



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE

**Experiencia en el manejo de los Tumores
Neuroendocrinos en el Servicio de Oncología
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre",
ISSSTE en los últimos 10 años**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)**

P R E S E N T A :

ARTURO PABEL MIRANDA AGUIRRE



DIRECTOR DE TESIS: DR. SERGIO HERNANDEZ GARCIA

AGOSTO 2010

No. Registro: 47.2010





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.

Experiencia en el manejo de los Tumores Neuroendocrinos en el servicio de Oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE en los últimos 10 años

AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

DR MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JORGE RAMIREZ HEREDIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

DR. SERGIO HERNÁNDEZ GARCIA
DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS.

A Laus, mi hermosa prometida, por su apoyo constante y su amor y confianza desde el primer día en que inicio este sueño

A mi madre y mi hermana por el cariño siempre incondicional y sobre todo el esfuerzo realizado a la par

A mis maestros del servicio de oncología. Me llevo todas sus enseñanzas para el beneficio de los pacientes

Experiencia en el manejo de los Tumores Neuroendocrinos en el servicio de Oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE en los últimos 10 años

Contenido

| | |
|---------------------------|----|
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| RESUMEN. | 5 |
| ABSTRACT..... | 5 |
| INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| PACIENTES Y MÉTODOS. | 12 |
| RESULTADOS. | 14 |
| DISCUSIÓN..... | 31 |
| CONCLUSIONES. | 32 |
| REFERENCIAS..... | 33 |

RESUMEN.

Introducción: Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias raras que se originan de un grupo celular común. La frecuencia en el diagnóstico de estas neoplasias ha ido incrementando constantemente. El objetivo del presente estudio es describir la experiencia obtenida en el manejo de pacientes con tumores neuroendocrinos.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo, retrolectivo, transversal, observacional y descriptivo en el que se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino que fueron atendidos por el servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" entre enero de 1999 y junio del 2010. El análisis se realizó mediante la prueba de X^2 de Wilcoxon y curvas de Kaplan y Meier.

Resultados: Se encontraron 25 pacientes con diagnóstico de NET, la media de edad fue de 52.4 \pm 8.93 años, la relación hombre:mujer fue de 1:2.57. La media entre el tiempo de evolución fue de 25.72 \pm 16.08 meses. El síntoma más frecuente fue el dolor. La mayoría de los tumores eran bien diferenciados (17%) y estaban localizados (60%). Los órganos más frecuentemente afectados fueron estómago y páncreas. El tratamiento más utilizado fue la resección quirúrgica, el 32% presentó recaída. Las variables que afectaron la supervivencia fueron la localización, la extensión, el grado de diferenciación y el tratamiento otorgado ($P < 0.05$).

Conclusiones: La cirugía es el tratamiento preferido para este grupo de neoplasias, tanto del tumor primario como de la recaída. Cuando esto no es posible, el uso de los nuevos tratamientos sistémicos resulta una buena opción. Es necesario estudios prospectivos con el objeto de mejorar el tratamiento para estos tumores.

ABSTRACT.

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasms that originate from a common cellular group. The frequency of diagnosis of these tumors has steadily increased. The aim of this study is to describe the experience in the management of patients with neuroendocrine tumors.

Material and methods: We performed a retrospective and prospective study, observational and descriptive, which included patients with diagnosis of neuroendocrine tumor who were treated by the surgical oncology service, in the National Medical Center "20 de Noviembre" from January 1999 to June 2010. The analysis was performed using the Wilcoxon X^2 and Kaplan-Meier curves.

Results: There were 25 patients with NET, the mean age was 52.4 years \pm 8.93, male:female ratio was 1:2.57. The mean of the diagnosis time was 25.72 \pm 16.08 months. The most common symptom was pain. Most tumors were well differentiated (17%) and were located (60%). The organs most frequently affected were the stomach and pancreas. The preferred treatment was surgical resection but 32% had relapsed. The variables affecting survival were the location, extent, degree of differentiation and the treatment given ($p < 0.05$)

Conclusions: Surgery is the preferred treatment for this groups of neoplasms, both primary tumor and relapse. If this is impossible, the use of new systemic treatments is a good choice. Prospective studies are necessary in order to improve treatment for these tumors.

INTRODUCCIÓN.

Los tumores neuroendocrinos (NET's) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de las que se ha postulado que se originan de una población celular en común. El sistema incluye glándulas endocrinas como la hipófisis, las paratiroides y la suprarrenal neuroendocrina, así como los islotes endocrinos dentro de tejidos glandulares como la tiroides o el páncreas y células neuroendocrinas dispersas entre células exocrinas como las que se encuentran en el tracto digestivo y el tracto respiratorio (sistema endocrino difuso). En esta clasificación se ha tendido a excluir los tejidos hipofisarios y paratiroides. Los tumores neuroendocrinos que se originan del tracto gastrointestinal, así como los que se originan en los pulmones y el timo, han sido tradicionalmente definidos como "tumores carcinoides". Algunos tumores neuroendocrinos pueden ser muy agresivos y llegar a ser de alto grado de malignidad (NETs pobremente diferenciados), sin embargo la gran mayoría tiene un crecimiento relativamente lento (NETs bien diferenciados) y conservan sus capacidades de diferenciación¹.

El término "carcinoide" fue introducido en 1907 por Oberndorfer cuando identificó algunos tumores ileales originados de las células enterocromafines (EC) que producían serotonina y que se caracterizaban por un mejor pronóstico en comparación con los adenocarcinomas. Además, los NETs poseían mecanismos neuroaminérgicos y o receptores específicos en la membrana celular como los receptores para somatostatina, lo cual puede ser de gran valor para identificar y localizar estos tumores así como para el tratamiento de los mismos².

Los tumores neuroendocrinos son relativamente raros, no obstante su incidencia se ha incrementado en los últimos 30 años, probablemente debido a mejoras en los métodos diagnósticos para este tipo de tumores; de éstos, los gastrointestinales son los más comunes. En una serie de 13,715 pacientes con carcinoides, realizada a partir de datos del programa de Sobrevida, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por sus siglas en inglés) en EUA, se reportó una incidencia ajustada al año para hombres y mujeres de raza blanca de 2.47 y 2.58 por 100,000 habitantes por año respectivamente, mientras que fue más alta para la población negra tanto en hombres como en mujeres de 4.48 y 3.98 por 100,000 habitantes respectivamente³. En otro reporte publicado en el 2008 también a partir de la base de datos del SEER, se reportaron 20,436 casos de carcinoides de 1973 a 2004, los cuales comprendieron el 0.66% de todas las neoplasias⁴. En la serie de Yao y Cols⁵ se reportó un total de 35,618 casos de tumores neuroendocrinos, con una incidencia ajustada a la edad para 1973 de 1.09/100,000 personas y para 2004 de 5.25/100,000 personas, además de una prevalencia en 29 años hasta el 1º de junio del 2004 de un total de 103,312 casos (35/100,000); es decir, significativamente más comunes que el cáncer de esófago, con 28,664 casos, el cáncer de estómago, con 65,836 casos, el cáncer de páncreas con 32,323 casos y el cáncer hepatobiliar con 21,427 casos en EUA en este año. El incremento en la incidencia de este tipo de tumores se atribuye a la introducción de herramientas diagnósticas más sensibles y al incremento en la sospecha clínica de los médicos. La raza más afectada fue la blanca con un 81%, mientras que para afroamericanos fue del 12%, para los asiáticos del 5% y los indios americanos y nativos de Alaska del 1%. La edad al momento del diagnóstico, varió de acuerdo a la raza y la localización del tumor primario, siendo en general de 63 años para hombres y mujeres.

