



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**“Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasias
neuroendocrinas pancreáticas no funcionantes tratadas en el Instituto
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD DE:
GASTROENTEROLOGÍA**

P R E S E N T A:

EDUARDO BARREDA MECALCO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARIO CESAR PELÁEZ LUNA

**CIUDAD DE MÉXICO,
SEPTIEMBRE, 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.

Índice

1. Marco teórico.....	3
2. Planteamiento del problema.....	9
3. Justificación.....	10
4. Pregunta de investigación.....	10
5. Hipótesis.....	10
6. Objetivos.....	11
7. Material y métodos.....	11
8. Resultados.....	13
9. Discusión.....	18
10. Conclusiones.....	20
11. Bibliografía.....	21

Marco Teórico

Generalidades

Las neoplasias neuroendócrinas gastroenteropancreáticas (NNE-GEP) constituyen un grupo de tumores con fenotipo neuronal y con la capacidad de secretar aminas y hormonas. La incidencia de estas neoplasias ha aumentado en más de 6 veces en los últimos 20 años ^{1.1}.

Las neoplasias neuroendócrinas pancreáticas (NNEp) representan alrededor del 30% de todos los casos de NNE-GEP, con un índice de detección estimado < 1/100,000 individuos ², lo que corresponde al 1-2% de las neoplasias totales del páncreas³. Estas son más comunes en hombres caucásicos y su incidencia aumenta con la edad, alcanzando un pico en la quinta y sexta década de la vida ⁴.

Las NNEp pueden dividirse en 2 grupos: las funcionantes (NNEp-F) cuando presentan síntomas que se asocian a la secreción de alguna sustancia biológicamente activa (insulina, gastrina, somatostatina, etc) y las no funcionantes (NNEp-NF) cuando no secretan sustancias biológicamente activas y corresponden al 50-75% de todas las NNEp.

Diagnóstico

El diagnóstico de las NNE-PF suele ser en etapas tempranas y facilitado por la presencia de manifestaciones clínicas asociadas a el tipo de hormona secretada por el tumor. Por otro lado, las NNE-PNF suelen ser asintomáticas en etapas iniciales y suelen diagnosticarse en etapas avanzadas cuando alcanzan un tamaño significativo que provoca síntomas compresivos o bien relacionado con actividad a distancia (enfermedad metastásica). Los principales síntomas de éstas son dolor abdominal (35%-78%), pérdida de peso (20%-35%) y náusea o anorexia (45%) ⁴. Hasta un 50% de NNE-PNF no metastásicas son asintomáticas y se diagnostican de manera incidental al realizarse estudios de imagen por otra indicación. ⁴

La Tomografía Computada (TAC) es el método de imagen inicial de elección para el estudio de las NNE-GEP tanto porque suele ser donde con mayor frecuencia se reportan de manera incidental y también una vez identificada la NNE, ofrece un buen

rendimiento diagnóstico y de estadificación ,(Cual es la sensibilidad, especificidad de diagnóstico y estadificación) sin embargo la Resonancia Magnética (RM) tiene mayor rendimiento en la estadificación y evaluación prequirúrgica con una sensibilidad para detectar NNE-P es de 79% (54%-100%) y de 76% (70%-80%) para la detección de metástasis hepáticas 8.

La combinación de la TAC con Tomografía por Emisión de Positrones (PET-CT) con análogos de somatostatina $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ -DOTA debe formar parte del estadiaje tumoral, de la evaluación prequirúrgica así como del re-estadiaje. En este estudio se utiliza un análogo de somatostatina marcado con Galio 68 el cual se une a las células tumorales con receptores de somatostatina presentes en la mayoría de las NNEp. La sensibilidad de este estudio para la detección de NNE-GEP en general es de 92% (64%-100%) con especificidad de 95% (83%-100%).

El Ultrasonido endoscópico (USE) (Imagen 1) es otra herramienta útil en el diagnóstico de esta enfermedad. EL USE ofrece imágenes de alta resolución que permiten una valoración detallada y cercana de las características del tumor (tamaño, relación con estructuras vasculares y órganos vecinos, adenopatías y/o metástasis locales, etc) además mediante el uso de agujas finas, permite realizar una biopsia por aspiración (BAAF). Se ha reportado una sensibilidad del 85% con una especificidad del 98% para la detección de NNEp⁹. La BAAF es útil para poder distinguir entre las NNEp bien diferenciadas y otros tumores pancreáticos. La sensibilidad y especificidad de la BAAF para el diagnóstico de NNEp se ha reportado de 73.2-100% y 83.3-93% respectivamente. Una desventaja de este tipo de biopsias es que se dificulta el estadiaje por medio del Ki-67 ya que es difícil obtener suficiente material para poder realizar el mismo. Se ha reportado una concordancia entre muestras obtenidas por cirugía y por BAAF del 54-100% mientras que en otros estudios se reporta que únicamente en 20.1% de las muestras obtenidas por BAAF se pudo medir el Ki-67.

