3%. Los de G2 tienen un recuento mitótico de 2-20/10 campos de alto poder y un

índice proliferativo Ki 67 3-20%. Los de G3 o también llamados carcinomas neuroendocrinos tienen un conteo mitosico de >20/10 campos de alto poder y un índice proliferativo Ki 67 >20% y se clasifican como carcinomas de células pequeñas o células grandes según sus características morfológicas ⁷.

Los recuentos mitosicos deben ser evaluados en las áreas mitosicamente activas y el índice de Ki-67 debe medirse en 500 a 2000 células en áreas de mayor proliferación ⁸. Las discrepancias entre el recuento mitosico y el índice de Ki 67 ocurren en un tercio de los casos y en estos casos el grado superior debe ser seleccionado. Los grados de actividad mitosica e índice proliferativo Ki 67 se han asociado con el comportamiento clínico y el pronóstico ⁹.

En general el índice de Ki-67 es más alto que el recuento mitosico, porque la tasa mitosica tiende a disminuir durante el procedimiento quirúrgico y el procesamiento de fijación del tejido ¹⁰. La evaluación del Ki 67 tiene varios factores de confusión como el uso de diferentes clones de anticuerpos, protocolos de tinción y las diversas maneras de medir la densidad de células tumorales. El recuento manual de imágenes capturadas o impresas se considera la forma más reproducible y rentable de evaluar el índice de Ki 67 ¹¹.

La pérdida de expresión de DAXX o ATRX es específica para tumores neuroendocrinos bien diferenciados y la perdida de Rb y la expresión anormal de p53 es más comúnmente observada en carcinomas neuroendocrinos poco

diferenciados. La inmunohistoquímica adicional puede facilitar la diferenciación de estas 2 entidades ¹².

Tabla 1: Clasificación de tumores neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos OMS 2000 y OMS 2010

WHO classification of GEP-NETs.

2000 WHO classification (pancreas)	Local invasion	Features
Well-differentiated endocrine tumor, benign	Confined	< 2 cm, no LVI or PNI, < 2 mitoses/10 HPFs, Ki-67 labeling index < 2%
Well-differentiated endocrine tumor, uncertain behavior	Confined	One or more: ≥ 2 cm, LVI, PNI, 2–10 mitoses/10 HPFs, Ki-67 labeling index ≥ 2%
Well-differentiated endocrine carcinoma	Local invasion and/or metastasis	One or more: ≥ 2 cm, LVI, PNI, 2–10 mitoses/10 HPFs, Ki-67 labeling index ≥ 2%
Poorly-differentiated endocrine carcinoma	Widely invasive and/or metastatic	High-grade carcinoma with > 10 mitoses/10 HPFs
2010 WHO classification	Mitotic count	Ki-67 labeling index (%)
NET Grade 1	< 2	< 3
NET Grade 2	2–20	3–20
NEC	> 20	> 20

GEP-NETs, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; HPFs, high power fields; LVI, lymphovascular invasion; PNI, perineural invasion; NEC, neuroendocrine carcinoma.

Fuente: Pasaoglu E, Dursun N, et al. Comparison of WHO 2000/2004 and WHO 2010 Classifications for Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2015 Apr;19(2):87

Tumores Neuroendocrinos gástricos

La mayoría de los tumores neuroendocrinos gástricos se originan de células parecidas a las enterocromafines (enterochromaffin-like), los tumores que provienen de células enterocromafines o de células G (gastrinomas) son muy raros ¹³. A su vez los tumores que se originan de células parecidas a las enterocromafines se dividen en 3 subtipos. Las de tipo 1 son los más comunes y están asociados a hipergastrinemia y gastritis crónica atrófica autoinmune, surgen como múltiples tumores pequeños en la mucosa oxintica. Las neoplasias neuroendocrinas gástricas de tipo II están asociadas a Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo I (MEN I) y síndrome de Zollinger Ellison (ZES). Las neoplasias neuroendocrinas de tipo III

suelen aparecer como masa, son esporádicos y no están asociados a hipergastrinemia, gastritis crónica atrófica, MEN 1 y ZES ¹⁴.

Tumores neuroendocrinos de intestino delgado

El íleon es el sitio más común de las neoplasias neuroendocrinas de intestino delgado y comprende el 49.9% de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado ¹⁵. Los tumores neuroendocrinos de duodeno y yeyuno son raros y representan el 5.7-7.9% de los mismos. Las neoplasias neuroendocrinas que se originan de estos últimos 2 sitios comprenden gastrinomas; tumores neuroendocrinos productores de serotonina, somatostatina, GLP, PP y PYY; tumores neuroendocrinos de células tipo L y paragangliomas gangliocíticos. Todos los tumores de intestino delgado son clasificados como malignos a excepción de los paragangliomas gangliocíticos que se consideran benignos y los tumores neuroendocrinos de células tipo L que se consideran limítrofes ¹⁶.

Tumores neuroendocrinos de apéndice cecal

Incluyen carcinomas adenoneuroendocrinos (MANECs, carcinomas de células enterocromafines, carcinoides de células caliciformes, carcinoides tubulares carcinomas de células L, tumores neuroendocrinos productores de serotonina, GLP, PP/PYY.¹⁷ Los carcinoides tubulares forman pequeños túbulos discretos ocasionalmente con mucina espesa, a diferencia de los tumores neuroendocrinos típicos. Así esta neoplasia puede ser diagnosticada erróneamente como

adenocarcinoma metastasico. Los carcinoides de células calciformes son más agresivos que otros tumores neuroendocrinos convencionales y el 20% de los casos tienen metástasis.¹⁸ Los carcinoides de células calciformes son subclasificados en 3 categorías: carcinoide típico de células calciformes, carcinoide tipo células en anillo de sello y carcinoma poco diferenciado. Un estudio reciente sugiere la evaluación de atipia citológica, desmoplasia estromal y patrón de crecimiento sólido para clasificar tumores carcinoides de células calciformes en una forma simplificada de 2 grados ¹⁹. Todas las neoplasias neuroendocrinas apendiculares se clasifican como malignas excepto el carcinoide tubular y el tumor neuroendocrino de células tipo L que se consideran neoplasias limítrofes. ²⁰

Tumores neuroendocrinos colorectales

Estos tumores se originan de células enterocromafines, células productoras de serotonina y células L productoras de GLP y PP/PYY. Los tumores neuroendocrinos de células tipo L presentan un potencial maligno incierto. Sin embargo los criterios diagnósticos no están claramente definidos y se consideran neoplasias limítrofes debido a su ambigüedad en el tipo de células L, el tamaño del tumor y los inmunomarcadores de células L (GLP, PP y PYY). Los tumores neuroendocrinos rectales con inmunofenotipo de células no L y tamaño mayor a 1 cm se asocian con comportamiento clínico agresivo y mal pronóstico. Por lo tanto el inmunofenotipo de células L y el tamaño del tumor (>1 cm) se asocian con el comportamiento clínico y puede ayudar a categorizar los tumores neuroendocrinos colorectales de forma más precisa. ²¹

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Representan el 1-3 % de todas las neoplasias pancreáticas ²². Todos los tumores neuroendocrinos pancreáticos son malignos a excepción del microadenoma neuroendocrino pancreático, que se define como un tumor no funcional con un tamaño menor 0.5 cm. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos se pueden subdividir en funcionales y no funcionales. Los insulinomas son los más comunes, muestran un comportamiento clínico benigno, mientras que los gastrinomas, glucagonomas y somatostinomas están asociados a un comportamiento clínico agresivo ²³. Ocurren esporádicamente o también pueden estar asociados a síndromes genéticos como NEM 1, Síndrome de Von Hippel Lindau, Esclerosis Tuberosa y Neurofibromatosis tipo 1.

Tumores neuroendocrinos de pulmón

En la clasificación de la OMS 2015 estos tumores se clasifican en: carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP), carcinoma de pulmón de células grandes (CPCG), carcinoide típico y carcinoide atípico ²⁴. Todos se consideran malignos.

El CPCP representa el 13% de todos los cánceres de pulmón ²⁵. Se compone de células pequeñas (3 veces menos del tamaño de un linfocito), bordes celulares poco definidos, citoplasma escaso, cromatina finamente granular, nucléolos poco evidentes, moldeamiento nuclear y necrosis extensa. Las células tumorales se arreglan en un patrón sólido. La cuenta mitótica es alta, de al menos 10 mitosis en 10 campos de alto poder. Sin embargo la media es de 80 mitosis en 10 campos de

alto poder. El índice proliferativo Ki 67 no es necesario para calificar estos tumores, el promedio es de más del 80%. Por definición son tumores de alto grado. Son positivas para citoqueratinas AE1/AE3, cromogranina, sinaptofisina y TTF1.

EL CPCG muestra patrón arquitectural en nidos, rosetas, trabéculas y expresan marcadores neuroendocrinos. Es un tumor de alto grado y se encuentra en la periferia del pulmón. Las células tumorales son grandes (más de 3 veces el tamaño de un linfocito), con abundante citoplasma, nucléolos prominentes y patrón de cromatina vesicular o grueso. Los conteos mitosicos deben ser de más de 10 en 10 campos de alto poder. El índice proliferativo Ki 67 varia de 40-80%. La necrosis presenta un patrón geográfico. EL marcador CD 56 es el más sensible pero no específico para diferenciación neuroendocrina. Mientras que la cromogranina y la sinaptofisina son los más específicos para confirmar el diagnóstico ²⁶.

El carcinoide típico muestra < 2 mitosis en 10 campos de alto poder y ausencia de necrosis. El carcinoide atípico tiene 2-10 mitosis en 10 campos de alto poder y focos de necrosis. Son subtipos de tumor neuroendocrino pulmonar de bajo grado e intermedio respectivamente. Las células son uniformes, poligonales, con cromatina granular fina, nucléolos indistintos y citoplasma abundante. Se arreglan en cordones, trabéculas y glándulas. Muestra positividad a los marcadores cromogranina, sinaptofisina y CD 56. Los marcadores TTF1 y las citoqueratinas de alto peso molecular son en su mayoría negativos. El Ki 67 es una herramienta útil de clasificación objetiva y factor pronostico ²⁷.

Tabla 2: Clasificación de tumores neuroendocrinos de pulmón OMS 2015

Classification of lung NETs.

Term	Mitosis(/2mm ²)	Necrosis	Ki-67 index
Carcinoid	< 2	No	< 5%
Atypical carcinoid	2–10	Focal	< 20%
Small cell NEC	> 10	Yes	50–100%
Large cell NEC	> 10	Yes	40–80%

NETs, neuroendocrine tumors; NEC, neuroendocrine carcinoma.

