



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, DELEGACION ZONA SUR**

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS
NEUROENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI “DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:
DRA. YAZMIN CHONCOA VALDERRAMA**

**TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:
DR. JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDÁZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX. AGOSTO 2022



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.

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DEL
TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN
SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3601-088**



**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA KARINA SÁNCHEZ REYES
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR JOSÉ LUIS MARTÍNEZ ORDAZ
ASESOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 019 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 02 de junio de 2022**

Dr. José Luis Martínez Ordaz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPULVEDA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 13 de junio de 2022

Dr. José Luis Martínez Ordaz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-088

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Informar

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Datos del alumno

Apellido paterno	Choncoa
Apellido materno	Valderrama
Nombre (s)	Yazmin
Teléfono	2722082318
Correo electrónico	yazminchoncoa@gmail.com
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Cirugía General
Número de cuenta	51922831-1

Datos de asesor

Apellido paterno	Martínez
Apellido materno	Ordaz
Nombre (s)	José Luis
E-mail	jlmo1968@gmail.com

Datos de la tesis

Título	Experiencia en el manejo de neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal en el hospital de especialidades CMN siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Número de paginas	44
Año	2022
Número de registro	R-2022-3601-088

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Eduardo Choncoa Hernández y Victoria Bertha Valderrama Ortega que son mi fuente de luz para seguir adelante, por su apoyo, enseñanzas, confianza y apoyo incondicional.

A mi asesor Dr. José Luis Martínez Ordaz por sus enseñanzas y paciencia.

ÍNDICE

RESUMEN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
VARIABLES	22
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	35
Anexo 1. Instrumento de recolección de datos	35
Anexo 2. Cronograma de actividades	37

RESUMEN

Introducción: las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales se originan en células especializadas denominadas células neuroendocrinas, las cuales están localizadas en diferentes partes del organismo, pero principalmente en el tubo digestivo, por lo que existe una gran diversidad. Pueden ser a su vez tumores funcionantes o no funcionantes. Su tratamiento y pronóstico depende del grado de diferenciación, índice mitótico y porcentaje de Ki-67. Es necesario llegar a un diagnóstico oportuno que permita mejor calidad de vida y supervivencia de los pacientes con esta entidad.

Objetivo: Conocer la Experiencia en el manejo de neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal en el hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

Material y Métodos: se realiza un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo tomando en cuenta la totalidad de pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina gastrointestinal ingresados en el servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” con la finalidad de conocer la experiencia, identificar los datos demográficos, conocer el tratamiento pronóstico y seguimiento de los pacientes. De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos entre los años 2016 a 2021 usando la hoja de recolección de datos.

Recursos e infraestructura: Se utilizarán como recursos materiales: Expediente clínico de los archivos de pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina gastrointestinal y Equipo de cómputo. En cuanto a recursos humanos: Cirujanos generales con capacidad de realizar procedimiento quirúrgico, Médico residente y Asesor de tesis. Finalmente, los gastos generados serán absorbidos por el investigador.

Experiencia del grupo: El servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” se categoriza como un centro de referencia, con los elementos e infraestructura necesaria para el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, abordando en los últimos 5 años a pacientes referidos de segundo y primer nivel a esta unidad.

Tiempo a desarrollarse: En el presente estudio se incluyen pacientes tratados en nuestra unidad entre los años 2016-2021.

Palabras clave: neoplasia neuroendocrina gastrointestinal, endoscopia, ultrasonido endoscópico, tomografía, resección quirúrgica, complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neoplasia neuroendocrina es un grupo de enfermedades raras y heterogéneas, tanto en términos de características patológicas y clínicas. Su pronóstico se ve afectado por varios factores, que incluyen sitio del tumor, estadificación y clasificación. Estas neoplasias implican un desafío clínico para los médicos, porque pueden tener varios patrones de crecimiento que van desde muy lentamente progresivo hasta rápidamente agresivo.

El manejo quirúrgico es el único tratamiento que garantiza la curación de la enfermedad por lo que llegar al diagnóstico oportuno y temprano, así como el manejo multidisciplinario en un centro de tercer nivel mejora el pronóstico y supervivencia de estos pacientes.

Partiendo de lo anterior surge la pregunta de investigación:

¿Cuál es la experiencia en el manejo de neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal en el hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”?

ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos se originan de las células madre gastrointestinales, usualmente considerados menos agresivos e indolentes clínicamente. La mayoría son asintomáticos y se descubren generalmente durante un estudio endoscópico, por lo que pueden pasar inadvertidas por largos periodos de tiempo. En el tracto gastrointestinal y páncreas, hay 15 diferentes tipos de células definidos por los productos hormonales de los cuales solo ocho de las 15 hormonas que se identificaron en las células del tracto gastrointestinal hasta ahora han sido reconocidos en estas neoplasias.(1,2)

Surgen de las células neuroendocrinas que se caracterizan por su capacidad de sintetizar y secretar neuropéptidos y hormonas así como la expresión de marcadores neuroendocrinas como la cromogranina A y la sinaptoficina. Son de crecimiento lento e indolentes. Debido a los retrasos en el diagnóstico las metástasis están presentes en el 21 al 61% al momento del diagnóstico.(3)

La mayoría de los pacientes que se presentan a un centro de referencia a menudo tienen enfermedad avanzada y progresiva que requiere investigaciones de diagnóstico específicas y tratamientos personalizados multidisciplinarios. Se ha informado un intervalo largo que varía de 24 a 53,8 meses desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo en pacientes, lo que lleva a un diagnóstico tardío y un peor pronóstico global pausable. La derivación temprana a un centro dedicado a NEM puede brindar un tratamiento oportuno.(4)

Estos tumores suelen ser esporádicos o bien formar parte de síndromes endócrinos familiares: neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN1), la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (MEN2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y el complejo o síndrome de Carney. (5)

En México la incidencia se estimaba en menos de dos casos/100,000 personas/año, pero estudios recientes sugieren tres casos/100,000 habitantes/año, ligeramente más frecuente en mujeres. La historia familiar aumenta cuatro veces el riesgo de padecer esta enfermedad. En términos generales los principales sitios de presentación de estos tumores son en pulmón (22-27%) y tracto gastrointestinal (62-67%), entre el 12-22% se presentaran con metástasis.(5)

En estos tumores se dividen en neoplasias bien diferenciadas y poco diferenciadas. Actualmente se estableció como norma internacional el uso de la clasificación de tumores neuroendocrinos propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2010, la cual señala tres grupos: tumores bien diferenciados o grado I, moderadamente diferenciados o grado II y mal diferenciados o grado III, de acuerdo con el grado de proliferación celular (medida con el índice Ki-67) y con el conteo de mitosis de la muestra estudiada. La importancia de esta categorización radica en la

agresividad siendo los bien diferenciados menos agresivos y con menor probabilidad de metástasis. (6)(7)

En cuanto a su localización en el tracto gastrointestinal los sitios más frecuentes son apéndice en un 35%, íleon 15%, recto 10%, páncreas 5%, colon derecho y transversal 4%, estómago, duodeno y colon izquierdo en 3% cada uno. Se ha podido precisar que la apariencia endoscópica más frecuente de estos tumores en la luz intestinal es la polipoidea.(2)

Para el diagnóstico se prefieren los métodos endoscópicos, en manos experimentadas, USE es el método más sensible para diagnosticar NET-GEP estómago, duodeno y páncreas (77-100%) nos permite caracterizar de manera adecuada lesiones que no infiltran más allá de la muscular propia. Usando modo Doppler se puede observar la vascularidad del tumor. La biopsia con aspiración de aguja fina ayuda al diagnóstico de tumores pancreáticos con sensibilidad y especificidad del 100%. Una técnica reciente que nos puede ayudar a realizar el diagnóstico se denomina Endomicroscopía láser confocal con aguja guiada por USE la cual nos permite la visualización directa de la lesión. (5,8)

Para lesiones de intestino medio se recurre a la enteroscopia mediante videocápsula o TC por enteroclasia. Para la evaluación de la enfermedad metastásica en hígado se puede utilizar TC, RM o ultrasonido abdominal que nos permita la estadificación y resecabilidad del tumor más que el diagnóstico. Las modalidades de imagen funcional como la gammagrafía con receptores de somatostatina (SRS) se pueden utilizar para identificar tumores que expresan receptores de superficie tipo 2, 3 y 5 siendo útil para establecer una mejor etapificación de la enfermedad al identificar sitios tumorales no identificados por los métodos anatómicos. En el caso de tumores con captación positiva del radiofármaco se puede considerar el tratamiento con análogos de la somatostatina.(5)