Algunos autores han cuestionado la utilidad de este estudio argumentando que el riesgo teórico de complicaciones es mayor que el beneficio. Las principales complicaciones asociadas incluyen la hemorragia, perforación, infección y pancreatitis, con una tasa de complicaciones de 0-2.5% y mortalidad de 0.1-0.8%. Sin embargo, dada la importancia de obtener una biopsia para el diagnóstico y para determinar el grado histológico, el beneficio sobrepasa los riesgos propios y de otras

técnicas de obtención de tejido por lo que continúa siendo el método de elección para estadificación loco regional y obtención de tejido de las NNEp-NF

Imagen 1.



Rev Gastroenterol Mex. 2019;84:18-25

La Cromogranina A es una proteína de la familia de proteínas secretoras neuroendócrinas conocidas como “graninas”, que se encuentra en las vesículas secretoras tanto de las neuronas como de las células endócrinas. Este es un marcador no específico, con sensibilidad del 60% y especificidad del 80% ⁶. El uso de algunos medicamentos como los inhibidores de bombas de protones y Anti-H2, así como la gastritis atrófica, enfermedad renal crónica y cirrosis hepática, pueden dar falsos positivos de Cromogranina A ⁷.

Lo anterior explica por qué su uso clínico es limitado a valorar la respuesta al tratamiento o detectar recurrencias de manera temprana.

El diagnóstico definitivo de estas neoplasias se realiza mediante estudio histopatológico; el material necesario para esto se obtiene de resecciones tumorales o de biopsias de las mismas.

Histológicamente, las NNE presentan un patrón de crecimiento histomorfológico en la tinción de hematoxilina eosina caracterizado por células en patrón glandular o trabecular, con núcleo ovalado, cromatina en “sal y pimienta” y citoplasma granular eosinofílico. El diagnóstico del fenotipo neuroendócrino se confirma mediante inmunohistoquímica con la presencia de marcadores de cromogranina A y/o sinaptofisina. La ausencia de estos marcadores es rara, pero puede ocurrir en casos de tumores poco diferenciados. Otros marcadores que pueden encontrarse son la enolasa neuro-específica y el CD56, sin embargo, no se recomienda su uso de manera rutinaria por falta de especificidad 5.

El grado tumoral y el estadio clínico con los 2 factores pronósticos independientes más importantes.

De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2017 y 2019 (TABLA 1) el grado tumoral de las NNE-PNF pueden clasificarse como aquellas bien diferenciadas (G1 a G3) y las pobremente diferenciadas (siempre G3) ¹⁰. Para poder establecer el grado histológico según estas clasificaciones, es necesario realizar inmunohistoquímica para Ki-67 y calcular índice mitótico pasado en 2,000 células. El Ki67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica ¹¹. Es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis.

Tabla 1. Clasificación OMS 2019 para Neoplasias Neuroendócrinas.

GRADO	INDICE MITÓTICO (2 MM²)	INDICE KI-67 (%)
G1	<2	<3
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Para el estadiaje se utiliza el sistema “Tumour, Node and Metastasis” (TNM) propuesto por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos (ENETS).

Tratamiento

Para el tratamiento de las NNE-P deben tomarse en cuenta los factores pronósticos previamente mencionados. En la mayoría de los casos, la resección quirúrgica es el tratamiento curativo de elección para las NNE-PNF con evidencia de un aumento en la supervivencia en casos de enfermedad localizada ¹³. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado un aumento de en la detección incidental de NNEp-NF pequeñas y asintomáticas que pueden ser manejadas de manera conservadora con vigilancia activa.

Actualmente las Guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) del 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de las NNE-GEP recomiendan un manejo conservador en el caso de NENp-NF ≤ 2 cm halladas de manera incidental en pacientes de edad avanzada con comorbilidades importantes cuando el tumor se localiza en la cabeza del páncreas, únicamente con vigilancia anual por imagen. Estas recomendaciones se obtienen de algunos estudios que han demostrado la seguridad de la estrategia de vigilancia en lugar de cirugía en pacientes asintomáticos con NNEp-NF ≤ 2 cm ^{12,14}. Sin embargo, el periodo corto de seguimiento de estos casos y la falta de estudios prospectivos sugieren que estas recomendaciones deben tomarse con precaución e individualizarse en cada caso. Por otro lado, un estudio realizado en el Massachusetts General Hospital en el 2011, demostró que las NNE-PNF pequeñas en ocasiones pueden presentar un comportamiento maligno por lo cual recomiendan que todas deben ser resecadas¹⁵. Cuando los tumores son ≥ 2 cm o < 2 cm pero en pacientes jóvenes o con datos de invasión local (dilatación del conducto pancreático principal, ictericia o invasión de ganglios linfáticos) se recomienda la resección quirúrgica ¹⁴. Las opciones de tratamiento quirúrgico para la enfermedad loco-regional pueden ser desde una enucleación simple, pancreatectomía central, pancreatectomía distal con o sin esplenectomía y la pancreatoduodenectomía (Procedimiento de Whipple).