Fuente: Travis WD, Brambilla E, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. WHO. 2015. No 7. p. 284

Tumores neuroendocrinos de órganos reproductores femeninos

Los tumores neuroendocrinos del cuello uterino se clasifican en tumores neuroendocrinos de bajo grado correspondiente a carcinoides típicos y atípicos; y tumores neuroendocrinos de alto grado que incluye a los tumores neuroendocrinos de células pequeñas y células grandes. Las características citológicas y arquitecturales son las mismas que para aquellas de otros sitios. No hay criterios establecidos del conteo mitótico e índice de proliferación celular Ki 67 para la clasificación de tumores neuroendocrinos ginecológicos.

2.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las neoplasias neuroendocrinas son lesiones malignas poco frecuentes que exhiben diversas características clínicas y biológicas. Desde su primera descripción en 1910, se ha intentado clasificar dichos tumores de diferentes maneras como son: sitio anatómico de origen, tipo de célula y factor humoral que producen.

Los tumores neuroendocrinos son diagnosticados por sus características histológicas y por el perfil de inmunohistoquímica que expresan. En el año 2010 la OMS en colaboración con la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (SETN) introdujo un sistema de gradificación de estos tumores basándose en el conteo mitótico y el índice de proliferación celular a través del marcador de inmunohistoquímica Ki-67.

Sin embargo en el departamento de Anatomía Patológica se diagnostican tumores neuroendocrinos únicamente por el patrón arquitectural y características morfológicas, omitiendo el valor del conteo mitótico (características que son valoradas con la tinción de rutina de Hematoxilina – Eosina) y el índice de proliferación celular a través del marcador KI 67 (el cual es valorado por estudio de inmunohistoquímica).

Para que el diagnóstico de tumores neuroendocrinos sea más objetivo y tenga un mayor valor en la toma de decisiones en el manejo de los pacientes es necesario gradificarlos de acuerdo a las recomendaciones que sugiere la OMS para la

clasificación de Neoplasias Neuroendocrinas en su última actualización del 2010, la cual estandariza el resultado de estas neoplasias en 3 categorías (bien, moderado y poco diferenciado) en base al número de mitosis en 10 campos de alto poder y el índice de proliferación celular.

En este estudio se realizó conteo mitosico a todos las neoplasias que fueron inmunopositivas a por lo menos un inmunomarcador neuroendocrino, y solo se hizo valoración de Ki 67 a aquellos tumores que tuvieron solicitado este inmunomarcador durante su abordaje en el primer diagnóstico.

2.3. JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se reciben biopsias endoscópicas, biopsias incisionales, biopsias escisionales, resecciones quirúrgicas de órganos completos y laminillas de revisión, procedentes de pacientes de la misma institución, Centro Estatal de Atención Oncológica de Morelia y del Hospital Infantil “Eva Samano”.

Cada uno de los especímenes es analizado macro y microscópicamente y se emite un diagnóstico el cual es archivado en los libros de registro anuales del Departamento de Anatomía Patológica.

En el año 2010 la OMS implementó un sistema de clasificación de tumores neuroendocrinos en base a sus características morfológicas, lo cual es de suma importancia en el seguimiento y pronóstico de los pacientes que lo padecen.

En un periodo de 10 años comprendido de 1º de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2016, se han diagnosticado alrededor de 41 neoplasias neuroendocrinas de diferentes sitios anatómicos, que además han sido designadas con otros nombres como tumor neuroendocrino, tumor carcinoide y carcinoma neuroendocrino, por lo que es de suma importancia implementar los criterios propuestos por la OMS en el año 2010 para clasificarlos.

El hecho de no gradificar las neoplasias neuroendocrinas, repercute significativamente en la calidad de vida de los pacientes, ya que se expone a un manejo inadecuado, dentro del que incluye un diagnóstico tardío de una lesión maligna, disminuyendo la sobrevida.

Los especímenes que llegan como piezas quirúrgicas y laminillas de revisión han sido diagnosticas como tumores neuroendocrinos, carcinoides y carcinomas neuroendocrinos. Sin embargo, es necesario implementar los criterios para clasificación de tumores neuroendocrinos propuestos por la OMS 2010, con el fin de determinar su morfología y grado de diferenciación de estos tumores y así mismo predecir la evolución clínica, pronóstico y sobrevida de los pacientes que lo padecen.

Se estandarizarían criterios que serán utilizados por cada uno de los patólogos para emitir de forma más objetiva el diagnóstico de tumor neuroendocrino de acuerdo a su grado de malignidad y será de gran ayuda para los oncólogos, clínicos y cirujanos en la toma de decisiones para el manejo de los pacientes.

Por lo anteriormente señalado se justificó la realización de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

El Departamento de Anatomía Patológica tiene estrecha vinculación con los Departamentos del Hospital y del Centro Estatal de Atención Oncológica, lo que

facilita el acceso a la información clínica de los pacientes. Éticamente este estudio está clasificado de mínimo riesgo ya que solo se realizó revisión de material.

2.4. OBJETIVOS

Objetivo general

- Examinar las características morfológicas e inmunohistoquímicas de las Neoplasias Neuroendocrinas (NNEs) en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en un periodo del 1º de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2016; aplicar el sistema OMS 2010 para NNEs para su clasificación; y conocer la evolución clínica de los pacientes.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de casos diagnosticados como Tumores Neuroendocrinos del periodo 2007 al 2016.
- Clasificar las Neoplasias Neuroendocrinas de acuerdo al sistema recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2010) para tumores neuroendocrinos, según índice de conteo mitótico e índice de proliferación celular a través del marcador de inmunohistoquímica Ki67 en caso de contar este último con él.

- Determinar la positividad por estudio de inmunohistoquímica para alguno de los 4 marcadores neuroendocrinos (cromogranina, sinaptofisina, enolasa neural específica y CD56), que confirmen la naturaleza de la neoplasia neuroendocrina.
- Conocer la evolución clínica de los pacientes diagnosticados con neoplasia neuroendocrina al momento actual (libre de enfermedad, recurrencia, metastasico, muerto)
- Mostrar la concordancia en el diagnostico emitido por los observadores en relación a la clasificación y gradificación de tumores neuroendocrinos de acuerdo al sistema OMS 2010.

3. HIPOTESIS

- No aplica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Tipo y clasificación del estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

Universo o población

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos
- Todos los tumores diagnosticados histopatológicamente como tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides y carcinomas neuroendocrinos; de

cualquier sitio anatómico que cuenten con laminillas ya sea de revisión, biopsia endoscópica o pieza quirúrgica más estudio de inmunohistoquímica que sea positivo para al menos un inmunomarcador neuroendocrino.

Muestra

No probabilística a conveniencia por periodo del 1º de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2016.

Definición de las unidades de observación

Material de laminillas de biopsias, excéresis, resecciones y laminillas de revisión del departamento de anatomía patológica en pacientes diagnosticados como “Tumor carcinoide, tumor neuroendocrino o carcinoma neuroendocrino” y expediente clínico de cada caso.

Definición del grupo control: No aplica

Criterios de inclusión

Casos de neoplasias neuroendocrinas diagnosticadas como “Tumor neuroendocrino, carcinoma neuroendocrino o tumor carcinoide” que cuenten con laminillas teñidas con Hematoxilina Eosina más laminillas de inmunohistoquímica con positividad para al menos un marcador neuroendocrino y expedientes clínico.

Criterios de exclusión

- Tumores neuroendocrinos que no cuenten con estudio de inmunohistoquímica
- Tumores carcinoides diagnosticados solo con Hematoxilina Eosina
- Tumores neuroendocrinos que no cuenten con expediente clínico

Criterios de eliminación

Tumores neuroendocrinos que no cuenten con material completo: “laminillas teñidas con hematoxilina eosina, inmunohistoquímica y expediente clínico”

Definición de variables y unidades de medida

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Conocer la frecuencia de “Neoplasias neuroendocrinas” en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo de 1º de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2016.	Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
	Sitio Anatómico	Cualitativa nominal	Marcar con una X
	Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
	Servicios de procedencia	Cualitativa nominal	Marcar con una X
Clasificar (gradificar) los tumores neuroendocrinos de acuerdo a la clasificación de la	-Tumor neuroendocrino (G1) -Carcinoide atípico (G2)	Cualitativa nominal	Marcar con una X

<p>Organización Mundial de la Salud 2010, según índice de conteo mitosico e índice de proliferación celular Ki67 en caso de contar con el y su relación con los diagnósticos iniciales</p>	<p>-Carcinoma neuroendocrino (G3)</p> <p>Índice mitosico</p> <p>Índice de proliferación celular</p>	<p>Cuantitativa ordinal</p> <p>Cuantitativa continua</p>	<p>Rangos: 0-1=G I 2-20=G II >20=G III %</p>
<p>Determinar la positividad para alguno de los 4 marcadores neuroendocrinos por estudio de inmunohistoquímica</p>	<p>Positividad para: -Cromogranina -Sinaptofisina -Enolasa Neural Especifica -CD 56</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Marcar con una X</p>
<p>Conocer la evolución clínica del paciente al momento actual</p>	<p>-Libre de enfermedad -Recurrencia (6meses - 5 años) -Metástasis (6 meses - 5 años) -Muerto (6meses – 5 años)</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Marcar con una X</p>
<p>Mostrar la concordancia interobservador en el diagnóstico acorde al Sistema OMS 2010</p>	<p>-Concordancia entre ambos patólogos en diagnostico - No Concordancia entre ambos patólogos en diagnostico</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Marcar con una X</p>

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

A través de la base de datos del departamento de anatomía patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, se recolectaron casos diagnosticados como “Tumor carcinoide, tumor neuroendocrino y carcinoma neuroendocrino” en un periodo de 10 años, comprendido del 1º de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2016, que cuenten con laminillas con tinción de Hematoxilina Eosina y laminillas de estudio de inmunohistoquímica con positividad para al menos un marcador neuroendocrino.

Procedimiento

Los casos se analizaron por 2 especialistas en Anatomía Patológica, sin conocer el diagnóstico inicial y se clasificaron de acuerdo a los criterios para tumores neuroendocrinos de la clasificación actual de Organización Mundial de la Salud (2010), según conteo mitótico e índice de proliferación celular a través del marcador Ki67 (este último solo si se cuenta con el). Se evaluó la positividad para alguno de los 4 marcadores neuroendocrinos por inmunohistoquímica. Posteriormente se hizo búsqueda de expedientes clínicos en el archivo del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Centro Oncológico Estatal en el que se analizó la evolución clínica del paciente, si se encuentre vivo, con recurrencia o metástasis, o muertos; dentro de 6 meses a 5 años de seguimiento. Finalmente se trató de establecer una relación entre el grado de neoplasia neuroendocrina con la evolución clínica de los pacientes.