Actualmente existe un metaanálisis de la literatura realizado en 2016 en el que se estimó una sensibilidad del 90,9 % y una especificidad del 90,6 % para [68 Ga]DOTATOC edotreotida PET/TC para el diagnóstico y la estadificación de los TNE, el cual presenta una especial afinidad por los receptores de somatostatina que usualmente se expresan en 80-85% de los tumores neuroendocrinos. Como resultado de este rendimiento superior, tanto la North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyen [68 Ga]DOTATATE PET/CT como recomendación para la estadificación de pacientes con GEP-NET de diagnóstico. (9)(10)

El estándar de oro para diagnóstico de NET-GEP es el estudio histopatológico realizado en tejido obtenido mediante biopsia. Se recomienda realizar panel de inmunohistoquímica con cromogranina A, y sinaptofisina, así como Ki-67 para valorar el grado de diferenciación una vez que se cuenta con la certeza que se trata de un tumor neuroendocrino. Existe la posibilidad de cambios en Ki67 a lo largo del curso de la enfermedad, la repetición de la biopsia también se ha propuesto en

aqueellos pacientes que presentan enfermedad progresiva, ya que podría ayudar con la planificación un manejo clínico y un enfoque terapéutico apropiados. Figura 2. Se puede realizar cromogranina A y ácido 5-hidroxiindolacético séricos como parte del protocolo diagnóstico. Se estima como opcional el realizar la inmunotinción para hormonas como insulina, gastrina, serotonina y otras, así como la inmunotinción para receptores de somatostatina. (4,5)

Terminología	Diferenciación	Grado	Índice de mitosis (10 campos de alto poder)	Ki-67 (porcentaje)
<i>Tumor neuroendocrino, G1</i>	Bien diferenciada	Bajo	<2	<3
<i>Tumor neuroendocrino, G2</i>	Bien diferenciada	Intermedio	2-20	3-20
<i>Tumor neuroendocrino, G3</i>	Bien diferenciada	Alto	>20	>20
<i>Carcinoma neuroendocrino de tipo células pequeñas</i>	Pobre diferenciación	Alto	>20	>20
<i>Carcinoma neuroendocrino de tipo células pequeñas</i>	Pobre diferenciación	Alto	>20	>20
<i>Neoplasia mixta</i>	Bien o Pobremente diferenciada	Variable	Variable	Variable

Figura 1. Criterios de clasificación y grados para neoplasias endocrinas del tracto gastrointestinal según la OMS 2019. (11)

Los NEN puros del tracto gastrointestinal y páncreas se estratifican en dos grupos: 1) NET bien diferenciados y 2) los mal diferenciados NEC. A continuación, los NET se separan por su actividad proliferativa en G1 (equivalente a carcinoides) o G2. Los carcinoides, que son tumores G3, se subtipifican en células pequeñas y células grandes. Las neoplasias que muestran además de las células neuroendocrinas (superando en al menos el 30% de todas las células tumorales) componentes no endocrinos (generalmente estructuras de adenocarcinoma) son distinguidos de los NEN puros y llamados carcinomas mixtos adenoneuroendocrinos.(1)

La clasificación TNM y OMS son complementarias para la estadificación, diagnóstico, tratamiento y supervivencia. Estadificación TNM propuesta por ENETS en 2006 y 2007 ahora se ha validado especialmente para la NEN pancreática, la séptima edición de la puesta en escena TNM de la UICC que apareció en 2009 es en gran medida congruente con las clasificaciones ENETS conocidas.(1,12,13)

La enfermedad carcinóide se observa en 3-4% de todos los pacientes con un tumor neuroendocrino, y hasta en 40-50% de los pacientes con síndrome carcinóide. La

ecocardiografía es el estándar dorado para la detección de afección cardiaca. Todos estos pacientes deberán ser tratados con octreotide antes durante y después de la intervención quirúrgica con respuesta de 70-90%. (5)

El tratamiento de elección es la cirugía, considerada la única modalidad curativa pero en los casos de persistencia de enfermedad o imposibilidad quirúrgica el tratamiento con análogos de somatostatina (ASS), interferón alfa, terapia ablativa con radionucleídos y quimioterapia (QT) puede utilizarse.(14)

Neoplasias neuroendocrinas de esófago

Las neoplasias neuroendocrinas esofágicas son entidades raras representando el 0.03-0.05% de todos los tumores esofágicos, la mayoría presentan comportamiento agresivo con diseminación temprana y mal pronóstico. La Edad Media de diagnóstico es a los 66 años con prevalencia masculina 6:1, con predilección por el tercio inferior del esófago. Los principales síntomas son disfagia y pérdida de peso. La mayoría son pobremente diferenciados y alto grado con metástasis en 30-90%. Un estudio retrospectivo que analizó 250 pacientes en estadio I-III sugiere que los pacientes tratados con resección quirúrgica más quimioterapia y/o radioterapia muestran mejor supervivencia los 2 años que aquellos que son tratados únicamente con cirugía. (15)

Neoplasia Neuroendocrina Gástrica:

Representa el 6-21%de todas las neoplasias neuroendocrinas con predilección por la mucosa del cuerpo y fondo gástrico. Con una Edad Media de 65 años más frecuente en hombre relación 2:1.(15)

Para el diagnostico se sugiere realizar USE en lesiones < 1cm, cuando las lesiones son <10 mm ofrece un papel tanto diagnostico como terapéutico al lograrse realizar la resección de la mucosa de manera endoscópica si es que no opta por el seguimiento. (8)

T	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
Tis	In situ/Displasia >0.5 mm
T1	Invade la lámina propia o submucosa, <1cm
T2	Tumor que invade la muscular propia o subserosa o > 1cm
T3	Invade serosa
T4	Tumor que invade otras estructuras adyacentes
N	
NX	No se puede evaluar
N1	Metástasis no regional
N2	Metástasis nódulos regionales
M	
MX	No se puede evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio de la enfermedad	
Estadio 0	Tis N0, M0
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, T3, N0, M0
Estadio III	T4, N0, M0 o Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	Cualquier T, N, M1

Figura 2. TNM gástrico

Con mayor frecuencia se localizan en fondo y cuerpo y tienden a ser múltiples si hablamos de tipo I, en cambio los tipo III suelen ser solitarios, grandes, irregulares y a veces ulcerados.(5)

Dividida en tres grupos, según la patología gástrica de fondo: tipo I cuando la gastritis corporal atrófica está presente (80% de los casos) principalmente en mujeres de 50-70 años con múltiples tumores polipoides pequeños, esta enfermedad lleva a la desaparición de las glándulas específicas de la mucosa oxíntica con pérdida de células parietales ocasionando una producción insuficiente de factor intrínseco que desencadena la anemia perniciosa y deficiencia de producción de ácido gástrico que estimula células G conllevando a la hipersecreción persistente de gastrina, tipo II si se relaciona con MEN1 (5% de los casos) es decir asociado con un síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) afectan a hombres y mujeres por igual, y tipo III cuando son esporádicos (15% de los casos) ocurren principalmente en hombres, a una edad media de 55 años.(1,16) (17)

El nivel de Ki-67 se considera un factor pronóstico, así como el tamaño tumoral > 1 cm, si la NET gástrica cumple estos factores suele considerarse enfermedades indolentes por lo que este subconjunto de pacientes puede tratarse de forma segura mediante tratamientos endoscópicos conservadores, seguimiento, incluida la resección de lesiones visibles y múltiples muestreo bióptico del antro gástrico y del cuerpo.(16)

El procedimiento de resección endoscópica de la submucosa brinda pocas probabilidades de lograr una resección r0 en neoplasias menores de 20 mm confinados a la mucosa y submucosa sin invasión linfática o de la muscular propia. Se prefiere la técnica de disección endoscópica a de la submucosa ya que disminuye el riesgo de escisión incompleta con éxito de 52-84%. Esta técnica debe considerarse en tumores gástricos duodenales y rectales. (18)

Neoplasia neuroendocrina duodenal:

Son relativamente raros 1-4% de todas las NET del tubo digestivo. y también ocurren en el contexto del síndrome MEN-1 como gastrinomas y somatostatatomas.(12,19)

La mayoría se encuentran ubicadas en el bulbo duodenal (58%) y en segunda porción (33%), mientras que los tumores localizados en la ampolla de Vater (20%) son a menudo considerados como una entidad separada debido a su comportamiento clínico más similar a las neoplasias pancreáticas y comportamiento más agresivo. Se recomienda que los tumores esporádicos y bien diferenciados con tamaño tumoral <10 mm, no localizada en la zona periampular, sin ganglios y propagación a distancia, y no asociado con un síndrome clínico específico (tumores que no funcionan) se puede tratar a través de un tratamiento conservador con enfoque basado en la resección endoscópica sola. El resto amerita tratamiento quirúrgico.(16)

La mayoría de estos tumores producen gastrina la mayoría asociados al síndrome de Zollinger-Ellison, seguida de somatostatina, serotonina, polipéptido pancreático y calcitonina. Los NET productores de gastrina se localizan principalmente en el duodeno proximal, miden menos de 2,0 cm y son limitado a la mucosa-submucosa.(1)

