



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P**

**Factores clínicos y patológicos relacionados con
supervivencia en pacientes adultos con
neoplasias neuroendocrinas
gastroenteropancreáticas metastásicas en el
Centro Médico ABC.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

SUSY WUOTTO ALVARADO

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES):**

**DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Título del proyecto: Factores clínicos y patológicos relacionados con supervivencia en pacientes adultos con neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas metastásicas en el Centro Médico ABC.

Nombres y dirección de las Unidades Médicas donde se llevará a cabo el proyecto: Centro Médico American British Cowdray I.A.P, Campus Observatorio. Calle Sur 132. Álvaro Obregón, Col. Las Américas C.P. 01120.

Investigador responsable:

- Dra. Susy Wuotto Alvarado

Investigadores asociados:

- Dra. Raquel Gerson Cwilich
- Dr. Alejandro Noguez Ramos

AGRADECIMIENTOS

A mi familia a quienes debo todo lo que soy.

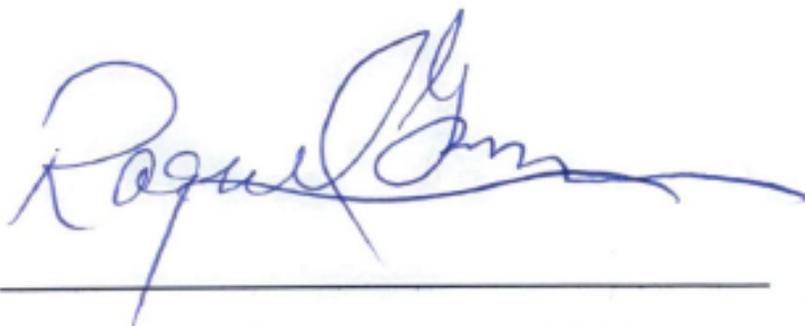
A.N.R. por su infinita paciencia, compañía y enseñanzas.

Al Centro Oncológico del Hospital ABC por permitirme formarme como oncóloga.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:
FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS
GASTROENTEROPANCREÁTICAS METASTÁSICAS EN EL CENTRO MÉDICO ABC.



DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO ABC



DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
PROFESORA TITULAR DEL CURSO Y ASESORA DE TESIS
CENTRO MÉDICO ABC



DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO ABC

CONTENIDO

1. GLOSARIO	7
2. RESUMEN.....	9
3. MARCO TEÓRICO.....	11
INTRODUCCIÓN.....	11
EPIDEMIOLOGÍA	12
CLASIFICACIÓN	14
PRONÓSTICO Y FACTORES PRONÓSTICOS	25
4. JUSTIFICACIÓN.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	26
5. OBJETIVOS	27
GENERAL:	27
ESPECÍFICOS:	27
6. HIPÓTESIS	28
7. MATERIAL Y MÉTODOS	28
CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO.....	29
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
PROCEDIMIENTOS Y MODELO ARQUITECTÓNICO DE LA INVESTIGACIÓN.	30
8. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES PRINCIPALES.....	30
9. ANÁLISIS DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICO.....	37
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	37
10. ASPECTOS ÉTICOS	38
11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	39
12. RESULTADOS.....	40

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN	40
CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DEL TUMOR.....	44
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	46
ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE	51
TRATAMIENTO.....	52
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA.....	52
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.....	54
TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.....	55
CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y SUBSECUENTES	56
CONTROL LOCAL.....	56
<u>13. SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO.....</u>	56
SUPERVIVENCIA GLOBAL	56
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	62
<u>14. DISCUSIÓN.....</u>	67
<u>15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	74
<u>16. ANEXOS</u>	77

1. GLOSARIO

1L: Primera línea de tratamiento sistémico
2L: Segunda línea de tratamiento sistémico
3L: Tercera línea de tratamiento sistémico
4L: Cuarta línea de tratamiento sistémico
5HIAA: Ácido 5 indolacético
5L: Quinta línea de tratamiento sistémico
6L: Sexta línea de tratamiento sistémico
A-NEN: Neoplasia neuroendocrina del apéndice
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ALT: Alanino aminotransferasa
APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
AST: Aspartato aminotransferasa
C-NEN: Neoplasia neuroendocrina del colon
CDMX: Ciudad de México
CgA: Cromogranina A
CK: citoqueratinas
CMABC: Centro Médico ABC
CR-NEN: Neoplasia neuroendocrina colorrectales
DHL: Deshidrogenasa láctica
E-MiNEN: Neoplasia neuroendocrina mixta de esófago
E-NEC: Carcinoma neuroendocrino de esófago
E-NEN: Neoplasias neuroendocrinas de esófago
EC: Etapa clínica
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EHBD-NEN: Neoplasia neuroendocrina extrahepática de vía biliar
EUA: Estado Unidos de América
FOLFOX: ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino.
G-MiNEN: Neoplasia neuroendocrina mixta gástrica
G-NEC: Carcinoma neuroendocrino gástrico
G-NEN: Neoplasia neuroendocrina gástrica
G-NET: Tumor neuroendocrino gástrico
GB-NEN: Neoplasia neuroendocrina de vesícula biliar
GEP: Gastroenteropancreático/s
GI-NEN: Neoplasia neuroendocrina gastrointestinal
H-NEN: Las neoplasias neuroendocrinas hepáticas
HU Mty, NL: Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, Nuevo León, México
IHQ: Inmunohistoquímica
INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
INSM1: Proteína asociada a la insulina 1
MEN 2A: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2ª
MEN 2B: Neoplasia endócrina múltiple tipo 2B
MEN 4: Neoplasia endócrina múltiple 4
MEN1: Neoplasia endócrina múltiple tipo 1

MTC: Carcinoma medular de tiroides
NEC: Carcinoma neuroendocrino
NEN GEP: Neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas
NEN: Neoplasia neuroendocrina
NET: Tumor neuroendocrino
NET GEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
NF1: Neurofibromatosis tipo 1
OMS: Organización Mundial de la Salud
Pan-NEN: Neoplasia neuroendocrina pancreática
PRRT: Terapia radionuclídica de receptores peptídicos
R-NEN: Neoplasia neuroendocrina del recto
RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RT: Radioterapia
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SI-NEN: Neoplasia neuroendocrina de intestino delgado
SLP: supervivencia libre de progresión
SSTR: receptor de somatostatina
Syn: Sinaptofisina
TACE: Quimio-embolización transarterial
TNE GEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
TSC: Complejo de tuberosis esclerosa
VHL: von Hippel-Lindau

2. RESUMEN

Introducción: Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son un grupo heterogéneo de tumores, se pueden localizar en cualquier órgano y se originan de las células neuroendocrinas. Las NEN siguen siendo poco conocidas debido a su rareza, heterogeneidad tumoral, presentación inespecífica y biología indolente. A lo largo de los años, se ha observado aumento en la incidencia y prevalencia a nivel mundial. El sitio primario más común son los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET GEP). En México los datos epidemiológicos, clínicos y patológicos son limitados.

Objetivo: Describir los factores clínicos y características patológicas en los pacientes diagnosticados con NET GEP, analizar e identificar la asociación entre estos factores y la supervivencia en pacientes mexicanos diagnosticados en el Centro Médico ABC (CMABC)

Material y método: Estudio de cohorte retrospectiva, descriptiva, analítica y comparativa en el CMABC en el periodo de enero 2004 a mayo 2024 en adultos con diagnóstico de NET GEP.

Resultados: De enero 2004 a julio 2024 se encontraron 256 pacientes con NEN, 111 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La media de edad fue de 58.22 años (DE +/- 13.8 años), el 56% fueron mujeres. El 93.3% fueron bien diferenciados. Los sitios primarios fueron: páncreas 42%, intestino delgado 20%, primario desconocido 14%, gástrico 8.3%, colon 6.4%, recto 5.5% y apéndice 2.8%. La mayoría fueron no funcionantes (72%) y la minoría funcionantes (27%), el 9.9% tuvieron síndrome carcinoide. La mayoría tenían buen estado funcional 82%, fue ECOG 1 y 14.4% ECOG 0. El 30.6% se encontraron en una etapa clínica (EC) I, 6.3% en EC II, 7.2% en EC III, 51.4% en EC IV. De los pacientes en EC IV 95.2% tuvieron actividad tumoral (AT) hepática y de ellos 62.9% alta carga tumoral (involucro >50% del parénquima hepático). El 32.3% con AT ósea, 53.2% AT ganglionar y 6.5% AT pulmonar.

La mediana de seguimiento fue de 36 meses. La media de supervivencia global en todos los pacientes con enfermedad metastásica fue de 163 meses (DE+/- 12.9).

Se encontró diferencia significativa en supervivencia global (SG) dependiendo del ECOG al diagnóstico ($p=0.01$), mejor respuesta objetiva a la primera línea ($p=0.012$) y carga tumoral hepática ($p= 0.03$). No hubo diferencia significativa en la supervivencia global por sitio primario, grado, diferenciación, tamaño tumoral y número de sitios metastásicos.

Se encontró diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en el grado histológico ($p=0.02$) y en función a la respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento ($p=0.002$). Se encontró tendencia a la significancia estadística en la supervivencia libre de progresión en la primera línea ($p=0.07$) dependiendo del ECOG al diagnóstico.

Conclusiones:

La SG de manera significativa con baja carga tumoral hepática, respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento y estado funcional al momento del diagnóstico. La SLP se asocia con son grado de histológico y respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento.

3. MARCO TEÓRICO

Introducción

Las NEN (neoplasias neuroendocrinas) son un grupo heterogéneo de tumores epiteliales que tienen como característica en común la diferenciación neuroendocrina, que es la capacidad de estas células de producir hormonas y almacenarlas en gránulos para liberarlos a la circulación sistémica. (1) Existe una amplia variedad de células secretoras distribuidas en el sistema neuroendocrino, por lo que una proporción importante de los pacientes diagnosticados con NEN cursan con alteraciones endocrinas como consecuencia de la secreción aumentada de aminas o péptidos hormonales. (2)

Este tipo de neoplasias pueden surgir de cualquier órgano con tejido epitelial, se estima que aproximadamente 50% se originan en el tracto gastrointestinal y páncreas. Todos las NEN comparten algunas características y expresión de marcadores neuroendocrinos por inmunohistoquímica (IHQ), sin embargo, tienen un comportamiento diferente dependiendo del sitio de origen, grado histológico, etapa clínica y producción hormonal. (3)

La investigación de las NEN GEP (neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas) empezó en el año 1870 con el descubrimiento de las células neuroendocrinas por Rudolf Heidenhain, sin embargo, fue hasta el año 1907 cuando se introdujo por primera vez el término de “tumor carcinoide” por Siegfried Oberndorfer, refiriéndose a el conjunto de signos y síntomas causados por la producción hormonal observada en estos tumores. En 1924 se describió el insulinooma por Seale Harris, en 1942 se describió el “síndrome de glucagonoma” por William Becker; en 1955 se realizó la descripción de gastrinoma por Robert Zollinger y Edwin Ellison; en 1958 se describió el “síndrome VIPoma” por John Verner y Ashton Morrison; en 1977 se describió simultáneamente por dos grupos de investigadores diferentes, Lars-Inge Larsson y Jens Rehfeld, los primeros casos de somatostatinooma. (4)

A pesar de más de 100 años de estudios clínicos esta entidad sigue siendo poco conocida debido a su rareza, heterogeneidad tumoral, presentación inespecífica y biología indolente. (2)

Los síntomas más comunes son diarrea, enrojecimiento y enfermedad cardíaca, acompañados de síntomas específicos según el sitio primario, por ejemplo: broncoespasmo, miopatía y pigmentación cutánea. (2)

Epidemiología

En los últimos años se ha reportado un incremento sostenido en la incidencia y prevalencia en NEN. En el 2009 la incidencia aumentó casi 2.5 veces, alcanzando 5.86 casos por 100 000 habitantes, por lo que el estudio de esta entidad se ha vuelto una necesidad creciente. (2)

Las NEN corresponden aproximadamente al 2% de todos los tumores malignos que se diagnostican en Estados Unidos de América (EUA), el programa de vigilancia y epidemiología de este país (SEER por sus siglas en inglés) sugiere que existe una incidencia mayor en mujeres con una media de edad al diagnóstico de 50 años. Sin embargo, estos datos varían cuando estudiamos estas neoplasias dependiendo el sitio de origen. (5)

La incidencia en ese país de las NEN GEP aumenta con la edad, la media de edad al diagnóstico es de 60 años para la mayoría de los sitios primarios GEP (gastroenteropancreáticos), excepto en páncreas y apéndice, en donde se reporta una edad media de 50 años. La incidencia es similar en hombres y mujeres.

En el 2012 se observó una incidencia de 3.56 por cada 100 000 habitantes en EUA y la incidencia ha continuado en aumento en las últimas 4 décadas especialmente en intestino delgado, recto y páncreas. Este aumento también se ha observado en los

países europeos, en donde la prevalencia es de 2.1 a 6.6 casos por cada 100 000 habitantes. (3)

En nuestro país existe poca información epidemiológica publicada acerca de esta entidad. Existen 3 publicaciones que estudian a la población mexicana, en el 2013 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) en Ciudad de México (CDMX), en el 2016 del Centro Médico ABC (CMABC) en CDMX y la más reciente en el 2022 Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey (HU Mty, NL).

El primero fue un estudio publicado es del año 2013 en INCMNSZ, retrospectivo que incluyó a 100 pacientes con biopsia confirmatoria de NET GEP de enero del 2000 a diciembre del 2011. La media de edad reportada fue de 55 años y 53% de los pacientes eran hombres. (6)

En el 2016, en nuestro centro (CMABC) se publicó un estudio retrospectivo que incluyó 37 pacientes en un periodo de 10 años en esta población se encontró una media de edad al diagnóstico de 59 años y un predominio de mujeres (63%) (7)

Finalmente, el trabajo publicado más recientemente corresponde al 2022. Es un estudio retrospectivo que reporta la experiencia en 10 años del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, se incluyeron 53 pacientes con una media de edad de 54 años de los cuales el 53% eran hombres (8)

El aumento en la incidencia se ha observado a través de los años es probablemente reflejo de la mayor capacidad de diagnóstico con pruebas más sensibles y específicas, en conjunto con el envejecimiento de la población. (9)

Sin embargo, no contamos con información suficiente en la población mexicana y del CMABC, el cual es uno de los motivos principales de esta investigación.

Clasificación

Existen varias formas de clasificar a las NEN dependiendo sus características histológicas, origen embriológico, célula de origen, funcionalidad, sitio del tumor primario, presentación y etapa clínicas al diagnóstico.

Clasificación por células de origen

Las células neuroendocrinas comparten algunas características estructurales (vesículas secretoras unidas a la membrana, abundante retículo endoplasmático rugoso, ribosomas libres y mitocondrias densas) y citoquímicas (reactividad a la plata). (1)

Entre 1965 a 1969, A.G.E. Pearse desarrolló la teoría de las células APUD por sus siglas en inglés (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) y describió el término APUDoma para referirse a los tumores de células APUD en todo el organismo, en ese momento se pensaba que estas células se originaban en las crestas neurales. En la actualidad se conoce que todas estas células que comparten esta estructura y función forman el sistema neuroendocrino difuso. Dependiendo de su origen embriológico se dividen en células neuroendocrinas no epiteliales o epiteliales. (1)

Las células neuroendocrinas epiteliales se encuentran en órganos endócrinos (hipófisis anterior, paratiroides y tiroides) y en el tejido neuroendocrino difuso (pulmón, mama, sistema gastrointestinal, páncreas, sistema genitourinario y piel) y las células neuroendocrinas no epiteliales son las células paraganglionares asociadas con el sistema nervioso simpático o parasimpático. *Tabla 1* (1)

Células neuroendocrinas epiteliales		Células neuroendocrinas no epiteliales	
Órganos endocrinos	Sistema neuroendocrino difuso	Paraganglionares simpáticas	Paraganglionares parasimpáticas
<ul style="list-style-type: none"> • Hipófisis • Paratiroides • Tiroides 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmón • Mama • Páncreas • Gastrointestinales • Genitourinarios • Piel 	<ul style="list-style-type: none"> • Tejido conjuntivo de la columna vertebral • Médula suprarrenal • Sistema urogenital • Órgano de Zuckerkandl • Vesícula biliar • Hígado 	<ul style="list-style-type: none"> • Cabeza y cuello (con los nervios craneales) • Cuerpo carotídeo • Glía timpánica • Paraganglios laríngeos • Paraganglios pulmonares • Paraganglios cardiacos

Tabla 1. Tipo y localización de células neuroendocrinas.

Independientemente de su localización y origen embrionario, todas las células neuroendocrinas son capaces de formar neoplasias neuroendocrinas. (1)

La mayoría de las NEN tienen su origen en el tracto gastrointestinal (más del 60%), en donde se incluyen también aquellas que se originan en la vía biliar y páncreas, se han descrito al menos 15 tipos de células neuroendocrinas con diferentes funciones y actividades biológicas. Es por esta razón que las NEN GEP son un grupo heterogéneo de neoplasias que cursan con una amplia variedad de manifestaciones dependiendo del tipo de célula involucrada.(10)

Clasificación histológica

Según las características histológicas las NEN se pueden dividir en dos tipos principales:

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET)
- Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (NEC)

En los NETs se observan células con núcleo ovalado o redondo y un aspecto granular de la cromatina que confiere un aspecto de “sal y pimienta” con alto grado de expresión de marcadores neuroendocrinos, usualmente están confinados o encapsulados al órgano de origen, histológicamente se pueden distinguir por la presencia de proliferación

de estructuras organoides, citoplasma abundante y granular, con un gran número de gránulos secretores dentro de las células.

En contraste, los NEC tienen una pobre diferenciación con un patrón de crecimiento “similar a una hoja” y un menor grado de expresión de marcadores neuroendocrinos de invasión profunda a la pared del órgano que afectan y usualmente se encuentran en etapa metastásica al momento del diagnóstico, macroscópicamente se observan áreas de necrosis, sin embargo, los NET y NEC pueden mostrar una superposición en su morfología. (1) (11) *Tabla 2*

Tipo	Características histológicas	Perfil de inmunohistoquímica
NET	Estructura organoide (sólida, trabecular, glandular, mixta) Sin necrosis Estroma delicado y muy vascularizado Monomorfismo celular Baja relación núcleo/citoplasma Forma redondeada a ovalada Abundante citoplasma Cromatina en “sal y pimienta” Pocas mitosis	CK + CgA + Syn + INSM1 + SSTR2/5 + Hormonas + (dependiendo del sitio anatómico) Ki67 bajo P53 wild-type Rb conservado
NEC	Estructura organoide sólida Necrosis abundante Estroma fibroso abundante Polimorfismo celular Forma redondeada-irregular Elevada relación núcleo/citoplasma Amoldamiento nuclear Citoplasma escaso (células pequeñas) Citoplasma abundante (células grandes) Cromatina en “sal y pimienta” Mitosis atípicas frecuentes	CK +/- (puntiforme) CgA +/- Syn + INSM1 + SSTR2/5 -/+ Hormonas – Ki67 alto/muy alto (>55%) Pérdida global de p53 o positivo difuso Perdida global de Rb

Tabla 2. Características generales histológicas e inmunohistoquímicas de los NET y NEC.