En algunos casos de enfermedad metastásica, aún está indicado el tratamiento quirúrgico, como en aquellos pacientes que tienen enfermedad metastásica limitada

al hígado¹. El trasplante hepático puede ser una opción válida en pacientes muy seleccionados con metástasis hepáticas irresecables cuando se cumplan los siguientes criterios: ausencia de enfermedad extrahepática, confirmación histológica de un NNE bien diferenciada (G1/G2, Ki-67 <10%), resección del tumor primario, difusión metastásica <50% del volumen hepático total, enfermedad estable durante al menos 6 meses antes de considerar el trasplante y edad <60 años.

En un estudio realizado en España en 2016, se analizaron de manera retrospectiva 63 pacientes con NNEp-NF sometidos a resección quirúrgica. En este estudio se describió una morbilidad de 49% y mortalidad de 1.6%. El tiempo medio de supervivencia fue de 9.6 años, con una tasa de supervivencia a 5 y 10 años de 73% y 51% respectivamente.

Por otro lado, la terapia sistémica se utiliza para prolongar la supervivencia en pacientes con recurrencia, así como mejorar la calidad de vida mediante el control de los síntomas. Aproximadamente un 80% de las NNEp-NF expresan receptores de somatostatina, por lo que los análogos a este receptor, como el Octreótide, son útiles para el control de síntomas e incluso hay estudios que sugieren un mejor pronóstico oncológico¹⁸. El ensayo clínico CLARINET, aleatorizó a 204 pacientes con NNE-GEP para recibir Lanreotide o placebo y encontró una supervivencia libre de progresión significativamente prolongada en el grupo tratado con Lanreótide (65.1 % vs 33.0 % a los 24 meses).

La terapia con radionúclidos, como el Lutecio, el cual fue el primer fármaco radiactivo aprobado para tratar estos cánceres poco comunes, también hace uso de los receptores de somatostatina. Esta tiene una tasa de respuesta del 10-40% con una toxicidad renal y a médula ósea similar, por lo cual únicamente debe considerarse cuando no haya habido éxito con otras terapias con menor toxicidad. Las NNE bien diferenciadas suelen ser resistentes a las quimioterapias convencionales, sin embargo, las NNEp responden mejor que otras NNE-GEP. Actualmente la combinación de cisplatino con etopósido es el esquema estándar para pacientes con NNEp-NF de alto grado. La temozolamida con o sin capecitabina es otro esquema que se ha utilizado, este con un mejor perfil de seguridad¹⁸.

Pronóstico

Los principales factores pronósticos son el índice de proliferación Ki-67, las metástasis a distancia, ganglios linfáticos positivos, estado funcional del tumor y edad del paciente¹².

Según el estudio publicado por Wu et al en 2019 en donde se estudió la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), se identificaron 4,766 pacientes NNEp-NF del 2000 al 2014. La edad promedio al diagnóstico fue de 59 años. La mediana de sobrevida fue de 66 meses y las tasas de sobrevida a 1, 5 y 10 años fueron del 79%, 51.8% y 38.1%, respectivamente. La mediana de la duración de la sobrevida aumentó con el tiempo. Los pacientes con enfermedad a distancia mostraron un aumento en la duración de la sobrevida de 2000 a 2014. Los pacientes con enfermedad localizada también mostraron una sobrevida prolongada. Con respecto al sitio del tumor, los pacientes con tumores en la cola del páncreas tuvieron una mejor mediana de sobrevida que los pacientes con tumores en otros sitios.

Basado en el análisis de regresión de Cox multivariable ajustado por las características clínicas y demográficas de los pacientes, las características del tumor, el tratamiento, la edad (> 59 años), el grado del tumor (moderadamente y poco diferenciado), el estadio en el momento del diagnóstico (regional y a distancia), el tamaño del tumor (> 2 cm), el sitio del tumor (cuerpo o cola del páncreas) y la resección se asociaron con mortalidad.

Planteamiento del problema.