5. DEFINICION DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION

Para el procesamiento de la información y el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

El análisis inferencial se realizó con χ^2 para variables cualitativas. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Investigación para ser revisado y analizado cumpliendo con las normas antes mencionadas y autorización de las autoridades de la unidad.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de los mismos. No se requirió de firma de carta de consentimiento informado por parte del paciente ya que fue un estudio retrospectivo.

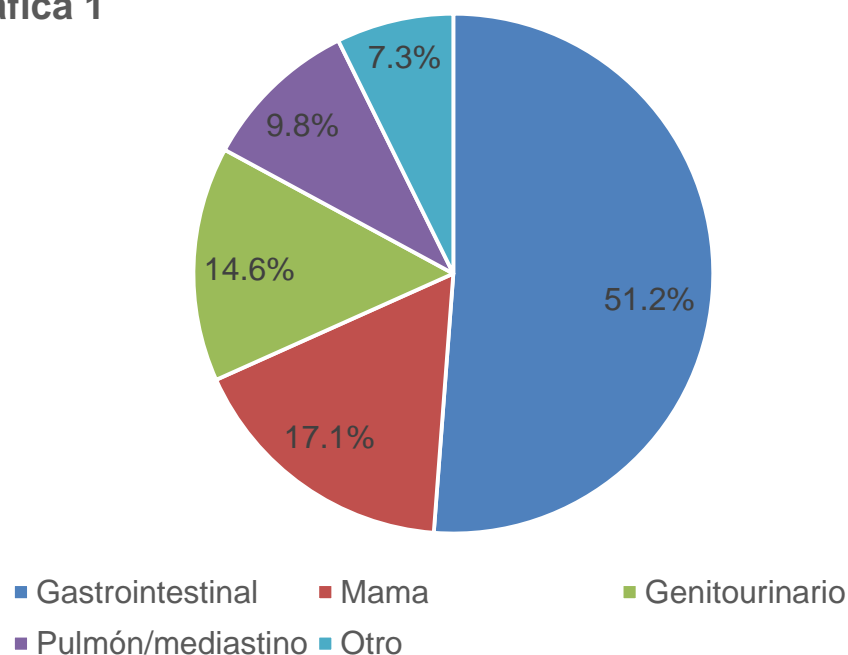
7. RESULTADOS

Características demográficas de los casos (edad y sexo), sitio anatómico y servicio de procedencia

En el periodo Enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2016 se analizaron un total 41 casos de neoplasias neuroendocrinas (NNEs) en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia. De estos, el 19.5% (8 casos) fueron masculinos y el 80.5% femeninos (33 casos). La edad promedio de los pacientes fue 57.8 ± 17.4 años (12-82 años).

Los sitios afectados con mayor frecuencia fueron: el aparato gastrointestinal (21 casos, 51.2%), mama (7 casos, 17.1%) y el aparato genitourinario (6 casos, 14.6%). En el 9.8% (4 casos) afectaron el pulmón/mediastino y el 7.3% de los casos (3) tuvieron afectación de otro sitio (tejidos blandos; Grafica 1).

Grafica 1



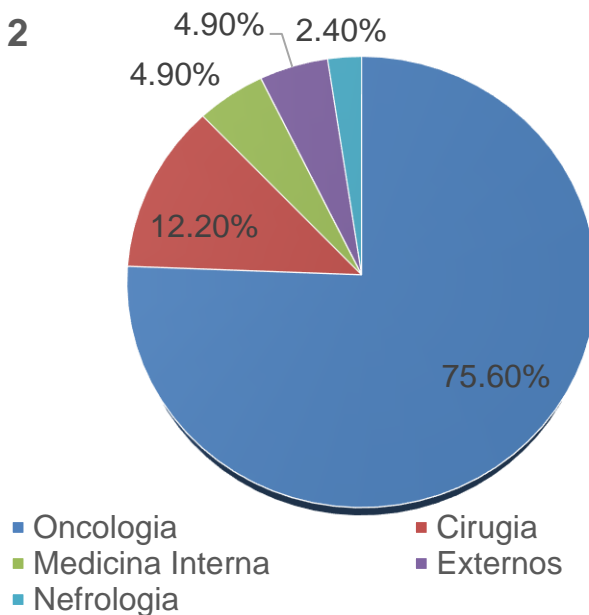
Sitios anatómicos, aparatos o sistemas afectados por las NNEs en %. Hospital

General "Dr. Miguel Silva" 2007-2016

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Los servicios de procedencia de los pacientes fueron Oncología (31 casos, 75,6%), Cirugía (5 casos, 12.2%), Medicina Interna (2 casos, 4.9%), Nefrología (1 caso, 2.4%) y Externos al Hospital (2 casos, 4.9%). Su distribución por servicio se presenta en la Grafica 2.

Grafica 2



Servicios de procedencia en % de los pacientes con diagnósticos de NNEs.

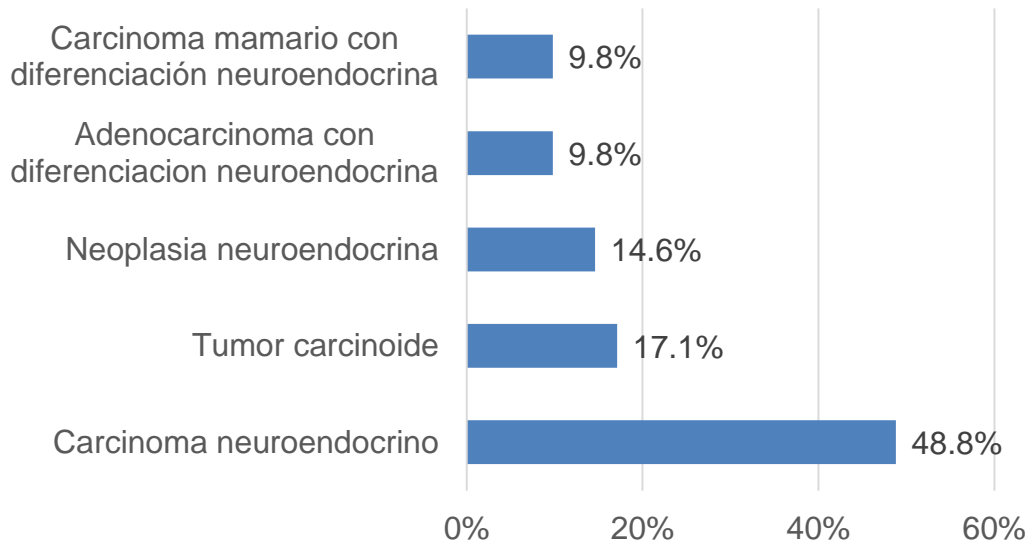
Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Reporte histopatológico inicial y clasificación de las NNEs de acuerdo a la OMS 2010

El reporte histopatológico inicial fue carcinoma neuroendocrino en el 48.8% (20 casos), tumor carcinoide en el 17.1% (7 casos), neoplasia neuroendocrina en el 14.6% (6 casos), adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina en 9.8% (4 casos) y carcinoma mamario con diferenciación neuroendocrina en el 9.8% de los casos (4) (Grafica 3).

Grafica 3



Diagnósticos histopatológicos iniciales en %.

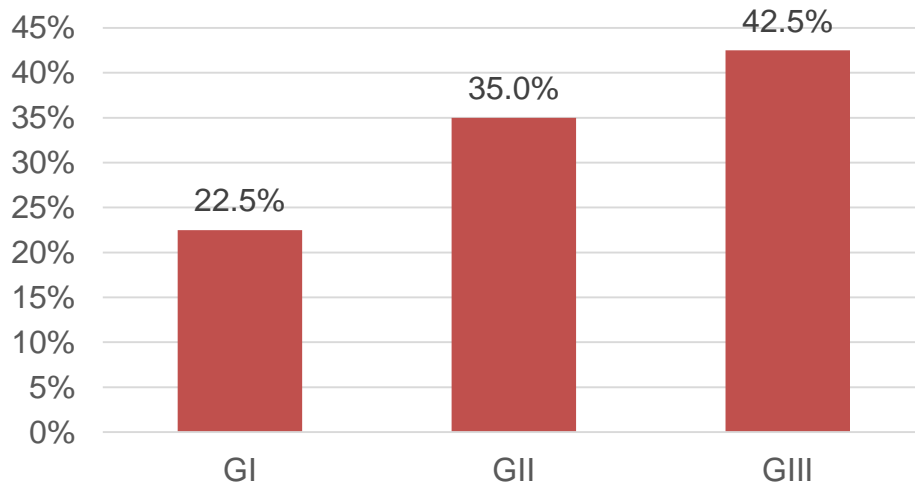
Hospital General "Dr. Miguel Silva" 2007-2016

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Se determinó la expresión del inmunomarcador Ki-67 y el índice mitótico por parte de los tumores neuroendocrinos con la finalidad de recategorizar los diagnósticos histopatológicos con base en la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud 2010 y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (SETN), la cual recomienda tres grados (GI, GII y GIII).

De acuerdo a la clasificación *OMS 2010/SETN*, el 22.5% (9 casos) de los pacientes tuvo un tumor neuroendocrino grado I (GI), el 35.0% (14 casos) grado II (GII) y el 42.5% (17 casos) grado III (GIII, Grafica 4).

Grafica 4



Distribución de los casos en % según el grado de NNEs de acuerdo a la clasificación OMS 2010/SETN.

Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Se determinó el índice mitótico (número de mitosis en 10 campos de alto poder) encontrando 9 casos que tuvieron un índice mitótico de 0-1 mitosis; 14 casos que presentaron un conteo mitótico de 2-20 y 17 casos con un índice de mas de 20 mitosis (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los casos de NNEs según Índice Mitosico (OMS 2010). Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016	
Grado (Índice Mitosico)	Número de casos
G I (0-1 mitosis)	9
G II (2-20 mitosis)	14
G III (>20 mitosis)	17

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Al comparar el índice mitótico según el grado tumoral, se encontró que los pacientes con GIII tuvieron significativamente mayor índice mitótico (16.5 ± 6.0 D.E.) que los pacientes con GI (0.78 ± 0.7 D.E.) y GII (7.1 ± 3.6 D.E.; Tabla 4), de la misma manera tuvieron un mayor índice de proliferación Ki-67.

Es importante mencionar que el marcador Ki-67 solo se efectuó en 11 casos, 6 de estos correspondientes a tejido mamario y todos estos últimos presentaban un índice de proliferación celular mayor al 20% (Tabla 5).