NET: tumor neuroendocrino, NEC: carcinoma neuroendocrino, CK: citoqueratinas, CgA: cromogranina A, Syn: Sinaptofisina, INSM1: proteína asociada a la insulina 1, SSTR: receptor de somatostatina

El sistema de clasificación de NEN más utilizado es el establecido por OMS. La primera clasificación apareció en 1980 y, desde entonces, se ha actualizado de manera periódica (en 2010, 2017, 2019 y 2022) conforme se desarrollan nuevos conocimientos de este tipo de neoplasias. En la clasificación de la OMS de 2010, elaborada en colaboración con la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, se clasificaron según el estado de proliferación de las células tumorales, lo cual se evaluó mediante el índice mitótico y Ki-67, estos dos marcadores representan el porcentaje de células en división. El índice

mitótico es el número de mitosis por 10 campos microscópicos de alta potencia y el Ki67 representa el porcentaje de células con tinción positiva para este marcador. (10)

Tabla 3

Neoplasias neuroendocrinas	Grado	Ki67(%)	Índice mitótico
Bien diferenciados			
Tumor neuroendocrino	1	<3	<2
	2	2-20	2-20
	3	>20	>20
Pobrementemente diferenciados			
Carcinoma neuroendocrino <ul style="list-style-type: none"> • Células pequeñas • Células grandes 	Alto grado	>20	>20

Tabla 3. Clasificación de la OMS 2022 para neoplasias neuroendocrinas.

La clasificación de la OMS del 2010 dio lugar a confusión entre el grado y la diferenciación. El grado de un NEN refleja la agresividad biológica en términos de su potencial de crecimiento y propagación, la diferenciación se refiere al parecido morfológico de las células neoplásicas con sus células de origen. Además, es importante destacar que la clasificación de la OMS de 2010 no tuvo en cuenta un subconjunto de NEN bien diferenciados, pero con un alto índice mitótico (>20) o Ki-67 (>20%), esto dio lugar a la publicación de una nueva clasificación de la OMS en 2017, en el nuevo sistema se reconoció la entidad NET grado 3 (morfología e inmunofenotipo bien diferenciados y una tasa de proliferación elevada). (10)

Clasificación por sitio del tumor primario

Las neoplasias epiteliales de células neuroendocrinas se pueden clasificar dependiendo el órgano de origen.(11) *Tabla 3.* Las NEN ocurren de manera más frecuente en el tracto gastrointestinal (60%), seguido de NEN broncopulmonares (27%) y el resto se desarrolla en otros sitios (10%) como ovarios, genitourinarios, piel, sitio primario desconocido, etc.

(12) *Tabla 4*

Sitio primario	Clasificación
<i>Gastrointestinal y pancreatobiliar</i>	
Tumor neuroendocrino bien diferenciado (NET)	<ul style="list-style-type: none"> • NET grado 1 • NET grado 2 • NET grado 3
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (NEC)	<ul style="list-style-type: none"> • Células pequeñas • Células grandes
<i>Tracto aerodigestivo superior y glándulas salivales</i>	
Tumor neuroendocrino bien diferenciado (NET)	<ul style="list-style-type: none"> • NET grado 1 • NET grado 2 • NET grado 3
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (NEC)	<ul style="list-style-type: none"> • Células pequeñas • Células grandes
<i>Pulmón y timo</i>	
Tumor neuroendocrino bien diferenciado (NET)	Carcinoide típico / NET grado 1 Carcinoide atípico/ NET grado 2
Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (NEC)	<ul style="list-style-type: none"> • Células pequeñas • Células grandes
<i>Tiroides</i>	
Carcinoma medular de tiroides (MTC)	<ul style="list-style-type: none"> • MTC de bajo grado • MTC de alto grado

Tabla 4. Clasificación de la OMS 2022 de las neoplasias neuroendocrinas según su sitio anatómico de origen

A su vez, los NET GEP se pueden subclasificar por el sitio de origen en el sistema gastrointestinal.(12) *Figura 1*

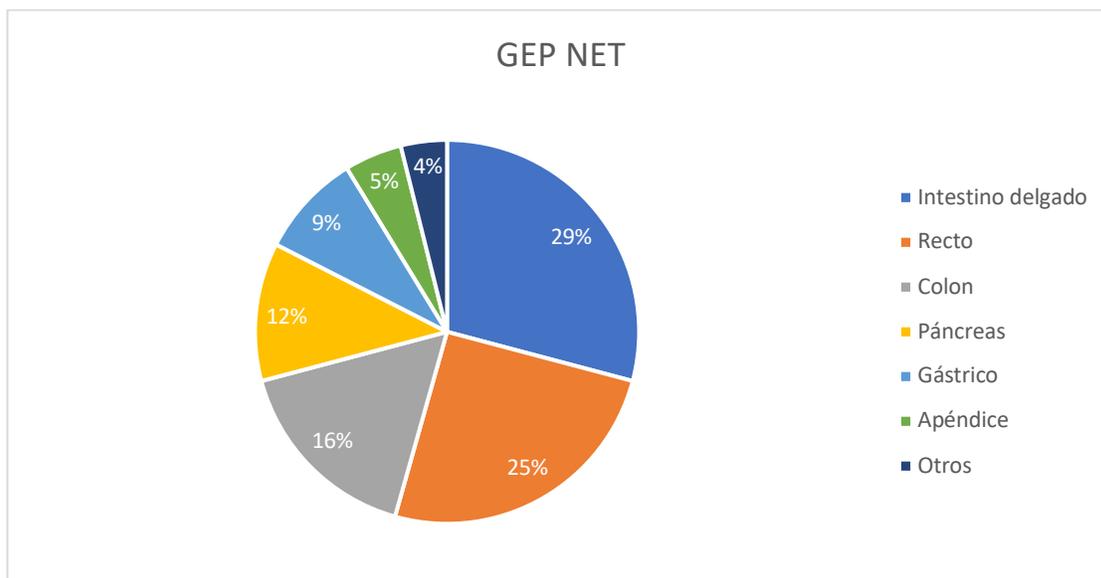


Figura 1. Distribución de GEP NET por sitio primario

- *Esófago*

Las neoplasias neuroendocrinas esofágicas (E-NEN) son raras, se desarrollan de manera esporádica y tienen una incidencia estimada de 0.09 a 0.3 casos por cada 100 mil habitantes. La mayoría de los casos se tratan de carcinoma neuroendocrino de esófago (E-NEC) y neoplasia neuroendocrina mixta (E-MiNEN). Los tumores neuroendocrinos (NET) esofágicos son raros y no contamos con información suficiente para comprobar la existencia de esta entidad.(10)

- *Estómago*

Las neoplasias neuroendocrinas gástricas (G-NEN) tienen una incidencia de 0.31-0.43 casos por cada 100 mil habitantes al año. Principalmente provienen de las células enterocromafines. Según la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud) del 2022 los G-NEN comprenden 3 entidades principales: Tumor neuroendocrino gástrico (G-NET), carcinoma neuroendocrino gástrico (G-NEC) y tumor neuroendocrino mixto gástrico (G-MiNEN).

Los G-NET se pueden clasificar en 3 diferentes subtipos basados en la patogénesis de la neoplasia (10):

- G-NET tipo 1 (70-80%): Tumores multifocales adyacentes a mucosa gástrica normal que muestran hiperplasia de las células neuroendocrinas, se desarrollan en el contexto de gastritis atrófica y se acompañan de hipergastrinemia, las metástasis son poco frecuentes.
- G-NET tipo 2 (5-8%): Son similares a los tipos 1 en la composición celular y la asociación con hipergastrinemia. Los tumores tipo 2 tienen mayor potencial de metástasis y se asocian a neoplasia endocrina múltiple (MEN1) y síndrome de Zollinger Ellison.
- G-NET tipo 3 (14-25%): No se asocian a hipergastrinemia o MEN1, tienen mayor potencial de metástasis.

Todos los G-NET pueden surgir del fondo (predominantemente tipo 1 y tipo 2) o cuerpo gástrico.

Intestino delgado

Los tumores neuroendocrinos que se originan en el intestino delgado (SI-NEN) son el subtipo más común en los NET-GEP, con una incidencia de 1.17-1.72 casos por cada 100 mil habitantes. A su vez, los SI-NEN se pueden dividir dependiendo de su localización dentro del intestino delgado en: NEN-duodeno, NEN-yeyuno y NEN-íleon, de estos, el sitio más común es el íleon. Los SI-NET son el segundo tipo más común de NET, después de los pulmonares, y son la neoplasia maligna más común del intestino delgado. Además, son la fuente más frecuente de NET metastásicos con más del 70% de pacientes diagnosticados en etapa clínica IV, afectando principalmente al hígado. (10)

- *Apéndice*

Los tumores neuroendocrinos del apéndice (A-NEN) tienen una incidencia anual de 0.95 a 1.37 casos por cada 100 mil habitantes y la mayoría son bien diferenciados. Se consideran esporádicos y el 90% se diagnostican de manera incidental después de apendicectomías por procesos inflamatorios agudos.(10)

- *Colorrectales*

Los tumores neuroendocrinos de recto (CR-NEN) se clasifican como una sola entidad por la OMS, sin embargo, se pueden dividir en dependiendo su localización en colónicos (C-NEN) y rectales (R-NEN). La incidencia va de 0.32 a 0.51 casos por cada 100 mil habitantes en los países occidentales, sin embargo, se ha observado una mayor incidencia en países de Asia, especialmente en los R-NEN (hasta 1.8 casos por cada 100 mil habitantes). (10)

- *Páncreas*

Las neoplasias neuroendocrinas de origen pancreático (Pan-NEN) tiene una incidencia anual de 0.8-0.9 casos por cada 100 mil habitantes y se consideran parte del espectro de NEN-GEP, sin embargo, no se consideran parte de los GI-NEN. La mayoría de los Pan-NEN se consideran esporádicas, pueden estar asociados a MEN1 y de manera

menos frecuente a Von-Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y esclerosis tuberosa. (10)

Los Pan-NEN se pueden clasificar en 3 subtipos dependiendo su perfil molecular. *Tabla 5*

PanNEN	No funcionantes			Funcionantes	
	1	2	3	Indolentes	Agresivos
Subtipo					
Características celulares	Similares a células alfa	Similares a células alfa	Similares a células beta	Similares a células beta	Similares a células beta
Variantes	MEN1	MEN1 ATRX DAXX	Ninguna Mejor pronóstico	YY1	ATRX DAXX
Producción	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Insulina	Ninguna

Tabla 5. Clasificación de Pan-NEN

- *Vía biliar extrahepática y vesícula biliar*

Las neoplasias extrahepáticas de las vías biliares (EHBD-NENs) y de la vesícula biliar (GB-NENs) son poco frecuentes, con una incidencia de 0.06 casos por cada 100 mil habitantes. Son esporádicas y representan el aproximadamente el 2% las neoplasias extrahepáticas primarias de vías y vesícula biliares. Los NEC son más comunes que los NET en este sitio primario. (10)

- *Hígado*

Las neoplasias neuroendocrinas hepáticas (H-NEN) son esporádicas y son extremadamente raras. Representan el 0.3% de todos los NEN y menos del 1% de las neoplasias primarias de hígado. El hígado es el sitio más frecuentemente afectado por metástasis de otros sitios primarios de NEN por lo que su diferenciación entre primario de hígado a actividad metastásica es indispensable para establecer el pronóstico. (10)

Clasificación por funcionalidad

Una forma más de clasificar los NET GEP es dependiendo de su funcionalidad, que se refiere a la capacidad de secretar sustancias bioactivas (hormonas y péptidos), pueden ser funcionante o no funcionantes. (10)

Un NET funcional se define por la presencia de un síndrome clínico combinado con niveles hormonales elevados, sin embargo, algunos NET pueden secretar variantes hormonales biológicamente inactivas u hormonas a niveles bajos para provocar síntomas, por lo que se clasifican como NET no funcional. (13)

NET GEP funcionantes

Los tumores funcionantes para poder producir hormonas deben conservar la actividad biológica de las células neuroendocrinas de las que proceden o adquirir la habilidad de producir hormonas de manera ectópica y aberrante. Esto puede dar lugar a la producción de hormonas que normalmente no se producen en el órgano en el que se desarrolla el tumor. (10) *Tabla 6*

Tipo de célula	Hormona	Localización
Alfa (α)	Glucagón	Páncreas
Beta (β)	Insulina	Páncreas
Delta (δ)	Somatostatina	Gástrico, intestino delgado, páncreas, apéndice y colorrectales
Enterocromafines	Serotonina	Gástrico, intestino delgado, páncreas, apéndice y colorrectales
Enterocromafines-like	Histamina	Gástrico
G	Gastrina	Gástrico y duodeno
I	Colecistoquinina	Intestino delgado
K	Péptido gástrico inhibitorio	Intestino delgado
L	Péptido similar al glucagón 1 y péptido YY	Intestino delgado y recto
M	Motilina	Intestino delgado
N	Neurotensina	Intestino delgado
P/D1	Ghrelina	Gástrico, intestino delgado, apéndice y colon
PP	Polipéptido pancreático	Páncreas
S	Secretina	Intestino delgado y páncreas
VIP	Péptido intestinal vasoactivo	Gástrico, intestino delgado, páncreas, apéndice y colon

Tabla 6. Tipos de células neuroendocrinas, hormona que producen y localización anatómica.

Existen algunos síndromes bien establecidos relacionados a la producción de hormonas.

- Síndrome carcinoide: Ocurre hasta en 25% de los casos de NET GEP y se caracteriza por la secreción de varias hormonas y sustancias bioactivas como serotonina, histamina y bradiquinina, estas se liberan a la circulación y se

manifiestan como diarrea (60-80%), flushing (60-85%), dolor abdominal (40%), telangiectasias (25%) y alteraciones valvulares cardíacas (<20%). La crisis carcinoide es una entidad que se caracteriza por hipotensión, arritmia y broncoespasmo con una exacerbación de los síntomas resultado de la liberación excesiva de aminas que provienen del tumor, esto puede ocurrir en situaciones de estrés (cirugía, anestesia o quimioterapia).

- Síndrome de Zollinger-Ellison: Se relaciona con la presencia de gastrinoma, en donde los niveles elevados de gastrina causan acidez, úlceras y diarrea. Los gastrinomas se encuentran en duodeno (70%), páncreas (25%) y el resto en alguna otra localización del tubo digestivo. La mayoría son esporádicos y hasta 30% se relacionan con MEN1.
- Insulinoma: Representan hasta el 60% de los Pan-NET funcionantes y 1-2% de todos los tumores que se originan en el páncreas. Los insulinomas son tumores solitarios que surgen de las células beta de los islotes de Langerhans y producen grandes cantidades de insulina, lo que tiene como resultado hipoglucemia y síntomas relacionados (confusión, mareo, lipotimia, etc.). Se asocian hasta en 8% con MEN1.
- Glucagonoma (Síndrome del glucagonoma): Son tumores que secretan cantidades elevadas de glucagón. Los síntomas son diabetes, pérdida de peso, rash cutáneo (eritema necrolítico migratorio), diarrea y anemia. Los glucagonomas se encuentran exclusivamente en el páncreas y tienen su origen en las células alfa de los islotes de Langerhans, se asocian en un 10% a MEN1.
- VIPoma (Síndrome Verner-Morrison): Se trata de NETs que secretan péptido vasoactivo intestinal lo que ocasiona cuadros diarreicos importantes, acompañada de deshidratación e hipokalemia. Se encuentran en páncreas (95%) y se asocian en un 5% a MEN1. (10)

En la *Tabla 7* se resume el diagnóstico bioquímico para los diferentes tipos de tumores funcionantes. (13)

Tipo de tumor funcionante	Abordaje bioquímico
Insulinoma	Pro-insulina y péptido C durante episodios de hipoglucemia
Gastrinoma	Gastrina en ayuno >10 veces el límite superior normal y pH gástrico menor o igual a 2
Glucagonoma	Glucagón en ayuno > 500 pg/mL
VIPoma	VIP en ayuno > 60 nmol/L
Síndrome carcinoide	5-HIAA urinario en 24/hr >50 µmol/24 hr 5-HIAA sérico elevado Serotonina sérica elevada

Tabla 7. Diagnóstico bioquímico de NET funcionantes.

NET GEP no funcionantes

Estos tumores no producen hormonas o producen hormonas a un nivel lo suficientemente bajo para no producir manifestaciones clínicas, suelen provocar síntomas cuando hacen metástasis o ejercen un efecto de masa considerable. (11)

Clasificación por presentación clínica y asociación a síndromes genéticos

Los NET son un grupo de neoplasias que se asocian condiciones genéticas en un 20%, entre los que se incluyen neoplasia endocrina múltiple, von Hippel-Lindau, síndromes de paraganglioma familiar, neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa. (14) Las características clínicas y el gen afectado se resumen en la *Tabla 8* (14)(15)(16)

Síndrome	Gen	Manifestaciones principales
MEN 1	MEN1	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia de paratiroides 95% • Adenoma pituitario 30% • NET GEP 40%
MEN 2A	RET	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma medular de tiroides >90% • Feocromocitoma 50% • Hiperplasia paratiroidea 20-30%
MEN 2B	RET	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma medular de tiroides 100% • Feocromocitoma 50%
MEN 4	CDKN1B	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma/ hiperplasia paratiroidea 80-90% • Adenoma pituitario 5-10% • NET GEP 25%
VHL	VHL	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma/ paraganglioma 20-30% • NET pancreático 10%
NF1	NF1	<ul style="list-style-type: none"> • Feocromocitoma 1-5% • NET duodenal <1%
TSC	TSC1, TSC2	<ul style="list-style-type: none"> • NET pancreático <1%

Tabla 8: Síndromes genéticos asociados a NET.

MEN 1: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1, MEN 2A: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A, MEN 2B: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B, MEN 4: Neoplasia endocrina múltiple 4, NET GEP: Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, NET: Tumor neuroendocrino, VHL: von Hippel-Lindau, NF1: Neurofibromatosis tipo 1, TSC: Complejo de tuberosis esclerosa.

Clasificación por etapa clínica

El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es un estándar reconocido internacionalmente para la estadificación del cáncer. Sin embargo, no existe un sistema unificado de etapificación para los NET GEP, por lo que se utiliza la clasificación de TNM de la AJCC versión 9 dependiendo del sitio primario.(17)

En los NET GEP, se reportó por el SEER que al momento del diagnóstico 51.4% se encuentran en etapa clínica localizada, 18.7% localmente avanzada y 21.9% metastásicos. (18)

El sitio primario con más tendencia a metastatizar son las neoplasias originadas en intestino delgado, seguido de pulmón y colon. El sitio más frecuente de metástasis es el hígado, abdomen, hueso y pulmón. El potencial de extensión metastásica también depende del sitio de origen, siendo mayor en intestino delgado y páncreas y menor en apéndice y recto, sin embargo, en general muestran alta capacidad de metástasis. (9)

Sin embargo, en México esta información es limitada, varía según el centro hospitalario y el sitio geográfico que se estudie. (6–8) *Tabla 9*

	INCMNSZ (2013)	CMABC (2016)	HU Mty, NL (2022)
Localizados	39%	56.8%	22.6%
Localmente avanzados	4%	13.5%	22.6%
Metastásicos	57%	29.7%	54.7%

Tabla 9. Porcentaje de pacientes por etapa clínica reportada en México.(6–8)

Pronóstico y factores pronósticos

La media de supervivencia global de los pacientes con NET GEP es de 324 meses, sin embargo, existen múltiples factores pronósticos que modifican la supervivencia. (18)

Los más estudiados son el sitio primario y la etapa clínica al diagnóstico. Los pacientes con NET GEP en etapa clínica localizada tienen una mejor supervivencia global comparados con aquellos con etapas clínicas localmente avanzadas (297 meses) o metastásicas (34 meses). Los pacientes con NET de colon o páncreas tienen un peor pronóstico comparados con los de origen rectal o de apéndice. (18)

Actualmente es escasa la información disponible en donde se describen otros factores pronósticos. Algunos autores han investigado datos biológicos como factores pronósticos en pacientes con neoplasias neuroendocrinas de origen pulmonar, sin embargo, no se cuenta con información suficiente en aquellas de origen GEP en la población mexicana, por lo que consideramos de suma importancia el estudio de estos factores pues pudieran estar relacionados con el pronóstico de la enfermedad.

4. JUSTIFICACIÓN

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores clínicos y patológicos relacionados con la supervivencia en pacientes adultos diagnosticados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el CMABC?