Los tumores neuroendocrinos usualmente son esporádicos, pero también pueden ser múltiples y ocurrir en algunos síndromes genéticos como en la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1, el síndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa. La frecuencia de estos tumores en dichos síndromes varía de muy baja (<1%) para tumores

carcinoides, a muy alta (80%-100%) para tumores endocrinos pancreáticos (insulinomas 5 a 20%, gastrinomas 25 a 30%, tumores no funcionantes >50%)⁶.

Como se mencionó antes, los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son los más numerosos (67.5%), seguidos de los broncopulmonares (25.3%). Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NETs GEP) representan alrededor del 2% de todos los tumores gastrointestinales. La incidencia clínica global es de 2.5 a 5 casos/100 000 por año, con una incidencia en autopsia 2 a 5 veces más que la clínica y un ligero predominio en mujeres⁵. La agresividad y potencial metastásico, así como el pronóstico de este tipo de neoplasias varía ampliamente según la localización del tumor primario. Dentro del tracto gastrointestinal, el intestino delgado es el sitio más común de tumores neuroendocrinos en un 45% seguido por recto 20%, apéndice 17%, colon 11% y estomago 7%. Otros sitios menos comunes reportados son mama, laringe, timo, y vesícula biliar¹. Sin embargo la localización de los tumores primarios varía de acuerdo al sexo y la raza, siendo para las mujeres la más frecuente en el pulmón, seguido del estomago, el apéndice y el ciego, mientras que para los hombres, el tumor primario más frecuente se ha reportado en el timo, el duodeno, el páncreas, el yeyuno/íleon o el recto⁵.

Las células enterocromafines que dan origen a estos tumores, se encuentran ampliamente distribuidas en las criptas de Lieberkühn del intestino. El término *enterocromafin* se refiere a su habilidad para teñirse con el cromo o las sales cromadas, una característica en común con las células que contienen serotonina. De manera similar, los gránulos de los tumores carcinoides tienen una alta afinidad para teñirse de plata, lo que justifica el uso de la nomenclatura argetafinoma⁷.

El sistema endócrino difuso del tracto gastrointestinal es el más grande del organismo entero, con al menos 16 tipos diferentes de células endocrinas que producen más de 50 péptidos o aminas. Los NET GEP pueden preservar y amplificar la actividad de las células que los originan, caracterizándose por la secreción de un gran número de péptidos y neurotransmisores, pudiendo también llegar a desarrollar síndromes clínicos y ser llamados tumores funcionantes, o bien, pueden ser biológicamente inactivos (tumores no funcionantes) y esto debido a varias razones como el defecto en la síntesis hormonal o en la secreción, la rápida degradación hormonal, la síntesis de hormonas precursoras o inactivas la o co-secreción de hormonas antagonistas^{6,7}.

Los tumores neuroendocrinos pulmonares representan 1 a 2% de todas las neoplasias malignas pulmonares en el adulto y aproximadamente 25 a 30% de todos los tumores neuroendocrinos. Estos tumores se originan a partir de las células de Kulchitsky, las cuales se encuentran diseminadas en la mucosa broncopulmonar. La presentación usual es una masa perihiliar en la 5ª década de la vida, con un curso relativamente indolente; aunque algunos pacientes pueden presentarse con neumonía recurrente, tos, hemoptisis y dolor torácico. La secreción ectópica de hormonas activas biológicamente es común y pueden secretar corticotropina y hormona de crecimiento; sin embargo, el síndrome carcinoide ocurre sólo en menos del 5% de los pacientes con estos tumores. Las metástasis en el carcinoide pulmonar típico se han reportado en aproximadamente 12% de los casos y la sobrevida global es alrededor del 90%⁷.

La clasificación inicial de los tumores neuroendocrinos se hizo en base al sitio embriológico del que se originan, así como los parones morfológicos y su afinidad a la plata. La clasificación original de Williams y Sandler⁸, se basa en el origen de los carcinoides a partir del intestino

anterior (tracto respiratorio, timo y estomago), del intestino medio (intestino delgado, apéndice y colon proximal) y del intestino caudal (colon distal, recto y tracto genitourinario). Esta clasificación no tuvo una aceptación universal dado que en el mismo grupo, especialmente en los carcinoides del intestino anterior, hay lesiones de comportamiento biológico muy dispar. Otra clasificación que se ha utilizado, se basó en sus características histológicas y los divide en *típicos* y *atípicos*. Los carcinoides típicos son tumores bien diferenciados (G1), que exhiben un patrón histológico que los distingue (insular, trabecular, glandular, mixto o indiferenciado). En cambio, los carcinoides atípicos muestran incremento en la atipia nuclear, necrosis focal o índices mitóticos altos⁹. El término atípico es frecuentemente usado para describir carcinoides moderadamente diferenciados (G2), pobremente diferenciados (G3) y los tumores anaplásicos (G4).

Más recientemente y con mucha mayor aceptación, la Organización Mundial de Salud propuso una clasificación en base a su potencial maligno y de acuerdo a los siguientes criterios histopatológicos: a) grado de diferenciación, b) tamaño del tumor, c) extensión local, d) angioinvasión, e) índice proliferativo: mitosis y Ki67; de tal forma que se clasificaron en 5 tipos: a) tumor neuroendócrino bien diferenciado (carcinoide típico, con un índice de proliferación [IP] <2%), b) carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (carcinoide atípico, IP >2% pero <15%), c) carcinoma endocrino pobremente diferenciado (IP >15%, generalmente de células pequeñas), d) tumores endocrinos-exocrinos mixtos y e) lesiones semejantes a tumor¹⁰

Los tumores neuroendocrinos son frecuentemente asintomáticos. Los signos y síntomas cuando están presentes son secundarios a los efectos locales del tumor, a la fibrosis inducida por el tumor o bien, a los efectos biológicos de los productos secretados o a las metástasis. Cuando se encuentran síntomas, estos tumores pueden simular una gran variedad de condiciones clínicas, por lo que el retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico se ha reportado hasta de 9 años. Los efectos locales pueden incluir dolor, obstrucción intestinal, apendicitis, sangrado rectal y enfermedad por ulcera péptica, dependiendo del sitio donde se originó el tumor. La obstrucción intestinal puede estar causada por intususcepción por los efectos intraluminales del tumor o por adherencias de la fibrosis inducida por el tumor. Así mismo, esta fibrosis puede ser retroperitoneal y dar manifestaciones como hidronefrosis, isquemia mesentérica o enfermedad de Peyronie (fibrosis adquirida del pene que produce dolor o sangrado del pene en erección)^{5,7}.

Los efectos sistémicos de los componentes bioactivos secretados por tumores carcinoides son responsables del llamado síndrome carcinoide, el cual incluye broncoespasmo (posiblemente mediado por serotonina o bradicinina), diarrea (mediado por serotonina), rubicundez facial, telangectasia venosa y lesiones cardiacas valvulares derechas y se presenta en menos del 10% de los pacientes con tumores carcinoides. Estas reacciones pueden durar de 30 segundos a 30 minutos y pueden ser desencadenadas sin ningún estímulo; no obstante, frecuentemente son desencadenadas por alimentos (como el plátano, el tomate, el kiwi, la pera y el queso), o por el consumo de alcohol, de ejercicio, de estímulo emocional o por anestesia. Sin embargo, las sustancias secretadas de los carcinoides del intestino medio, normalmente se inactivan en el hígado por acción enzimática antes de que estas sustancias entren a la circulación sistémica, por lo cual los tumores del intestino medio desarrollan síndrome carcinoide sólo cuando se encuentran metástasis hepáticas asociadas. En cambio, los pacientes con tumores carcinoides del intestino anterior (bronquiales y extraintestinales), pueden presentarse con síndrome carcinoide, aún en ausencia de metástasis hepáticas. Los tumores del intestino posterior rara vez producen este síndrome a pesar de que son productores de estas sustancias^{1,7}.