El intestino medio y TNE del intestino grueso fue que el seguimiento debe realizarse cada 1 a 2 años durante al menos 10 años con tomografía tampoco se recomienda el uso de hormonas para seguimiento. Solo aquellos con un índice Ki-67 más alto (consenso > 10%) y pacientes con un mayor número o proporción de ganglios linfáticos positivos se realizaran revisiones más cortas.(20)

Neoplasia neuroendocrina en íleon

Generalmente se presentan en el íleon distal cerca de la válvula ileocecal en pacientes que tienen entre 60 y 65 años. No están asociados con ninguno de los síndromes heredados, aunque se han observado casos familiares y multicentricidad. ocurre en el 26-30% de los casos. En 15-29% son asociado con otras neoplasias malignas no carcinoides. Comúnmente son productores de serotonina y suele haber metástasis a hígado al momento del diagnóstico. Las metástasis en los ganglios linfáticos se encuentran en el 30% de los pacientes, y por encima de 2 cm, en el 100%. Clínicamente, los tumores pueden ser descubiertos porque ya dieron lugar a metástasis hepáticas o síntomas locales como obstrucción y / o un síndrome hormonal debido a los efectos de la serotonina. (1)

Neoplasia neuroendocrina pancreática:

Las guías actuales recomiendan la resección quirúrgica para todos los pacientes diagnosticados con tumor > 2 cm, ya que se ha visto que las lesiones que miden menos de 2 cm, sin dilatación de la vía biliar y asintomáticos rara vez presentan características de agresividad. Es importante destacar que todos los tumores G2-

T	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
T1	Invade la lámina propia y submucosa, <1cm
T2	Tumor que invade la muscular propia o > 1cm
T3	Invade páncreas o retroperitoneo
T4	Tumor que invade el peritoneo u otros órganos
N	
NX	No se puede evaluar
N1	Metástasis no regional
N2	Metástasis nódulos regionales
M	
MX	No se puede evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio de la enfermedad	
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, T3, N0, M0
Estadio III	T4, N0, M0 o Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	Cualquier T, N, M1

Figura 3. TNM intestino delgado.

G3 deben considerarse que tiene un potencial maligno independiente del tamaño y deberán ser resecaados en consecuencia.(16)

Los tumores bien diferenciados y funcionantes incluyen insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, VIPomas y otros.

Los Insulinomas la gran mayoría de estos tumores está entre 0,5 y 2 cm de diámetro y presenta un comportamiento benigno el 8 al 10%, aquellos que miden más de 2 cm de diámetro y son entonces generalmente malignos. El 4 al 7% de los pacientes con insulinomas sufren de MEN1.(1)

T	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
T1	Limitado a páncreas y < 2cm
T2	Limitado a páncreas y 2-4 cm
T3	Limitado a páncreas y >4 cm o invade duodeno o conducto biliar
T4	Tumor que invade órganos adyacentes o pared de grandes vasos
N	
NX	No se puede evaluar
N1	Metástasis no regional
N2	Metástasis nódulos regionales
M	
MX	No se puede evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio de la enfermedad	
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, T3, N0, M0
Estadio III	T4, N0, M0 o Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	Cualquier T, N, M1

Figura 4. TNM páncreas

Los gastrinomas pancreáticos son en su mayoría tumores solitarios, tienen un diámetro de 2 cm o más y ocurren en la cabeza pancreática. Están asociados con la forma esporádica de ZES y son menos comunes que los gastrinomas duodenales. El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos y el hígado aumenta con el tamaño del tumor y la metástasis (30%). La progresión es relativamente lenta con una tasa de supervivencia combinada de 5 años del 65% y una tasa de supervivencia a 10 años del 51%. Los pacientes con resección tumoral completa tienen Supervivencias a 5 y 10 años del 90-100%.(1)

Los Glucagonomas suelen ser tumores grandes y solitarios con un diámetro entre 3 y 7 cm, que ocurre comúnmente en la cola del páncreas. Producen un síndrome caracterizado por un eritema migratorio necrótico, intolerancia leve a la glucosa, anemia y pérdida de peso. Se encuentran metástasis a los ganglios linfáticos y al hígado en 60-70% de los casos en el momento del diagnóstico.(1)

Los NET que expresan VIP están ubicados preferentemente en la cola pancreática, son tumores grandes y únicos y comúnmente (60-80%) han llevado a metástasis en los ganglios linfáticos y el hígado en el momento de diagnóstico. Producen diarrea acuosa (hasta 20 l / día), hipopotasemia, hipoclorhidria y alcalosis (Verner-Síndrome de Morrison). La tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente 59% para pacientes con metástasis y 94% para aquellos sin metástasis.(1)

Los NET productores de somatostatina son raros en el páncreas y en 50% de los casos malignos, algunos pacientes se presentaron con síntomas atribuidos a los efectos inhibidores de somatostatina sobre la función de varios sistemas celulares e incluyendo diabetes mellitus, colecistolitiasis, esteatorrea, indigestión, hipoclorhidria y ocasionalmente anemia.(1)

Los tumores pancreáticos no funcionantes menores de 2 cm se recomienda vigilancia o enucleación/resección con o sin linfadenectomía regional. Los mayores de 2 cm, invasivos o con nódulos positivos si se encuentran en cabeza de páncreas se recomienda pancreatoduodenectomía con linfadenectomía regional, si son distales se realizará pancreatectomía distal con linfadenectomía regional y esplenectomía. En el caso de los gastrinomas si la enfermedad es locoregional se realizará manejo de la hipersecreción, en duodeno se realiza duodenectomía con USG intraoperatorio y resección local/enucleación, si se encuentra en la cabeza enucleación más disección de ganglios linfáticos periduodenales sin embargo si se encuentra en contacto con el conducto pancreático se realizará pancreatoduodenectomía, si es distal: pancreatectomía distal con esplenectomía y disección de ganglios linfáticos. Los insulinosomas de la cabeza de páncreas se tratan con enucleación, según la invasión el paciente será candidato a

pancreatoduodenectomía y si es distal pancreatectomía distal, glucagonomas y VIPomas se tratan con pancreatectomía distal con linfadenectomía y esplenectomía y en caso de localizarse en cabeza se realiza pancreatoduodenectomía con disección linfática.(11)

En tumores pancreáticos se recomienda consulta de seguimiento con imágenes transversales tomografía o resonancia magnética (MRI) deben realizarse todos los años durante los primeros 3 años, luego cada 1 o 2 años por un total de 10 años. Solo los pacientes con tumores funcionantes serán candidatos a seguimiento con valores séricos

T	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia del tumor primario
T1	≤ 2cm
T2	>2 cm y ≤4 cm
T3	>4 cm
T4	Tumor que invade el peritoneo u otros órganos
N	
NX	No se puede evaluar
N1	Metástasis no regional
N2	Metástasis nódulos regionales
M	
MX	No se puede evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio de la enfermedad	
Estadio I	T1, N0, M0
Estadio II	T2, T3, N0, M0
Estadio III	T4, N0, M0 o Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	Cualquier T, N, M1

Figura 5. TNM apéndice UICC

de la hormona. Solo los pacientes considerados de alto riesgo de recurrencia se justifica una mayor frecuencia de seguimiento (es decir, cada 6-12 meses durante

3 años, luego cada 1-2 años durante al menos 10 años) es decir pacientes con un índice Ki-67 superior al 5% y pacientes con ganglios linfáticos positivos. (20)

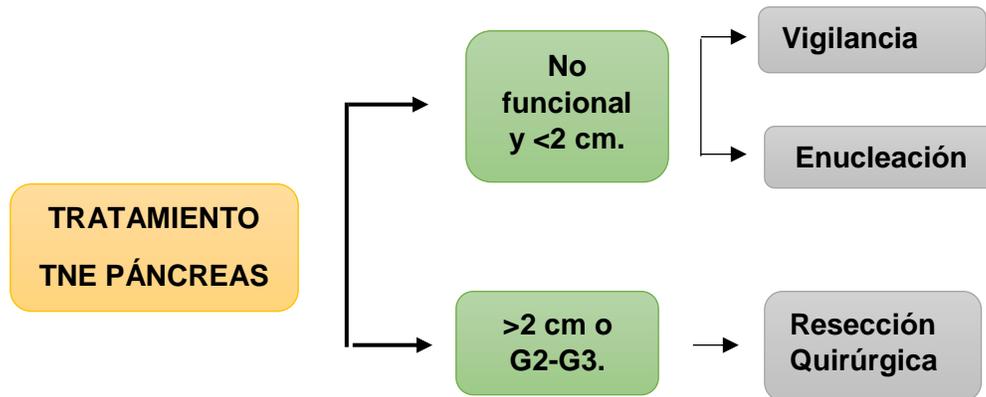


Figura 6. Recomendaciones de tratamiento quirúrgico en neoplasias neuroendocrinas de páncreas. (16)