Los NET GEP son un desafío clínico importante debido a sus diversas presentaciones clínicas, tasas de progresión variables y resultados impredecibles. La incidencia de NET GEP ha aumentado en las últimas décadas, tanto a nivel mundial como en México, lo que destaca la necesidad de una mejor comprensión de los factores que influyen en el pronóstico.

La estratificación precisa del riesgo y la identificación de factores pronósticos son esenciales para adaptar las estrategias de tratamiento, optimizar los protocolos de

vigilancia y facilitar la toma de decisiones médicas. Al investigar los factores clínicos y patológicos relacionados con la supervivencia en pacientes con NET GEP, este estudio tiene como objetivo ampliar el conocimiento existente, mejorar la atención y los resultados del paciente.

La justificación de este proyecto de investigación surge de la comprensión limitada de los factores pronósticos que influyen en la supervivencia en pacientes adultos diagnosticados con este diagnóstico. Estudios anteriores han informado resultados contradictorios lo que ha llevado a información inconsistente. Al realizar un análisis integral en una cohorte en nuestro hospital de pacientes adultos el objetivo es proporcionar evidencia sólida sobre los factores clínicos y patológicos que afectan los resultados de supervivencia.

5. OBJETIVOS

General:

Describir los factores clínicos y características patológicas en los pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos para analizar e identificar la asociación entre estos y la supervivencia.

Específicos:

- a) Describir los factores clínicos y patológicos de los pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de origen gastroenteropancreático.
- b) Describir los factores patológicos de los pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina de origen gastroenteropancreático.
- c) Determinar la supervivencia global de las neoplasias neuroendocrinas de origen gastroenteropancreático.
- d) Asociar los factores clínicos y patológicos con la supervivencia global de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas de origen gastroenteropancreático.
- e) Definir la relación entre los factores clínicos asociados al individuo y la mejor respuesta obtenida al tratamiento.

- f) Describir la relación entre los factores patológicos tumorales y la supervivencia libre de progresión.
- g) Determinar la relación entre estos factores y su posible asociación al pronóstico de la enfermedad.
- h) Investigar la influencia de las modalidades de tratamiento en la supervivencia del paciente.
- i) Reportar las toxicidades específicas relacionadas a la modalidad de tratamiento

6. HIPÓTESIS

- a) **Alternativa:** Existen factores clínico-patológicos que están asociados con mayor supervivencia en pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.
- b) **Nula:** No existen factores clínico-patológicos que están asociados con mayor supervivencia en pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectiva, descriptiva, analítica, comparativa.

Lugar donde se desarrollará el protocolo de investigación: Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Periodo que abarca el estudio: Enero 2004 a mayo de 2024

Universo de trabajo: Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas de sitio primario gastroenteropancreático en el CMABC

Criterios de selección del estudio

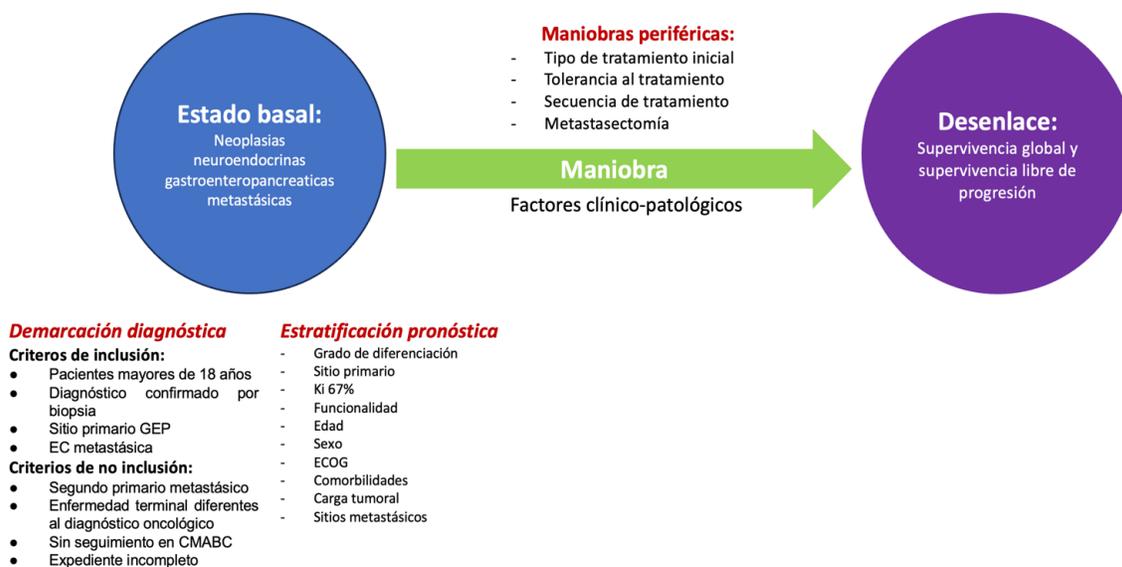
- **Inclusión:**
 - Pacientes mayores de 18 años
 - Diagnóstico confirmado por biopsia
 - Sitio primario GEP
 - EC metastásica

- **No inclusión**
 - Segundo primario metastásico
 - Enfermedad terminal diferentes al diagnóstico oncológico
 - Sin seguimiento en CMABC
 - Expediente incompleto

Descripción general del estudio y recolección de datos

1. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con NEN GEP metastásicas diagnosticados en el periodo de Enero 2004 a mayo del 2024
2. Se capturarán los datos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se omitirán los nombres, se recolectarán todas las variables definidas en el protocolo de investigación.
3. Los datos se recolectaron de las siguientes fuentes:
 - a) Registros de base de datos de laboratorio clínico.
 - b) Registros de patología.
 - c) Registros de pacientes de PET-CT
 - d) Registros de pacientes con tratamiento de medicina nuclear
 - e) Base de datos obtenida por diagnóstico en OncoFarmis
 - f) Expediente médico electrónico TIMSA
 - g) Expediente físico
4. El resguardo de la información consistirá en una base de datos encriptada con contraseña, la cual se resguardará en físico en una sola computadora y no contiene datos de identificación personal de los pacientes.

Procedimientos y modelo arquitectónico de la investigación.



8. DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Definición operacional	Tipo	Especificaciones
Edad	Edad en años al momento del diagnóstico	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará en número de años cumplidos al momento de diagnóstico sin decimales
Sexo	Condición de hombre o mujer	Independiente Cualitativa Nominal	1 Mujer 2 Hombre
Sitio primario	Sitio primario de origen de la neoplasia	Independiente Cualitativa Nominal	1: Esófago 2: Gástrico 3: ID 4: Colon 5: Recto 6: Páncreas 7: Pulmonar 8: Desconocido
ECOG	Escala de funcionalidad	Independiente Cuantitativa Discreta	0 Paciente asintomático 1 Paciente con síntomas pero que puede realizar actividades cotidianas 2 En cama <50% del tiempo 3 En cama >50% del tiempo 4 En cama 100% del tiempo 5 Muerte
Antecedentes heredofamiliares	Si el paciente tiene o no antecedentes heredofamiliares oncológicos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

Antecedentes personales patológicos	Si el paciente presenta o no enfermedades crónicas no relacionadas a padecimiento oncológico	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Grado de diferenciación	Grado de diferenciación histológica	Independiente Cualitativa Discreta	1 Bien diferenciado 2 Pobremente diferenciado
Ki 67%	Porcentaje de expresión como dato de replicación celular	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará el número expresado en porcentaje reportado en biopsia
Funcionalidad	Si cursa con datos clínicos de funcionalidad	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Producción	Si el tumor tiene producción de péptidos	Independiente Cualitativa Discreta	1: Gastrina 2: Insulina 3: VIP 4: Glucagón 5: Otros
Síntomas GI	Presencia de síntomas del sistema gastrointestinal	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Si 2: No
Síntomas pulmonares	Presencia de síntomas respiratorios	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Si 2: No
Valvulopatía	Presencia o no lesiones valvulares	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Si 2: No
Síndrome carcinoide	Presencia de síntomas y signos compatibles con síndrome carcinoide	Independiente Cualitativa Dicotómica	1: Si 2: No
Etapa clínica	Etapa clínica al diagnóstico	Independiente Cualitativa Ordinal	1 Etapa clínica I 2 Etapa clínica II 3 Etapa clínica III 4 Etapa clínica IV 5 Desconocido
Características de la actividad metastásica	Descripción de si la actividad metastásica fue al diagnóstico o fue recurrencia de etapas clínicas tempranas	Independiente Cualitativa Discreta	1 De novo 2 Recurrencia
Sitios metastásicos	Número de órganos afectados por enfermedad metastásica	Independiente Cuantitativa Discreta	1 Un órgano afectado 2 Dos órganos afectados 3 Tres órganos afectados 4 Cuatro órganos afectados 5 Cinco órganos o más
AT ósea	Si el paciente cursa con actividad metastásica ósea	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT hepática	Si el paciente cursa con actividad metastásica en hígado	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT pulmonar	Si el paciente cursa con actividad metastásica pulmonar	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

AT SNC	Si el paciente cursa con actividad metastásica en sistema nervioso central	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
AT ganglionar	Si el paciente cursa con actividad metastásica ganglionar	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Cromogranina A inicial	Medición al diagnóstico de cromogranina A	Independiente Cuantitativa Discreta	Valor numérico de CgA
Ácido 5HIAA inicial	Medición al diagnóstico de ácido 5 indolacético	Independiente Cuantitativa Discreta	Valor numérico de 5HIAA
Secuenciación de próxima generación	Si se realizó o no estudio genético para determinar mutaciones patogénicas	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Estudio de captación	Realización de estudios de imagen para determinar captación por receptores de somatostatina en el tumor	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Tipo de estudio de captación	Tipo de estudio realizado para determinar captación por receptores	Independiente Cualitativa Nominal	1 PET CT 2 Gamma grama
Captación	Si en el estudio realizado se observa captación de radiofármaco por el tumor	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de diagnóstico	Día, mes y año en que se realizó el diagnóstico confirmado por biopsia	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Defunción	Si el paciente en el momento de estudio se encuentra vivo o muerto	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de defunción	Día, mes y año en que se falleció o última consulta de seguimiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Número de líneas	Número de líneas de tratamiento utilizadas durante la evolución de la enfermedad	Independiente Cuantitativa Discreta	1: 1 línea 2: 2 líneas 3: 3 líneas 4: 4 líneas 5: ≥5 líneas
Fecha de inicio de tratamiento de primera línea	Día, mes y año en que se inició la primera línea de tratamiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Tratamiento de 1L	Primer tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Lanreotide 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo de somatostatina 6: Everolimus 7: Carboplatino + Etopósido + Lanreotide 8: Octreotide LAR 9: Etopósido + Cisplatino 10: Cisplatino 11: Capecitabina + Oxaliplatino

			12: Carboplatino + Etopósido + Atezolizumab 13: Carboplatino + Etopósido 14: Sunitinib
Muerte en 1L	Si se presentó o no defunción posterior al inicio de la primera línea de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Progresión de la enfermedad 1L	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la primera línea de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de primera línea	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió primera línea de tratamiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
SLP 1	Meses que transcurrieron desde el inicio del tratamiento a la progresión de la enfermedad	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará el número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de tratamiento a que se documentó progresión de la enfermedad por estudio de imagen.
Toxicidad 1L	Si se presentaron efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 1L	Se presentaron efectos adversos hematológicos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad gastrointestinal 1L	Se presentaron efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 1L	Si se presentaron efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 1L	Si se presentaron efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinales 1L	Si se presentaron efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 1L	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción de tratamiento 1L	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 1L	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST 1.1 al tratamiento de primera línea	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad
Cromogranina A la mejor respuesta	Medición de cromogranina A la mejor respuesta de la primera línea de tratamiento	Independiente Cuantitativa Discreta	Valor numérico de CgA medido al momento de la mejor respuesta por imagen

5HIAA a la mejor respuesta	Medición de 5HIAA la mejor respuesta de la primera línea de tratamiento	Independiente Cuantitativa Discreta	Valor numérico de 5HIAA medido al momento de la mejor respuesta por imagen
Respuesta sintomática a tratamiento de 1L	Si el paciente tuvo mejoría en los síntomas relacionados con la funcionalidad del tumor con el tratamiento de 1L	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Efectos en actividad hematológica	Si el tratamiento de primera línea tuvo mejoría en actividad hematológica	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Efectos en actividad gastrointestinal	Si el tratamiento de primera línea tuvo mejoría en síntomas gastrointestinales	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Efectos en estado general	Si el tratamiento de primera línea tuvo mejoría en el estado general	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de inicio de tratamiento de segunda línea	Día, mes y año en que se inició la primera línea de tratamiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Tratamiento de 2L	Segundo tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Lanreotide 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo de somatostatina 6: Everolimus 7: Carboplatino + Etopósido + Lanreotide 8: Octreotide LAR 9: Sunitinib 10: Cisplatino + Etopósido 11: Carboplatino + análogo de somatostatina
Muerte en 2L	Si se presentó o no defunción posterior al inicio de la 2L de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Progresión de la enfermedad 2L	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la 2L de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de la segunda línea	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió 2L de tratamiento	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
SLP 2	Meses que transcurrieron desde el inicio del tratamiento de 2L a la progresión de la enfermedad	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará el número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de tratamiento de segunda línea a que se documentó progresión de la enfermedad por estudio de imagen.
Toxicidad 2L	Si se presentaron efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 2L	Se presentaron efectos adversos hematológicos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

Toxicidad gastrointestinal 2L	Se presentaron efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 2L	Si se presentaron efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 2L	Si se presentaron efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinales 2L	Si se presentaron efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 2L	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción de tratamiento 2L	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 2L	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST 1.1	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad
Tratamiento de 3L	Tercer tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Lanreotide 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo 6: Everolimus 7: Carboplatino + Etopósido + Lanreotide 8: Octreotide LAR 9: Sunitinib 10: Cisplatino + Etopósido
Muerte en 3L	Si se presentó o no defunción posterior al inicio de 3L de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Progresión de la enfermedad 3L	Si se presentó progresión de la enfermedad posterior al inicio de la 3L de tratamiento	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fin de la tercera línea	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió la 3L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
SLP 3	Meses que transcurrieron desde el inicio del tratamiento de 3L a la progresión de la enfermedad	Independiente Cuantitativa Discreta	Se registrará el número de meses transcurridos desde la fecha de inicio de tratamiento de tercera línea a que se documentó progresión de la enfermedad por estudio de imagen.
Toxicidad 3L	Si se presentaron efectos adversos de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad hematológica 3L	Se presentaron efectos adversos hematológicos de	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

	cualquier grado según la CTCAE		
Toxicidad gastrointestinal 3L	Se presentaron efectos adversos gastrointestinales de cualquier grado según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 3L	Si se presentaron efectos adversos grado 3 o 4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 hematológicos 3L	Si se presentaron efectos adversos hematológicos G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Toxicidad G3-4 gastrointestinales 3L	Si se presentaron efectos adversos gastrointestinales G 3-4 según la CTCAE	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ajuste de dosis 3L	Si se requirió realizar ajuste de dosis por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción de tratamiento 3L	Si se requirió interrumpir el tratamiento por efectos adversos	Independiente Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Mejor respuesta al tratamiento 3L	Mejor respuesta documentada por imagen por criterios de RECIST 1.1	Independiente Cualitativa Nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad
4L	Cuarto tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Análogo de somatostatina 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo de somatostatina 6: Everolimus 7: Sunitinib 8: Capecitabina + Bevacizumab 9: FOLFOX 10: Temozolomida 11: Lanreotide
Inicio 4L	Día, mes y año en que se inició el tratamiento de 4L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Fin 4L	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió la 4L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
5L	Quinto tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Análogo de somatostatina 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo de somatostatina 6: Everolimus
Inicio 5L	Día, mes y año en que se inició el tratamiento de 5L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA

Fin 5L	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió la 5L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
6L	Sexto tratamiento sistémico administrado	Independiente Cualitativa Nominal	1: Capecitabina + Temozolomida 2: Cirugía 3: Análogo de somatostatina 4: Lutecio 5: Capecitabina + análogo de somatostatina 6: Everolimus 7: FOLFOX
Inicio 6L	Día, mes y año en que se inició el tratamiento de 6L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Fin 6L	Día, mes y año en que se documentó progresión de enfermedad y se suspendió la 6L	Independiente Cuantitativa Continua	Se registrará con el siguiente orden DD/MM/AA
Control local	Si se realizaron estrategias para control local de la enfermedad	Independiente Cualitativa Nominal	1: Cirugía 2: Metastasectomía 3: TACE 4: RT 5: Radio ablación

9. ANÁLISIS DE DATOS Y ASPECTOS ESTADÍSTICO

Plan de análisis estadístico:

Cálculo de tamaño de muestra: Por conveniencia.

Se recolectarán las variables en formato electrónico.

Se buscarán valores atípicos, para después realizar la limpieza de la base de datos. Se utilizará estadística descriptiva para establecer la frecuencia y distribución de las principales variables.

Utilizaremos pruebas de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución; con un valor de $p > 0.05$ se considerará distribución normal. Para aquellas variables de distribución normal usaremos medias y desviación estándar, para aquellas de libre distribución medianas y rango Inter cuartil. Las variables cualitativas (nominales y ordinales) se presentarán con frecuencia y porcentaje. Los estratos de la muestra serán: no relacionadas, dos grupos; por lo que para contrastar las características

entre los pacientes utilizaremos para variables cuantitativas T de student o U de Mann Whitney (distribución normal o libre distribución respectivamente); y para variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada.

Para analizar el desenlace primario se utilizará Chi cuadrada y riesgo relativo (IC 95%). Las variables con asociaciones significativas serán llevadas a un análisis de correlación, con la prueba de Pearson (variables cuantitativas de distribución normal) o Spearman (variables cuantitativas de libre distribución). Aquellas variables con correlación significativa serán analizadas en modelos multivariados y se construirán modelos de regresión logística. Los datos serán introducidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 29.0.2.0

10. ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo será evaluado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del centro médico ABC.

De acuerdo con el artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud la Investigación, durante el trabajo no se utilizará el consentimiento informado.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 17, es un estudio sin riesgo para la salud en los pacientes participantes.

Tanto el protocolo como la base de datos y el consentimiento informado son elaborados de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

Los participantes no recibirán ninguna remuneración económica o autoría en potenciales publicaciones del estudio.

Se utilizarán las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-SSA3-2012.

Para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad de la información personal de los participantes en la investigación no se utilizará el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, serán recolectados únicamente los datos necesarios para la investigación, los datos electrónicos serán almacenados únicamente en ordenadores de los investigadores y por ninguna circunstancia se realizarán respaldos en ordenadores diferentes.

Los datos obtenidos durante las investigaciones solo serán accesibles para los investigadores:

- Dra. Susy Wuotto Alvarado, investigador principal.
- Dra. Raquel Gerson Cwilich, investigador asociado.
- Dr. Alejandro Noguez Ramos, investigador asociado.

Los datos recolectados quedarán bajo resguardo de los investigadores.

11. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Infraestructura

Si se utilizará equipo de cómputo personal del investigador principal, donde se analizarán los datos obtenidos en el programa estadístico Spss.

Recursos humanos

Dra. Susy Wuotto Alvarado, investigador principal.

Dra. Raquel Gerson Cwilich, investigador asociado.

Dr. Alejandro Noguez Ramos, investigador asociado.

Recursos financieros

No se cuenta con ningún tipo de financiamiento. El investigador principal absorberá los gastos que se generen por el presente protocolo de investigación.