Las NNE-GEP en general son tumores poco frecuentes. La información epidemiológica en nuestro país es escasa. Existen pocos estudios que han descrito las características clínicas de estos tumores y la mayoría informa sobre NNEp funcionantes. No existen estudios o reportes sobre las características clínicas de las NNE-PNF.

Aún y cuando las NNEp-NF suelen tener un curso clínico indolente, un porcentaje considerable puede presentar un comportamiento agresivo. Así también no se

conocen los factores asociados en este cambio de conducta. La falta de información y un bajo índice de sospecha son responsables de un retraso en el diagnóstico y la consecuente detección de muchos casos en etapas avanzadas así como de controversia en relación a la indicación y tiempo de cirugía, elección de vigilancia, el método y frecuencia de esta.

Justificación.

A pesar de que las NNEp-NF son raras, en los últimos años se ha reportado un aumento en la incidencia a nivel mundial. Conocer las características demográficas, clínicas, radiológicas, histológicas y serológicas de los pacientes con NNEp-NF en nuestra población es importante para lograr un mayor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, identificar factores asociados a transformación maligna y establecer conductas de vigilancia y tratamiento específicas.

Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de los pacientes con NNEp-NF en el INCMNSZ?

Hipótesis

Las características clínicas de los pacientes con NNE-PNF tratados en el INCMNSZ son similares a las reportados en la literatura médica a nivel mundial.

Objetivos

Objetivo principal.

- Describir las características clínicas de los pacientes con NNE-PNF tratados en el INCMNSZ de enero de 2005 a diciembre 2015.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de las NNE-PNF
- Describir las características clínicas, de imagen e histológicas de las NNE-PNF
- Describir el comportamiento clínico, el tipo y respuesta a el tratamiento utilizado
- Describir la sobrevida de las NNE-PNF
-

Material y Métodos

Tipo de estudios

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo realizado en la población del INCMNSZ con diagnóstico de NNE-PNF de enero de 2005 a diciembre 2015.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histológico de NNP-PNF confirmada por el servicio de patología y oncología del INCMNSZ
- Edad ≥ 18 años
- Seguimiento en el INCMNSZ durante el periodo de enero de 2005 a diciembre 2015.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a todos los pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico histológico de NNE-PNF, no se determinó de manera certera el estado no funcional del tumor o el origen primario en el páncreas.

Tamaño de muestra

Debido al diseño del estudio, no se calculó un tamaño de muestra. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión encontrados en el periodo establecido.

Reclutamiento

Se obtuvo una lista de registros de pacientes con diagnóstico de NNE-P tratados en el departamento de oncología médica. Se realizó búsqueda del reporte de histopatología, así como las notas de seguimiento por Oncología para confirmar el estado funcional de los tumores y se incluyeron únicamente las NNE-PNF. Se registraron los datos generales de los pacientes incluyendo el género, edad al diagnóstico, síntomas de presentación, tamaño inicial del tumor, localización, estadio clínico, características histológicas, tratamiento recibido, tiempo de seguimiento y sobrevida.

Análisis Estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media e intervalo.

Los resultados de las variables categóricas se presentan como proporciones y porcentajes.

Resultados

Se identificaron 73 pacientes con diagnóstico de NNE-P tratados en el departamento de oncología médica del INCMNSZ de enero de 2005 a diciembre 2015. De estos, se excluyeron 33 pacientes por tener una NNE-PF y 6 por no contar con datos clínicos en el expediente. Al final se incluyeron 34 pacientes con diagnóstico de NNE-PNF.

Tabla 2. Características basales divididas por sexo.

	Tota (N=34)	Mujeres (N=19)	Hombres (N=15)
Edad, años (intervalo)	50.4 (20-77)	51.5 (26-77)	48 (20-76)
Síntomas presentes al Diagnóstico (%)	33 (97.1)	18 (94.7)	15 (100)
Dolor abdominal (%)	27 (79.4)	14 (73.7)	13 (86.7)
Pérdida de peso (%)	14 (41.2)	9 (47.4)	5 (33.3)
Ictericia (%)	11 (32.3)	4 (21.1)	7 (46.7)
Diarrea (%)	4 (11.8)	3 (15.7)	1 (6.6)
Sangrado de tubo digestivo (%)	2 (5.9)	1 (5.3)	1 (6.6)
Localización			
Cabeza (%)	17 (50)	9 (47.4)	8 (53.3)
Cabeza y cuerpo (%)	3 (8.8)	2 (10.5)	1 (6.6)
Cuerpo y cola (%)	3 (8.8)	2 (10.5)	1 (6.6)
Cola (%)	10 (29.5)	6 (31.6)	4 (26.7)
No reportado (%)	1 (2.9)	0 (0)	1 (6.6)
Tamaño, cm (rango)	5.6 (0.9-13)	5.4 (0.9-13)	5.7 (2-12)
Metástasis presentes al diagnóstico (%)	23 (67.6)	11 (57.9)	12 (80)
Metástasis hepática	23 (67.6)	11 (57.9)	12 (80)
Metástasis a hueso	4 (11.8)	3 (15.7)	1 (6.6)
Metástasis peritoneo	2 (5.9)	1 (5.3)	1 (6.6)
Metástasis pulmón	1 (2.9)	0 (0)	1 (6.6)
Metástasis bazo	1 (2.9)	0 (0)	1 (6.6)
Cromogranina A, nmol/l (intervalo)	110.2 (5.2-598)	157.6(5.2-598)	54 (8-100)
Estadio Clínico			
1 (%)	3 (8.8)	3 (15.7)	0 (0)
2 (%)	4 (11.8)	1 (5.3)	3 (20)
3 (%)	3 (8.8)	3 (15.7)	0 (0)
4 (%)	24 (70.6)	12 (63.2)	12 (80)
Diagnóstico NEM-1 (%)	3 (8.8)	1 (5.3)	2 (13.3)