Neoplasia neuroendocrina apendicular:

Hasta el 38% se diagnostican de manera incidental durante una apendicetomía, más frecuente de 31-51 años y sexo femenino. El sitio preferido de estas neoplasias es el tercio distal. Debido a esto es necesario identificar aquellos pacientes que necesitaran una resección oncológica tomando en cuenta como principal factor de riesgo asociado con la afectación ganglionar es el tamaño: la incidencia de metástasis ganglionares para tumores que miden 1 cm o menos es tan bajo como el 2,5%, mientras que este riesgo aumenta hasta el 31% para los tumores que miden 1-2 cm y al 64% para los mayores de 2 cm. La apendicectomía debe ser considerada curativa para los <1 cm y con Ki-67 <3%, mientras que se recomienda realizar hemicolectomía derecha para aquellos de más de 2 cm o con afectación de la base o mesoapendice. La mayoría de los tumores se detectan por síntomas de apendicitis aguda. (1,16)

El seguimiento en el caso del apéndice será solo en aquellos con características de mayor riesgo (tamaño > 2 cm, grado 2 o grado 3, o linfa positiva ganglios), se debe considerar una mayor frecuencia de vigilancia.(20)

Neoplasia neuroendocrina colon y rectal:

Producen glucagón como péptidos y polipéptidos pancreáticos, pero no causa síndrome hormonal. Son poco frecuentes en colon y suelen localizarse en el ciego, productores de serotonina y con Ki-67 alto.(1)

En el recto suelen ser tumores bien diferenciados, son generalmente lesiones pequeñas, con aproximadamente el 90% de los pacientes con tumores que miden <1 cm. La malignidad potencial de estos pequeños tumores, aunque no nula, es muy bajo, observándose metástasis en hasta el 5%. Por el contrario, los tumores de tamaño > 2 cm tienen un claro comportamiento maligno con metástasis hasta en el

60%. Se ha propuesto un límite de tamaño del tumor de 10 a 14 mm para un mayor riesgo de metástasis, junto con invasión linfovascular, índice mitótico $\geq 2 / 10$ campos de alta potencia (HPF) e invasión de la capa muscular por lo que es importante la realización de resonancia magnética y ultrasonido endoscópico para adecuada estadificación. (16)

Los pacientes con tumores bien diferenciados < 15 mm el tratamiento puede ser puramente endoscópico con polipectomía convencional o endoscópico con resección de la mucosa (REM) para lesiones más pequeñas y superficiales, y resección endoscópica de la submucosa o disección submucosa endoscópica (ESD) para lesiones más profundas. Los pacientes con afectación del margen o margen de resección indefinido pueden requerir una resección adicional o más agresiva. En estos casos, ESD ha demostrado tener una eficacia comparable y una menor morbilidad en comparación con Escisión local transanal quirúrgica (TALE) también se recomienda en tumores bien diferenciados de hasta 2 cm de tamaño, sin evidencia de invasión de la muscularis propia o enfermedad ganglionar (enfermedad en estadio I): con más detalle, lesiones rectales inferiores (< 5 cm de la borde anal) se puede resecar con resección transanal local convencional (TAR), mientras que las lesiones rectales medias y altas pueden researse con microcirugía endoscópica transanal (TEMS). Resección anterior del recto (AR) con escisión mesorrectal total (TME) puede ser reservado para aquellos pacientes con lesiones > 2 cm que tienen una significativa mayor riesgo de metástasis.(16)

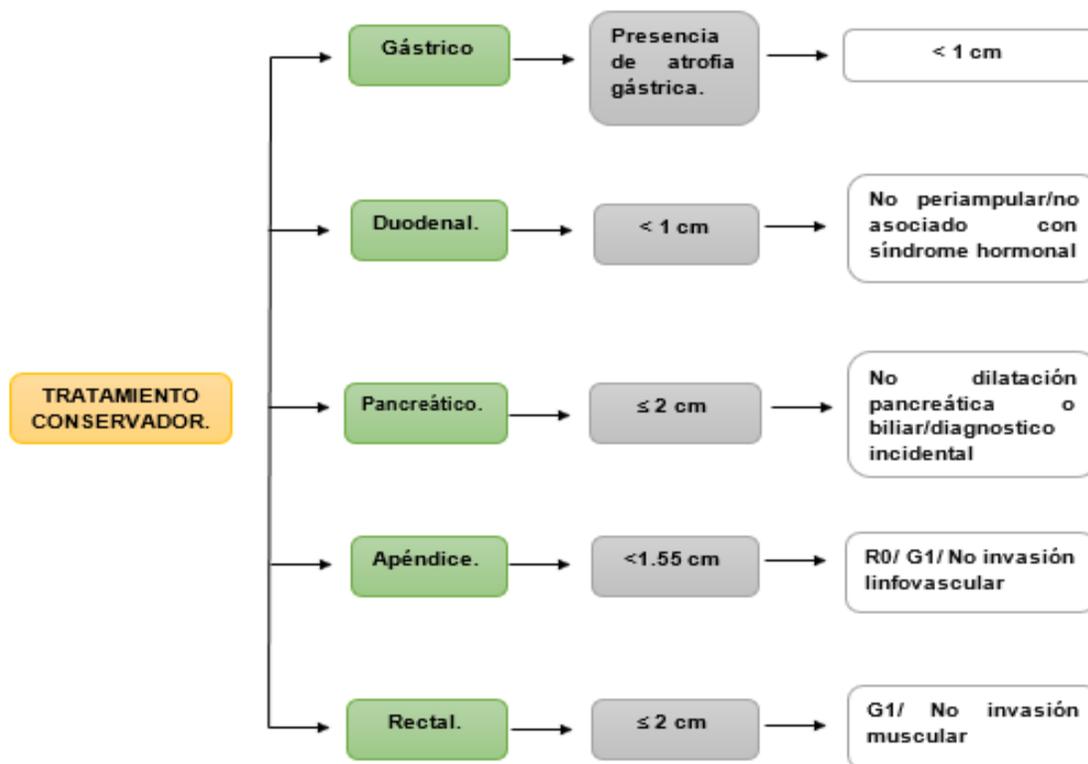


Figura 7. Recomendaciones de tratamiento no quirúrgico en neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreaticas. (16)

En el caso rectal si se trata de un N0 no requiere ningún seguimiento por recidiva. Solo si el estado del margen de resección es cuestionable, la sigmoidoscopia debe realizarse 12 meses después de la resección, y si el área de resección previa es clara, entonces no hay más seguimiento. Cuando se desconoce el estado nodal y existe cualquier preocupación por una posible recurrencia ganglionar, una ecografía transrectal o una RM de la pelvis debe realizarse 12 meses después resección. Para aquellos con características de mayor riesgo (T2 o superior, grado 2 o grado 3, ganglios linfáticos positivos o tamaño > 2 cm), aumento de la frecuencia de vigilancia. (20)