12. RESULTADOS

Características basales de la población

En el periodo comprendido entre enero del 2004 a julio del 2024 se encontraron 256 pacientes con diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas, de los cuales se excluyeron 141 pacientes (86 pacientes no cumplieron criterios de inclusión, 40 pacientes no tuvieron seguimiento dentro del CMABC y 15 pacientes con expediente incompleto), por lo que se incluyeron 111 pacientes. *Figura 2*

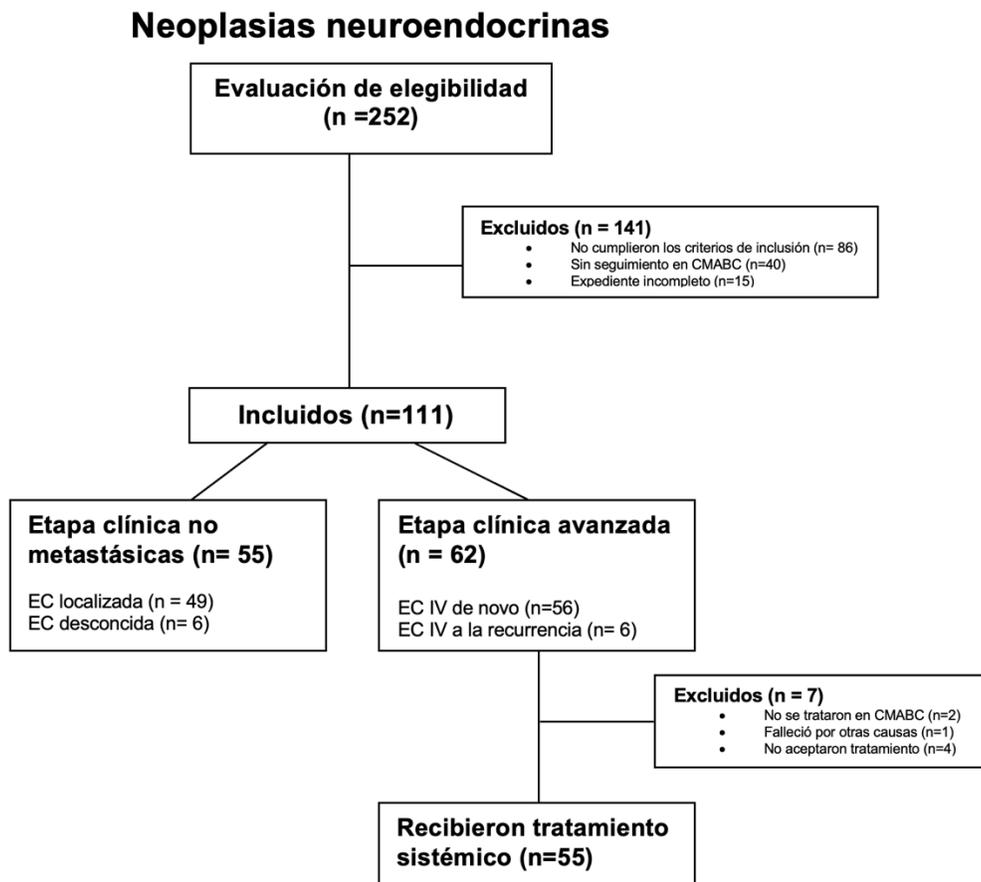


Figura 1. Diagrama de CONSORT: Disposición de los pacientes

La media de edad en la población fue de 58.22 años (DE +/- 13.8 años), la mayoría de los pacientes fueron mujeres 61 pacientes (56%). *Tabla 9*

Características de la población	Pacientes n (%)
Total, N	111
Edad (media)	58.22 (+/- 13.8 años)
Sexo	
Femenino	61 (56%)
Masculino	50 (44%)
Sitio de origen	
Páncreas	46 (42%)
Intestino delgado	22 (20%)
Primario desconocido	16 (14%)
Gástrico	9 (8.3%)
Colon	7 (6.4%)
Recto	6 (5.5%)
Apéndice	3 (2.8%)
Antecedentes	
AHF de cáncer	63 (56.8%)
Comorbilidades no relacionadas	54 (48.6%)
Sanos	57 (51.4%)
Tamaño tumoral	
<1 cm de diámetro	21 (26.6%)
1-2 cm de diámetro	23 (29.1%)
2-3 cm de diámetro	14 (17.7%)
3-4 cm de diámetro	7 (8.9%)
>4 cm de diámetro	14 (17.7%)
Características patológicas tumorales	
Ki67 (mediana)	3% (RIC 3-10)
Bien diferenciado	98 (93.3%)
Pobremente diferenciado	7 (6.7%)
Grado 1	62 (59.2%)
Grado 2	33 (31.7%)
Grado 3	9 (8.7%)
ECOG	
ECOG 0	16 (14.4%)
ECOG 1	91 (82%)
ECOG 2	4 (3.6%)
ECOG 3	0
ECOG 4	0
Etapa clínica al diagnóstico	
Etapa clínica I	34 (30.6%)
Etapa clínica II	7 (6.3%)
Etapa clínica III	8 (7.2%)
Etapa clínica IV	56 (51.4%)
Desconocida	6 (5.4%)
Numero de órganos metastásicos	
1 órgano	20 (32.3%)
2 órganos	26 (41.9%)
3 órganos	9 (14.5%)
4 órganos	5 (8.1%)
5 o más órganos	2 (3.2%)
Sitios metastásicos	

Actividad hepática	59 (95.2%)
Alta carga tumoral	39 (62.9%)
Baja carga tumoral	20 (33.8%)
Actividad extrahepática	41 (66.1%)
Ósea	20 (32.3%)
Ganglionar	33 (53.2%)
Pulmonar	4 (6.5%)
Manifestaciones clínicas	
Dolor abdominal	40 (36%)
Diarrea	20 (18%)
Oclusión	7 (6.3%)
Sangrado	5 (4.5%)
Hipoglucemia	5 (4.5%)
Apendicitis	5 (4.5%)
Asintomáticos	17 (15.3%)
Funcionalidad	
Funcionante	31 (27.9%)
No funcionante	80 (72.1%)
Síndrome carcinoide	11 (9.9%)
Alteraciones valvulares	3 (27.2%)
Flushing	5 (45.4%)
Diarrea	9 (81.8%)
Broncoespasmo	0
Tipo de tumor según producción hormonal	
Gastrinoma	8 (7.2%)
VIPoma	4 (3.6%)
Glucagonoma	1 (0.9%)
Insulinoma	7 (6.3%)

Tabla 9. Características de la población

Todos los pacientes incluidos en este estudio corresponden a neoplasias de origen gastroenteropancreático, el sitio de origen más frecuente fue páncreas 46 (42%), seguido de intestino delgado 22 (20%), sitio primario desconocido (16) 14%, gástrico (9) 8.3%, colon (7) 6.4%, recto (6) 5.5% y apéndice (3) 2.8%. *Figura 2*

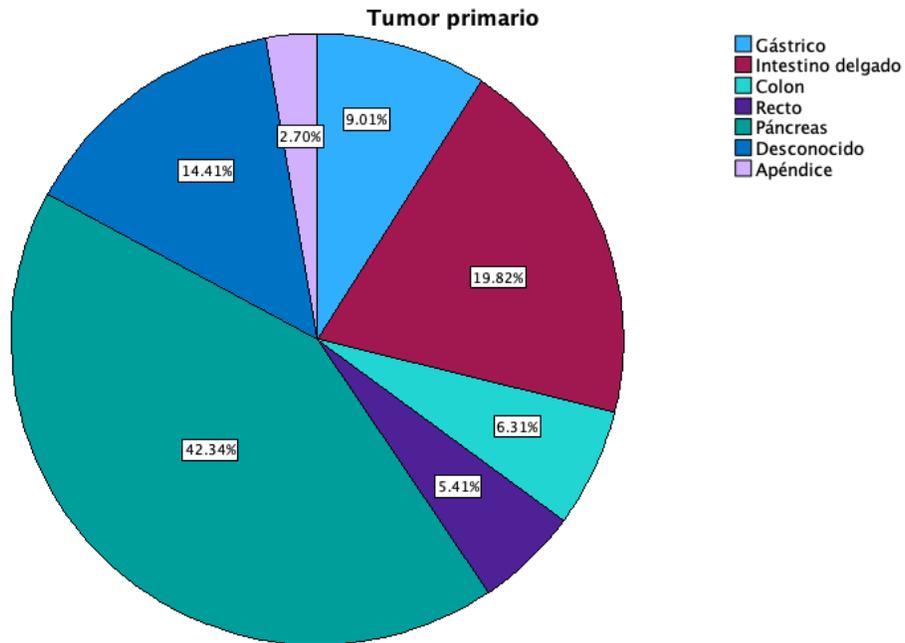


Figura 2. Gráfico de distribución de pacientes según sitio primario

Se encontró un aumento del diagnóstico de casos a través de los años, sin embargo, hubo una disminución considerable en el año 2019 y 2020, observándose nuevamente aumento del diagnóstico en el año 2021. *Figura 3*

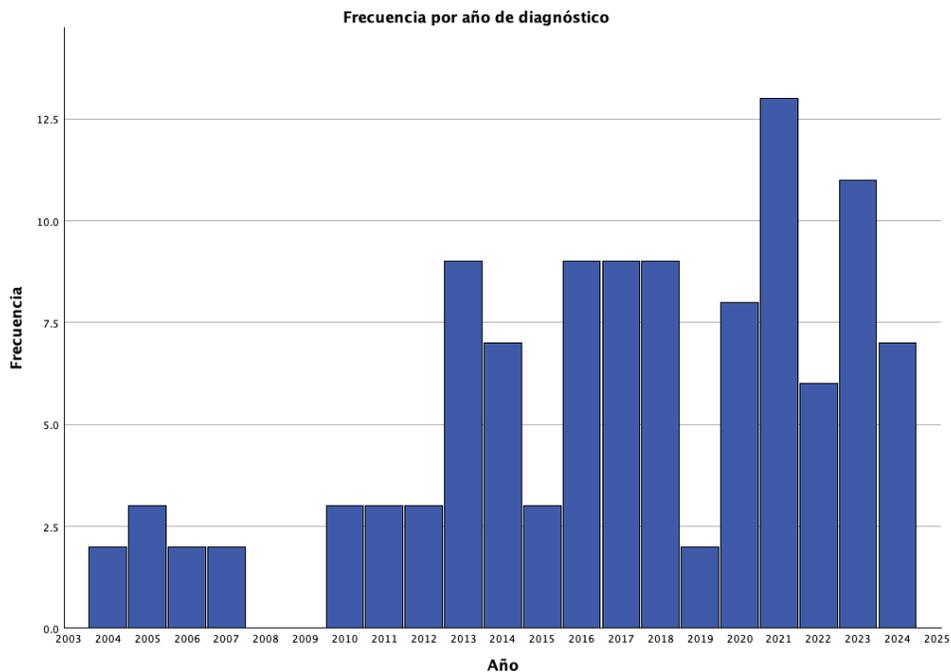


Figura 3. Frecuencia de casos según año de diagnóstico

Durante la primera consulta de atención oncológica se realizó interrogatorio completo, que incluyó antecedentes familiares y personales. Se reportó que 63 pacientes (56.8%) tenían al menos un familiar de primer grado con antecedente de cualquier tipo de cáncer. 54 pacientes (48.6%) reportaron padecer alguna enfermedad crónica no relacionada al cáncer al momento del diagnóstico oncológico. La mayoría, 57 pacientes (51.4%), eran sanos al momento del diagnóstico.

Características patológicas del tumor

Se determinaron las características histológicas del tumor como: Ki67, tamaño tumoral, diferenciación y grado histológico.

Se analizó el índice de proliferación tumoral por medio de la determinación de la proteína Ki67 y se encontró una mediana 3% (RIC 3-10). El tamaño tumoral más frecuentemente encontrado fue de 1-2 cm 23 (29.1%), seguido de tumores menores de 1 cm con 21 pacientes (26.6%), de 2-3 cm con 14 pacientes (17.7%), tumores mayores a 4 cm con 14 pacientes (17.7%) y finalmente tumores de 3-4 cm encontrando 7 pacientes (8.9%).

Figura 4

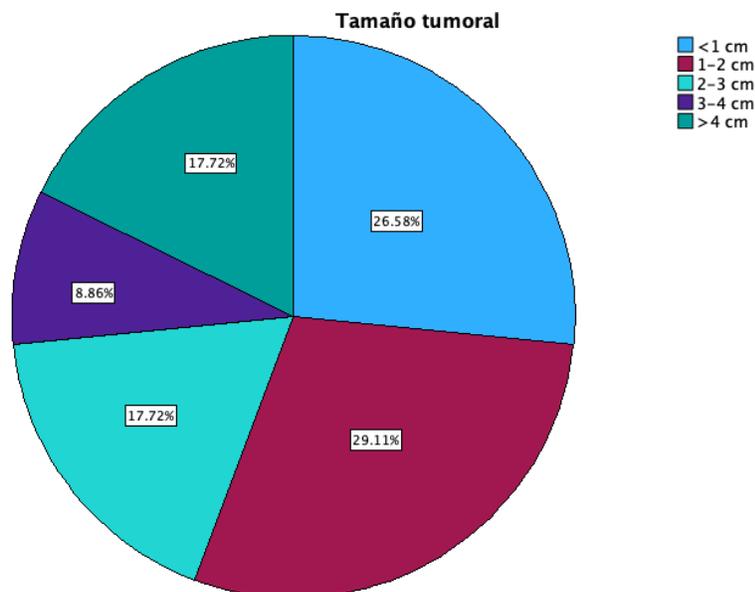


Figura 4. Distribución de pacientes según tamaño del tumor primario

La diferenciación se refiere a que tan similares son las células neoplásicas a las normales, en el caso de neoplasias neuroendocrinas la podemos dividir en bien diferenciado y pobremente diferenciado. Se encontraron 98 pacientes (93.3%) bien diferenciados y 7 pacientes (6.7%) pobremente diferenciados. *Figura 5*

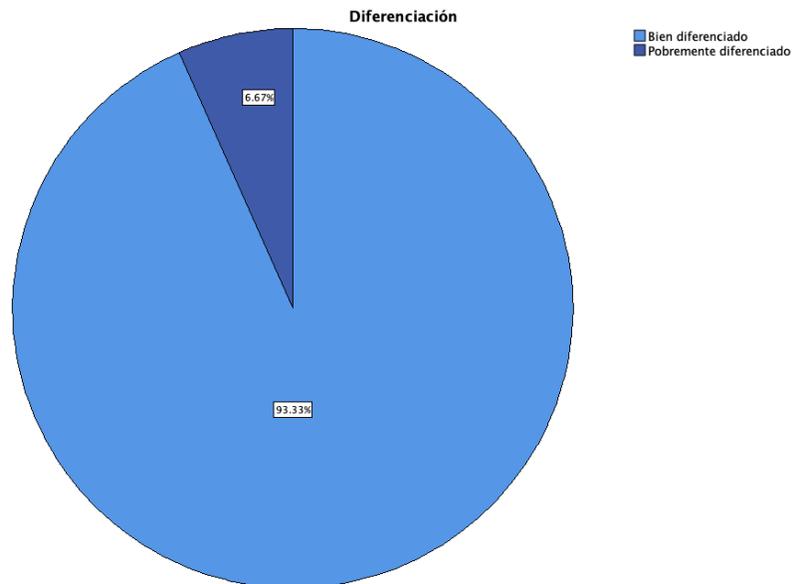


Figura 5. Distribución de pacientes según diferenciación.

El grado histológico en las neoplasias neuroendocrinas se determina según el número de mitosis observadas en un campo de alto poder y el índice de proliferación por Ki67. En los tumores neuroendocrinos podemos dividirlos en grado 1, grado 2 y grado 3. Se encontraron 62 pacientes (59.2%) con grado 1, 33 pacientes (31.7%) con grado 2 y 9 pacientes (8.7%) con grado 3. *Figura 6*

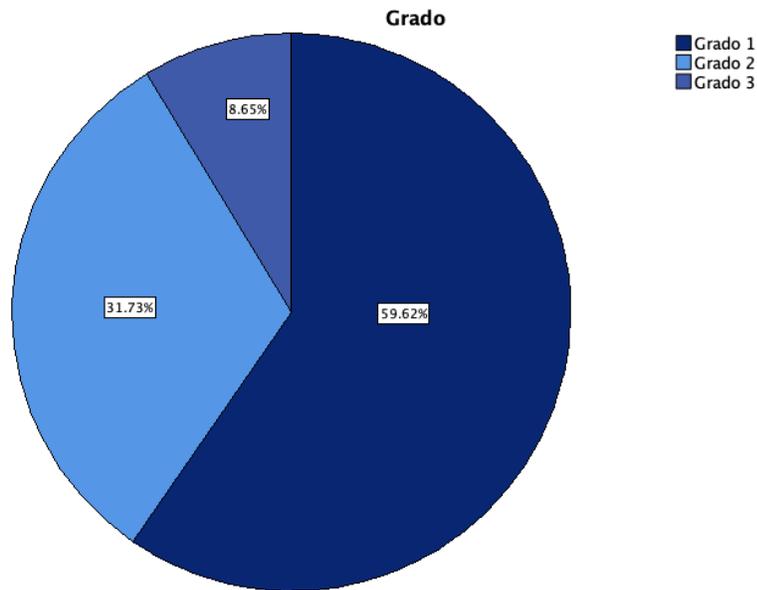


Figura 6. Distribución de pacientes según grado histológico.

Características clínicas

El estado funcional al diagnóstico se determinó con la escala ECOG, la mayoría fue ECOG 1, se encontraron 91 pacientes (82%), esta puntuación se refiere a que el paciente puede realizar sus actividades normales pero se encuentra restringido para realizar trabajo arduo, 16 pacientes (14.4%) se encontraron asintomáticos al momento del diagnóstico, lo que corresponde a un ECOG 0 y 4 pacientes (3.6%) con ECOG 2, lo que corresponde a un paciente con limitación para realizar sus actividades diarias, sin embargo es capaz de realizar actividades de autocuidado y pasa menos del 50% del tiempo en cama. No se reportaron pacientes en ECOG 3 o 4.

La etapa clínica al diagnóstico se determinó por medio de estudios de extensión y se clasificaron según la AJCC octava edición con el sistema TNM específico para el sitio primario en cuestión.

De 111 pacientes, 34 pacientes (30.6%) se diagnosticaron en etapa clínica I, 7 pacientes (6.3%) en etapa clínica II, 8 pacientes (7.2%) en etapa clínica III, 56 pacientes (51.4%)

en etapa clínica IV y en 6 pacientes (5.4%) se desconoce la etapa clínica al momento del diagnóstico. *Figura 7*

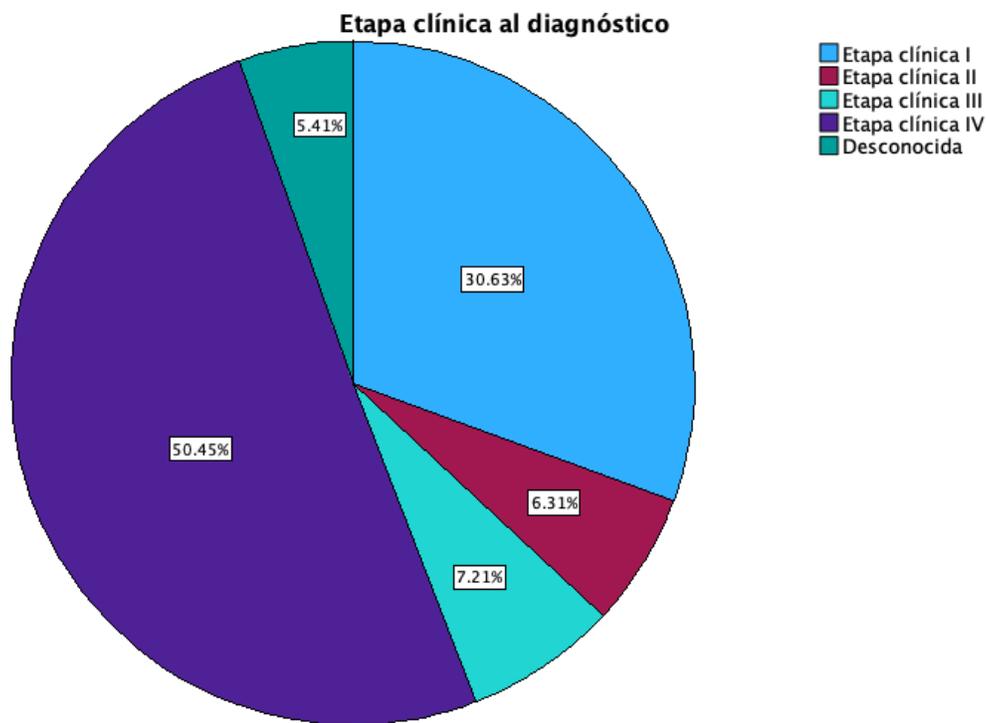


Figura 7. Distribución de pacientes según etapa clínica al diagnóstico

En el tiempo de seguimiento 6 pacientes diagnosticados inicialmente como etapa local o localmente avanzada presentaron recurrencia, por lo que a partir de este momento se consideraron como pacientes metastásicos ($56 + 6 = 62$ pacientes)

Se analizó la etapa clínica al diagnóstico por sitio primario, en los tumores de origen gástrico se encontraron 5 pacientes (50%) en etapa clínica I, ningún paciente en etapa clínica II, 1 paciente (10%) en etapa clínica III y 3 pacientes (30%) en etapa clínica IV.