Tabla 4. Media del Índice Mitosico según el grado de NNE, OMS 2010		
Hospital General "Dr. Miguel Silva" 2007-2016		
Grado (Índice Mitosico)	Media de Índice Mitosico	D.E.
G I (0-1 mitosis)	0.78	± 0.7
G II (2-20 mitosis)	7.1	± 3.6
G III (>20 mitosis)	16.5	± 6.0

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Tabla 5. Distribución de casos de NNEs según Índice de Proliferación Ki-67 (%),	
OMS 2010. Hospital General "Dr. Miguel Silva" 2007-2016	
Grado (ki-67)	Número de casos
G I (<3%)	2
G II (3-20%)	1
G III (>20%)	8

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Relación entre los diagnósticos iniciales y los diagnósticos según la clasificación OMS 2010 para NNEs (Tabla 6)

La concordancia en el diagnóstico inicial y el diagnóstico según la clasificación de la OMS 2010 fue baja. Por ejemplo, los casos reportados en un inicio como tumor carcinoide fueron clasificados el 50% como GI y GII respectivamente según la OMS 2010. De la misma manera, los casos diagnosticados como carcinoma neuroendocrino se reclasificaron como GI (15%), GII (35%) y GIII (50%), según la clasificación de la OMS 2010.

Los casos diagnosticados en un inicio como Neoplasia Neuroendocrina (sin grado de diferenciación) se reclasificaron como Grado 1 en un 50%, Grado II en un 33.3% y Grado III en un 16.7%.

En cuanto a los casos diagnosticados en un principio como Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina y Carcinoma mamario con diferenciación neuroendocrina, el 25% de cada grupo fue diagnosticado como Grado II de acuerdo a los criterios de la OMS 2010 para NNEs.

Tabla 6. Reclasificación de los diagnósticos iniciales en % según la clasificación de la OMS 2010 para NNEs. Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016			
	Clasificación OMS 2010 NNEs		
Diagnóstico inicial	Grado I	Grado II	Grado III
Tumor carcinoide	50%	50%	0%
Carcinoma neuroendocrino	15%	35%	50%
Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina	0%	25%	75%
Carcinoma mamario con diferenciación neuroendocrina	0%	25%	75%
Neoplasia neuroendocrina	50.0%	33.3%	16.7%

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Expresión de inmunomarcadores por parte de las NNEs

Se determinó la positividad para alguno de los 4 inmunomarcadores neuroendocrinos que confirmaran la naturaleza de las NNEs como cromogranina (característica de tumores gastro-entero-pancreáticos bien diferenciados G1 y G2), sinaptofisina (expresada por tumores G1 y G2, e intensamente en G3). La expresión de enolasa neuronal específica y CD56 también fue evaluada (Tabla 7).

Tabla 7. Perfil de expresión de marcadores en los tumores neuroendocrinos.		
Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016		
Marcador	No. de muestras en que se realizó	% Muestras positivas
Cromogranina	37	86.5
Sinaptofisina	36	94.4
Enolasa neuronal	11	81.8
CD56	5	80.0

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Evolución clínica de los pacientes según el subtipo de tumor neuroendocrino

Se evaluó la evolución de los pacientes según el tipo de tumor neuroendocrino de la clasificación *OMS 2010/SETN*, encontrando 6 casos de NNEs grado III que presentaron un periodo libre de enfermedad mayor a 5 años, además solo se observaron 2 casos de recurrencia en este mismo grupo y no se encontró ningún caso de recurrencia en los 2 grupos restantes (GI y GII). Las metástasis estuvieron presentes por igual en las NNEs GII y GIII, 4 casos cada uno. Por último la mortalidad fue mayor en las NNEs GII con 10 casos, superando al número de muertes de las NNEs GIII (9 casos, Tabla 8).

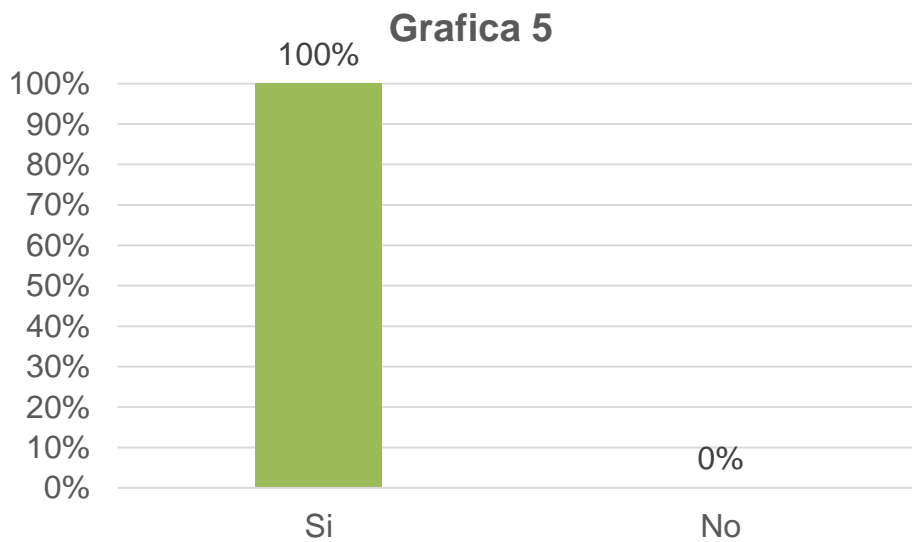
Tabla 8. Evolución de los pacientes según el tipo de tumor neuroendocrino a 5 años. Hospital General “Dr. Miguel Silva” 2007-2016

Evolución	Grado I	Grado II	Grado III	Valor de p*
Libre de enfermedad	2	4	6	0.779
Recurrencia	0	0	2	0.241
Metástasis	2	4	4	0.927
Mortalidad	5	10	9	0.552

* *Chi-cuadrada* Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Concordancia entre patólogos en la clasificación y gradificación de tumores

La concordancia en el diagnóstico emitido por los 2 observadores en relación a la clasificación y gradificación de tumores neuroendocrinos de acuerdo al sistema OMS/SETN, 2010 fue de 100%, es decir una concordancia perfecta (Grafica 5).



Concordancia entre observadores en la clasificación y gradificación de tumores neuroendocrinos de acuerdo al sistema OMS/SETN, 2010

Hospital General "Dr. Miguel Silva" 2007-2016

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

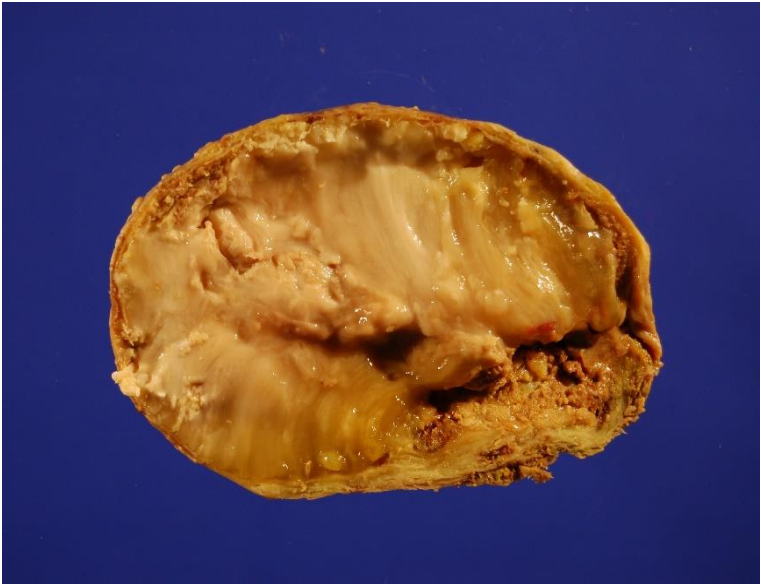


Figura 1 Carcinoma neuroendocrino de vesícula biliar. Pared engrosada con tumor infiltrante en cuerpo y cuello.

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

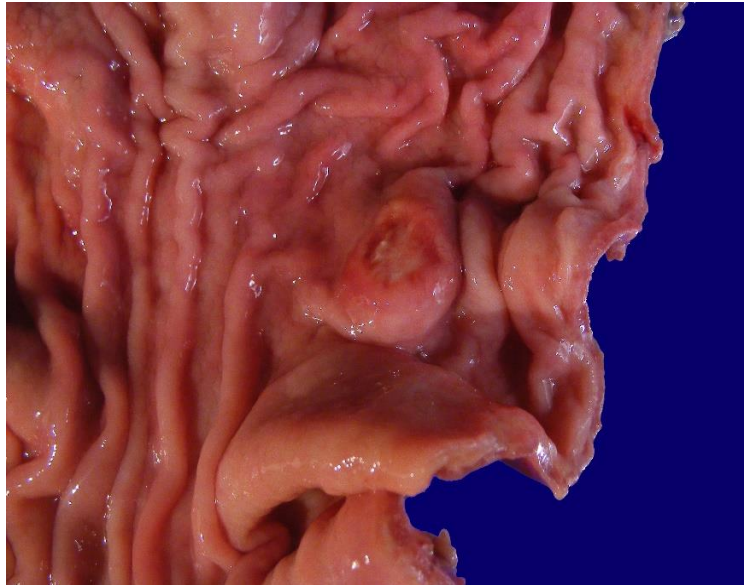


Figura 2 Tumor neuroendocrino G2 en cuerpo gástrico. Lesión nodular ulcerada.

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”



Figura 3 Carcinoma neuroendocrino en válvula ileocecal. Aspecto polipoide ulcerado con infiltración a capa muscular y serosa.