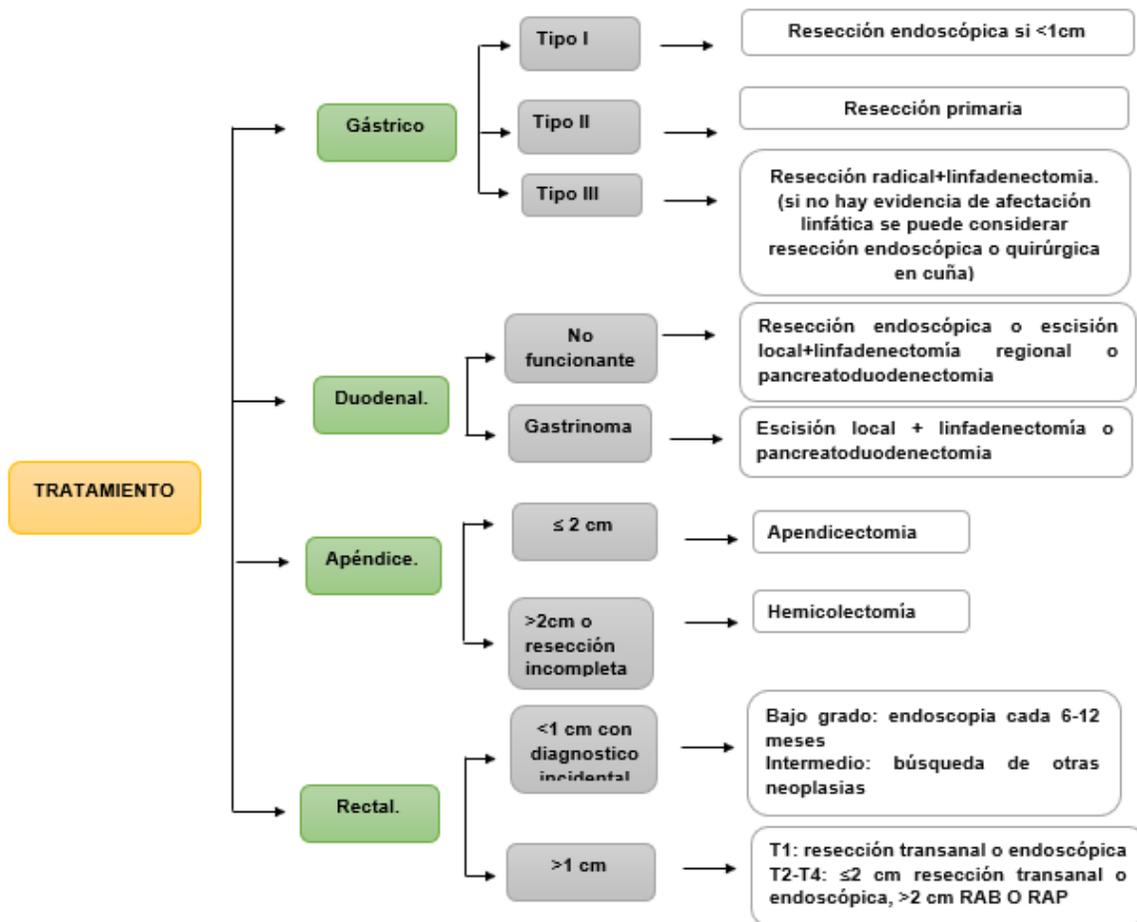


Figura 8. Recomendaciones de tratamiento quirúrgico en neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreaticas según la NCCN. (11)

En cuanto a los tumores funcionantes es mejor considerarlos por separado ya que por ejemplo el síndrome de gastrinoma puede, por sí mismo, dominar el cuadro clínico, convirtiéndose así en la principal cuestión terapéutica. Además, los

gastrinomas tienen una asociación selectiva con el síndrome MEN1, mayor frecuencia de metástasis linfática, ya sea en el duodeno o en la parte superior yeyuno. (21)

Las neoplasias asociadas con síndromes hormonales son entonces llamados insulinomas, glucagonomas, gastrinomas y serotoninomas. Además, existen GEP-NEN que producen hormonas que son ectópicas para el sistema como polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), ACTH o factor de liberación de GH. Aquellas que no funcionan (es decir, no asociado con un hormonal síndrome), pero inmunohistoquímicamente se encuentran estar compuesto predominantemente de - por ejemplo - células que expresan glucagón. (1)

Los gastrinomas e insulinomas localmente limitados tienen un buen pronóstico y ganglio linfático locorregional puro la metástasis no es un indicador de mal pronóstico.

La USE juega un papel crítico especialmente en el caso de tumores rectales > 20 mm, con invasión de muscularis propia o características histológicas agresivas, porque la USE evalúa con precisión la profundidad de la invasión y la posible presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pararectales. Además, el uso combinado de la USE y la disección submucosa endoscópica (ESD) ha demostrado ser seguro y eficaz en el tratamiento de los carcinoides rectales y debe tenerse en cuenta, especialmente para las lesiones >10 mm. De igual modo es importante en la vigilancia. (8)

La SRS es la mejor opción de vigilancia por imagen en tumores positivos para receptores, posterior a resección completa del primario o de metástasis.

La quimioterapia puede utilizarse para tumores NET-GEP metastásicos, recurrentes o irresecables e inoperables. Esta incluye combinaciones de estreptozotocina (STZ) y doxorubicina y/o 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino, etopósido, oxaliplatino y capecitabina. Tumores con captación positiva para análogos de somatostatina, es factible utilizar materiales radiactivos con fines terapéuticos, como el Itrio 90 y el Lutecio 177 con estabilización de la enfermedad en 50-70%. De igual modo como parte del tratamiento pueden ser usados los análogos de la somatostatina como octreotide o lantreotide incluso en pacientes con Ki-67 de hasta 10%. Otra opción terapéutica es la terapia con radionúclidos y receptores de péptidos. El everolimus debido a su acción antiproliferativa por tratarse de un inhibidor mTOR es un tratamiento de segunda o tercera línea al sobreexpresarse este gen tumoral en al menos 15% de las NET, el sunitinib un inhibidor del crecimiento tumoral, angiogénesis y diseminación metastásica también puede ser usado.(5)(22)

La mayoría de las guías recomiendan un seguimiento razonablemente intensivo en los primeros 3 a 5 años después de la cirugía curativa y no promover seguimiento más allá de los 10 años. El seguimiento se realizará como ya fue comentado en cada sección. (20)

JUSTIFICACIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales son tumores poco frecuentes, cuyo diagnóstico efectivo se basa en la presentación clínica, patología e imagenología. Es importante el diagnóstico y tratamiento temprano ya que la mayoría de estos padecimientos tienen diagnósticos retardados.

La remisión temprana a centros dedicados a NEN puede acortar la demora en el diagnóstico y aumentar la oportunidad de que los pacientes reciban la mejor atención en términos de seguimiento y abordaje terapéutico.

Este estudio se pretende buscar las variables de pronóstico de resultado quirúrgico en un estudio retrospectivo de sujetos con NET gastroenteropancreaticos confirmada histopatológicamente en México, con el fin de contribuir a la evidencia internacional, base para el diseño de estrategias de manejo más certeras para los NET gastroenteropancreaticos.

El hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” es un centro de referencia para la atención y diagnóstico de estos pacientes por lo que es importante conocer la experiencia en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico, que nos permita mejorar el pronóstico y las pautas de atención a estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la experiencia en el manejo de neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal en el hospital de especialidades CMN siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda".

Objetivos específicos

- a) Conocer los datos demográficos como sexo, edad.
- b) Conocer la neoplasia y sitio de presentación más frecuente.
- c) Identificar las técnicas quirúrgicas usadas para el tratamiento.
- d) Determinar las complicaciones más frecuentes.
- e) Conocer el resultado del tratamiento en términos de morbilidad y mortalidad.
- f) Conocer el promedio de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con neoplasia neuroendocrina gastrointestinales sometidos a tratamiento quirúrgico en el hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” entre los años 2016 a 2021.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Serie de expedientes de pacientes que ingresaron con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina gastrointestinal en el servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” entre los años 2016 a 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con el diagnóstico de neoplasia neuroendocrina gastrointestinal que recibieron tratamiento quirúrgico de cualquier edad y sexo en el servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” entre los años 2016 a 2021.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con cáncer sincrónico o metacrónico.

Pacientes con expediente clínico incompleto.

Pacientes que perdieron seguimiento en nuestra unidad.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que fallecieron por otras causas diferentes al diagnóstico de estudio durante el periodo previamente establecido.

Pacientes con reporte histopatológico que resulte en neoplasia benigna o diferente a neoplasia neuroendocrina del tracto gastrointestinal.

Continuación del tratamiento fuera de unidad.

RECURSOS MATERIALES

Servicio de Gastrocirugía del HE CMN SXXI.

Expediente clínico de los archivos de pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina gastrointestinal.

Equipo de cómputo.

RECURSOS HUMANOS

Cirujanos generales con capacidad de realizar procedimiento quirúrgico.

Médico residente

Asesor de tesis.

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos generados serán absorbidos por el investigador.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de Gastrocirugía del hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”.

PROCEDIMIENTO

Tras la revisión bibliográfica de los antecedentes de las NETS y diseño del protocolo, se recabará la información sobre la experiencia en el manejo de los pacientes con neoplasia neuroendocrina del tracto gastrointestinal la cual se realiza a partir de la revisión de expedientes clínicos, obtenidos del archivo hospitalario, los cuales serán elegidos con base en el registro de censos archivados de los pacientes internados del servicio de Gastrocirugía que cumplan con los criterios de inclusión, previamente descritos y para lo que se usará la hoja de recolección de datos incluido en el anexo 1 entre los que tenemos datos generales, diagnóstico, estudios prequirúrgicos, abordaje y manejo transoperatorio, complicaciones y seguimiento. Una vez aprobado el estudio, y teniendo la base de datos se realizará el análisis descriptivo de las variables nominales para obtener frecuencias absolutas y relativas, razones y proporciones, de las variables continuas se obtendrán medidas

de frecuencia central (media, mediana y moda), rango, desviaciones estándar y promedio intercuantil. Para el análisis de la supervivencia mediante el modelo de Kaplan y Meyer se obtendrá la supervivencia global con el uso del programa SPSS. Con los resultados se elaborarán tablas descriptivas y comparativas, así como la discusión y conclusiones, resaltando los datos que alcancen valor estadístico del estudio realizado para lo que se considerará una $p < 1$, de este modo se pretende obtener una respuesta a nuestra pregunta de investigación. se obtendrá mediante el modelo de regresión de Cox para la asociación con cada una de las variables y

FACTIBILIDAD

El hospital de especialidades CMN siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” es considerado un centro de referencia a nivel nacional, donde se realiza el tratamiento y seguimiento de pacientes con neoplasia neuroendocrina del tracto gastrointestinal por lo que se encuentra con suficiente población de estudio para obtener resultados confiables y con valor estadístico significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En este estudio se recaba información sobre el manejo quirúrgico de las neoplasias neuroendocrinas del tubo digestivo con el objetivo de mejorar, optimizar y estandarizar el abordaje y tratamiento de los pacientes, de este modo, y al tratarse de un estudio sin riesgo, el beneficio de colaborar claramente es mayor.