Muchos NET's GEP son descubiertos de manera incidental durante una cirugía de urgencia (o electiva), o en procedimientos diagnósticos. Sin embargo, cuando se realiza excepcionalmente una evaluación por un posible tumor neuroendocrino, frecuentemente es derivada de síntomas que sugieren síndrome carcinoide. Existen técnicas diagnósticas que pueden facilitar la identificación y la localización del tumor. Tradicionalmente el diagnóstico de tumor carcinoide se basa en la medición de los metabolitos de serotonina en orina de 24 hrs. La elevación del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 hrs. ha mostrado ser altamente específico para el diagnóstico de tumor carcinoide (100%), pero con baja sensibilidad (73%)¹¹. La baja sensibilidad se explica dado que un resultado negativo en orina es esperado para pacientes que tiene un tumor carcinoide que no secreta serotonina. En el análisis serológico, la Cromogranina A (CgA) es el miembro mayor de la familia de las glucoproteínas ácidas secretadas que están expresadas en las células neuroendocrinas y son cosecretadas con hormonas bioactivas y es probablemente el biomarcador sérico más específico para tumor carcinoide. La especificidad de CgA sérica para el diagnóstico se ha reportado entre 84 y 95%, mientras que la sensibilidad entre 75 y 85%¹².

Una vez que el diagnóstico bioquímico de tumor carcinoide se ha confirmado, el uso de estudios de imagen combinados facilita la localización del tumor. La tomografía computada es el método más utilizado para identificar la localización del tumor y sus metástasis; sin embargo, la sensibilidad de la tomografía abdominal es pobre (44 a 55%), siendo su mayor utilidad para identificar enfermedad localmente avanzada y para reconocer metástasis hepáticas. Por otra parte, el uso de receptores de péptidos radiomarcados y centellografía frecuentemente ofrece considerable información diagnóstica y terapéutica en pacientes con tumores carcinoides. La localización del tumor primario con octreótide marcado con ¹¹¹In (centellografía con receptor de somatostatina u OctreoscanTM) es superior a las imágenes de tomografía y resonancia magnética. Los beneficios del Octreoscan incluyen: (a) diagnóstico y localización de los carcinoides primarios o recurrentes, (b) predicción de la respuesta del tumor con análogos de somatostatina y (c) estadificación de la enfermedad carcinoide y la diferenciación de la enfermedad de apariencia benigna. La sensibilidad diagnóstica de este estudio se ha reportado entre 80 y 90% en pacientes asintomáticos y aquellos pacientes con síntomas mayor a 90%¹³. El rastreo con metaiodobenzilguanidina (MIBG), es una alternativa al Octreoscan. El rol de la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-labeled fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) permanece poco clara en la estadificación de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados⁵.

La cirugía continúa siendo la piedra angular para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos. La resección marginal es suficiente para los GEP-NET de conducta benigna. La linfadenectomía de los primeros relevos ganglionares es controversial. En el caso de que haya metástasis locorregionales o metástasis hepáticas, los pacientes con este tipo de tumores pueden ser llevados a cirugía citorreductora siempre y cuando al menos 90% del tumor sea resecable. También está indicado realizar un cirugía paliativa en las siguientes situaciones clínicas: 1) tumores con metástasis hepáticas no operables (especialmente en los tumores funcionantes), ya que los síntomas se correlacionan con la masa neoplásica; 2) si el tumor primario está localizado en el intestino delgado y puede causar obstrucción intestinal; 3) en el caso por el que la cirugía permita un tratamiento multimodal subsecuente⁶.

Las metástasis a hígado de origen neuroendocrino constituyen el 10% de todas las metástasis hepáticas. A pesar de que la presencia de metástasis de TNE confinada al hígado suele acompañarse de una supervivencia prolongada en ausencia de tratamiento (30% a los 5 años), el dolor y la debilidad debidos a la hepatomegalia y la producción hormonal inapropiada impactan

negativamente en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento quirúrgico *per se* constituye la forma más radical de tratamiento de las metástasis hepáticas de TNE para conseguir una adecuada supervivencia. Sin embargo, el 90% de dichas metástasis son multifocales y bilaterales en el momento del diagnóstico, haciendo imposible la resección de las mismas. Las metastasectomías hepáticas por tumores neuroendocrinos reportan rangos de supervivencia a 5 años de 50 a 76% para pacientes tratados con embolización de la arteria hepática y cirugía vs. supervivencia de 20 a 30% en pacientes no tratados^{14,15,16}. Técnicas como la embolización portal para conseguir hipertrofias hepáticas compensadoras, la radiofrecuencia, las hepatectomías secuenciales, solas o combinadas, han ampliado las opciones de resecabilidad. Desgraciadamente, la recurrencia tumoral en dicho intervalo de tiempo alcanza el 75%. El trasplante hepático se ha considerado como una opción, con muy poca experiencia en las series reportadas. Las metástasis hepáticas de tumores carcinoides de localización abdominal son las que mejores resultados presentan con el trasplante hepático, mientras que en las metástasis de carcinoides bronquiales y TNE pancreáticos el trasplante hepático ofrece discretas ventajas sobre las terapias paliativas convencionales^{17,18,19}.

Los pacientes con enfermedad limitada pueden necesitar solo resección quirúrgica, pero aquellos con enfermedad más extensa, requieren de manejo adicional en base a la presencia y localización de las terapias. El tratamiento sistémico se basa en dos esquemas. Los análogos de la somatostatina como es el octreotide (sadosstatin) y el lanreotide (somatulin) son de utilidad para el tratamiento del síndrome carcinoide y también juegan un papel importante en el tratamiento sistémico de las metástasis. Estos agentes son efectivos en el control de la rubicundez facial y la diarrea en 70 a 80% de los pacientes. Además hay datos, aunque limitados, que soportan que estos agentes juegan un rol en la inhibición del crecimiento tumoral en tumores neuroendocrinos bien diferenciados²⁰. En un estudio doble ciego, placebo-controlado, prospectivo publicado recientemente por el grupo PROMID²¹, pacientes con tumores neuroendocrinos localmente inoperables o metastásicos, originados en el intestino medio o de origen desconocido pero con sospecha de que se originaron en el intestino medio, fueron aleatorizados a recibir placebo o bien octreotide LAR a dosis de 30 mg intramuscular cada 28 días hasta la progresión. Las variables principales a estudiar fueron tiempo de progresión del tumor y respuesta al medicamento mediante criterios de la OMS y por imágenes por tomografía o resonancia magnética. Las variables secundarias que se estudiaron fueron tiempo de supervivencia, calidad de vida y respuesta química y clínica. El análisis se realizó por intención a tratar (ITT). Los resultados que se obtuvieron fueron a favor del octreotide LAR, con un tiempo de progresión de 14.3 meses vs 6 meses para el grupo placebo, (RR: 0.43; IC 95% 0.20 a 0.59; P = 0.00072). Después de 6 meses de tratamiento, se observó enfermedad estable en 66.7 % de los pacientes en el grupo tratado con octreotide, vs. un 37.2% de los pacientes del grupo placebo. El efecto más favorable fue para aquellos pacientes con baja carga tumoral hepática y en pacientes con tumores primarios resecados. El riesgo relativo para la supervivencia global fue de 0.81 (IC 95% 0.30 a 2.18). De esta forma, los autores concluyeron que el octreotide LAR prolonga el tiempo de progresión comparado con el placebo tanto en tumores funcionantes como inactivos.

El interferón alfa es de utilidad como terapia adicional cuando los síntomas del síndrome carcinoide no se resuelven con los tratamientos anteriores. La adición del interferón alfa es de utilidad tanto en el control de los síntomas en un 40 a 50% como en la estabilización del tumor en 20 a 40% de los pacientes. En los pacientes con metástasis hepáticas que no son candidatos a cirugía, la quimioembolización de la arteria hepática puede ser usada como terapia paliativa. La quimioterapia convencional y la terapia molecular se usan en caso de pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o metástasis extensas. Otras medidas de soporte para pacientes con

síndrome carcinoide incluyen dieta con suplementos de vitamina B₃, broncodilatadores para el broncoespasmo, antidiarreicos, diuréticos y remplazo valvular para enfermedad cardiaca por carcinoide²².