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

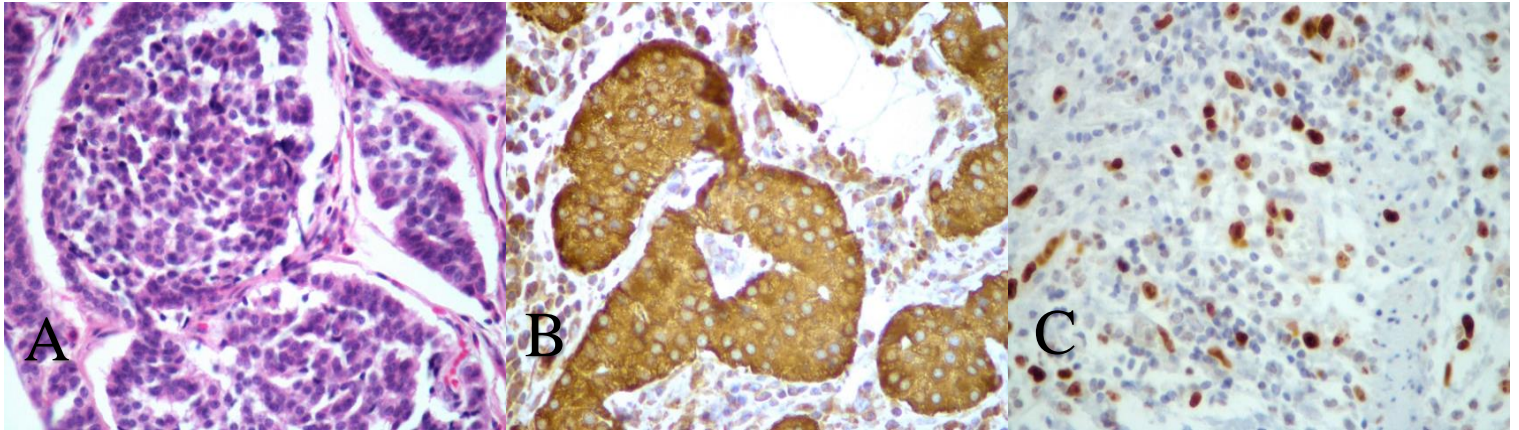


Figura 4 Tumor Neuroendocrino G1 en apéndice cecal. A) Patrón en nidos solidos (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión citoplasmática positiva a Cromogranina (Inmunoperoxidasa. 40x), C) Índice de proliferación celular Ki 67 >10%. (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

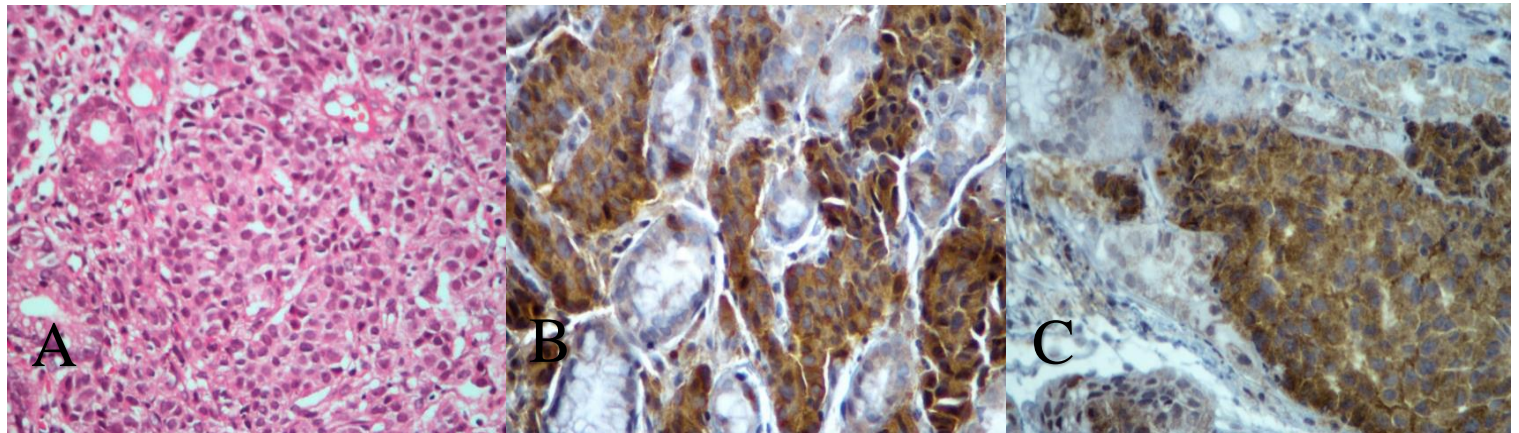


Figura 5 Tumor Neuroendocrino G 1 en cuerpo gástrico. A) Patrón sólido y en nidos (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión citoplasmática positiva a Cromogranina (Inmunoperoxidasa. 40x), C) Expresión citoplasmática positiva a Sinaptofisina (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

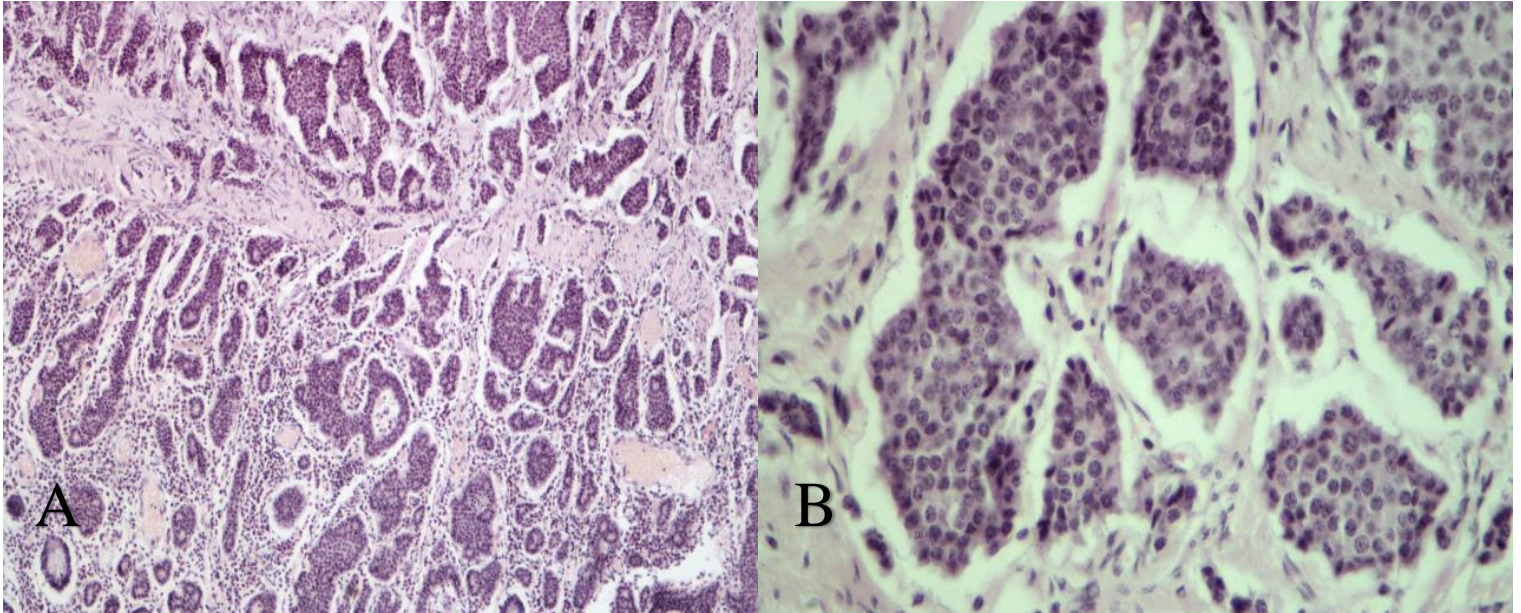


Figura 6 Tumor Neuroendocrino G 1 en válvula ileocecal. A) Patrón en nidos solidos de diferentes tamaños (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Monotonía celular que se acompaña de núcleos con cromatina gruesa fina o en sal y pimienta (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

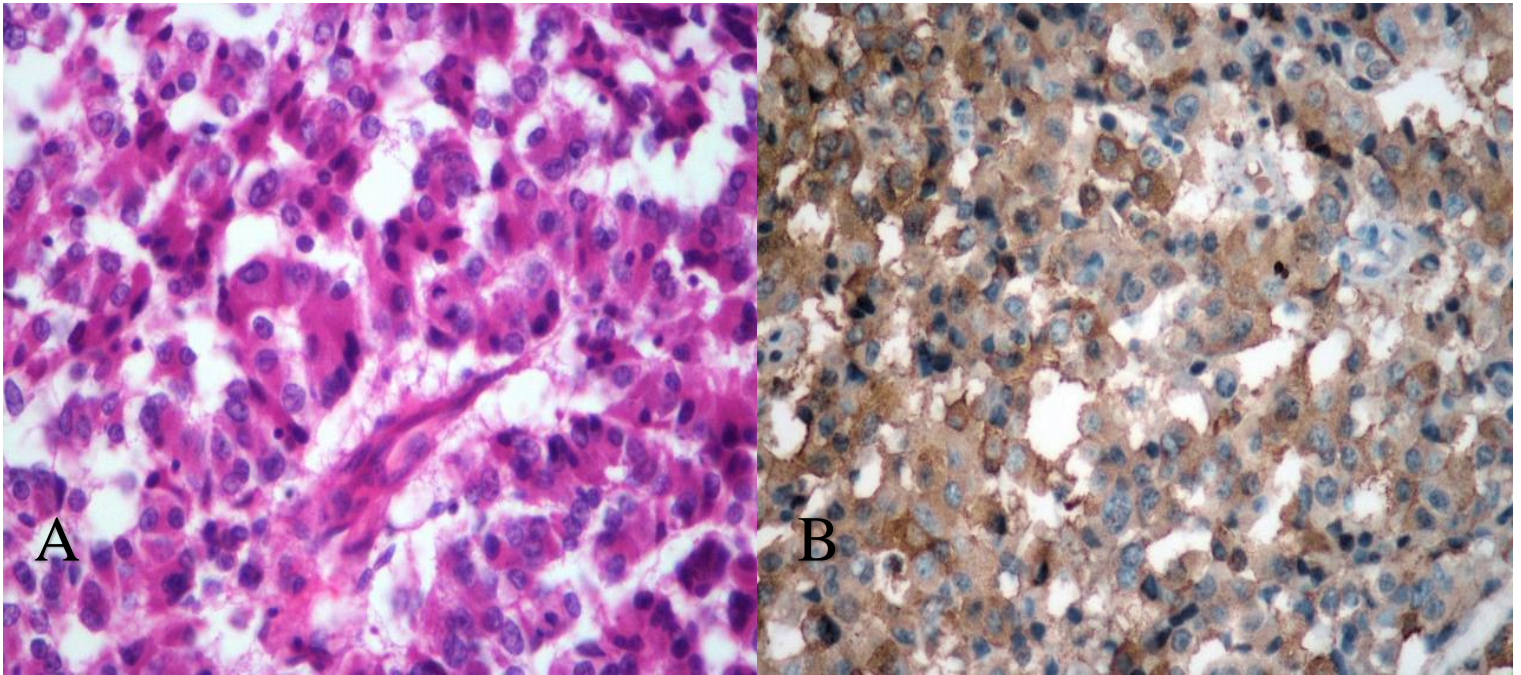


Figura 7 Tumor Neuroendocrino G 1 de páncreas. A) Patrón acinar (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión citoplasmática positiva difusa a Cromogranina (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