De los 34 pacientes estudiados (Tabla 2), 19 (55.9%) fueron mujeres y 15 (44.1%) fueron hombres. La edad al momento de diagnóstico promedio fue de 50.4 (20-77).

El diagnóstico se realizó de manera incidental en únicamente 1 paciente (2.9%) al realizarse un estudio de imagen por otra indicación. En los otros 33 pacientes (97.1%) se presentaron de manera sintomática, siendo la manifestación de presentación más común el dolor abdominal (79.4%), seguido por pérdida de peso (41.2%), ictericia (32.3%), diarrea (11.8%) y sangrado de tubo digestivo (5.9%).

Se realizó determinación de Cromogranina A al momento del diagnóstico en 13 pacientes (38.2%) con un valor promedio de 110.2 nmol/L (5.2-598).

La distribución del tumor en el páncreas fue: cabeza 50%, cuello 8.8%, cuerpo 8.8% y cola 2.9%. En un paciente (2.9%) no se reportó el sitio del tumor. El tamaño promedio de los tumores fue de 5.6 cm (0.9-13).

Al momento del diagnóstico se encontraron metástasis a distancia en 23 pacientes (67.6%). El sitio más común fue el hígado encontrándose en el 100% de los pacientes con metástasis. El 17.4% presentó metástasis en hueso, 8.7% a peritoneo y 4.3% a bazo y pulmón.

Tres pacientes (8.8%) tenían la NNE-PNF como parte de un síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 1.

Para realizar el diagnóstico se realizó biopsia en 27 pacientes (79.4%) mientras que en 7 pacientes (20.6%) se realizó el diagnóstico con la pieza quirúrgica resecada (Tabla 3). El principal sitio de biopsia fue directamente de la lesión pancreática en 74.1% y de una lesión metastásica en hígado en 25.9%. Dentro del reporte histopatológico, el grado histológico según el Ki-67 solo pudo ser reportado en 12 de los 27 pacientes (44.5%) biopsiados. El Ki-67 fue <3 (Grado 1) en 5 pacientes (18.5%), de 3-20 (Grado 2) en 3 pacientes (25%) y >20 (Grado 3) en 33.4%. En cuanto a las Inmunohistoquímicas, la cromogranina, sinaptofisina y CD56 fueron positivas en el 74.1%, 81.5% y 59.3% de manera respectiva.

Se realizó una prueba de Chi Cuadrada para estudiar la relación entre el porcentaje de Ki67 y la presencia o ausencia de metástasis al diagnóstico, encontrándose que no había relación entre ellas, $\chi^2 (2, N = 12) = 2.025, p = 0.36$.

Tabla 3. Características de las biopsias

	Total (N=27)
Sitio de biopsia	
Páncreas (%)	20 (74.1)
Metástasis hepática (%)	7 (25.9)
Ki-67	
<3 (%)	5 (18.5)
3-20 (%)	3 (11.1)
>20 (%)	4 (14.8)
No reportado	15 (55.5)
IHQ positivas	
Cromogranina (%)	20 (74.1)
Sinaptofisina (%)	22 (81.5)
CD56 (%)	16 (59.3)

En cuanto al tratamiento inicial (tabla 4), 12 pacientes recibieron tratamiento médico, 3 (8.8%) con análogos de somatostatina, 6 (17.6%) con quimioterapia y 3 (8.8%) con ambos. Se realizó tratamiento quirúrgico en 16 pacientes (47.1%), de los cuales 5 (14.7%) habían recibido tratamiento médico inicial y 11 (32.3%) fueron sometidos a cirugía directamente. El procedimiento más común fue la pancreatomecтомía distal en 56.2% y pancreatoduodenectomía en 43.8%. El tiempo promedio entre el diagnóstico y el procedimiento fue de 5.4 meses (1-34). Ocho pacientes (23.5%) no fueron candidatos a tratamiento médico ni quirúrgico y se dejaron a cargo de cuidados paliativos. En 3 pacientes (8.8%) se realizó el diagnóstico y perdieron seguimiento antes de poder establecerse un plan terapéutico.