En los pacientes en quienes se documentó intestino delgado como sitio primario, se encontraron 1 (4.5%) en etapa clínica I, 1 paciente (4.5%) en etapa clínica II, 2 pacientes (9%) en etapa clínica III y 17 pacientes (77.2%) en etapa clínica IV.

En colon se reportaron 4 pacientes (57.1%) en etapa clínica I, ningún paciente en etapa clínica II-III y 3 pacientes (42.8%) en etapa clínica IV.

En recto se encontraron 2 pacientes (33.3%) en etapa clínica I, ningún paciente en etapa clínica II-III, y 2 pacientes (33.3%) en etapa clínica IV.

En los tumores de origen pancreático se distribuyeron 19 pacientes (40.4%) en etapa clínica I, 5 pacientes (10.6%) en etapa clínica II, 1 paciente (2.1%) en etapa clínica III y 20 pacientes (42.5%) en etapa clínica IV.

Se encontraron únicamente 3 pacientes con sitio de origen en apéndice de los cuales 2 (66.6%) en etapa clínica I y 1 paciente (33.3%) en etapa clínica III.

En los pacientes en los que no se tuvo evidencia del sitio primario de origen se clasificaron como sitio primario desconocido de los cuales 1 paciente (6.2%) se encontraron en etapa clínica I, 3 pacientes (18.7%) en etapa clínica III y 11 pacientes (68.7%) en etapa clínica IV. *Figura 8*

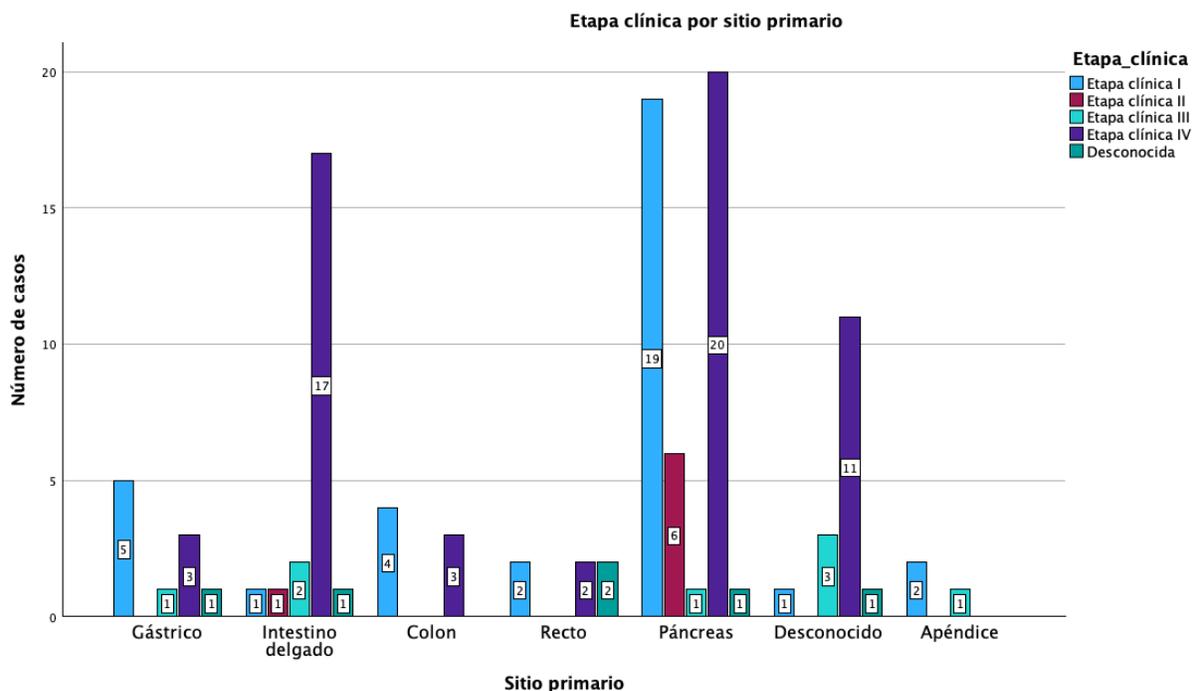


Figura 8. Distribución de pacientes según etapa clínica y sitio primario.

En los pacientes con enfermedad avanzada el número de sitios metastásicos fueron 1 en 20 pacientes (32.3%), 2 en 26 pacientes (41.9%), 3 en 9 pacientes (14.5%), 4 en 5 pacientes (8.1%) y 5 o más en 2 pacientes (3.2%). *Figura 9*

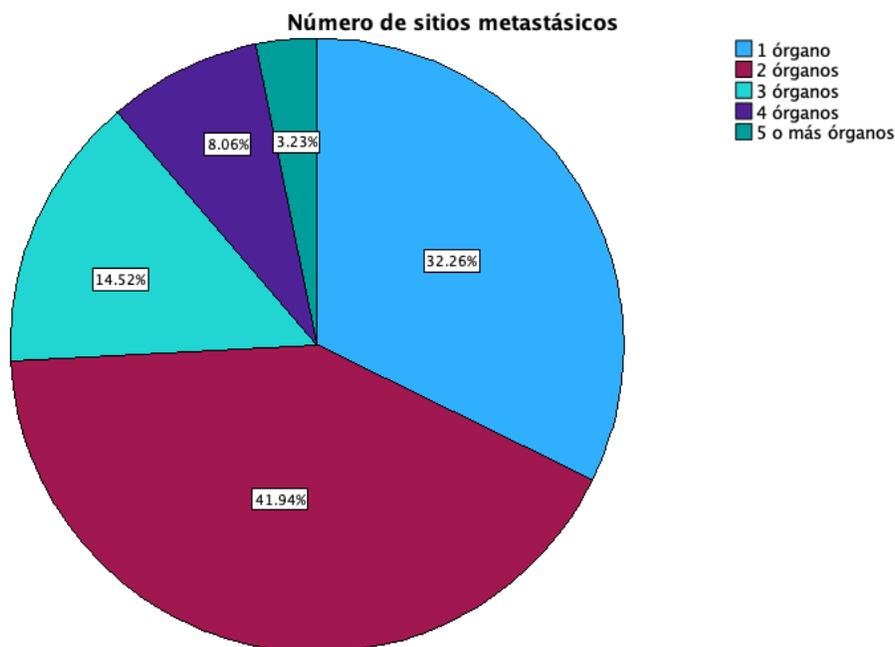


Figura 9. Porcentaje de número de sitios metastásicos

La mayoría presentaron actividad hepática, 59 pacientes (95.2%), de los cuales 39 pacientes (62.9%) se consideraron con alta carga tumoral hepática (más del 50% de involucro del parénquima hepático). Los pacientes con actividad metastásica extrahepática fueron 41 pacientes (66.1%).

En 20 pacientes (32.3%) se documentó actividad metastásica ósea, en 33 pacientes (53.2%) actividad tumoral ganglionar y en 4 pacientes (6.5%) actividad pulmonar. No se reportaron pacientes con metástasis a nivel de sistema nervioso central. No hubo diferencia significativa entre el sitio primario y el patrón de metástasis, actividad hepática $p=0.86$, pulmonar $p=0.82$, ósea $p=0.78$, ganglionar $p=0.34$.

El síntoma más frecuentemente reportado al momento del diagnóstico fue: dolor abdominal (40, 36%), diarrea (20, 18%), oclusión intestinal (7, 6.3%), sangrado de tubo digestivo (5, 4.5%), hipoglucemia (5, 4.5%) y apendicitis (5, 4.5%).

Se reportaron 17 pacientes (15.3%) asintomáticos y 5 pacientes (4.5%) en quienes el diagnóstico se hizo de manera incidental a través de un estudio de imagen realizado con otro objetivo.

Se determinó la funcionalidad de acuerdo con la presencia o ausencia de síntomas de producción hormonal. Se encontraron 31 pacientes (27.9%) con tumores funcionantes y 80 pacientes (72.1%) no funcionantes. Los tumores pancreáticos fueron funcionantes en 15 pacientes (48.4%), los pacientes extra pancreáticos fueron funcionantes en 16 pacientes (51.6%). Aunque hubo más tumores funcionantes de páncreas, no hubo una diferencia significativa entre la funcionalidad y el sitio primario ($p=0.82$) *Figura 10*

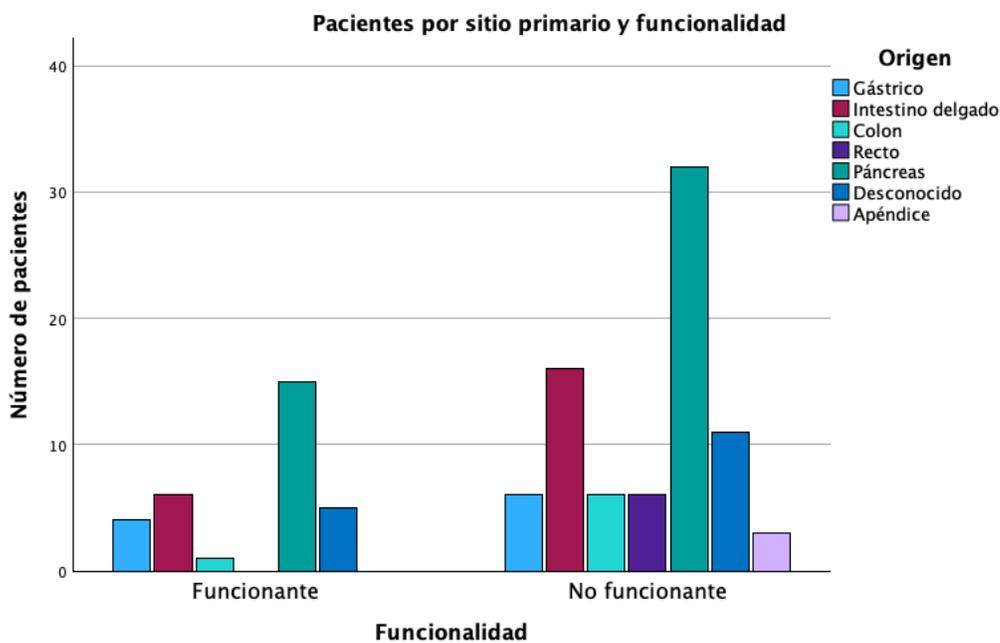


Figura 10. Gráfico de funcionalidad por sitio primario.

Se reportaron 11 pacientes (9.9%) con datos clínicos compatibles con síndrome carcinoide, 3 pacientes (27.2%) tuvieron alteraciones valvulares cardíacas, 5 pacientes

(45.4%) cursaron con episodios de flushing, 9 pacientes (81.8%) con diarrea, ningún paciente tuvo broncoespasmo.

Se presentaron 8 gastrinomas (12.5% pancreáticos, 87.5% extra pancreáticos), 7 insulinas (100% pancreáticos), 4 VIPomas (75% pancreáticos, 25% extra pancreáticos), 1 Glucagonoma (pancreático). No se presentaron pacientes con síndrome de Cushing, gigantismo ni somatostatinooma. *Figura 11*

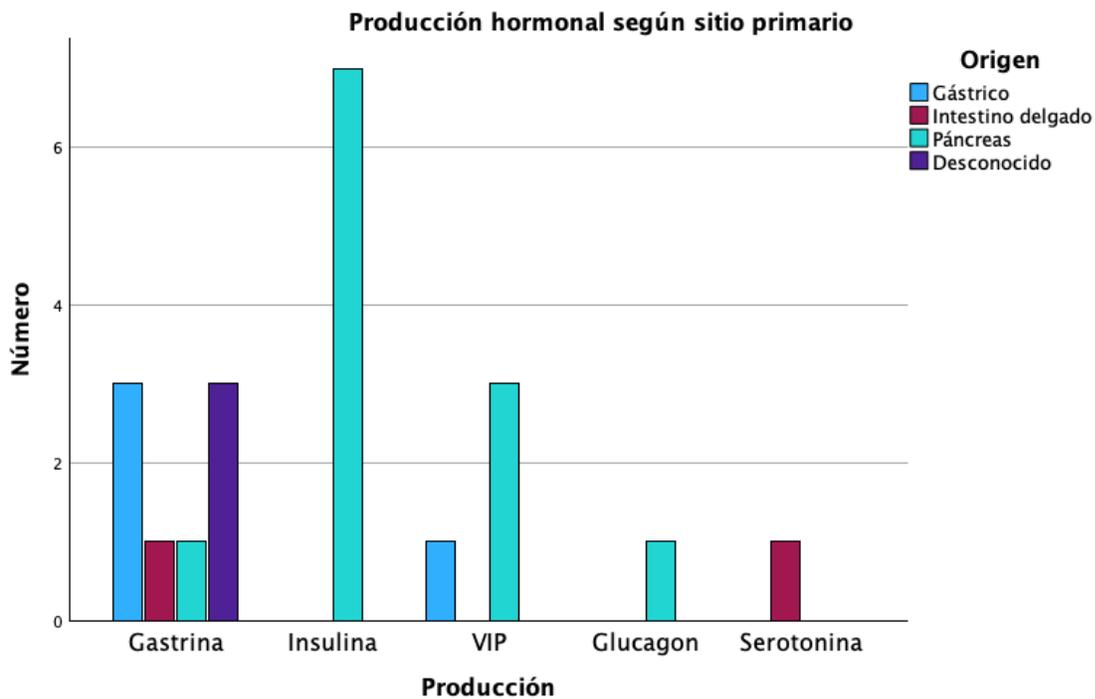


Figura 11. Producción hormonal según sitio primario

No hubo diferencia significativa entre funcionalidad y sitio primario, $p= 0.61$.

Estudios de laboratorio y gabinete

Al diagnóstico, en 45 pacientes (40.5%) se determinó el nivel sérico de cromogranina A (CgA), la mediana fue de 197 ng/mL (RIC 30.5 - 859 ng/mL) y en 18 pacientes (16.2%) el ácido-5-hidroxi-indolacético urinario en 24 horas (5HIAA), la mediana fue de 5.4 mg/24 hr (RIC 2.6 - 8.5 mg/24 hr).

En 22 pacientes se midió CgA de seguimiento, de ellos 19 pacientes (86.4%) presentaron una disminución y 3 pacientes (2.7%) mostraron un aumento. El cambio en la CgA no se asoció de manera significativa con el tipo de respuesta observado a la primera línea de tratamiento, OR = 1.45 (IC 95% 0.11-18.9, p= 1.0)

En 4 pacientes (3.6%) se les realizó alguna prueba de secuenciación de siguiente generación, se reportó MEN 1 en 2 pacientes (1.8%), se reportó 1 paciente con inestabilidad micro satelital (0.9%).

A 64 pacientes (57.6%) se les realizó algún estudio para determinar la presencia de receptores de somatostatina, 57 (89.1%) eran bien diferenciados y 7 (10.9%) pobremente diferenciados. El estudio que se utilizó en la mayoría de los pacientes fue PET-CT Ga Octreotide o DOTATE en 68 pacientes (98.6%) y en la minoría gamma grama (1.4%). El 100% de los pacientes mostraron captación del radiofármaco.

Tratamiento

De los 62 pacientes con TNE GEP en etapa avanzada, 55 (88.7%) recibieron tratamiento sistémico de primera línea, 36 (58%) de segunda línea, 19 (30%) de tercera línea, 7 (11.2%) de cuarta línea, 4 (6.4%) de quinta línea y 1 paciente (1.6%) de sexta línea. La mediana de líneas de tratamiento fue 2 (RIC 1-3)

Tratamiento de primera línea

Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento sistémico de primera línea, 39 pacientes (70%) recibieron análogos de somatostatina (octreotide LAR 30, lanreotide 9), 2 pacientes (3.6%) PRRT (lutecio), 10 pacientes (18.1%) tratamiento con quimioterapia (6 etopósido + platino, 2 capecitabina + temozolomida, 1 capecitabina + oxaliplatino y 1 cisplatino monoterapia), terapia dirigida en 4 pacientes (7.2%) (3 everolimus y 1 sunitinib). *Figura 12*

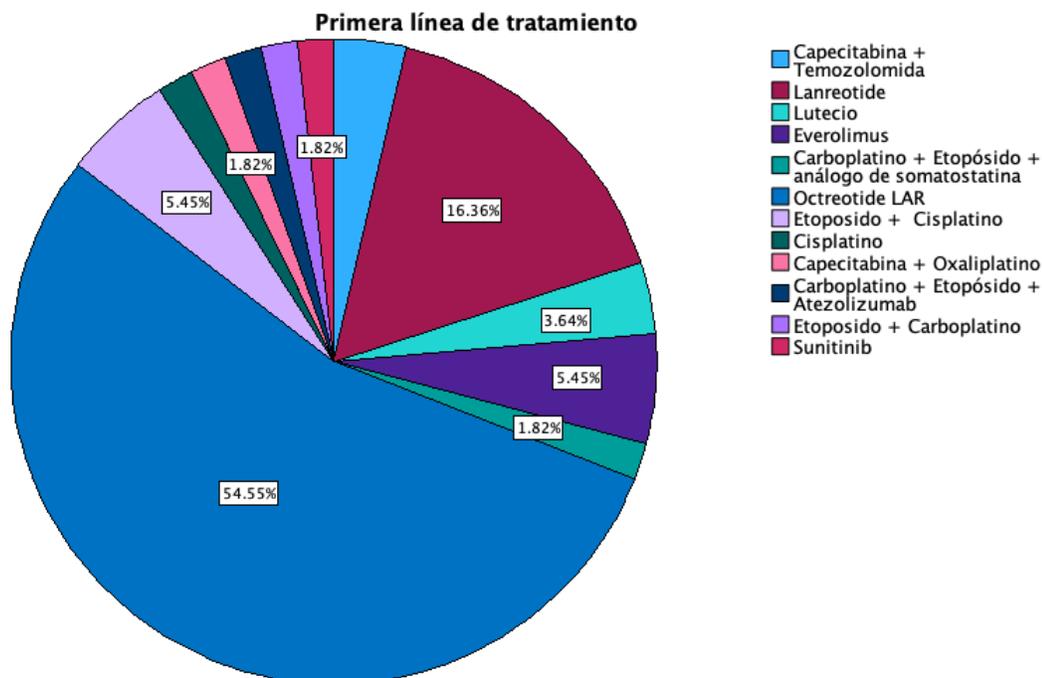


Figura 12. Fármacos utilizados en primera línea de tratamiento

La mejor respuesta que se obtuvo en la primera línea de tratamiento fue enfermedad estable en 38 pacientes (69%), progresión de la enfermedad en 5 pacientes (16.3%) y respuesta parcial en 5 pacientes (9%). *Tabla 10*

Tabla 10. Respuesta obtenida por grupo de medicamento a la primera línea de tratamiento

Respuesta a 1L	Análogos de somatostatina (N=39)	Quimioterapia (N=10)	PRRT (N=2)	Terapia dirigida (N=4)
Respuesta completa	0	0	0	0
Respuesta parcial	3 (7.6%)	1 (10%)	1 (50%)	0
Enfermedad estable	30 (83.3%)	6 (60%)	0	2 (50%)
Progresión de la enfermedad	5 (12.8%)	3 (30%)	0	1 (25%)
No evaluado	1 (2.5%)	0	1 (50%)	1 (25%)

En cuanto a la toxicidad, se reportó que 22 pacientes (40%) de los pacientes cursaron con toxicidad de cualquier grado a la primera línea de tratamiento, de los cuales únicamente 7 pacientes (12.7%) cursaron con toxicidad grave (grado 3-4 de CTCAE). Se

requirió realizar ajuste de dosis en 4 pacientes (7.1%) y se interrumpió dosis en 8 pacientes (14.3%). *Tabla 11*

Toxicidad	Análogos de somatostatina (N=39)	Quimioterapia (N=10)	PRRT (N=2)	Terapia dirigida (N=4)
Toxicidad de cualquier grado	12 (30%)	7 (70%)	2 (100%)	3 (75%)
Toxicidad grado 3-4	2 (5.1%)	4 (40%)	0	1 (25%)
Ajuste de dosis	0	4 (40%)	0	0
Interrupción de tratamiento	1 (2.5%)	4 (40%)	0	2 (25%)

Tabla 11. Toxicidad reportada en primera línea de tratamiento.