El pronóstico para los pacientes con estos tumores depende de la localización y la extensión de la enfermedad. En general, los tumores del apéndice y del recto tienen el mejor pronóstico con sobrevida a 5 años cerca del 100% para tumores localizados. En contraste, los tumores de intestino delgado, especialmente íleon, son más agresivos con el peor pronóstico²³.

En el presente estudio se analizan los resultados obtenidos durante la experiencia obtenida en el manejo de los pacientes con tumores neuroendocrinos que fueron atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE a lo largo de 10 años.

PACIENTES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo, retrolectivo, transversal, observacional y descriptivo en el que se estudiaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino. Se obtuvieron los datos a partir de la base de datos de Tumores Neuroendocrinos del servicio de Tumores Mixtos y a partir del sistema de archivo gráfico electrónico del Centro Médico Nacional, SIAH texto y SIAH gráfico, utilizando para la búsqueda los siguientes diagnósticos: Tumor de comportamiento incierto o desconocido del páncreas, Tumor del páncreas endocrino, Tumor de comportamiento incierto o desconocido del estomago, Tumor de comportamiento incierto o desconocido del colon, Tumor de comportamiento incierto o desconocido del apéndice, Tumor de comportamiento incierto o desconocido del intestino delgado, Tumor secundario del hígado, Tumor maligno de la glándula suprarrenal, Tumor benigno de la glándula suprarrenal y Tumor de comportamiento incierto o desconocido de la glándula tiroides. Se analizaron los expedientes y se incluyeron aquellos pacientes que contaban con reporte de patología que confirmaba el diagnóstico de Tumor neuroendocrino, ya sea por reporte de biopsia, pieza quirúrgica o por revisión de laminillas y que además cumplieran con el resto de los siguientes criterios de inclusión: que fueron atendidos por el Servicio de Oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante el periodo comprendido de enero de 1999 a junio del 2010.

Se excluyeron aquellos pacientes que no contaban con expediente clínico completo y se eliminaron del estudio a aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento o se perdieron durante su seguimiento a la fecha de corte. Se analizaron variables como la edad, el sexo, el lugar de residencia, el año de ingreso al Centro Médico Nacional, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, el síntoma o signo predominante, el lugar donde se realizó el diagnóstico, los estudios diagnósticos más utilizados, la localización más frecuente al diagnóstico, el tipo de inmunohistoquímica que se utilizó en cada paciente, la extensión de la lesión, el tipo de tratamiento utilizado, qué tratamiento se otorgó, si hubo recaída y el tratamiento de la misma y se compararon con el intervalo libre de progresión (ILP) y la sobrevida global (SG).

Se clasificaron los tumores de acuerdo a su extensión en: localizados, con extensión regional y metastásicos. Se definió como localizado a aquella neoplasia confinada completamente al órgano que lo originó; con extensión regional a aquel tumor que se extendía a través de los límites del órgano de origen hasta alrededor de los tejidos u órganos adyacentes, o bien, que infiltraba los ganglios linfáticos regionales y metastásico a aquel tumor que se extendía a partes remotas del órgano de origen. Para el grado de diferenciación, se utilizó una clasificación basada en la más reciente hecha por la OMS en el 2004, la cual define a los “tumores carcinoides” o a los “tumores de las células de los islotes pancreáticos” como tumores bien diferenciados o G1, a los “carcinoides atípicos” como tumores moderadamente diferenciados o G2, a los tumores pobremente diferenciados como G3 y a los tumores anaplásicos como G4. Los tumores mixtos fueron aquellos que tenían componente de adenocarcinoma y de tumores neuroendocrinos. En el caso de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, se clasificaron como insulinomas, gastrinomas somatostatatomas, vipoma o tumores no funcionales en base a la descripción de tumores neuroendocrinos por el servicio de patología y de acuerdo a su comportamiento clínico. Se definieron también como de comportamiento benigno o maligno, de acuerdo a la evidencia o ausencia de metástasis al momento del diagnóstico o durante su seguimiento. En cuanto a la inmunohistoquímica, se registró el reactivo o reactivos más frecuentemente utilizados para el diagnóstico en el caso de que éstos se hubiesen utilizado.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 16. Se dividieron las variables en cuantitativas con distribución normal como fue la edad, el tiempo libre de progresión y la sobrevida global; lo cual fue definido de acuerdo a si la curva de Kolmogorov- Smirnov era mayor de 0.05. Para la comparación de las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba de X^2 . Las variables que repercutieron en el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global fueron analizadas mediante la X^2 de Wilcoxon y curvas de Kaplan y Meier. Las diferencias fueron consideradas significativamente estadísticas cuando la $p < 0.05$.

RESULTADOS.

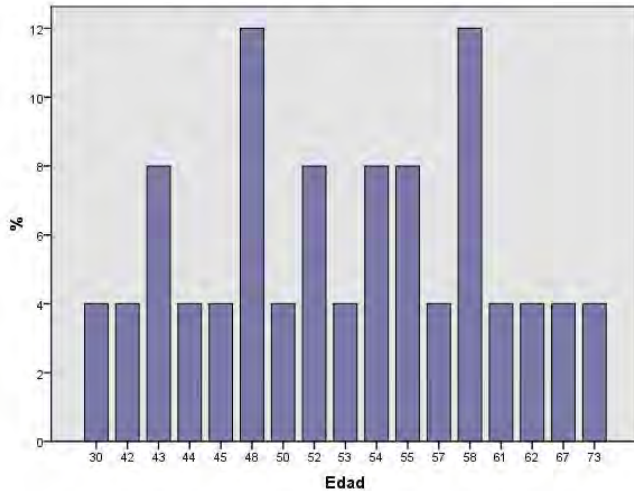
Se identificaron un total de 25 pacientes con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino, confirmado mediante estudio histopatológico. En la tabla 1 se enlistan las características demográficas de los pacientes con tumores neuroendocrinos.

| TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES | | |
|---|--------------|------------|
| Variable | "n" | Porcentaje |
| Total | 25 | 100 |
| Edad | Media: 52.40 | SD: 8.93 |
| Sexo | | % |
| Hombres | 7 | 28 |
| Mujeres | 18 | 72 |
| Residencia | | % |
| Área Metropolitana | 14 | 56 |
| Foráneos | 11 | 44 |
| Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (meses) | Media: 25.72 | SD: 16.08 |
| Síntoma predominante | | % |
| Dolor | 7 | 28 |
| STDA | 5 | 20 |
| Asintomático | 2 | 20 |
| Diarrea | 2 | 8 |
| Tumor palpable | 2 | 8 |
| Apendicitis | 1 | 4 |
| Síntomas de vasoespasmo | 1 | 4 |
| Otros | 5 | 20 |
| Servicio que realizó el diagnóstico | | % |
| CMN: | | |
| Servicio de Oncología | 9 | 36 |
| Otro servicio | 3 | 12 |
| Fuera del CMN: | | |
| Cirujano General | 6 | 24 |
| Oncólogo | 3 | 12 |
| Otro Médico | 4 | 16 |
| Estudios de apoyo para el diagnóstico más utilizados | | % |
| Tomografía | | |
| Endoscopia | 8 | 32 |
| Ultrasonido y tomografía | 3 | 12 |
| Resonancia magnética | 3 | 12 |
| Endoscopia y tomografía | 2 | 8 |
| Tomografía y otro | 2 | 8 |
| Ultrasonido | 2 | 8 |
| Tomografía y resonancia magnética | 1 | 4 |
| Ninguno/exploración quirúrgica | 1 | 4 |
| Otro | 1 | 4 |
| | 2 | 8 |
| Seguimiento (meses) | Media: 58.04 | SD: 7.36 |

La incidencia fue del 0.1% de pacientes atendidos por primera vez en el servicio de oncología del CMN "20 de Noviembre" en 10 años. La edad promedio fue de 52.4 años, con una desviación

estándar (SD) de ± 8.93 y un rango de edad de entre 30 a 73 años, la cual también mostro una mayor frecuencia a los 48 y 58 años (gráfica 1). El sexo más frecuentemente afectado fue el femenino con un total de 18 casos, lo que representó el 72% (gráfica 2), y el lugar de residencia fue el metropolitano con un 56%. El año al momento de ingreso más frecuente fue el 2009 con un 24%; la distribución se muestra en la gráfica 3. La media en el tiempo de evolución fue 25.72 meses (SD ± 16.08), con un rango que fue desde un 1 día hasta 212 meses (gráfica 4).