De acuerdo con la declaración de Helsinki el respeto por las personas exige que, a los sujetos, hasta el grado en que sean capaces, se les dé la oportunidad de escoger lo que les ocurrirá o no. Por otro lado, según la declaración de Belmont en este estudio se hará uso de los expedientes clínicos por lo que no se somete a ningún tipo de prueba a los participantes y cumple con los principios de justicia, respeto y beneficencia.

Los datos recabados serán manejados de manera anónima, en estricta confidencialidad de acuerdo al Artículo 21 fracción VII de la Ley general de salud en el cual se establece que: “para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla con la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento”.

Por tratarse de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual no se somete a los participantes a ninguna intervención intencionada económica, biológica o física que ocasione algún daño inmediato o tardío de tipo psicológico, fisiológico y social, por lo que de acuerdo al artículo 17° del “Reglamento de la ley general de salud” en materia de investigación en salud se considera un estudio sin riesgo.

VARIABLES

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
<i>Edad</i>	Años cumplidos desde su nacimiento hasta la fecha de cirugía	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Numérica Continua	Años Meses
<i>Género</i>	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Conjunto de características biológicas que definen el espectro de humanos como hembras o machos	Nominal Dicotómica	A: masculino B: femenino
<i>Cuadro clínico</i>	Alteración del organismo referida por el paciente. Funcionante: paciente que presente síndrome carcinoide definido como presencia de rubor, diarrea, broncoespasmo, palpitaciones, palidez, astenia, adinamia. No funcionante: ausencia de síntomas.	Relación entre signos y síntomas que presenta el sujeto en estudio	Nominal Cualitativa	A: funcionante B: no funcionante
<i>Comorbilidades</i>	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades que presenta en el mismo sujeto de estudio.	Nominal Politómica	A: Diabetes mellitus. B: Hipertensión arterial C: NEM tipo I D: NEM tipo II F: Otros

<i>Reingreso</i>	Acción de volver a ingresar al servicio de hospitalización después de haber egresado del mismo.	Paciente que vuelve a ingresar al servicio de hospitalización dentro del primer años.	Numérica Dicotómica	A: Si B: No
<i>Días de estancia hospitalaria</i>	Número de días que en promedio el paciente permaneció hospitalizado.	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado.	Numérica Continua	Días
<i>Protocolo diagnostico prequirúrgico</i>	Estudios de imagen, laboratorio y pruebas invasivas realizadas antes de la planeación quirúrgica.	Protocolo de estudio del paciente realizado previo a la cirugía	Cualitativa Nominal	A: endoscopia B: ultrasonido endoscópico C: colonoscopia D: TAC E: biopsia
<i>Indicación quirúrgica</i>	Motivo por el cual se realizó la cirugía	Termino que describe una razón válida para emplear un procedimiento o técnica quirúrgica	Nominal Politómica	A: tamaño B: invasión C: grado histológico D: tipo histológico
<i>Tipo de cirugía</i>	Procedimiento quirúrgico que se lleva a cabo	Resección de tejido gastrointestinal según el tipo, tamaño o funcionalidad de la neoplasia neuroendocrina	Nominal Politómica	A: Endoscópica B: Resección primaria C: resección radical + linfadenectomía D: Resección transanal F: apendicectomía G: Hemicolectomía

<i>Abordaje quirúrgico</i>	Vía de acceso utilizada para realizar la cirugía de resección.	Resección del tejido gastrointestinal según la vía que se utiliza para la exposición de un órgano o tejido.	Nominal Politómica	A: resección abierta B: resección laparoscópica
<i>Tamaño de la neoplasia</i>	Dimensión de la neoplasia obtenido en los hallazgos transoperatorios .	Conjunto de las dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	Cuantitativa Politómica	Centímetros
<i>Sangrado</i>	Pérdida hemática transoperatoria reportada en la hoja quirúrgica	Acción y efecto de sangrar	Cuantitativa Continua	Mililitros
<i>Complicaciones quirúrgicas</i>	Resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento. Fistula: comunicación anormal entre el tracto gastrointestinal y la piel. Absceso: acumulación anormal de pus en piel o cavidad abdominal. Infección de herida quirúrgica	Resultado adverso presentado en la cirugía o posterior a la misma con un seguimiento de al menos 6 meses	Nominal Politómica	A: fistula B: absceso C: infección de herida D: hernia incisional

	superficial: se origina en los primeros 30 días de la cirugía, afectación de tejido celular subcutáneo. Hernia incisional: protrusión anormal del peritoneo a través de una cicatriz patológica de una herida quirúrgica o traumática.			
<i>Tiempo quirúrgico</i>	Tiempo destinado en la cirugía para la incisión corte, hemostasia, exposición, disección y sutura de los tejidos	Minutos que transcurren desde que inicia la cirugía hasta que termina	Cuantitativa Continua	Minutos
<i>Diagnostico histopatológico</i>	Análisis microscópico de los tejidos para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad Grado I: <2 mitosis por 10 CAP, Ki67 <3 Grado II: 2-20 mitosis por 10 CAP Ki67 3-20 Grado III: >20 mitosis por 10 CAP Ki67 >20 Tipo células pequeñas: >20	Diagnóstico definitivo a través del estudio microscópico	Cualitativa Nominal	A: grado I B: grado II C: grado III D: tipo células pequeñas E: tipo células grandes F: mixto

	mitosis por 10 CAP Ki67>20 Tipo células grandes: >20 mitosis por 10 CAP Ki67 >20 Mixto: mitosis y Ki67 variable			
<i>Tiempo de seguimiento</i>	Periodo de vigilancia que lleva un paciente posterior a recibir el tratamiento quirúrgico.	Cuidado que se brinda a un paciente durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento de una enfermedad.	Numérica Continua	A: 1 mes B: 3 meses C: 6 meses D: 1 año F: 2 años G: 3 años
<i>Supervivencia</i>	Tiempo de vida de un paciente especialmente cuando es a pesar de una situación difícil o tras de un hecho o un momento de peligro.	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos.	Cualitativa	A: 1 año B: 2 años C: 3 años D: 4 años E: 5 años

RESULTADOS

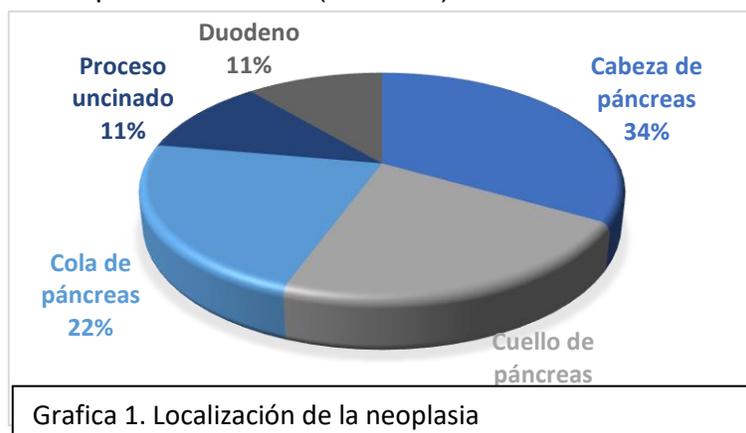
Se encontraron 27 pacientes en el censo del servicio de Gastrocirugía con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de los cuales se incluyeron 9 pacientes

		Media	N	%
Edad		44		
Género	Mujer		5	55.6%
	Hombre		4	44.4%
Referencia	Si		5	55.6%
	No		4	44.4%
Síntomas	Funcionante		7	77.8%
	No funcionante		1	11.1%
	Incidental		1	11.1%
Comorbilidades	Hipertensión arterial		2	22.2%
	Diabetes mellitus		2	22.2%
	Obesidad		1	11.1%
	NEM 1		0	0.0%
	Hipotiroidismo		1	11.1%
	Ninguna		3	33.3%
Estudio de imagen	TAC		1	11.1%
	PET		0	0.0%
	USE		8	88.9%
Biopsia	Si		7	77.8%
	No		2	22.2%

Tabla 1. Características demográficas y estudio inicial en pacientes con NETS

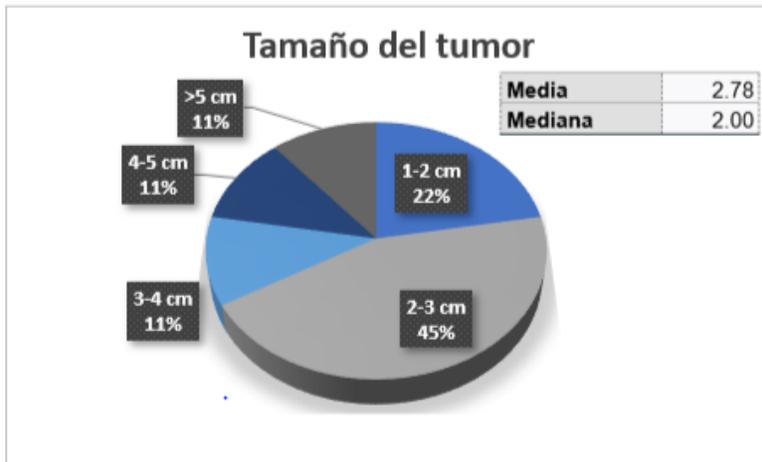
que cumplían con los criterios de inclusión, del resto se eliminaron 7 por expediente clínico incompleto, 7 por diagnóstico histopatológico definitivo diferente a tumor neuroendocrino, 1 por ser estadio clínico IV por lo que no recibió tratamiento quirúrgico, 1 postoperado fuera de la unidad, 1 recibió tratamiento solo endoscópico y 1 por no encontrarse dentro del periodo establecido.