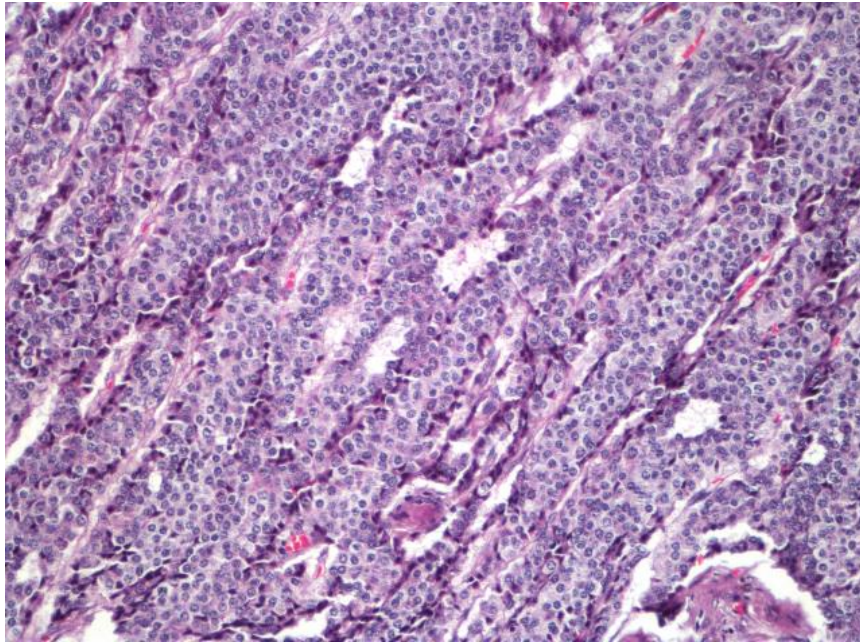


Figura 8 Tumor Neuroendocrino G 2 de intestino delgado. Patrón trabecular anastomosante, monotonía celular y núcleos en sal y pimienta (Tinción Hematoxilina Eosina. 10x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

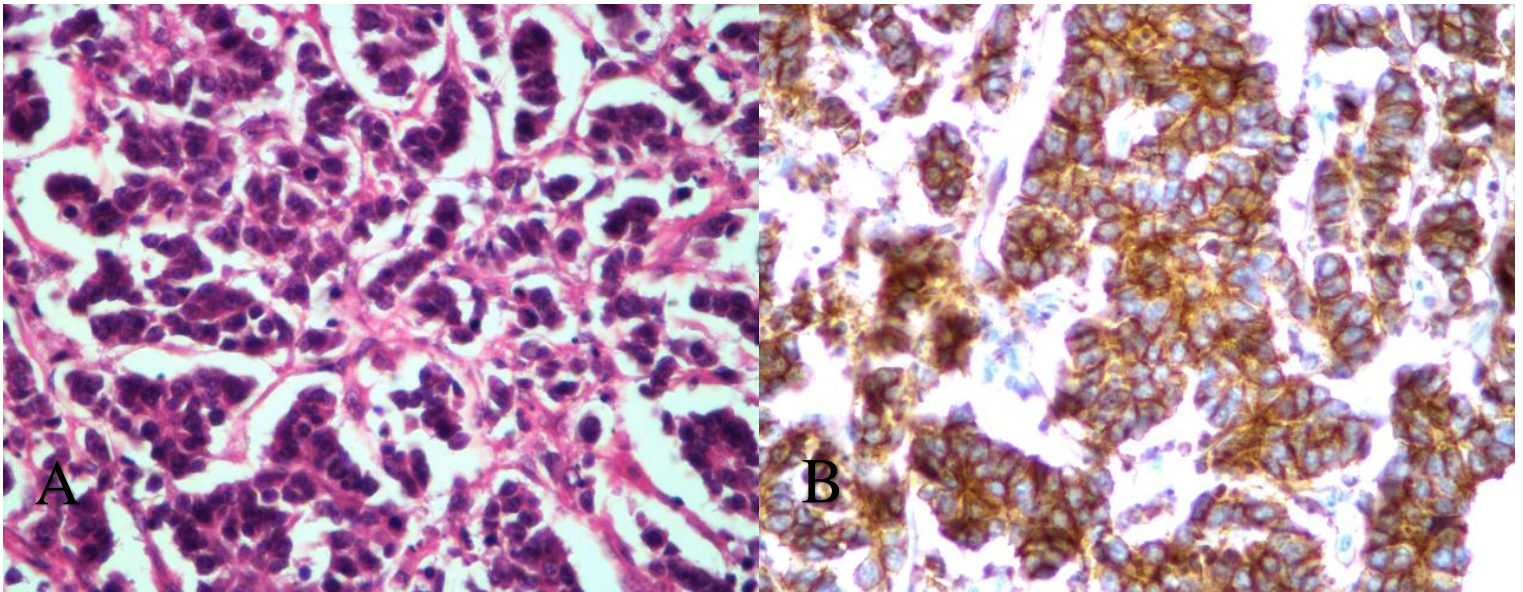


Figura 9 Tumor Neuroendocrino G 2 de cervix. A) Patrón acinar y trabecular (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión membranosa positiva a CD56 (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

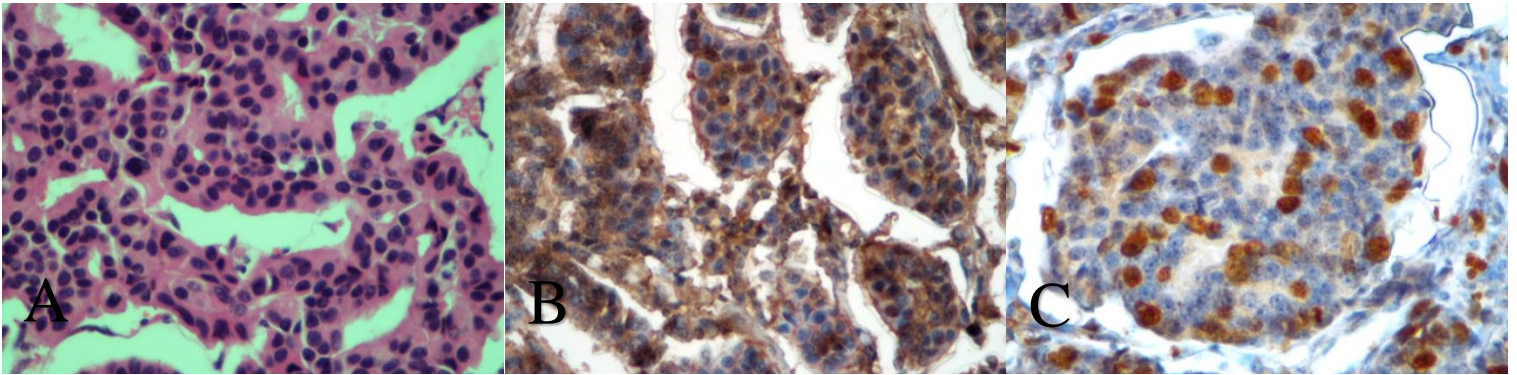


Figura 10 Carcinoma Neuroendocrino de mama. A) Patrón mixto glandular y trabecular (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión citoplasmática positiva a Sinaptofisina (Inmunoperoxidasa. 40x), C) Índice de proliferación celular Ki 67 30% (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

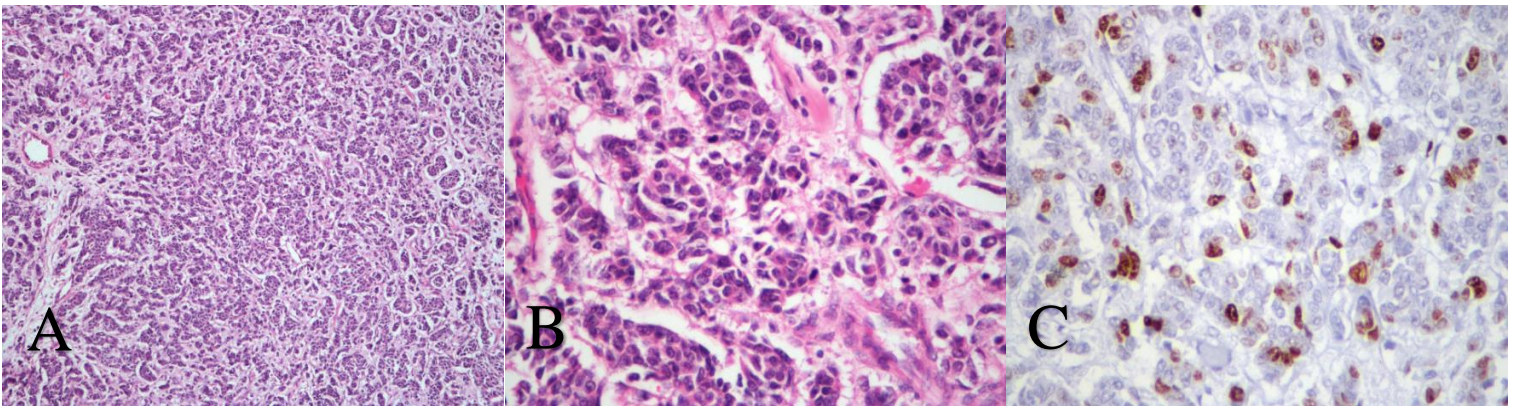


Figura 11 Carcinoma Neuroendocrino de mama. A) Patrón mixto trabecular y en nidos solidos (Tinción Hematoxilina Eosina. 10x), B) Pleomorfismo celular y nuclear (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), C) Índice de proliferación celular Ki 67 20% (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