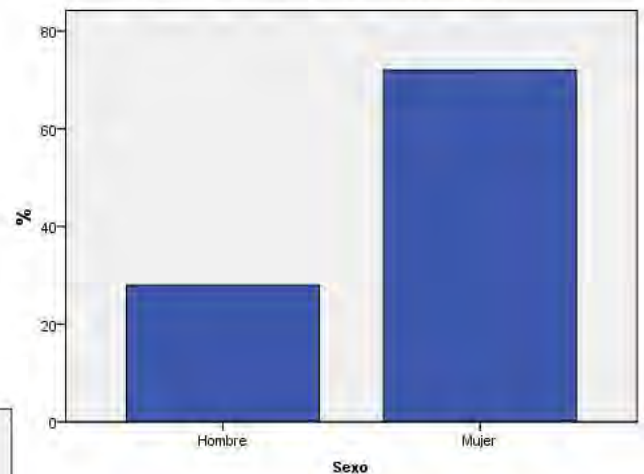
Gráfica 1. Distribución de acuerdo a la edad



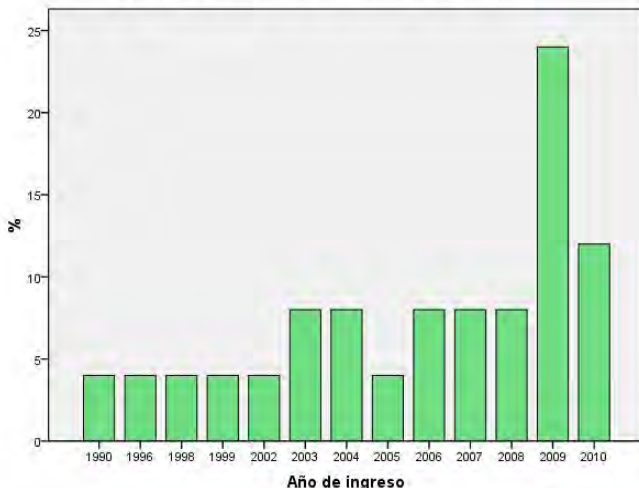
El síntoma predominante más frecuente resultado ser dolor en un 28%, seguido del sangrado de tubo digestivo alto (STDA) con 20%. El 20% de los pacientes estaban asintomáticos (gráfica 5). La especialidad que realizó más frecuentemente el diagnóstico fue el Servicio de Oncología del CMN "20 de Noviembre" con un 36%, seguido de Cirugía General fuera del CMN con un 24% (gráfica 6). El estudio de laboratorio y gabinete más útil para el diagnóstico fue la tomografía (32%),

ya sea como modalidad única, o en conjunto con el ultrasonido (12%), con la endoscopia (8%), con la resonancia magnética (4%) o con algún otro método diagnóstico (8%). La endoscopia como modalidad única fue el siguiente estudio en frecuencia (12%). Un paciente (4%) fue diagnosticado como tumor neuroendocrino de apéndice en el estudio histopatológico, después de haberlo sometido a apendicectomía de urgencia por diagnóstico de apendicitis aguda (gráfica 7).

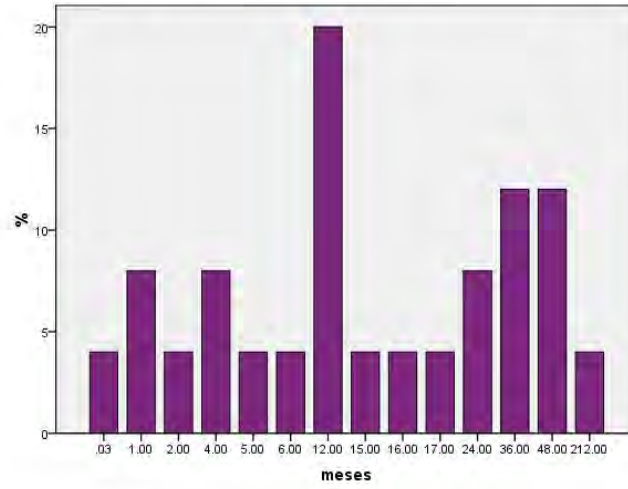
Gráfica 2. Distribución de acuerdo al sexo



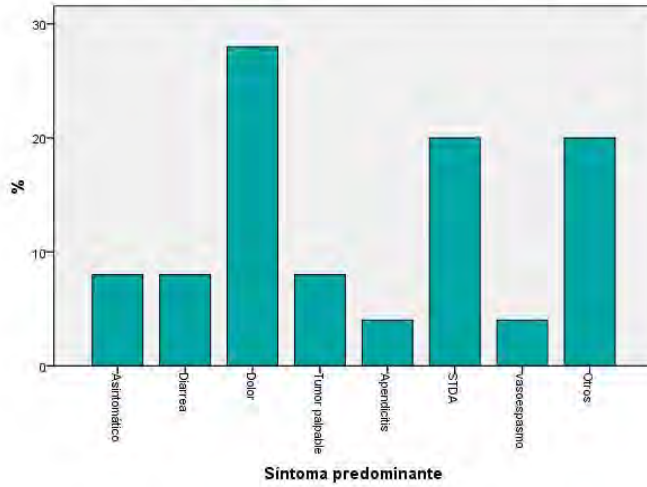
Gráfica 3. Distribución de acuerdo al año de ingreso



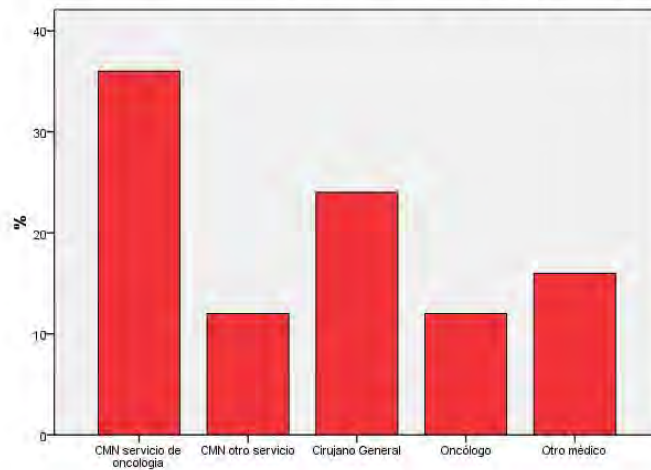
Gráfica 4. Distribución de acuerdo al tiempo de evolución



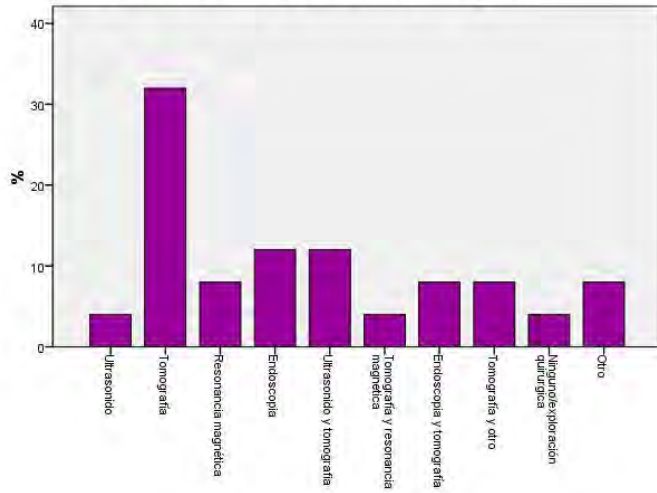
Gráfica 5. Distribución de acuerdo al sintoma predominante