La media de edad fue de 44 años, 55.6% fueron mujeres y 44.4% fueron hombres. El 55.6% fueron referidos desde un hospital de segundo nivel. El 77.8% fueron funcionantes, 11.1% fueron no funcionantes. Las principales comorbilidades fueron HAS y DM tipo 2 con un 22% cada una, el 33.3% no presentaba comorbilidad. El principal estudio realizado para el diagnóstico fue el USE en 88.8% y se realizó toma de biopsia en 77.8%. (Tabla 1.)



Gráfica 1. Localización de la neoplasia

En cuanto a la principal indicación de cirugía fue el tumor funcionante, la localización predominante fue en cabeza de páncreas en un 33.3%. El procedimiento que se realizó con más frecuencia fue la enucleación (44.4%). Cabe señalar en este punto



Grafica 2. Tamaño del tumor.

		N	%	Media
Indicación de cirugía	Tumor funcionante	7	77.8%	
	Alta probabilidad de malignidad	2	22.2%	
	Reporte de biopsia	0	0.0%	
Localización de la neoplasia	Esófago	0	0.0%	
	Estomago	0	0.0%	
	Duodeno	1	11.1%	
	Intestino delgado	0	0.0%	
	Colón	0	0.0%	
	Apéndice	0	0.0%	
	Cabeza de páncreas	3	33.3%	
	Cuello de páncreas	2	22.2%	
	Cola de páncreas	2	22.2%	
	Proceso uncinado	1	11.1%	
Procedimiento realizado	Enucleación	4	44.4%	
	Whipple	1	11.1%	
	Antrectomía/Vagotomía/Resección de primera porción de duodeno/GYA	1	11.1%	
	Pancreatectomía distal	2	22.2%	
	Pancreatectomía subtotal	1	11.1%	
Sangrado				378
Días de estancia intrahospitalaria	1-5 días	2	22.2%	
	6-10 días	4	44.4%	
	11-15 días	3	33.3%	
	15-20 días	0	0.0%	
	>20 días	0	0.0%	
Reingreso	Si	1	11.1%	
	No	8	88.9%	
Causa de reingreso	Fístula bioquímica	0	0.0%	
	Colección	1	100.0%	

Tabla 2. Características generales de los NETS

que el tipo de tratamiento otorgado fue de acuerdo a la localización, usando este procedimiento sobre todo en casos de localizarse en cabeza de páncreas. La media de sangrado quirúrgico fue de 378 CC. El 44.4% de los pacientes permanecieron hospitalizados entre 6-10 días, solo uno reingreso por presencia de colección en lecho quirúrgico resuelto mediante drenaje percutáneo. (Tabla 2.) El tamaño de tumor mas frecuente fue de 2-3 cm presente en el 45% y la media del tumor fue de 2.78 cm. (Grafica 2.)

Las características histopatológicas del tumor el 66.7% fueron un grado I y el 33.3% grado II correspondientes con tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados. De igual modo a 6 pacientes se les realizo perfil de inmunohistoquímica (66.7%), siendo en estos casos positivos para cromogranina y sinaptoficina. (Tabla 3.)

El seguimiento se realizó mediante RMN en un caso, uno con PET y el resto con TAC abdominopélvica contrastada. El periodo fue de: 33.3% un año,

22.2% dos años, 11.1% tres años, 22.2% cuatro años y 11.1% cinco años. Con una supervivencia del 100%. (Tabla 4.)

Periodo de seguimiento	Frecuencia	Porcentaje
1 año	3	33.3
2 años	2	22.2
3 años	1	11.1
4 años	2	22.2
5 años	1	11.1

Tabla 4. Periodo de seguimiento

		N	%
Grado histológico	I	6	66.7%
	II	3	33.3%
	III	0	0.0%
Porcentaje de Ki-67	<3%	4	44.4%
	3-20%	5	55.6%
	<20%	0	0.0%
Índice de mitosis	<2 mitosis por 10 CAP	5	55.6%
	2-20 mitosis por 10 CAP	4	44.4%
	>20 mitosis por 10 CAP	0	0.0%
Diagnóstico histopatológico	Tumor neuroendocrino bien diferenciado	9	100.0%
	Tumor neuroendocrino con pobre diferenciación	0	0.0%
Inmunohistoquímica	Positivo a sinaptoficina y cromogranina	6	66.7%
	Negativo a sinaptoficina y cromogranina	0	0.0%
	No cuenta con inmunohistoquímica	3	33.3%

Tabla 3. Descripción patológica de los NETS

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos se originan de las células madre neuroendocrinas gastrointestinales, la mayoría son asintomáticos y se descubren por hallazgo incidental posterior a la realización de estudios por otra causa. En este estudio se analizaron las frecuencias de las variables encontrando que ante la sospecha diagnóstica (por la presencia de neoplasias funcionales), de un tumor con probable origen neuroendocrino, los pacientes fueron referidos a unidades de tercer nivel, en los cuales se cuenta con los métodos de estudio necesarios para integrar un diagnóstico y ofrecer el tratamiento definitivo. (1,2,4)

A diferencia de lo referido en otros estudios, como el de Sánchez García et al, en el que el principal sitio de aparición de las neoplasias neuroendocrinas es en el apéndice cecal (35% de las neoplasias gastrointestinales del tracto digestivo) en este estudio el páncreas fue la localización más frecuente (correspondiente al 88.8%). Lo anterior probablemente asociado a que el CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” es un centro de referencia para enfermedades hepato-pancreatobiliares, así como a la realización con menor frecuencia de apendicetomías ya que este tipo de padecimientos suelen ser manejados en centros de segundo nivel de atención. (2)

Actualmente el estudio de imagen para establecer un diagnóstico es el PET DOTATE con sensibilidad y especificidad del 90,9 % y una especificidad del 90,6 %. Sin embargo para el diagnóstico se prefieren los métodos endoscópicos, ya que en manos experimentadas, USE es el método más sensible para diagnosticar NET-GEP estómago, duodeno y páncreas (77-100%) y nos permite caracterizar de manera adecuada lesiones que no infiltran más allá de la muscular propia. Todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó USE con toma de biopsia dado que el estándar de oro para el diagnóstico es el estudio histopatológico. (5,8,9,10)

El tratamiento de elección es la cirugía ya que es la única modalidad curativa, la elección del procedimiento a realizar depende de la localización anatómica del tumor, así tenemos: (14)

- Los tumores gástricos de tipo I se tratan con resección endoscópica, tipo II con resección primaria y tipo III con resección radical más linfadenectomía. (18)
- Los Tumores duodenales no funcionantes resección endoscópica o escisión local más linfadenectomía regional, los funcionantes no son candidatos a tratamiento endoscópico únicamente a resección quirúrgica. (16)
- Los tumores pancreáticos no funcionales o menores de 2 cm pueden recibir vigilancia o enucleación y los mayores de 2cm o grado 2-3 deberían ser resecados (16)
- Los tumores de apéndice ≤ 2 cm se realiza apendicetomía y $>$ de 2 cm con hemicolectomía derecha. (1,16)

- Los tumores rectales < 1cm con diagnóstico incidental y de bajo grado pueden tener seguimiento con endoscopia cada 6 meses, con un grado intermedio deberá realizarse búsqueda de otras neoplasias, los mayores de 1 cm T1 se realiza resección transanal endoscópica y T2-T4 \geq 2 cm se tratan con RAB o RAP. (16)

En nuestro estudio el principal tratamiento quirúrgico que recibieron los pacientes fue enucleación para los localizados en cabeza de páncreas (44.4%) y para aquellos < de 2 cm, para el resto se realizó resección completa del tumor. Solamente uno de nuestros pacientes desarrollo una fistula pancreática bioquímica tras una pancreatectomía distal por neoplasia de 10x8x9 cm en cuello de páncreas.