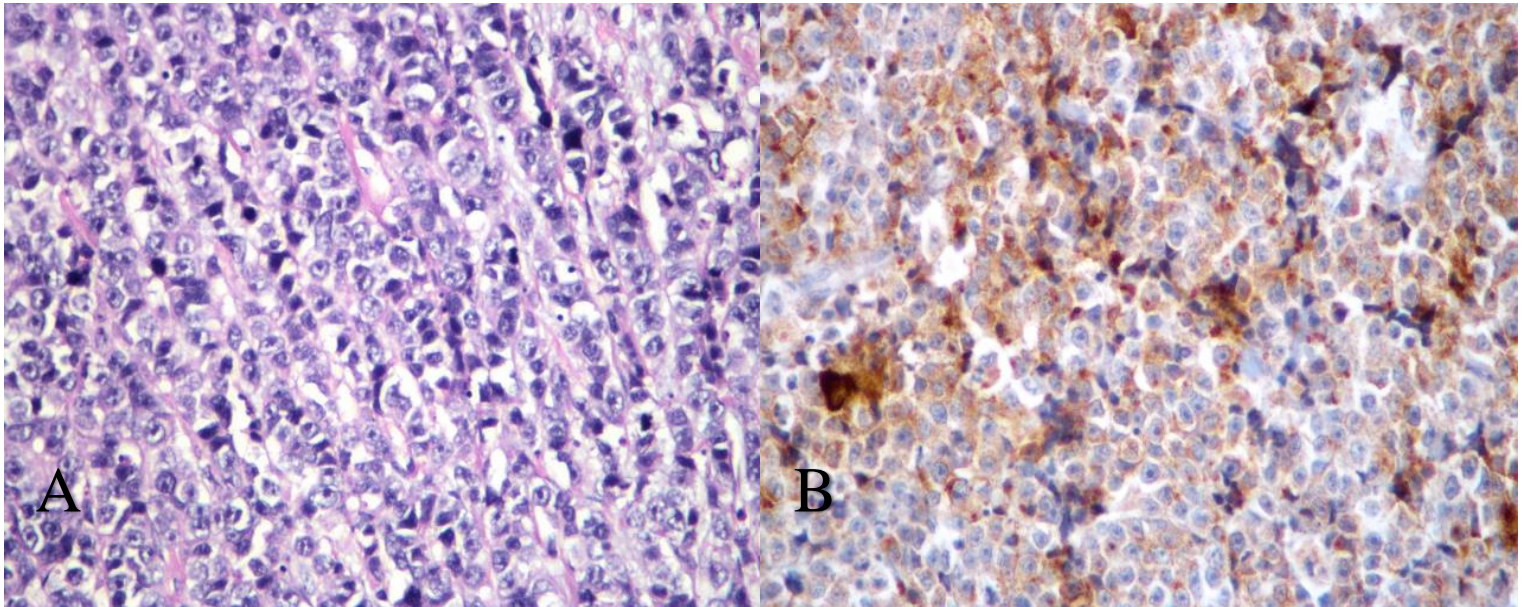


Figura 12 Carcinoma Neuroendocrino de Vesícula biliar. A) Patrón trabecular, pleomorfismo nuclear y nucléolo prominente (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), B) Expresión citoplasmática positiva difusa a Cromogranina (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

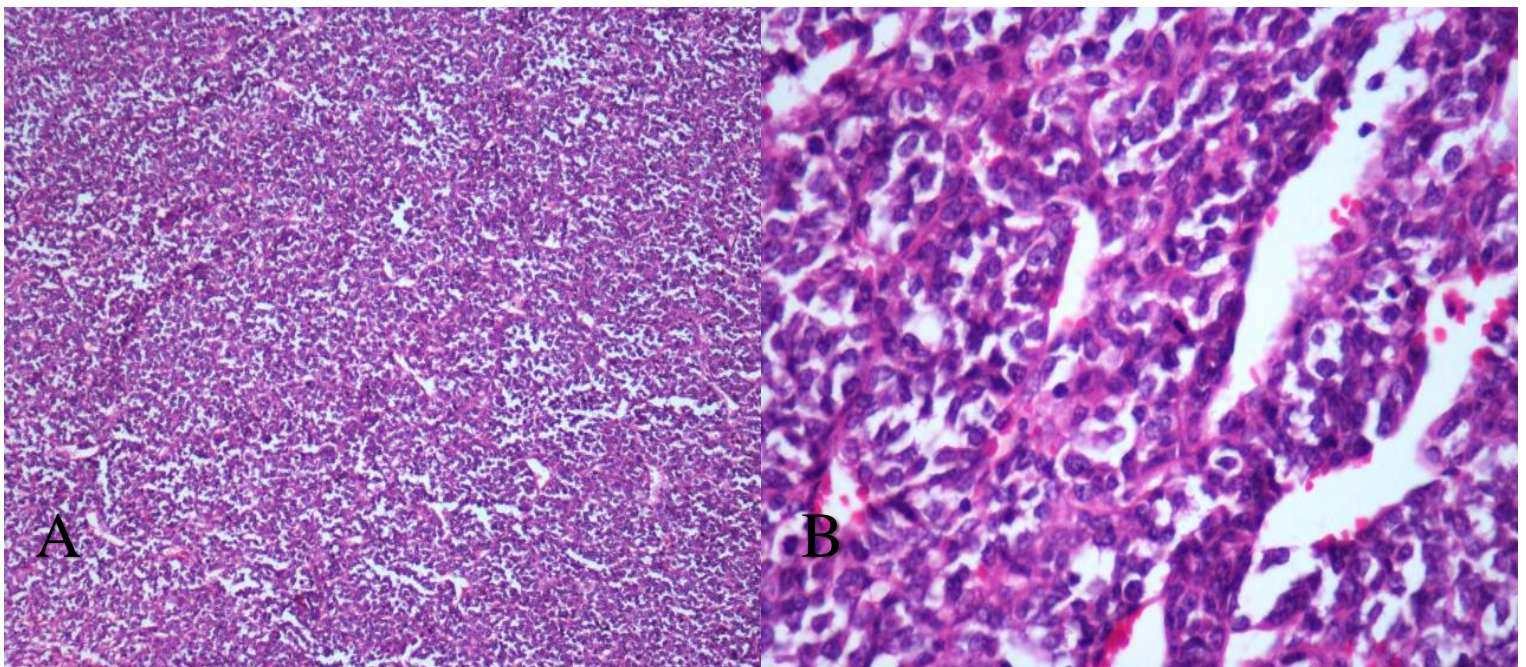


Figura 13 Carcinoma Neuroendocrino de Pulmón. A) Patrón sólido (Tinción Hematoxilina Eosina. 10x), B) Células pequeñas con escaso citoplasma, núcleos con cromatina grumosa fina y nucléolos prominentes (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

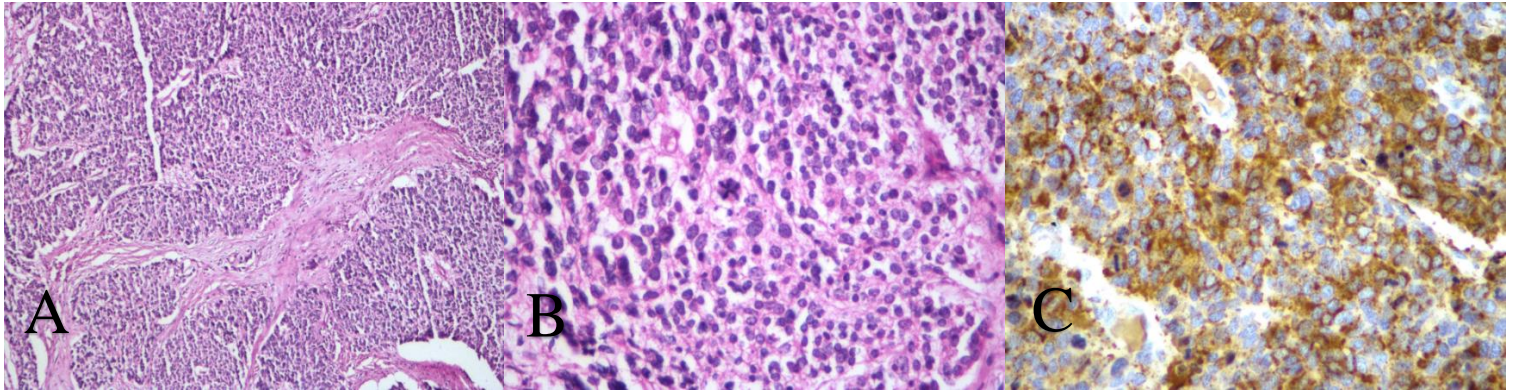


Figura 14 Carcinoma neuroendocrino de Cérnix. A) Patrón sólido (Tinción Hematoxilina Eosina. 10x), B) Células pequeñas con escaso citoplasma, núcleos con cromatina en sal pimienta y mitosis multipolar en el centro (Tinción Hematoxilina Eosina. 40x), C) Expresión citoplasmática positiva difusa a Cromogranina (Inmunoperoxidasa. 40x)

Fuente: Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron frecuencias de las NNEs en un periodo de 1º de enero del 2007 a 31 de diciembre del 2016 según edad, sitio anatómico, sexo y servicio de procedencia de cada caso.

Se observó que la edad promedio de los pacientes fue de 57.8 +- 17.4 años (rango de edad 12-82 años). La distribución por sexo predominó en las mujeres con 33 casos y los restantes 8 casos se encontraron en hombres.

En cuanto al sitio anatómico afectado por los NNEs el aparato gastrointestinal fue el que presentó el mayor número de casos con 21, seguido de mama con 7 casos, aparato genitorurinario con 6 casos, pulmón/mediastino con 4 casos y los restantes 3 casos en tejidos blandos.

Por otra parte Salama y cols. en un estudio de 112 casos de NNEs el sitio anatómico más afectado fue el tracto respiratorio con el 28.6% de los casos, el sistema gastroenteropancreático con 17.6% y el hígado con 11.6%²⁴.

Sin embargo en una compilación de 5 décadas en Estados Unidos realizada por Modlin y cols en la cual se recabaron un total 13,175 casos de Tumores Carcinoides representando la serie epidemiológica más grande sobre Tumores Neuroendocrinos; los sitios anatómicos que demostraron la mayor incidencia

fueron el tracto gastrointestinal con un 67.5%, seguido del sistema broncopulmonar en un 25.3% ²⁵.

Se encontró una pobre relación entre los diagnósticos emitidos inicialmente y los diagnósticos de acuerdo a la clasificación de la OMS 2010, ya que una neoplasia neuroendocrina puede ser GI, GII o GIII según la OMS. En el presente estudio se reclasificaron un total de 40 casos de NNEs de los cuales 9 casos correspondieron a G1, 14 casos a G2 y 17 casos a G3.