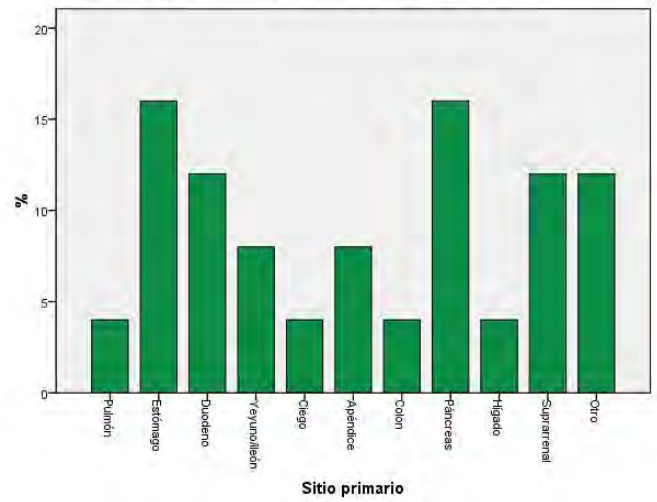
Gráfica 6. Distribución de acuerdo a la especialidad que realizó el diagnóstico



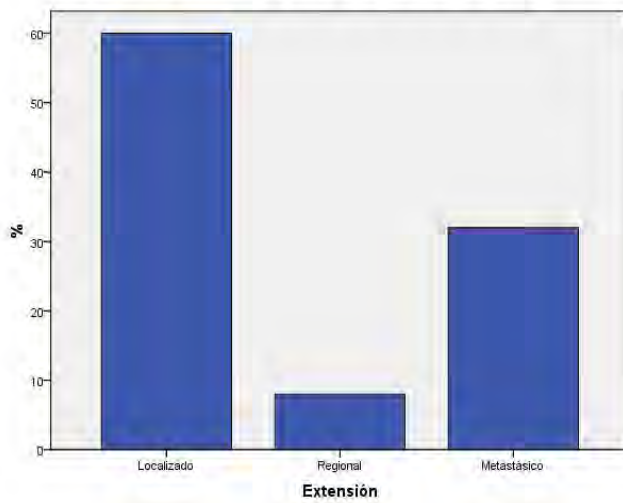
Gráfica 7. Distribución de acuerdo al estudio diagnóstico



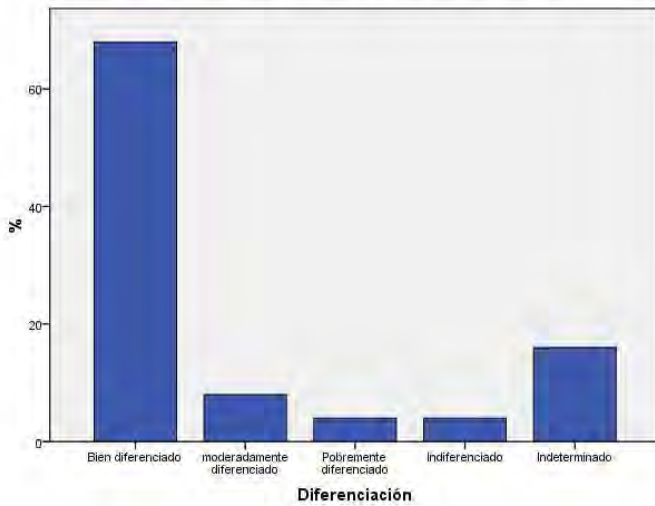
Gráfica 8. Distribución de acuerdo al sitio primario del tumor



Gráfica 9. Distribución de acuerdo a la extensión del tumor



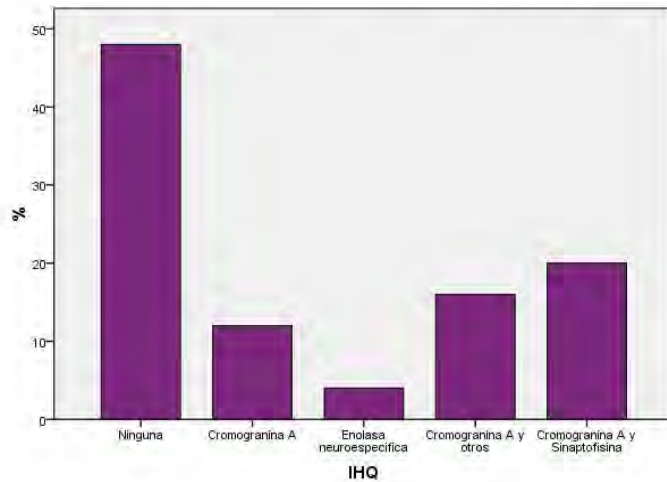
Grafica 10. Distribución de acuerdo a la diferenciación del tumor



La mayoría de los tumores eran bien diferenciados (60%), se encontraron además tumores moderadamente diferenciados (8%), poco diferenciados (4%) e indiferenciados (4%). En 4 pacientes (16%), no fue posible determinar el grado de diferenciación a partir de los datos existentes en los expedientes (grafica 10). En el 48% de los tumores (n=12) no se utilizó ningún tipo de inmunohistoquímica para integrar el diagnóstico histopatológico; en los tumores en los que sí se utilizaron tales marcadores, lo más frecuente fue que se usara cromogranina A en combinación con Sinaptofisina (20%) y cromogranina A y otros (16%), según se muestra en la gráfica 11.

El tratamiento para los tumores primarios fue quirúrgico únicamente en el 60% de los pacientes, ya sea mediante resección completa (48%) o incompleta (12%). En relación al tratamiento sistémico, 20% de nuestra población lo recibieron como única modalidad, de la cual 4% recibió solo octreotide LAR, 8% tratamiento con quimioterapia citotóxica, y 8% otro tipo de tratamiento sistémico (inhibidores de tirosincinasa y bifosfonatos, entre otros). El 20% recibió tratamiento combinado con cirugía y otra modalidad de tratamiento (gráfica 12). De los 8 pacientes que presentaban metástasis al momento del diagnóstico, 7 pacientes (25%) tuvieron metástasis hepáticas y un paciente (4%) a hueso. El tratamiento para estos pacientes fue quimioterapia citotóxica (n= 3, 12%), octreotide LAR (n= 2, 8%), metastasectomía (n=1, 4%) y otros (n=2, 8%), según se muestra en la gráfica 13. El estudio de seguimiento más utilizado fue la tomografía computada, en algunas ocasiones combinada con otros estudios como fueron las catecolaminas urinarias (gráfica 14).