Los efectos adversos grado 1-2 (CTCAE) observados en la primera línea de tratamiento con análogos de somatostatina fueron colecistitis (3 pacientes en total, 1 con lanreotide y 2 octreotide), diarrea (3 pacientes, 1 con lanreotide y 2 con octreotide).

Se reportó una muerte durante el tratamiento de primera línea de tratamiento en un paciente con carcinoma neuroendocrino secundaria a neutropenia febril asociada a tratamiento con quimioterapia (carboplatino y etopósido).

Tratamiento de segunda línea

Un total de 36 pacientes (65.4%) continuaron con algún tratamiento de segunda línea, análogo de somatostatina 9 pacientes (25%), PRRT 16 pacientes (44.4%), quimioterapia 6 pacientes (16.6%), terapia dirigida 5 pacientes (13.8%).

La respuesta obtenida a la segunda línea en análogo de somatostatina fue respuesta parcial en 2 pacientes (22.2%), enfermedad estable en 6 pacientes (66.6%) y progresión de la enfermedad en 1 paciente (11.1%).

En el tratamiento con PRRT en segunda línea, se obtuvo respuesta parcial en 6 pacientes (37.5%), enfermedad estable 9 pacientes (56.2%) y progresión de la enfermedad en 1 paciente (6.2%).

En los pacientes que recibieron quimioterapia (1 capecitabina + temozolomida, 1 capecitabina mono droga, 4 platino + etopósido) como segunda línea de tratamiento se obtuvo respuesta parcial en 1 paciente (16.6%) y enfermedad estable en 5 pacientes (83.3%).

En el tratamiento con terapia dirigida (5 pacientes con everolimus, 100%) se obtuvo enfermedad estable en el 100% de pacientes. *Tabla 12*

No se reportaron respuestas completas en ningún paciente en segunda línea, independientemente del grupo de fármacos utilizado.

Respuesta 2L	Análogo de somatostatina (N=9)	PRRT (N=16)	QT (N=6)	Terapia dirigida (N=5)
Respuesta completa	0	0	0	0
Respuesta parcial	2 (22.2%)	6 (37.5%)	1 (16.6%)	0
Enfermedad estable	6 (66.6%)	9 (56.2%)	5 (83.3%)	5 (100%)
Progresión de la enfermedad	1 (11.1%)	1 (6.2%)	0	0

Tabla 12. Respuesta obtenida por grupo de medicamento a la segunda línea de tratamiento.

Tratamiento de tercera línea de tratamiento

Un total de 18 pacientes (32.7%) llegaron a una tercera línea de tratamiento, 5 pacientes (27.7%) utilizaron análogo de somatostatina de los cuales 5 pacientes (100%) enfermedad estable. Hubo 4 pacientes (22.2%) con PRRT, de los cuales, el 100% tuvieron enfermedad estable, 5 pacientes con quimioterapia (27.7%) de los cuales 3 (60%) tuvieron enfermedad estable y 2 pacientes (40%) progresión de la enfermedad. Finalmente 4 pacientes (22.2%) recibieron tercera línea con terapia dirigida (everolimus y sunitinib) de ellos 3 pacientes (75%) tuvieron como respuesta enfermedad estable y 1 paciente (25%) progresión de la enfermedad. *Tabla 13*

Respuesta 3L	Análogo de somatostatina (N=5)	PRRT (N=4)	QT (N=5)	Terapia dirigida (N=4)
Respuesta completa	0	0	0	0
Respuesta parcial	0	0	0	0
Enfermedad estable	5 (100%)	4 (100%)	3 (60%)	3 (75%)
Progresión de la enfermedad	0	0	2 (40%)	1 (25%)

Tabla 13. Respuesta obtenida por grupo de medicamento en tercera línea de tratamiento.

Cuarta línea de tratamiento y subsecuentes

Del total de 55 pacientes que recibieron tratamiento para enfermedad metastásica, 7 pacientes (12.7%) llegaron a recibir una cuarta línea de tratamiento (1 análogo de somatostatina, 3 con quimioterapia y 3 con terapia dirigida), de los cuales 6 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, de ellos 4 pacientes (66.6%) recibieron algún tratamiento de quinta línea (2 análogo de somatostatina, 1 pacientes PRRT y 1 terapia dirigida) y de ellos 3 pacientes (75%) presentaron progresión de la enfermedad. Se registró 1 paciente (1.81%) que recibió tratamiento de sexta línea con quimioterapia (FOLFOX).

Control local

De los 56 pacientes con etapa clínica IV doce (21.4%) tuvieron control local, 4 pacientes (33.3%) con cirugía del tumor primario, 2 pacientes (16.7%) en los que se realizó metastasectomía, 1 paciente (8.3%) en quien se realizó embolización hepática de lesiones metastásicas, en 5 pacientes (41.7%) se dio radioterapia en alguna metástasis.

13. SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Supervivencia global

La mediana de seguimiento en todos los pacientes con enfermedad metastásica fue de 36 meses (RIC 14.7 - 86). La media de supervivencia global en todos los pacientes con enfermedad metastásica fue de 163 meses (DE+/- 12.9) *Figura 13*

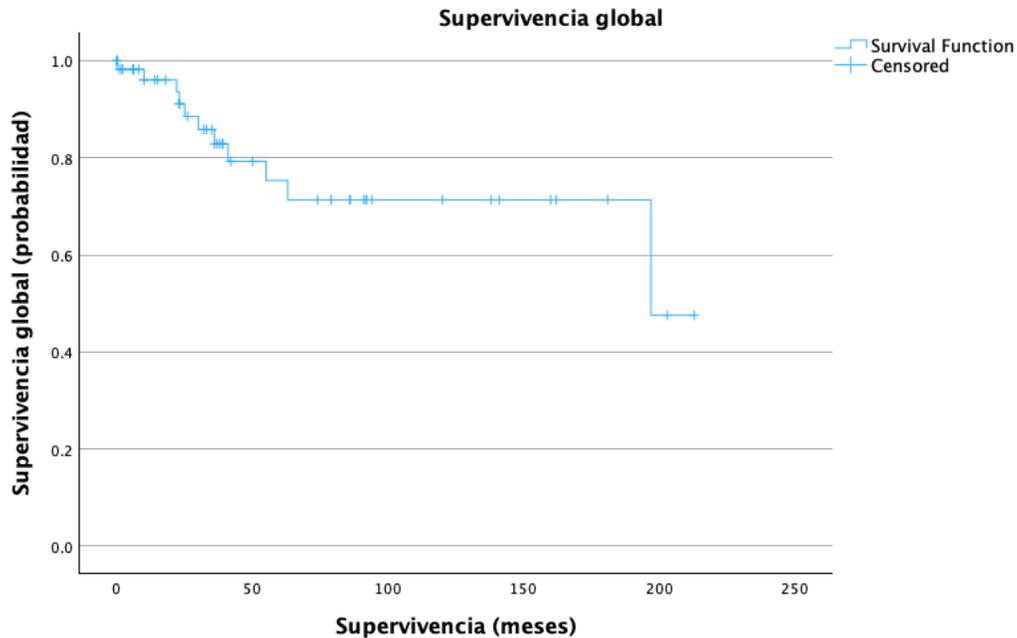


Figura 13. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos.

La media de supervivencia global por sitio primario fue de: gástrico 76.5 meses, intestino delgado 166 meses, páncreas 153 meses y primario desconocido 128 meses. Sin diferencia significativa entre tumor primario y supervivencia global ($p=0.542$). Ninguno de los pacientes con tumores primarios de recto, colon y apéndice han muerto hasta el momento de este análisis. *Figura 14*

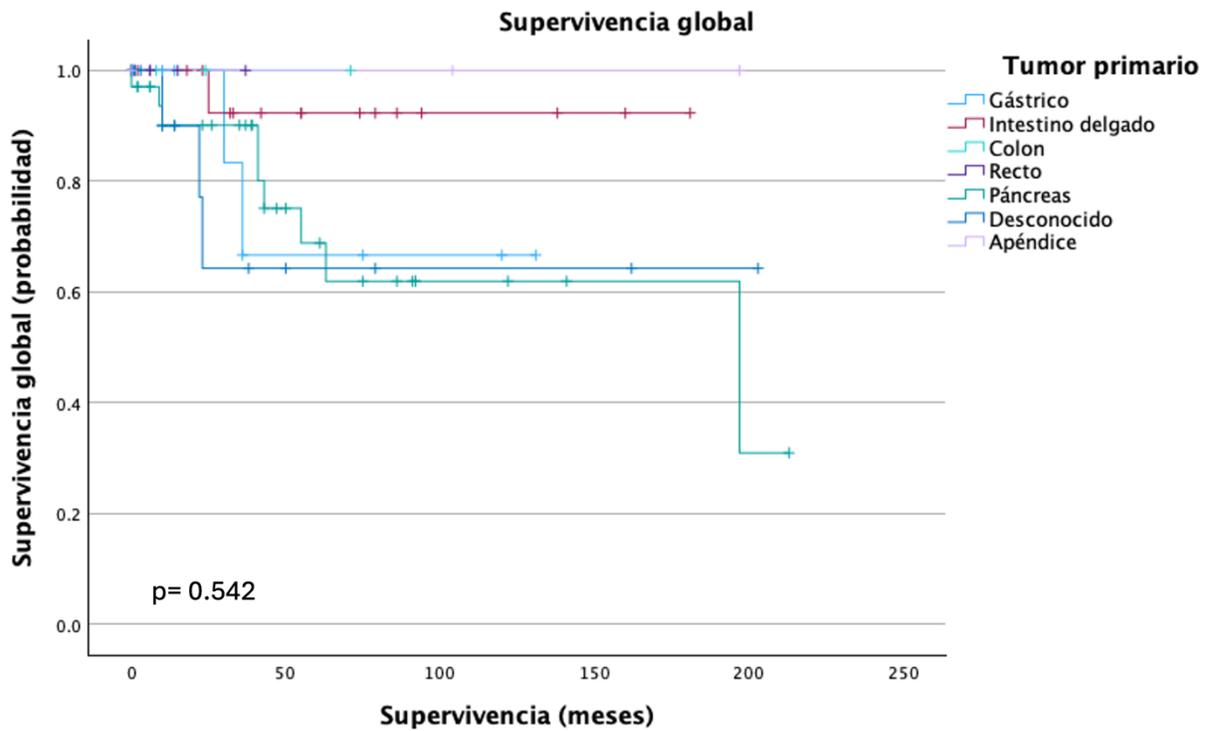


Figura 14. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos según sitio primario.

No hubo diferencia significativa en la supervivencia global por diferenciación, los pacientes con tumores bien diferenciados tuvieron una media de 156 meses y los pacientes con carcinomas pobremente diferenciado una media de 150 meses ($p = 0.68$).

Figura 15

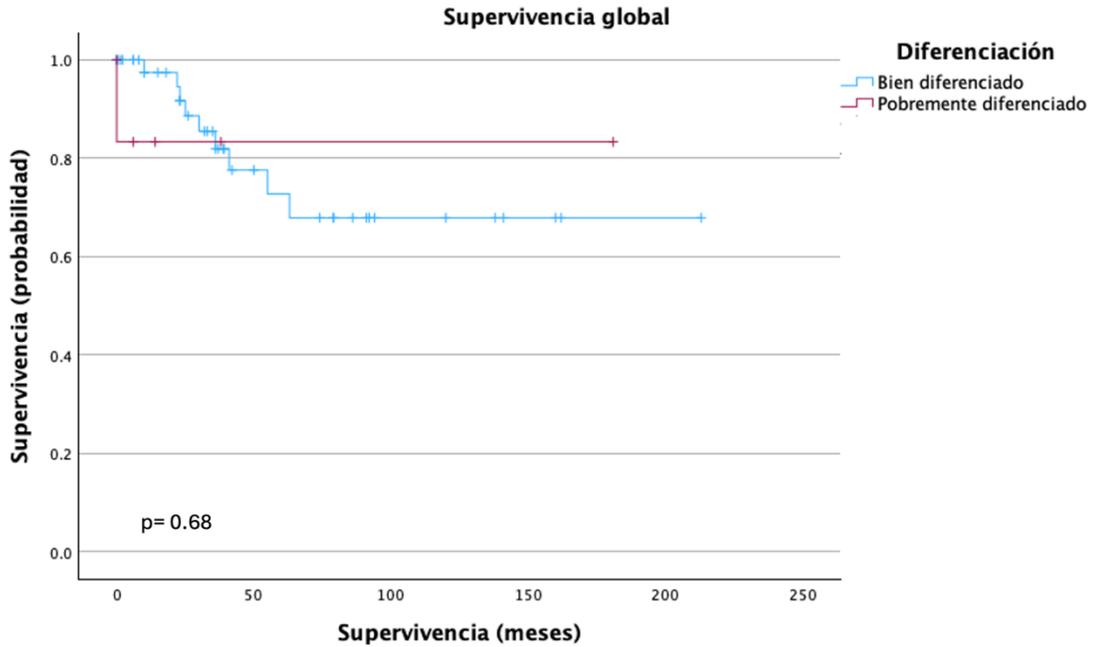


Figura 15. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos según diferenciación

No hubo diferencia significativa en la supervivencia global por grado histológico, grado uno 138 meses, grado dos 147 meses, grado tres 101 meses ($p=0.26$). *Figura 16*

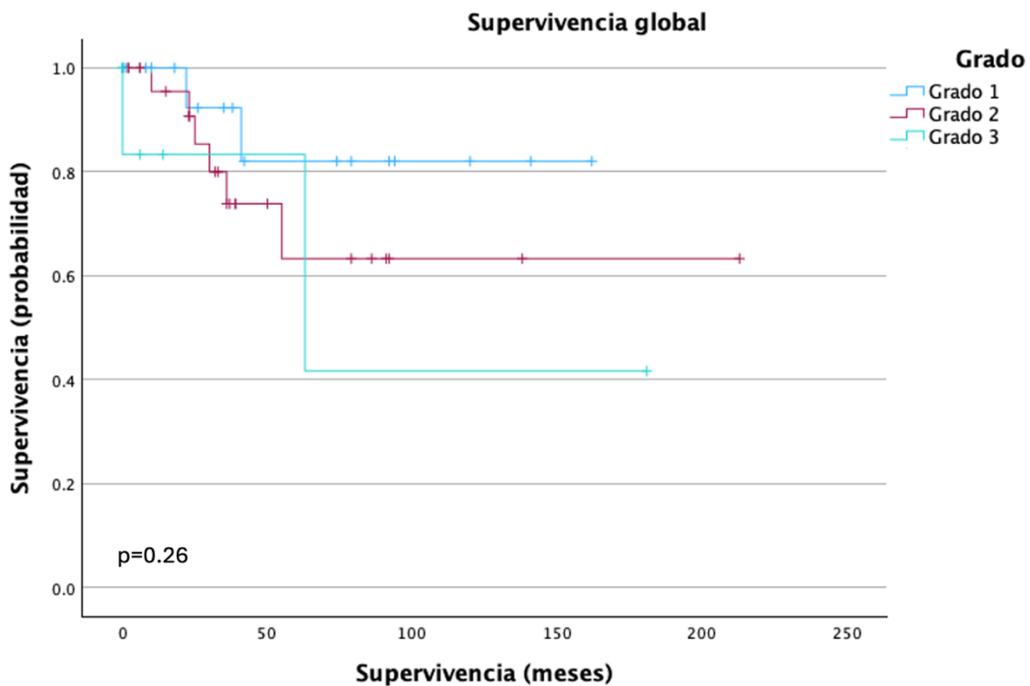


Figura 16. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos según grado histológico

No hubo diferencia significativa en número de sitios metastásicos ($p=0.83$), actividad metastásica extrahepática ($p=0.54$), actividad metastásica ósea ($p=0.12$), actividad metastásica pulmonar ($p=0.98$), actividad metastásica ganglionar ($p=0.66$).

Se encontró una diferencia significativa en supervivencia global entre los pacientes con alta carga tumoral hepática vs baja carga tumoral hepática (126 vs 152 meses, $p= 0.03$)

Figura 17

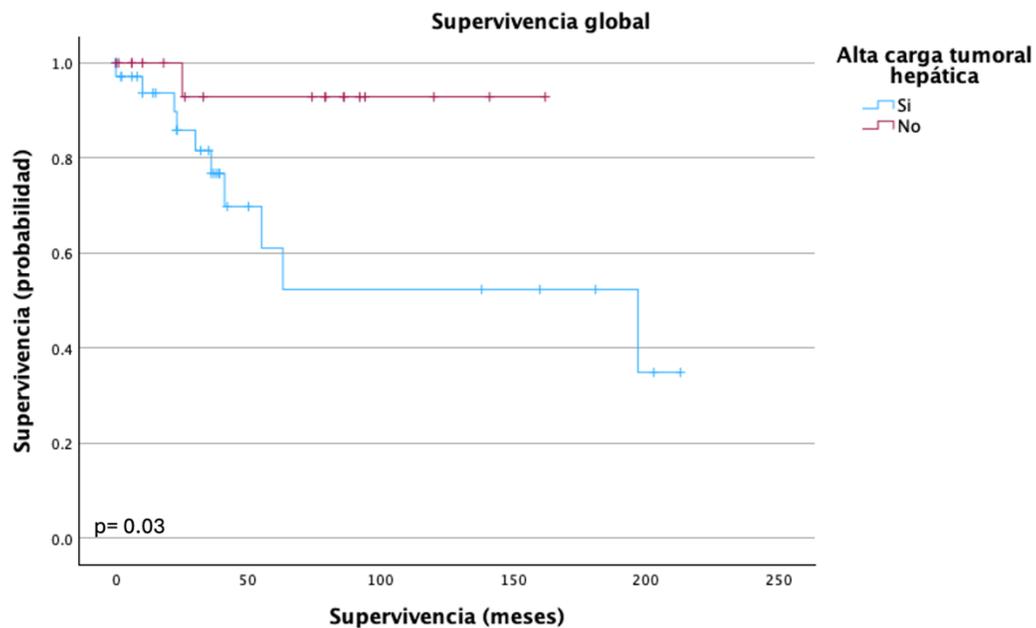


Figura 17. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos por carga tumoral hepática

Se encontró diferencia significativa en supervivencia global dependiendo de la mejor respuesta a la primera línea ($p=0.012$). Todos los pacientes que tuvieron respuesta completa y respuesta parcial siguen vivos hasta el momento de este análisis, los pacientes con enfermedad estable tuvieron una media de supervivencia global de 166 meses y los pacientes con progresión de la enfermedad de 66 meses. *Figura 18*

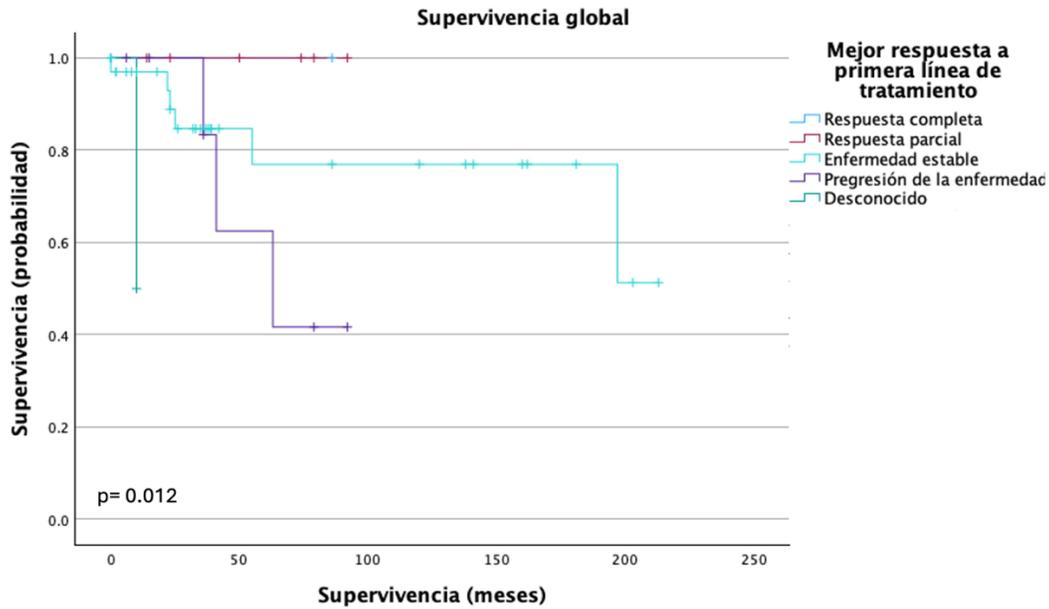


Figura 18. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos según mejor respuesta a primera línea de tratamiento.