Tabla 4. Tratamiento inicial

	Total (N=34)
Tratamiento inicial	
Análogos de somatostatina (%)	3 (8.8)
Quimioterapia (%)	6 (17.6)
Análogo + Quimioterapia (%)	3 (8.8)
Resección quirúrgica (%)	11 (32.4)
Paliativo (%)	8 (23.5)

Dentro el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica (Tabla 5), el tamaño promedio fue de 5.8 cm (1.5-16.5). El grado histológico según el Ki-67 fue <3 (Grado 1) en 8 pacientes (50%), 3-20 (Grado 2) en 4 pacientes (25%) y >20 en 1 paciente (6.2). No se reportó Ki-67 en 3 pacientes (18.8). La inmunohistoquímica fue positiva para Cromogranina, Sinaptofisina y CD56 en el 75%, 68.8% y 25% respectivamente. Los márgenes quirúrgicos se reportaron como negativos en el 87.5%. Hubo invasión perineural y vascular en el 25% y 37.5% respectivamente, mientras que se reporte metástasis ganglionar en un 31.2%.

Tabla 5. Tratamiento quirúrgico

	Total (N=16)
Tratamiento quirúrgico inicial (%)	11 (68.8)
Tratamiento médico inicial + tratamiento quirúrgico (%)	5 (31.2)
Tiempo del diagnóstico al procedimiento, meses (rango)	5.4 (1-34)
Procedimiento realizado	
Pancreatoduodenectomía (%)	7 (43.8)
Pancreatectomía distal (%)	9 (56.2)
Tamaño de pieza quirúrgica, cm (rango)	5.8 (1.5-16.5)
Ki-67	
<3 (%)	8 (50)
3-20 (%)	4 (25)
>20 (%)	1 (6.2)
No reportado	3 (18.8)
IHQ positivas	
Cromogranina (%)	12 (75)
Sinaptofisina (%)	11 (68.8)
CD56 (%)	16 (31.2)
Márgenes quirúrgicos positivos (%)	2 (12.5)
Invasión perineural presente (%)	4 (25)
Invasión vascular presente (%)	6 (37.5)
Metástasis ganglionares positivas (%)	5 (31.2)
Tratamiento Postquirúrgico	
Análogos de somatostatina (%)	5 (31.2)
Análogo + Quimioterapia (%)	2 (12.5)
Sin tratamiento (%)	9 (56.2)

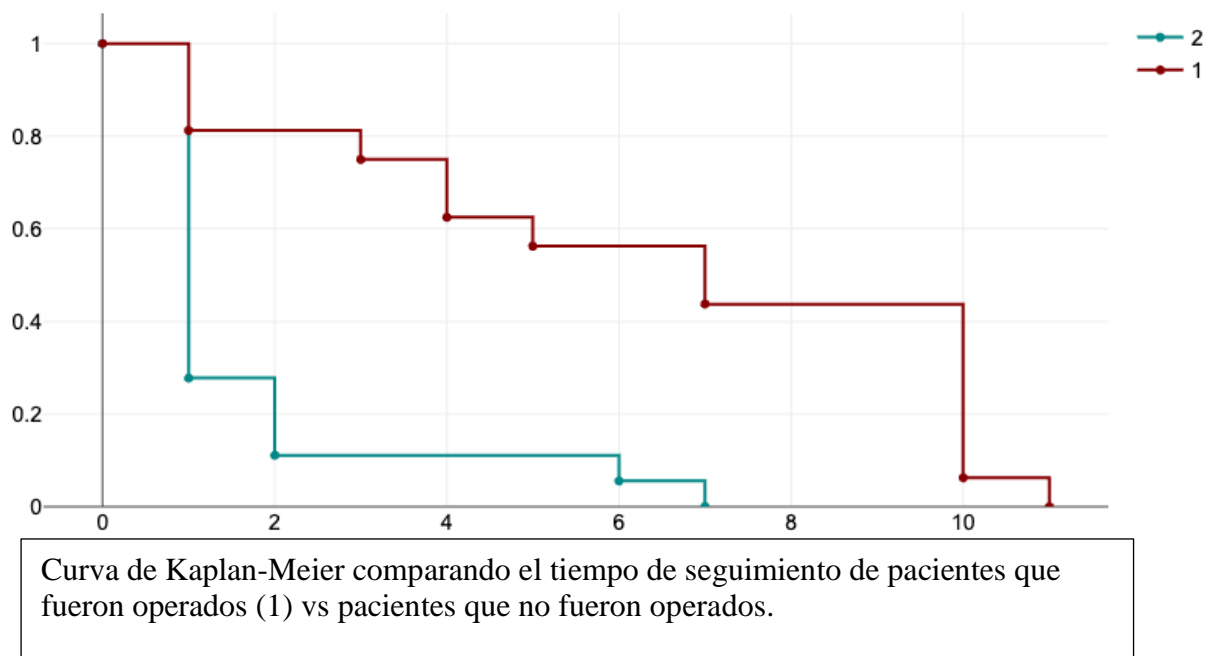
IHQ: Inmunohistoquímica.