Grafica 11. Inmunohistoquímica utilizada para el diagnóstico

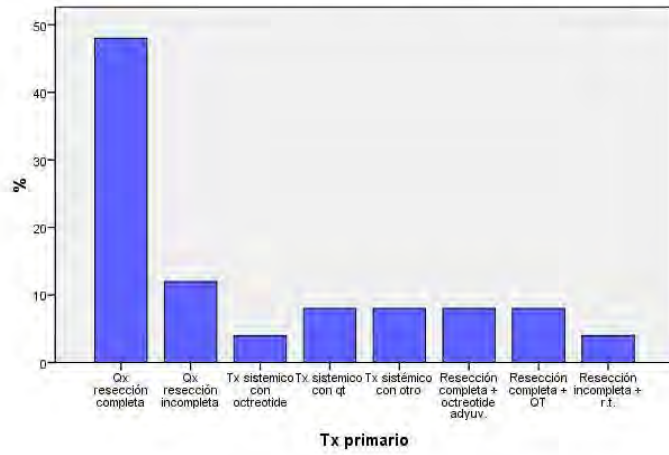


Las características de los tumores neuroendocrinos encontrados se resumen en la tabla 2. El sitio primario más frecuente fue el estómago y el páncreas con 16% cada uno, seguido del duodeno y la glándula suprarrenal con un 12% cada uno, después de estos se encontraron el intestino delgado y el apéndice con un 8% y los menos frecuentes fueron ciego, pulmón, hígado y colon con un 4% (gráfica 8). La mayoría de los tumores se encontraban localizados (60%) o bien con evidencia de metástasis (32%) (Gráfica 9). De acuerdo al grado de diferenciación, la

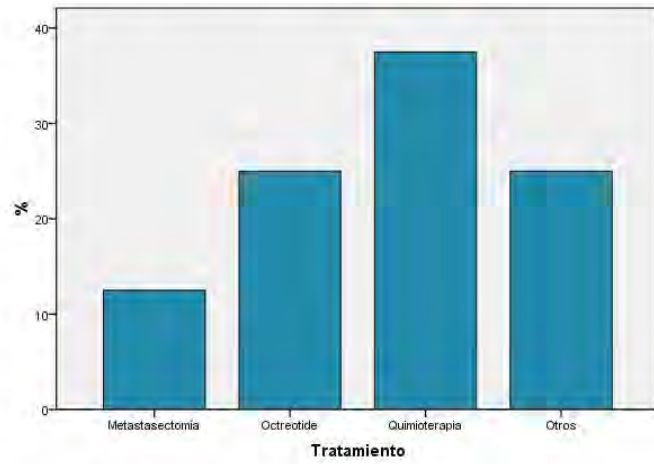
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

| Variable | "n" | Porcentaje (%) |
|--|-------------|----------------|
| Tumor primario | | |
| Estómago | 4 | 16 |
| Páncreas | 4 | 16 |
| Duodeno | 3 | 12 |
| Suprarrenal | 3 | 12 |
| Yeyuno/íleon | 2 | 8 |
| Apéndice | 2 | 8 |
| Ciego | 1 | 4 |
| Pulmón | 1 | 4 |
| Hígado | 1 | 4 |
| Colon | 1 | 4 |
| Otro | 3 | 12 |
| Extensión | | |
| Localizado | 15 | 60 |
| Regional | 2 | 8 |
| Metastásico | 8 | 32 |
| Grado de diferenciación | | |
| Bien diferenciado | 17 | 68 |
| Moderadamente diferenciado | 2 | 8 |
| Mal diferenciado | 1 | 4 |
| Indiferenciado | 1 | 4 |
| Indeterminado | 4 | 16 |
| Metástasis al momento del diagnóstico | | |
| Hígado | 7 | 88 |
| Otros | 1 | 22 |
| Recaída | | |
| Si | 8 | 32 |
| No | 17 | 68 |
| Sitio de la recaída | | |
| Hígado | 3 | 12 |
| Hígado y ovario | 1 | 4 |
| Locorregional | 1 | 4 |
| Otros | 3 | 12 |
| Desenlace | | |
| Vivo sin evidencia de actividad tumoral | 12 | 48 |
| Vivo con evidencia de actividad tumoral | 13 | 52 |
| ILP (meses) | Media: 47.6 | SD: 8.9 |
| SG (meses) | Media: 58 | 7.4 |

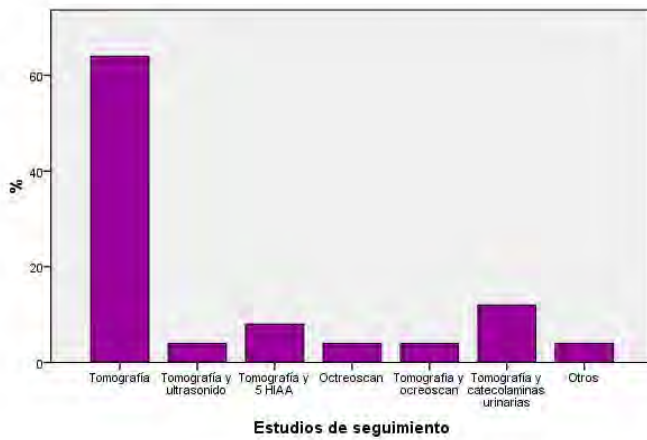
Grafica 12. Modalidad de tratamiento para el tumor primario



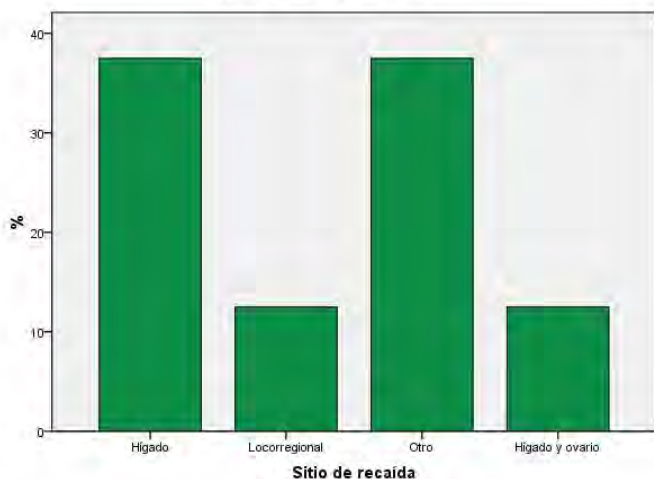
Gráfica 13. Modalidad de tratamiento para las metástasis



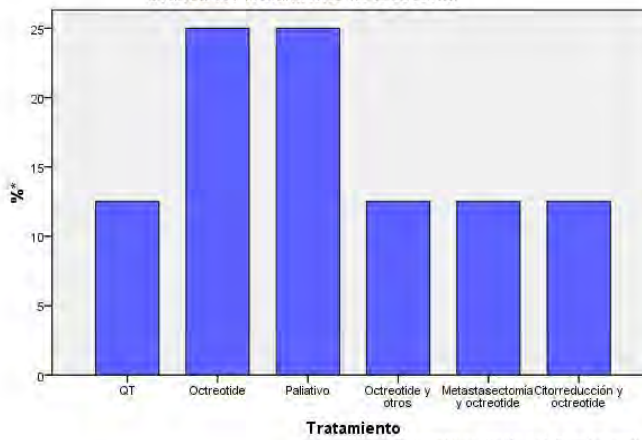
Grafica 14. Estudios utilizados para el seguimiento de los pacientes



Gráfica 15. Sitio de recaída



Gráfica 16. Tratamiento de la recaída



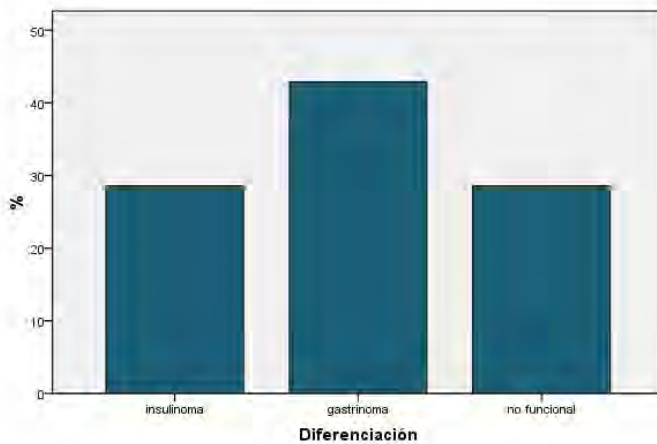
*Porcentaje en relación al 100% de las recaídas

De los 8 pacientes que presentaban metástasis al momento del diagnóstico, 7 pacientes (25%) tuvieron metástasis hepáticas y un paciente (4%) a hueso. El tratamiento para estos pacientes fue quimioterapia citotóxica (n= 3, 12%), octreótide LAR (n= 2, 8%), metastasectomía (n=1, 4%) y otros (n=2, 8%), según se muestra en la gráfica 13. El estudio de seguimiento más utilizado fue la tomografía computada, en algunas ocasiones combinada con otros estudios como fueron las catecolaminas urinarias (gráfica 14). De esta forma, se documentó recaída en 8 pacientes (32%), de los cuales 3 (12%) tuvieron recaída a hígado, 1 (4%) recaída locoregional y 1 (4%) hígado y ovario; los 3 pacientes restantes la tuvieron a otros sitios (gráfica 15). El tratamiento para los pacientes con recaídas fue octreótide LAR (n=2, 8%), quimioterapia (n=1, 4%), la combinación de octreótide LAR con metastasectomía (n=1, 4%) o con citorreducción (n=1, 4%), o con algún otro tratamiento como fue el interferón alfa en 1 paciente (4%) (gráfica 16).