Por otro lado, Chaabane y cols. reclasificaron 26 casos de tumores neuroendocrinos de tubo digestivo de pacientes del Hospital Militar de Túnez, encontrando una concordancia global de 93%, es decir una cifra de concordancia muy superior a la encontrada en este estudio. Aunque, también encontraron que algunas categorías histológicas eran difíciles de clasificar. ²⁶

En la literatura, algunos estudios han evaluado la concordancia entre las dos clasificaciones (OMS 2000 y 2010), con resultados diversos, ya que hay series que informan un acuerdo total y otras una pobre concordancia. De hecho, Ozkara y cols. reportaron concordancias de 40% en casos de carcinoma neuroendocrino. Los 32 casos reportados inicialmente como carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados se reclasificaron en GI (59.4%) y en GII (40.6%). ²⁷

Del mismo modo, Niederle y cols. En un estudio de 285 pacientes Informaron que el 53.8% de los tumores endocrinos bien diferenciados de comportamiento incierto se clasificaron en G1 y el 46.2% en NNE GII. De los carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, 62.5% fueron reclasificados como NNE G2 y 37.5% a NET G1.²⁸

Algunos autores han llegado a la conclusión de que, la nueva clasificación de la OMS 2010 es en la mayoría de los casos más fácil de aplicar que la clasificación anterior OMS 2000. Sin embargo, recomiendan seguir trabajando para definir mejor los tumores neuroendocrinos *fronterizos-borderline* (carcinomas GIII bien o moderadamente diferenciados). También recomiendan que, en presencia de un tumor pequeño con una morfología muy sugestiva de NNE, se debe determinar Ki-67, secundariamente a la positividad de uno o dos inmunomarcadores neuroendocrinos y adoptarse los umbrales actuales del índice de proliferación celular.²⁶⁻²⁹

Además, Chaabane y cols., Larghi y cols., y otros autores mencionan que los umbrales del índice de proliferación Ki-67 pueden cambiar dependiendo de la ubicación del tumor, por lo que señalan que es importante indicar en el informe de histopatología los valores del índice mitótico y Ki-67, ya que esta información permitirá reclasificar a los pacientes cuando sea necesario. Tal como se realizó en el presente trabajo.²⁶⁻³¹

Se caracterizó el perfil morfológico e inmunohistoquímico de los tumores neuroendocrinos. Confirmando que los marcadores neuroendocrinos cromogranina y sinaptofisina como los más sensibles que corroboren la naturaleza neuroendocrina de los tumores. Si bien los marcadores cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica permiten definir la naturaleza neuroendocrina de los tumores, estos no permiten clasificar a los pacientes de acuerdo a las recomendaciones de la clasificación de la OMS 2010-SETNs.

No se observó significancia estadística entre el grado de la NNE y la evolución clínica de los pacientes a 5 años (Sobrevida $p=0.779$). En comparación Beom Su Kim y cols. en un estudio retrospectivo de 175 casos de NNEs los pacientes con G3 mostraron una tasa más baja de supervivencia que los pacientes con G1. Sin embargo los pacientes con G1 y G2 mostraron tasas similares de supervivencia. Por lo que el Sistema OMS 2010 mostro un bajo valor pronostico ²⁷.

Se demostró una concordancia perfecta interobservador en relación a la clasificación y gradificación de tumores neuroendocrinos de acuerdo al sistema OMS/*SETN*, 2010.

Otros autores han reportado, una baja concordancia interobservador para el sistema OMS/*SETN*, 2010. Por ejemplo, Tang y cols. encontraron solo un 33% de concordancia entre patólogos en la subclasificación de tumores pancreáticos GIII de la OMS en tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados. Por lo tanto, concluyeron que el diagnóstico morfológico de las

neoplasias neuroendocrinas pancreáticas de alto grado es un desafío, especialmente cuando se dispone de materiales patológicos limitados, y necesita criterios mejor definidos. El análisis de secciones adicionales, junto con una evaluación inmunohistoquímica, puede facilitar un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos y guiar el manejo clínico y el pronóstico apropiados. ²⁸

9. CONCLUSIONES

En el periodo de enero del 2007 al 31 de Diciembre del 2016 se analizaron un total 41 casos de neoplasias neuroendocrinas (NNEs). De estos, el 19.5% (8 casos) fueron masculinos y el 80.5% femeninos (33 casos). La edad promedio de los pacientes fue 57.8 ± 17.4 años (12-82 años). Los tumores neuroendocrinos más frecuentes fueron de origen gastrointestinal, mama y pulmón.

Al recategorizar las NNEs según la clasificación de la OMS 2010, resulta que la mayoría de los tumores bien diferenciados y con bajos índices de proliferación (Ki-67 e índice mitótico) fueron G1 o G2, mientras que los tumores poco diferenciados y con altos índices de proliferación fueron G3.

La positividad para alguno de los 4 inmunomarcadores neuroendocrinos fue mayor para la cromogranina, la cual fue característica de tumores gastro-entero-pancreáticos bien diferenciados G1 y G2; y la sinaptofisina la cual se expresó intensamente en tumores G3.

La recurrencia a 5 años fue clínicamente relevante, ya que 2 de 17 casos de los NNEs G3 lo presentaron, mientras que los casos con NNEs G1 y G2 no reportaron recurrencias posterior al diagnóstico inicial.

No hubo significancia entre el grado de NNEs y la evolución clínica de los pacientes (periodo libre de enfermedad, mortalidad, metástasis y recurrencia) en este estudio. Esto muy acorde al estudio llevado a cabo por Beom Su Kim y cols. en donde no existió una relación clara entre el grado del NNE y la supervivencia de los pacientes. Hasta la fecha el sistema de clasificación OMS 2010 para tumores neuroendocrinos aún no ha sido validada para predecir la supervivencia.

Es posible clasificar a los pacientes de acuerdo a los criterios de la OMS 2010 con una concordancia perfecta entre observadores.

Las NNEs son tumores raros por lo que el diagnóstico histológico representa un desafío para el patólogo. En años recientes la incidencia tiende a ser creciente debido a un mejor reconocimiento con el uso de varios marcadores de inmunohistoquímica.

El sistema de clasificación para NNEs sugerido por la OMS en el 2010 incorporó el conteo mitótico y el índice de proliferación Ki-67 para gradificar estos tumores. Sin embargo solo el índice de proliferación Ki-67 sigue siendo una característica clave de progresión tumoral.

Por lo anteriormente dicho es recomendable incorporar el inmunomarcador Ki-67 como estudio complementario al diagnóstico de NNEs, especialmente en aquellos casos donde el tejido analizado es limitado y/o escaso como son biopsias endoscópicas, biopsias por aguja de corte y bloques celulares. Donde no es posible valorar con exactitud el conteo mitótico, por lo que dicho marcador permitirá caracterizar mejor la biología del tumor, clasificar con mayor objetividad el grado de diferenciación y por último valorar la progresión tumoral.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacli G, Hacıhasanoğlu E, Behzatoglu K, Calay O. Comparison of WHO 2000/2004 and WHO 2010 Classifications for Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2015 Apr;19(2):81-7.
2. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Aug;29:11-16.
3. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):196-200.
4. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage J. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016 Sep;45(3):487-507.
5. Diaz S. Pathology of fore and midgut neuroendocrine tumours. *Diagnostic Histopathology*. 2012 Jan;18(10):421-435.
6. Klimstra D. Pathology Reporting of Neuroendocrine Tumors: Essential Elements for Accurate Diagnosis, Classification, and Staging. *Seminars in Oncology*. 2013 Feb; 40(1):23-36.
7. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017 Mar;189(10):398-404.
8. Kim SB, Park YS, Yook JH, Kim BS. Comparison of the prognostic values of the 2010 WHO classification, AJCC 7th edition, and ENETS classification of gastric neuroendocrine tumors. *Medicine*. 2016 May;95(30):1-8.

9. Miller HC, Drymouisis P, Flora R, Goldin R, Spalding D, Frilling A. Role of Ki-67 proliferation index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease. *World J Surg.* 2014. 2014 Jul;38(6):1353-61.
10. Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R, Wang HL, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Human Pathology.* 2012 Apr;43(4):489-495.
11. Lowe K, Khithani A, Liu E, Winston T, Christian D, Saad J, et al. Ki-67 Labeling: A More Sensitive Indicator of Malignant Phenotype Than Mitotic Count or Tumor Size? *Journal of Surgical Oncology.* 2012;106:724-727.
12. Nadler A, Cukier M, Rowsell C, Kamali S, Feinberg Y, Singh S, et al. Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2013 Apr;462:501-505.
13. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May;21(3):153-63.
14. Saeger W, Schnabel PA, Komminoth P. Grading of neuroendocrine tumors. *Pathologe.* 2016 Jul;37(4):304-13.
15. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Historical context and current issues. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2013 Aug; 30(3):186-196.
16. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Dec;26(6):691-703.
17. Uccella S, Sessa F, La Rosa S. Diagnostic Approach to Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Turkish Journal of Pathology.* 2015 Jun;31:113-127.

18. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010 Mar;34(3):300-13.
19. Grin A, Streutker CJ. Neuroendocrine tumors of the luminal gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 Jun;139(6):750-6.
20. Rekhtman N, Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Nov;134(11):1628-38.
21. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):705-17.
22. Xavier S, Rosa B, Cotter J. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15;7(1):117-124.
23. Castaño JP, Sundin A, Maecke HR, Villabona C, Vazquez-Albertino R, Navarro E, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): new diagnostic and therapeutic challenges. *Cancer Metastasis Rev*. 2014 Mar;33(1):353-9.
24. Salama A, Badawy O, Mokhtar N. Ki-67 is a powerful tool for grading neuroendocrine tumors among Egyptian patients: a 10-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Jan;140:653-661.
25. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934-59.
26. Chaabane A, M'sakni I, Laabidi B, Bougrine F, Bouziani A. Digestive neuroendocrine tumors: reclassifying of 26 cases according to 2010 WHO classification. *Tunis Med*. 2016 Oct;94(10):580-586.

27. Ozkara S, Aker F, Yesil A, Senates E, Canbey C, Yitik A, et al. Re-evaluation of cases with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors between 2004 and 2012 according to the 2010 criteria. *Hepatogastroenterology*. 2013 Oct;60(127):1665-72.
28. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Oct 5;17(4):909-18.
29. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):570-7.
30. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2372-7.
31. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*. 2008 May;19(5):903-8.
32. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016 Sep;40(9):1192-202.

11. RECURSOS HUMANOS

- Dr. José Carlos Zacate Rojas, residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica.
- Dra. Graciela Velázquez Delgado, Dra. Jazmín Alejandra Ramírez Muñoz médicos especialistas Anatomopatólogos.
- Q.F.B. Verónica Gómez Ruiz, Química Farmacobióloga.

Recursos materiales:

- Computadora con Word y paquete estadístico SPSS
- Laminillas de revisión con tinción de Hematoxilina Eosina e Inmunoperoxidasa
- Expedientes clínicos
- Microscopio óptico

Presupuesto:

Plan de difusión y publicación de resultados:

Publicaciones

Financiamiento externo (cuando se tenga)

Ninguno