Se encontró diferencia significativa en supervivencia global dependiendo del estado funcional medido por ECOG al momento del diagnóstico ($p=0.01$). Los pacientes con ECOG 0 tuvieron una supervivencia global de 127 meses, ECOG 1 supervivencia global 170 meses y ECOG 2 supervivencia global de 35 meses. *Figura 19*

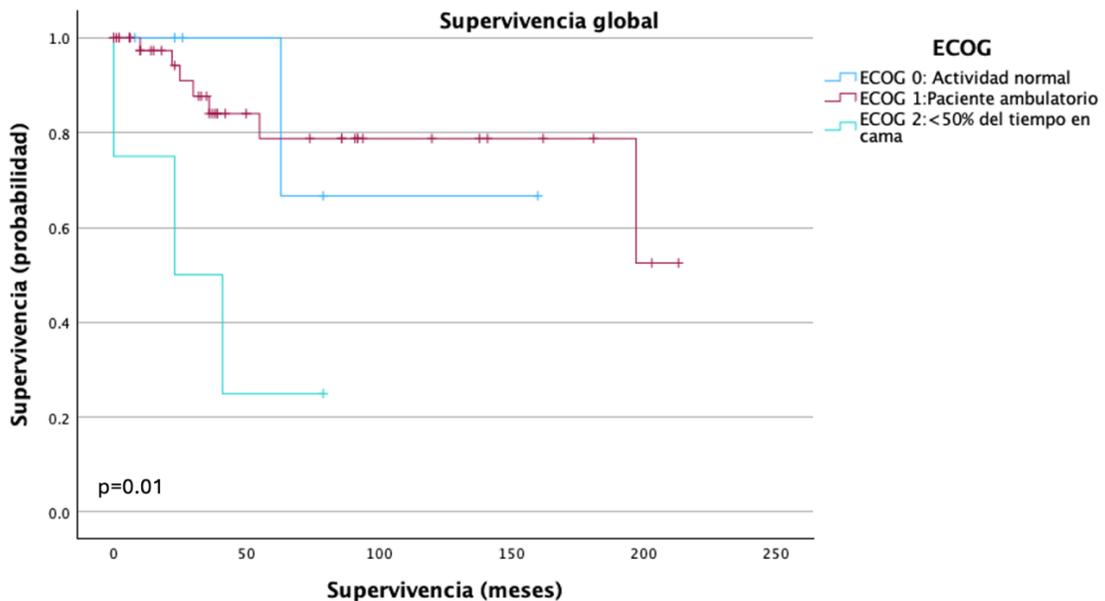


Figura 19. Supervivencia global en pacientes con NET GEP metastásicos según ECOG al diagnóstico

Supervivencia libre de progresión

La mediana de supervivencia libre de progresión a la primera línea fue de 14 meses.

Figura 20

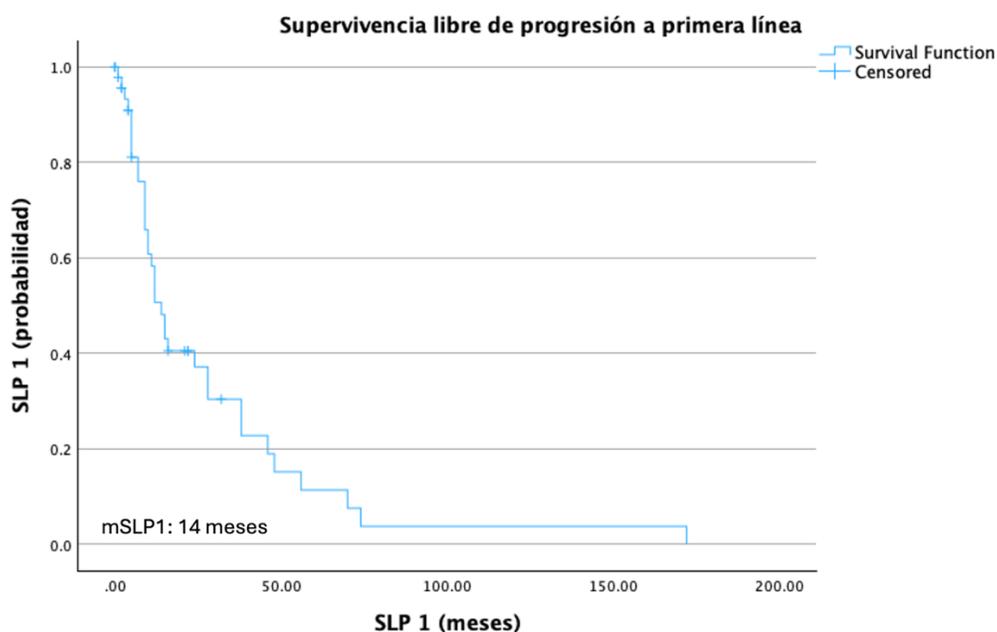


Figura 20. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos.

La mediana de supervivencia libre de progresión en primera línea con quimioterapia fue de 10 meses, análogo de somatostatina de 15 meses, terapia dirigida (sunitinib y everolimus) de 15 meses. Al momento de este análisis había un paciente que recibió tratamiento con lutecio sin progresión. *Figura 21*

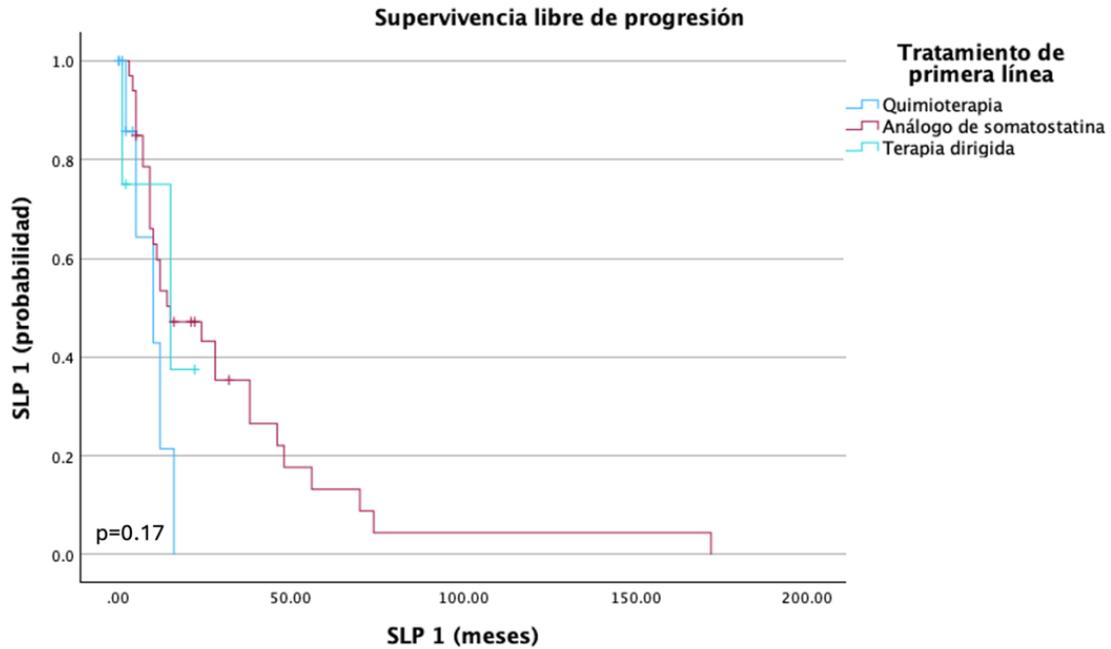


Figura 21. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos según el grupo de tratamiento utilizado.

No hubo diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión en la primera línea en sitios de tumor primario ($p=0.36$), tamaño tumoral ($p=0.98$), diferenciación ($p=0.380$), número de órganos metastásicos ($p=0.61$), actividad metastásica extrahepática ($p=0.75$), actividad tumoral ósea ($p=0.95$), actividad tumoral pulmonar ($p=0.13$), actividad tumoral hepática ($p=0.13$), actividad tumoral ganglionar ($p=0.67$) y alta carga tumoral hepática ($p=0.22$). *Figura 22*

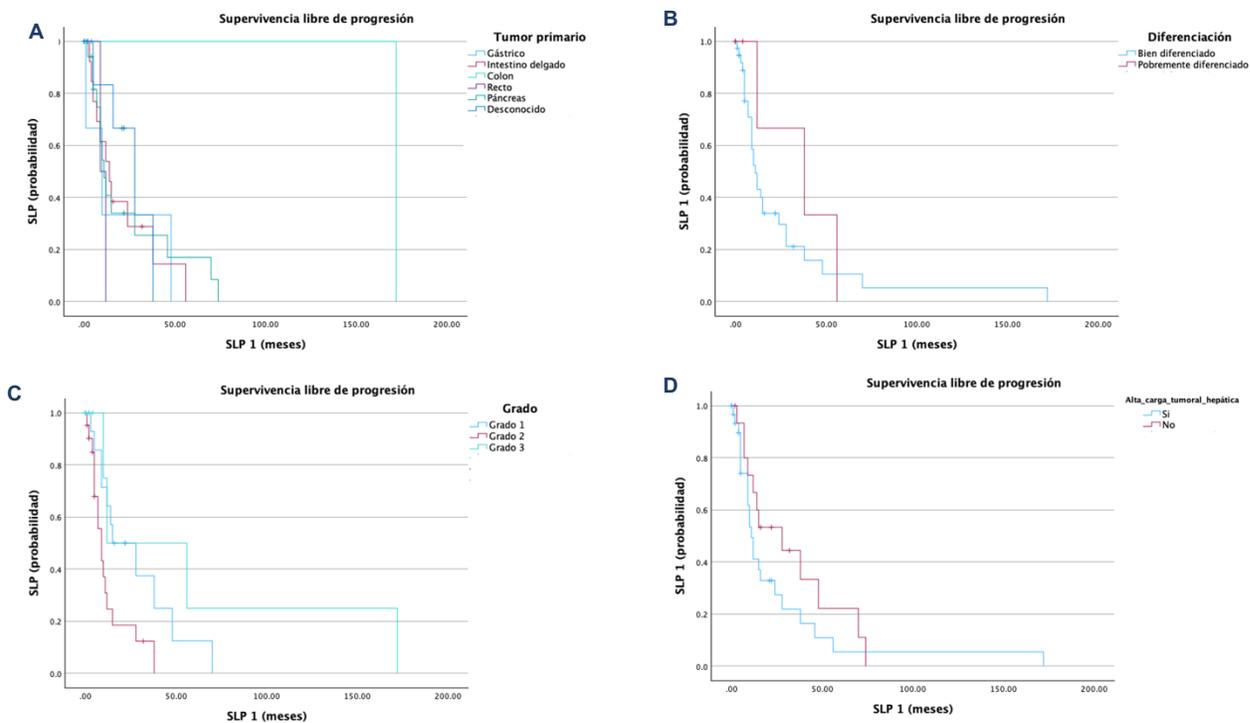


Figura 22. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos. **A.** Sitio primario. **B.** Diferenciación. **C.** Grado histológico. **D.** Carga tumoral hepática

Se encontró diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento dependiendo el grado histológico y mejor respuesta a la primera línea de tratamiento. Los tumores grado 1 tuvieron una supervivencia libre de progresión de 15 meses, tumores grado 2 tuvieron una supervivencia libre de progresión de 9 meses y tumores grado 3 supervivencia libre de progresión de 12 meses ($p=0.02$). *Figura 23*

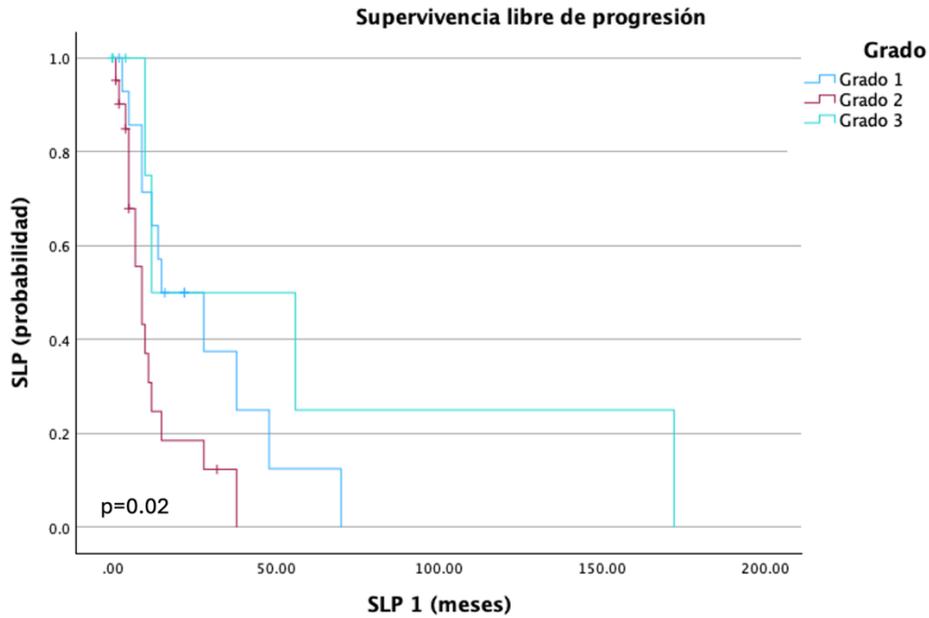


Figura 23. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos según grado histológico.

Los pacientes con respuesta completa a la primera línea de tratamiento tuvieron una supervivencia libre de progresión de 74 meses, los que tuvieron respuesta parcial 13 meses, enfermedad estable 27 meses y progresión de la enfermedad 8.8 meses ($p=0.002$) *Figura 24*

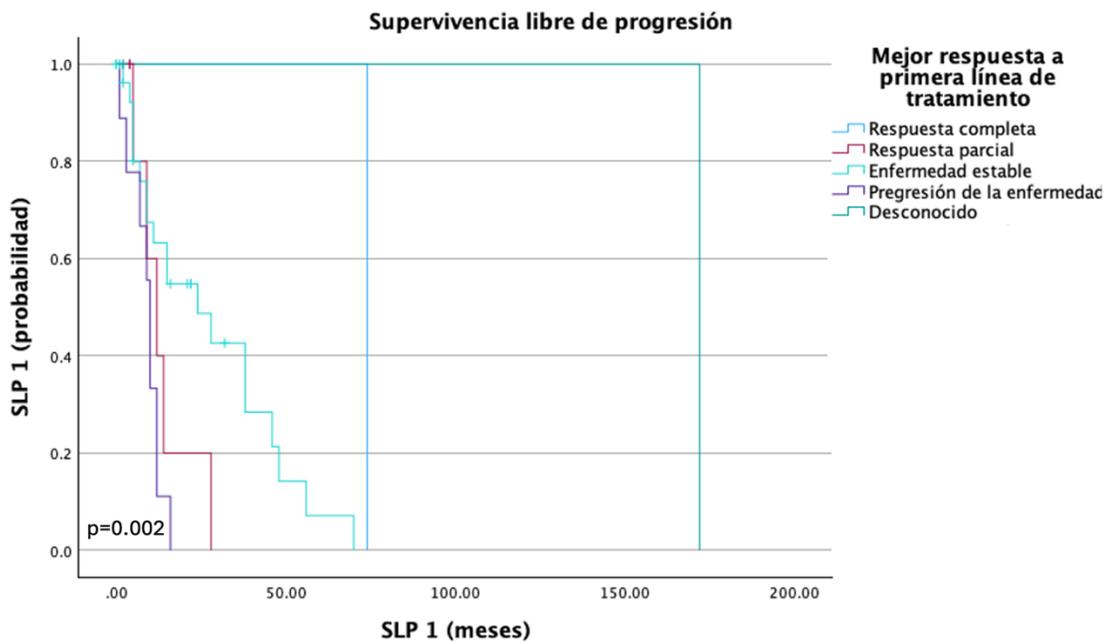


Figura 24. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos según la respuesta obtenida

Se encontró una tendencia a la significancia estadística en la supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento dependiendo del estado funcional medido por ECOG al diagnóstico. Los pacientes con ECOG 0 tuvieron una supervivencia libre de progresión de 24 meses, ECOG 1 supervivencia libre de progresión de 14 meses y ECOG 2 supervivencia libre de progresión de 5 meses ($p=0.07$) *Figura 25*

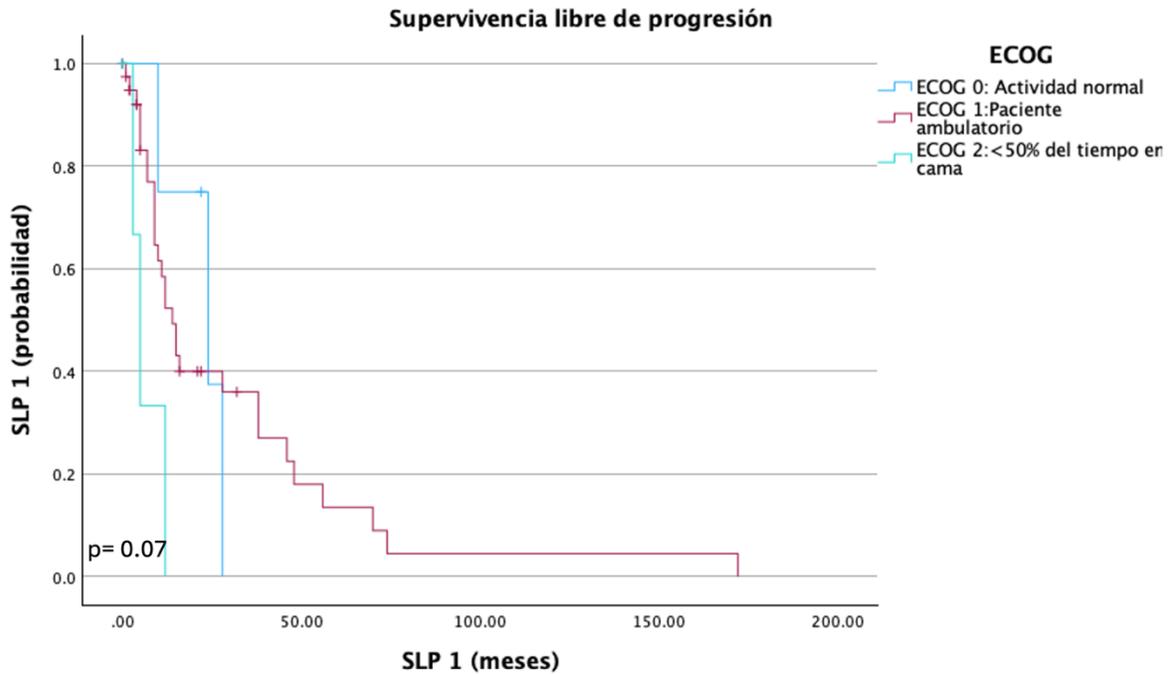


Figura 25. Supervivencia libre de progresión a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos según ECOG al diagnóstico

14. DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se describe la frecuencia y distribución de las neoplasias neuroendocrinas diagnosticadas y/o tratadas en el Centro Médico ABC por 20 años, además se describen los factores clínicos y patológicos relacionados a la supervivencia en los pacientes con NET GEP metastásicos. Se encontró que los factores asociados a una mayor supervivencia global son baja carga tumoral hepática, respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento y buen estado funcional medido por ECOG al momento del diagnóstico y los factores asociados con mejor supervivencia libre de progresión son grado histológico y la respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento.