Posterior al tratamiento quirúrgico 2 pacientes (12.5%) recibieron tratamiento con análogos de somatostatina y quimioterapia juntos, 5 pacientes (31.3) únicamente

análogos de somatostatina y 9 pacientes (56.2%) no recibieron tratamiento médico posterior a la cirugía.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 3.9 años (1-11) y durante este tiempo se detectó progresión de la enfermedad en 13 pacientes (38.2%) con un tiempo promedio de 2.9 años (1-9). Se documentó el fallecimiento en 5 pacientes (14.7%) con un tiempo promedio del diagnóstico a la muerte de 3.6 años (1-11).

Figura 1. Tiempo de seguimiento de pacientes operados vs no operados.



Se realizó un análisis con curva de Kaplan-Meier (Figura 1) para comprar el tiempo de sobrevida de los pacientes que fueron operados contra aquellos que no fueron operados. No fue posible realizar prueba de Log-Rank test por el número de muestra pequeño y por otro lado una limitante fue que algunos pacientes perdieron seguimiento y no es posible saber si fallecieron y/o en cuanto tiempo. Sin embargo, podemos ver en la curva de Kaplan-Meier que los pacientes operados tuvieron una tendencia a tener un mayor tiempo de seguimiento.

Discusión.

Al comparar los hallazgos de la serie de casos estudiados, la proporción entre NNE-PF y las NNE-PNF fue similar a la reportada en la literatura. Igualmente, la edad media de presentación, la distribución entre ambos sexos, la localización de la lesión en el páncreas y el tamaño promedio de las lesiones fue similar a la reportada por Franko et al en una de las series de caso más grandes con 2,158 pacientes con diagnóstico de NNE-PNF ¹⁶.

En los últimos años se ha descrito un aumento en el diagnóstico incidental de estas neoplasias, sin embargo, en este estudio solo un paciente se diagnosticó de manera incidental al realizarse un estudio de imagen por otra indicación. El resto de los pacientes (97.1%) se realizó el diagnóstico al realizarse abordaje por presentar síntomas. Sin embargo, la distribución de síntomas fue similar a la reportada previamente, siendo el más común el dolor abdominal seguido por la pérdida de peso. Esta gran diferencia entre los pacientes que presentaron síntomas y el paciente que se diagnosticó de manera incidental, puede ser debido a que el INCMNSZ es un centro de referencia y es posible que algunos pacientes en los que se encuentran lesiones pancreáticas asintomáticas no sean referidos a un 3er nivel. También debe de considerarse la posibilidad de que la alta proporción de pacientes sintomáticos al diagnóstico puede ser debido a un importante retraso en el diagnóstico por falta de atención médica adecuada. No obstante, a pesar de que la gran mayoría se presentaron de manera sintomática, la proporción de pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico fue muy similar a la reportada en la serie de casos reportada previamente.

En cuanto a las características histopatológicas, el Ki-67 y la inmunohistoquímica para Cromogranina y CD56 fue similar a la reportada por Nomura et al, en otra serie de casos de 17 pacientes ¹⁷. Sin embargo, en los pacientes operados, la Sinaptofisina fue positiva en una mayor proporción de pacientes en nuestra serie de casos que en la reportada por Nomura et al (68.8% vs. 21.4%). Cabe mencionar que durante la revisión de los resultados de histopatología se encontró una gran variabilidad en los reportes debido a que en algunos reportes se especificaban las inmunohistoquímicas que fueron positivas y negativas, mientras que en otros solo se reportaron las

positivas. En estas últimas se puede asumir que las no reportadas fueron negativas, no obstante, no se puede descartar que no se hayan realizado por cuestiones técnicas.