Los tumores metastásicos recurrentes o irresecables deberán recibir tratamiento con quimioterapia, aquellos que tengan captación positiva para análogos de somatostatina pueden ser tratados con radiactivos como itrio 90 y lutecio 177 con estabilización de la enfermedad en 50-70%, como tercera línea se puede usar everolimus un inmunomodulador inhibidor de mTOR. Ninguno de nuestros pacientes recibió quimioterapia ya que la cirugía fue curativa. (5,22)

La mayoría de las guías recomiendan un seguimiento razonablemente intensivo en los primeros 3 a 5 años (con estudio de imagen cada 6-12meses) después de la cirugía curativa y no promover seguimiento más allá de los 10 años. En nuestro estudio el seguimiento se realizó anual con TAC abdominopélvica contrastada en la que no hubo evidencia de recurrencia. (20)

La supervivencia de los TNE sin metástasis es del 95-90-83% a los 5-10-15 años respectivamente; pero incluso con enfermedad maligna, la supervivencia a 5 años puede ser alta del 77-95%, cuando se efectúa un tratamiento agresivo con resección primaria del tumor y terapia adyuvante, de acuerdo a estudios realizados como lo menciona el de Vargas Lorenzo. Las variables de pronóstico de los NET GEP son edad, localización del tumor y su tamaño (2.5 %), así como la necesidad de cirugía radical, metástasis y CgA y Ki67 o MIB1 (2 %). En este estudio la supervivencia es del 100% sin embargo cabe señalar que no fue posible realizar curvas de supervivencia debido a dichos hallazgos obtenidos, al número de pacientes incluidos en el estudio y por tratarse de un estudio retrospectivo. (23)

CONCLUSIONES

Las neoplasias neuroendocrinas son tumores poco frecuentes con prevalencia en sexo femenino, lo cual coincide con nuestro estudio. A pesar de que en otras investigaciones realizadas el sitio más frecuente es el apéndice, en el presente estudio predominan en el páncreas, probablemente asociado a que el hospital es un centro de referencia para enfermedades originadas en este órgano. Es fundamental la toma de biopsia para estudio histopatológico ya que constituye el Gold estándar para el diagnóstico.

El único tratamiento curativo es la resección quirúrgica que permite una supervivencia a 5 años del 95%, durante el periodo de seguimiento de nuestros pacientes, mediante Tomografía abdominopélvica contrastada anual, no hubo evidencia de recurrencia de la enfermedad con una supervivencia del 100%. Este estudio presenta limitaciones debido al número de pacientes y por tratarse de un estudio retrospectivo por lo que no se logró la realización de curvas de supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):1–16.
2. Sánchez García NL, González Fabián L, Hano García OM, García Bacallao EF, Infante Velásquez M, Jiménez Galainena JJ, et al. Tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático. Estudio multicéntrico. *Rev habanera ciencias médicas [Internet]*. 2017;16(6):937–45. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000600010%0Ahttp://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhabe/view/73
3. Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S, et al. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1–13.
4. Magi L, Mazzuca F, Rinzivillo M, Arrivi G, Pilozzi E, Prosperi D, et al. Multidisciplinary management of neuroendocrine neoplasia: A real-world experience from a referral center. *J Clin Med*. 2019;8(6):1–8.
5. Medrano Guzmán R, Erazo Valle- Solís A, Alvarado Cabrero I, Ochoa Carrillo FJ, Citlali Brom Valladares R, Barreto Zúñiga R, et al. Actualización de las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos y Gastroenteropancreáticos del Grupo de Trabajo en NET-GEP de México. *Gac Mex Oncol*. 2011;10(2):3–16.
6. Flores N, Perez JC, Turizo A, Cuesta DP. Caracterización de pacientes con tumores neuroendocrinos en un hospital de referencia de alta complejidad. *Rev Colomb Cir*. 2020;35(4):639–46.
7. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia (United States) [Internet]*. 2017;19(12):991–1002. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>
8. Zilli A, Arcidiacono PG, Conte D, Massironi S. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. *Dig Liver Dis [Internet]*. 2018;50(1):6–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.10.007>
9. Galgano SJ, Wei B, Rose JB. PET Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Radiol Clin North Am [Internet]*. 2021;59(5):789–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2021.05.006>
10. Plaza López PJ, Suarez Pinera M, Mestre Fusco A, Domenech Brasero B, Pifarré Muntané P, Rivera Codias E. Clinical impact of Ga68-DOTATOC PET/CT on neuroendocrine tumors. A preliminary experience. *Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]*. 2020;67(10):636–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.12.009>

11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2021 Neuroendocrine and adrenal tumors. NCCN. 2021;
12. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, De Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395–401.
13. Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: Pathology and classification. *Horm Metab Res*. 2011;43(12):825–31.
14. Monzet D, Flores M, Armanelli E, Carranza J, Descalzo J, Issac G, et al. Tumores neuroendocrinos: Experiencia interdisciplinaria del hospital privado de comunidad. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2019;56:5–11.
15. Mastracci L, Rindi G, Grillo F, Solcia E, Campora M, Fassan M, et al. Neuroendocrine neoplasms of the esophagus and stomach. *Pathologica*. 2021;113(1):5–11.
16. Panzuto F, Massironi S, Partelli S, Campana D, Rinzivillo M, Invernizzi P, et al. Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasia: The rules for non-operative management. *Surg Oncol [Internet]*. 2020;35(July):141–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.08.015>
17. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(4):1–7.
18. Sivandzadeh GR, Ejtehadi F, Shoaee S, Aminlari L, Niknam R, Taghavi AR, et al. Endoscopic mucosal resection: still a reliable therapeutic option for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2021;21(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01821-6>
19. Pape UF, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am Cancer Soc Wiley Intersci*. 2008;113(2):256–65.
20. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, et al. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1597–604.
21. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, et al. Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):112–25.
22. Borga C, Businello G, Murgioni S, Bergamo F, Martini C, De Carlo E, et al. Treatment personalization in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(4).
23. Varas Lorenzo MJ. Tumores neuroendocrinos: Fascinación e infrecuencia. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2009;101(3):195–208.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE MANEJO QUIRÚRGICO DE NET GASTROINTESTINALES

Información general	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nombre ➤ NSS ➤ Edad ➤ Género ➤ Referencia 	<p>Masculino () Femenino ()</p>
Diagnóstico	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Síntomas ➤ Comorbilidades ➤ Imagen ➤ Biopsia 	<p>Funcionante () No funcionante () Incidental () DM () HAS () NEM1 () NEM2 () Atrofia gástrica () TAC () Endoscopia () USG Endoscópico () USG+BAAF () Otro () Si () No ()</p>
Información transoperatoria	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fecha de cirugía ➤ Indicación de cirugía ➤ Localización de la neoplasia ➤ Procedimiento realizado ➤ Tamaño de la neoplasia ➤ Sangrado ➤ Complicaciones 	<p>Esófago () Estomago () Intestino delgado () Apéndice () Colón () Recto () Resección endoscópica () Resección primaria () Resección radical + linfadenectomía () Pancreatoduodenectomía () Apendicetomía () Hemicolectomía () RAB () RAP () Resección transanal endoscópica ()</p> <p style="text-align: center;">cm ml</p>
Información posoperatoria	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fecha de egreso ➤ Días de estancia intrahospitalaria ➤ Complicaciones ➤ Hubo reingreso 	<p>Si () No ()</p>
Hallazgos histopatológicos	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Grado ➤ Porcentaje de Ki-67 	<p>I () II () III () < 3% () 3-20% () > 20% ()</p>

➤ <i>Índice de mitosis</i>	< 2 () 2-20% () > 20% ()
➤ <i>Diagnóstico histopatológico</i>	Tumor neuroendocrino, G1 () Tumor neuroendocrino, G2 () Tumor neuroendocrino, G3 () Carcinoma neuroendocrino de tipo células pequeñas () Carcinoma neuroendocrino de tipo células pequeñas () Neoplasia mixta ()
Seguimiento	
➤ <i>Imagen</i>	TAC () Endoscopia () Otro ()
➤ <i>Tiempo de seguimiento</i>	3 meses () 6 meses () 12 meses () 2 años ()
➤ <i>Supervivencia</i>	1 año () 2 años () 3 años () 4 años () 5 años o más ()

Anexo 2. Cronograma de actividades

	Enero 2022	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022	Agosto 2022
Revisión bibliográfica	x							
Diseño del protocolo		x	x	x	x			
Aprobación del protocolo						X		
Revisión de expedientes, llenado de hoja de recolección de datos y captura de datos						x	X	
Análisis de datos y elaboración de tesis							X	
Realización de conclusiones								X
Reporte final y presentación de tesis								X