En nuestro centro la mediana de edad fue 58.22 años, los 3 sitios primarios más frecuentes fueron páncreas, intestino delgado y sitio primario desconocido y el 27.9% fueron tumores funcionantes. La mediana de seguimiento fue de 36 meses, la media de supervivencia global de 163 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión a la primera línea de 14 meses.

Existen reportes de estudios similares en nuestro país, hasta nuestro conocimiento, este es el reporte con mayor número de pacientes. En contraste con otros trabajos nacionales

La mayoría de los pacientes son bien diferenciados (93.3%) a diferencia del estudio del INCMNSZ, en el cual se reportan 37% con NET grado 1 y 2, cabe mencionar que en este estudio se utiliza la clasificación de la OMS del 2010, pues fue publicado en el 2014, en la cual no existían los NET bien diferenciados grado 3, lo que pudiera explicar la diferencia del porcentaje de pacientes entre ambos estudios.

Otra diferencia que resaltar es el mayor porcentaje de pacientes en etapa metastásica comparada con el reporte previo del CMABC, esto se puede explicar porque en este estudio se utilizaron varias fuentes para reclutar pacientes (archivo de medicina nuclear, PET y farmacia) por lo que se pudieron localizar una mayor cantidad de pacientes en

etapa clínica avanzada. En la *Tabla 14* se resumen las principales características de los estudios publicados en población mexicana

Autor	Centro	Año	N	Sitios primarios	Funcionantes	Bien diferenciados	Metastásicos
Rosas V, et al.	INCMNSZ	2013	100	Gastrointestinal 61% Pancreáticos 39%	35%	37%	57%
Hernández D, et al.	CMABC	2016	37	Páncreas 29.7% Pulmonar 7% Gástrico 4% Primario desconocido 4%	No reportado	No reportado	29.7%
Torres-Cisneros E.R, et al.	HU Mty, NL	2022	55	GEP 47% Pulmón y mediastino 21% Primario desconocido 21% Otros 11%	No reportado	No reportado	54.7%
Wuotto S, et al.	CMABC	2024	111	Páncreas 42% Intestino delgado 20% Primario desconocido 14% Gástrico 8.3% Colon 6.4% Recto 5.5% Apéndice 2.8%	27.9%	93.3%	55.8%

Tabla 14. Características de la población en estudios publicados previamente en México.

Supervivencia global

Se encontró diferencia significativa en supervivencia global (SG) dependiendo del ECOG al diagnóstico ($p=0.01$). La escala ECOG se utiliza para evaluar la función física y autocuidado de los pacientes con padecimientos oncológicos, a través de los años se ha relacionado un mejor estado funcional con mejores desenlaces. (19) Se clasifica del 0 al 5, en donde 0 significa un paciente asintomático, 1 un paciente con actividad física extenuante restringida, 2 paciente capaz de realizar actividades de autocuidado y que pasa menos del 50% del tiempo que se encuentra despierto en cama, 3 es un paciente que se encuentra limitado en las actividades de autocuidado y pasa más del 50% del tiempo despierto en cama, 4 paciente que no puede realizar las actividades de autocuidado y está confinado a la cama. (20). Esta asociación se ha descrito en varios tipos de neoplasias, incluyendo en tumores neuroendocrinos. Se han reportado estudios en donde el estado funcional está claramente relacionado con la supervivencia, en pacientes con estado funcional por ECOG 0 la mSG de 38 meses, ECOG 1 de 24 meses y ECOG 2-4 de 15 meses.(21) La diferencia en la media de supervivencia entre este

estudio y nuestro reporte se puede explicar por el tamaño de la muestra menor en nuestro reporte.

Se encontró diferencia significativa en SG en función de la mejor respuesta obtenida a la primera línea basados por RECIST 1.1 ($p=0.012$), todos los pacientes que tuvieron objetiva siguen vivos hasta el momento de este análisis, los pacientes con enfermedad estable tuvieron una media de supervivencia global de 166 meses y los pacientes con progresión de la enfermedad de 66 meses.

Esto no es una sorpresa, el sistema RECIST 1.1 se ha utilizado para medir la respuesta al tratamiento en oncología general. Estos criterios se basan en las características morfológicas por imagen, en donde se eligen dos lesiones por órgano y cinco en total. Los criterios RECIST pueden ser difíciles de aplicar en pacientes NET GEP debido a los cambios en la apariencia de las lesiones tras la administración de contraste, se intentado utilizar otras escalas para valorar la respuesta, sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente para su uso, por lo que se continúa recomendado el uso de los criterios de RECIST 1.1.(22)

La alta carga tumoral hepática, definida en este estudio como un involucro mayor al 50% del parénquima hepático, se relacionó con una diferencia significativa en SG entre los pacientes con alta carga tumoral hepática vs baja carga tumoral hepática (126 vs 152 meses, $p= 0.03$). Las metástasis hepáticas son comunes en los NET GEP, aproximadamente un 28-77% de los pacientes desarrollarán actividad tumoral a este nivel y es uno de los factores pronósticos más importantes relacionados con la supervivencia. (23) Por ejemplo en el estudio PROMID los pacientes con alta carga tumoral hepática al momento del diagnóstico tenían peor pronóstico que los pacientes con pocas metástasis hepáticas.(24)

Supervivencia libre de progresión

Se encontró tendencia a la significancia estadística en la supervivencia libre de progresión (SLP) en la primera línea ($p=0.07$) dependiendo del estado funcional al diagnóstico, sin embargo, por el tamaño de muestra no se alcanzó la significancia estadística. *Tabla 15*

ECOG al diagnóstico	mSLP (meses)	mSG (meses)
0	24	127
1	14	170
2	5	35

Tabla 15. Media de SLP y SG (meses) según el ECOG al diagnóstico en pacientes con NET GEP metastásicos.

Se encontró diferencia significativa en SLP en la primera línea de tratamiento dependiendo el grado histológico. Los tumores grado 1 tuvieron SLP de 15 meses, los grado 2 tuvieron de 9 meses y los grado 3 de 12 meses ($p=0.02$), lo cual resalta la importancia de la adecuada clasificación patológica. Este dato concuerda con la literatura que menciona que la supervivencia global en los tumores grado 1 es de 16.2 años, grado 2 es de 8.3 años y grado 3 de 10 meses. (25)

El sistema de clasificación de NEN más utilizado es el establecido por OMS. La primera clasificación apareció en 1980 y, desde entonces, se ha actualizado de manera periódica y conforme se desarrollan nuevos conocimientos de este tipo de neoplasias. En la clasificación de la OMS de 2010, se introdujo por primera vez el estado de proliferación de las células tumorales, medido por índice mitótico y Ki-67.(10)

El grado de un NEN refleja la agresividad biológica en términos de su potencial de crecimiento y propagación, la diferenciación se refiere al parecido morfológico de las células neoplásicas con sus células de origen. Además, es importante destacar que la clasificación de la OMS de 2010 no tuvo en cuenta un subconjunto de NEN bien diferenciados, pero con un alto índice mitótico (>20) o Ki-67 ($>20\%$), esto dio lugar a la publicación de una nueva clasificación de la OMS en 2017, en el nuevo sistema se

reconoció la entidad NET grado 3 (morfología e inmunofenotipo bien diferenciados y una tasa de proliferación elevada). (10)

Se encontró diferencia significativa en supervivencia libre de progresión en función de la mejor respuesta obtenida a la primera línea basados por RECIST 1.1 ($p=0.002$). En los pacientes con respuesta completa a la primera línea de tratamiento fueron de 74 meses, los que tuvieron respuesta parcial 13 meses, enfermedad estable 27 meses y progresión de la enfermedad 8.8 meses. *Tabla 16*

Mejor respuesta a 1L	mSLP (meses)	mSG (meses)
Respuesta completa	74	NA
Respuesta parcial	13	NA
Enfermedad estable	27	166
Progresión de la enfermedad	8.8	66

Tabla 16. Media de SLP y SG (meses) según la respuesta a 1L en pacientes con NET GEP metastásicos.

La CgA es la granina más abundante en los NET GEP, es un marcador tumoral moderadamente sensible y poco específico. A pesar de sus limitaciones se puede utilizar en conjunto con valoración clínica y estudios de imagen como predictor de respuesta a tratamiento en los NET GEP. Las concentraciones se relacionan con la carga y extensión tumoral. (26) Los niveles consistentemente elevados de CgA se han asociado con recurrencia o progresión de la enfermedad. Sin embargo, no se recomienda la toma de decisiones basados únicamente en este marcador, es importante tomar en cuenta las situaciones clínicas no relacionadas al tumor que pueden dar falsos positivos (usuarios de inhibidores de bomba de protones, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática crónica).

Se realizó medición de CgA en 45 pacientes (72%) al momento del diagnóstico y en 22 pacientes (35.4%) de seguimiento, de ellos 19 pacientes (86.4%) presentaron una disminución y 3 pacientes (2.7%) mostraron un aumento. El cambio en la CgA no se asoció de manera significativa con el tipo de respuesta observado a la primera línea de tratamiento, OR = 1.45 (IC 95% 0.11-18.9, $p= 1.0$), Sin embargo, consideramos que este resultado no tuvo significancia estadística por el tamaño de la muestra y el número de pacientes con determinación de CgA sérica al diagnóstico y de seguimiento.

La valoración de la respuesta al tratamiento es útil para predecir el pronóstico y es una herramienta indispensable para la toma de decisiones terapéuticas. Los NET GEP tienen una tasa de proliferación baja por lo que únicamente guiar las decisiones con el cambio del tamaño del tumor no es óptimo para evaluar la respuesta a las terapias sistémicas, especialmente porque la respuesta más probable es enfermedad estable, por lo que se prefiere valorar la enfermedad además de estudios de imagen con marcadores séricos y respuesta clínica. (27)

Varios expertos advierten que el aumento de los niveles de CgA en un paciente asintomático con enfermedad estable por estudios de imagen, no indica necesariamente se deba iniciar una siguiente línea de tratamiento. (26) Se ha mostrado una relación entre la disminución de al menos 30% de valor o normalización de niveles séricos de CgA y la respuesta tumoral. (28) En el 2023 se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el uso de la determinación de CgA sérica por medio del ensayo B·R·A·H·M·S CgA II KRYPTOR en conjunto con estudios de imagen y valoración clínica como una herramienta en el seguimiento de la progresión de la enfermedad durante el tratamiento en pacientes con NET GEP. (29)

No hubo diferencia significativa en la SG por diferenciación, grado histológico, número de sitios metastásicos, actividad metastásica extrahepática, ósea, pulmonar y ganglionar. En SLP hubo diferencia significativa por sitio de tumor primario, tamaño tumoral, diferenciación, número de órganos metastásicos, actividad metastásica extrahepática, ósea, pulmonar, hepática, ganglionar y alta carga tumoral hepática.

La literatura menciona una asociación de la supervivencia con sitio primario y diferenciación(25)(30). Sin embargo, al igual que con la CgA estos resultados se pueden explicar por el tamaño de la muestra en este reporte.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra el número de pacientes, que hasta nuestro conocimiento es la cohorte más grande a nivel nacional. El largo periodo de

estudio de los pacientes (20 años, de 2004 a 2024) nos permite confirmar el mismo comportamiento epidemiológico en nuestro país, comparado con la incidencia a nivel mundial en los últimos años, en donde se ha observado aumento gradual en el diagnóstico de estas neoplasias a través de los años. También se observó un importante descenso del número de diagnósticos en nuestro país en los años 2019 y 2020 posiblemente debido a la emergencia sanitaria a nivel mundial por Covid-19, con una recuperación del número de casos diagnosticados a partir del año 2021. Además de contar con un periodo largo de seguimiento de 3 años.

Las debilidades de este estudio es el carácter retrospectivo y la heterogeneidad en la selección de tratamientos, debido a la diversidad de médicos tratantes en nuestro centro.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que los factores asociados con la supervivencia libre de progresión fueron la diferenciación y la mejor respuesta a la primera línea de tratamiento. Los factores asociados con supervivencia global fueron el estado funcional (ECOG), la carga tumoral hepática y la respuesta objetiva a la primera línea de tratamiento.

Es necesario realizar investigaciones prospectivas para evaluar los factores pronósticos que ayuden a corroborar nuestros hallazgos, esperamos este esfuerzo inspire un registro local y nacional de tumores neuroendocrinos.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gheorghişan-Gălăţeanu AA, Ilieşiu A, Lambrescu IM, Țăpoi DA. The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors—An Overview of the Latest Classifications. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
2. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, et al. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
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. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
4. De Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. Vol. 30, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2016. p. 3–17.
5. Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: A SEER database analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5629–38.
6. Camargo VR, Huitzil-Melendez FD, Gamboa-Dominguez A, Cano Garia F, Galvan Salazar G, Leon-Rodriguez E. Prognostic factors of neuroendocrine tumors (NETs) in a Mexican cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 May 20;31(15_suppl):e15186–e15186.
7. Hernandez D, Salcedo I, Aguayo A. Observational study of neuroendocrine tumors in a Mexican cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 May 20;34(15_suppl):e15647–e15647.
8. Torres-Cisneros ER, Burguete-Torres A, Buenaventura Cisneros S, Bruni-Guerrero CR, Wimer-Castillo BO, Hernández-Barajas D, et al. Neuroendocrine tumors: Ten years of experience in a Mexican oncology reference center. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Feb 1;40(4_suppl):503–503.
9. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. Vol. 16, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2020. p. 590–607.
10. Helderma NC, Suerink M, Kiliñç G, van den Berg JG, Nielsen M, Tesselaar MET. Relation between WHO Classification and Location- and Functionality-Based Classifications of Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive Tract. Vol. 114, *Neuroendocrinology*. S. Karger AG; 2024. p. 120–33.

11. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Vol. 33, *Endocrine Pathology*. Springer; 2022. p. 115–54.
12. Frilling A, Åkerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: An evolving landscape. Vol. 19, *Endocrine-Related Cancer*. 2012.
13. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug 1;35(8).
14. Oleinikov K, Grozinsky-Glasberg S. Hereditary syndromes associated with neuroendocrine tumors. Vol. 18, *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. Elsevier Ltd; 2021. p. 230–5.
15. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. Vol. 24, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010. p. 439–49.
16. Mowrey K, Northrup H, Rougeau P, Hashmi SS, Krueger DA, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Frequency, Progression, and Current Management: Report of 16 New Cases of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Tuberous Sclerosis Complex and Comparison With Previous Reports. *Front Neurol*. 2021 Apr 9;12.
17. Chauhan A, Chan K, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Rindi G, O'Toole D, et al. Critical updates in neuroendocrine tumors: Version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2024 Jul;74(4):359–67.
18. Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated with Overall Survival for Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 23;4(9).
19. Kumar D, Neeman E, Zhu S, Sun H, Kotak D, Liu R. Revisiting the Association of ECOG Performance Status With Clinical Outcomes in Diverse Patients With Cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024 Jun 1;22(2d).
20. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–55.

21. Luecke S, Fottner C, Lahner H, Jann H, Zolnowski D, Quietzsch D, et al. Treatment Approaches and Outcome of Patients with Neuroendocrine Neoplasia Grade 3 in German Real-World Clinical Practice. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 1;14(11).
22. Merino-Casabiel X, Aller J, Arbizu J, García-Figueiras R, González C, Grande E, et al. Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinical and Translational Oncology*. 2018 Dec 1;20(12):1522–8.
23. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020 Aug;9(4):440–51.
24. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
25. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
26. Ángel Díaz Pérez J, Currás Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr [Internet]*. 2013;60(7):386–95. Available from: www.elsevier.es/endo
27. Merino-Casabiel X, Aller J, Arbizu J, García-Figueiras R, González C, Grande E, et al. Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinical and Translational Oncology*. 2018 Dec 1;20(12):1522–8.
28. Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin a as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (United States)*. 2014 Dec 20;93(27).
29. Meng Q, Halfdanarson TR, Bornhorst J, Jann H, Shaheen S, Shi Z, et al. Chromogranin A as surveillance biomarker in patients with carcinoids: CASPAR. 2023.
30. Zhang X, Ma L, Bao H, Zhang J, Wang Z, Gong P. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: A retrospective study. *BMC Endocr Disord*. 2014 Jul 8;14.

16. Anexos

 **Factores clínicos y patológicos relacionados co...** Índice de similitud **0%**

Visualizador de documentos

Por: **SUSY WUOTTO ALVARADO**
A partir de: 7 ago 2024 8:35:30
16,065 words - 0 matches - 0 sources

Modo: Informe de similitud

[No excluir frases](#) [Incluir citas](#) [Incluir bibliografía](#) [Excluir fuentes pequeñas](#) [Limitar el tamaño de las coincidencias a 35 palabras](#)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P Factores clínicos y patológicos relacionados con supervivencia en pacientes adultos con neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas metastásicas en el Centro Médico ABC. TESIS QUE PARA OBTENER EL: TÍTULO DE ESPECIALISTA EN: ONCOLOGÍA MÉDICA PRESENTA: SUSY WUOTTO ALVARADO TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES): DRA. RAQUEL GERSON CWILICH DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2024 Título del proyecto: Factores clínicos y patológicos relacionados con supervivencia en pacientes adultos con neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas metastásicas en el Centro Médico ABC. Nombres y dirección de las Unidades Médicas donde se llevará a cabo el proyecto: Centro Médico American British Cowdray I.A.P, Campus Observatorio. Calle Sur 132. Álvaro Obregón, Col. Las Américas C.P. 01120. Investigador responsable: • Dra. Susy Wuotto Alvarado Investigadores asociados: • Dra. Raquel Gerson Cwilich • Dr. Alejandro Noguez Ramos AUTORIZACIÓN DE TESIS: FACTORES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS RELACIONADOS CON SUPERVIVENCIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS GASTROENTEROPANCREÁTICAS METASTÁSICAS EN EL CENTRO MÉDICO ABC. _____ DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA JEFE DE DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CENTRO MÉDICO ABC _____ DRA. RAQUEL GERSON CWILICH PROFESORA TITULAR DEL CURSO Y ASESORA DE TESIS CENTRO MÉDICO ABC _____ DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS ASESOR DE TESIS CENTRO MÉDICO ABC CONTENIDO 1. GLOSARIO