Actualmente aún existe controversia en el manejo más adecuado de estos tumores, sobre todo en aquellos localizados en la cabeza del páncreas que son <2cm en pacientes de edad avanzada, en donde algunos estudios han demostrado la seguridad de una estrategia conservadora con vigilancia. En nuestra serie de casos únicamente se detectaron 3 pacientes con tumores <2cm, los 3 menores de 60 años y todos fueron resecados quirúrgicamente. Se encontraron 7 pacientes que no fueron sometidos a resección quirúrgica y que únicamente recibieron tratamiento médico (5 con quimioterapia, 1 con análogo de somatostatina y 1 con ambos). Se desconoce el motivo por el cual no se realizó resección quirúrgica en estos pacientes.

Por último, durante el seguimiento se confirmaron en el expediente únicamente 5 defunciones de las cuales 3 ocurrieron antes de cumplir 1 año de diagnóstico. Sin embargo, cabe destacar que desde que inició la contingencia producida por la pandemia del SARS-CoV-2 a principios del 2020, únicamente 11 pacientes han tenido una cita subsecuente a esto por lo cual es altamente probable que el número de fallecimientos sea mayor, en especial ya que solo se confirmaron 2 muertes de los 8 pacientes paliativos.

Conclusiones

Las NNE-PNF son tumores poco frecuentes en nuestra población, sin embargo, debido a la gran cantidad de estudios de imagen realizados por otras indicaciones, sobre todo ahora con la neumonía por SARS-CoV-2, es posible que veamos un aumento en su incidencia como se ha reportado en la literatura en otras partes del mundo.

Las características de las NNE-PNF tratadas en el INCMNSZ de enero de 2005 a diciembre 2015 en general son similares a las reportadas en series de casos previas. La principal diferencia fue el alto porcentaje de pacientes con síntomas al momento del diagnóstico, lo cual podría estar en relación a que el INCMNSZ es un centro de referencia para este tipo de enfermedades.

Estudios como estos son importantes para conocer mejor las características de estos tumores en nuestra población y así poder aumentar el índice de sospecha diagnóstica, sobre todo al encontrar lesiones pancreáticas asintomáticas.

En conclusión, con excepción de algunas diferencias en la sintomatología y en las inmunohistoquímicas, las características de las NNE-PNF en nuestra población son similares a las reportadas en la literatura internacional. El principal síntoma es el dolor abdominal y en la mayoría de los casos, ya se encuentran metástasis al momento del diagnóstico. Se requieren de más estudios enfocados en el seguimiento para poder ayudar a determinar cuál es la mejor estrategia de tratamiento, sobre todo en tumores <2cm.

Bibliografía

1. M. Pavel, K. Öberg, M. Falconi. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020; doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304
2. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39:735-52.
3. Metz DC, Robert T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135:1469-92.
4. Bar-Moshe Y, Mazeh H, Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: Surgery or observation? *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9(4): 153-161
5. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology: diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105:196e200
6. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 6-11
7. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci* 2016; 12: 1-9 [PMID: 26925113 DOI: 10.5114/aoms.2016.57577
8. Brenner R, Metens T, Bali M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion-weighted imaging for tumor detection. *Eur J Radiol*. 2012;81:e746ee749.
9. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF, Forcione D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3678-3684 [PMID: 23801872 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3678]

10. WHO Classification of Tumours Editorial Board; Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2019.
11. R. Yerushalmi, R. Woods, P.M. Ravdin, M.M. Hayes, K.A. Gelmon. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*, 11 (2010), pp. 174-183
12. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017;104:34e41.
13. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2932-2936 [PMID:22350605]
14. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153e171.
15. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Arch Surg*. 2011;146:534-8.
16. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 541-548 [PMID: 19997980 DOI: 10.1007/s11605-009-1115-0]
17. Naohiro Nomura Æ Tsutomu Fujii Æ Naohito Kanazumi. Nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors: our experience and management. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2009) 16:639-647. DOI 10.1007/s00534-009-0099-1
18. Jordan M Cloyd, George A Poultsides. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2015 August 28; 21(32): 9512-9525
19. Juli Busquets, Elena Ramírez-Maldonado, Teresa Serrano. Surgical Treatment of Non-Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumours Based on Three Clinical Scenarios. *Cirugía Española*, Volume 94, Issue 10, December 2016, Pages 578-587
20. Wu, J., Sun, C., Li, E. *et al.* Non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: emerging trends in incidence and mortality. *BMC Cancer* **19**, 334 (2019).

“Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionantes tratadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Jefe del Departamento de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Jefe del Curso de Gastroenterología del INCMNSZ

Dr. Mario Cesar Peláez Luna
Profesor Adscrito al Servicio de Gastroenterología del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dr. Eduardo Barreda Mecalco
Alumno del curso de Gastroenterología del INCMNSZ