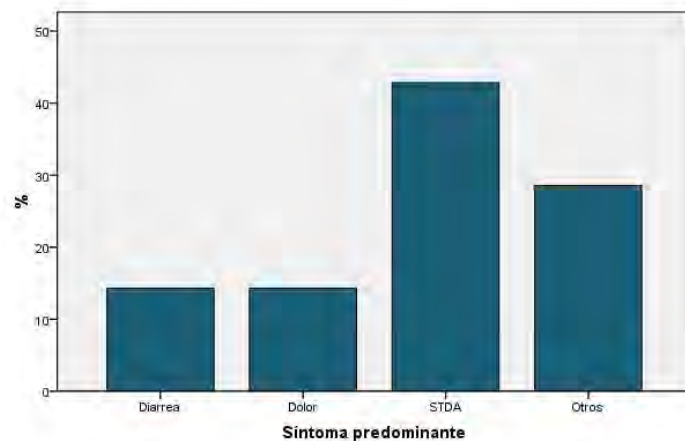
Los tumores neuroendocrinos con diferenciación del páncreas endocrinos representaron el 28% (n=7) del total de la muestra, de los cuales, 3 fueron gastrinomas (12%), 2 insulinomas (8%) y 2 no funcionales (8%). La localización más frecuente de éstos fue el páncreas en 4 pacientes (57.2%). Un gastrinoma se localizó en el duodeno y dos más en el estómago (gráfica 17). El

comportamiento de éstos fue benigno en 57% y maligno en 43%. El síntoma predominante más frecuente fue el STDA en el 43% de los pacientes con NET pancreáticos (gráfica 18). El tratamiento para el tumor primario en este subgrupo de pacientes tuvo una diferencia con respecto al resto de los NET, las modalidades más utilizadas fueron la resección completa con octreotide LAR adyuvante (n=2, 28.6%) y el tratamiento sistémico (n=2, 28.6%), como se muestra en la gráfica 19. Dos pacientes presentaban metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, los cuales fueron tratados con inhibidores de la tirosin cinasa. Sólo dos pacientes (28.6%) tuvieron recaída, uno a hígado y otro locoregional, los cuales fueron tratados con citorreducción e interferón respectivamente, asociado a octreotide LAR. Lo anterior se resume en la tabla 3.

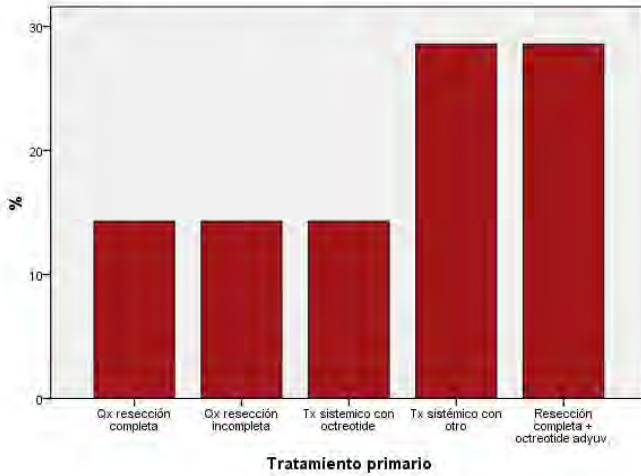
Gráfica 17. Diferenciación de los NET pancreáticos



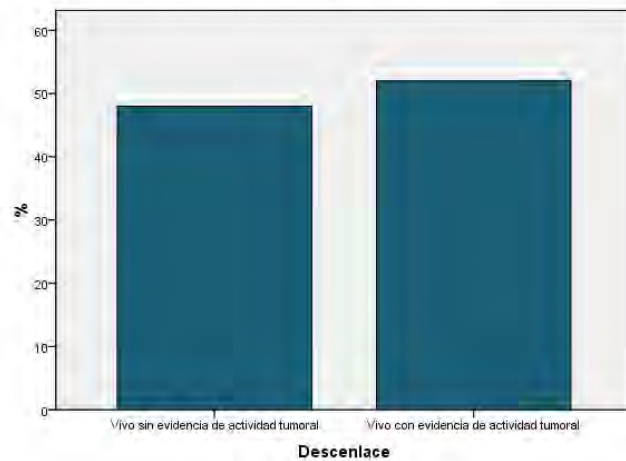
Gráfica 18. Síntoma predominante en NET pancreáticos



Gráfica 19. Modalidad de tratamiento en los NET pancreáticos



Gráfica 20. Descenlace de los pacientes con NET



De manera general, el seguimiento en promedio fue de 58.04 ± 7.36 meses, la media en el intervalo libre de progresión fue de 47.6 meses, con un rango de 1 a 216 meses y la media en la sobrevida global fue de 58.04 meses, con un rango de 1 a 240 meses. Al final del estudio 48% de los pacientes ($n=12$) estaban vivos sin evidencia de actividad tumoral y el restante 52% ($n=13$), permanecía vivo con evidencia de actividad tumoral. No se registraron muertes hasta el cierre del estudio (gráfica 20). De acuerdo a las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, la localización del tumor primario no influyó en el intervalo libre de progresión (ILP) con una $p=0.076$ (gráfica 21); sin embargo, entre las variables que sí influyeron en ésta, con una $p<0.05$ se encontró la extensión del tumor y el grado de diferenciación (gráfica 22 y 23), alcanzando el mayor intervalo en tumores localizados y bien diferenciados. Al respecto a esta última variable, se hizo un subgrupo de acuerdo al grado de diferenciación y la extensión, encontrando que en los tumores localizados, el grado de diferenciación influyó en la sobrevida, con una $p<0.05$, a diferencia de los tumores metastásicos, donde no se encontró dicha influencia (gráficas 24 y 25). El tipo de tratamiento utilizado para el tumor primario también mostró diferencias estadísticamente significativas (gráfica 26).

| TABLA 3. CARACTERISTICAS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS CON DIFERENCIACIÓN PANCREÁTICA | | |
|---|----------------|--------------------|
| Variable | "n" | Porcentaje* |
| Tumores pancreáticos | 7 [†] | 28 [‡] |
| Insulinomas | 2 | 28.6 |
| Gastrinomas | 3 | 42.9 |
| No funcionales | 2 | 28.6 |
| Síntoma principal | | |
| STDA | 3 | 42.9 |
| Hipoglucemia | 2 | 28.6 |
| Dolor | 1 | 14.3 |
| Diarrea | 1 | 14.3 |
| Comportamiento | | |
| Benigno | 4 | 57.1 |
| Maligno | 3 | 42.9 |
| Sitio de metástasis | | |
| Ninguna | 5 | 71.4 |
| Hígado | 2 | 28.6 |
| Recaída | | |
| Si | 2 | 28.6 |
| No | 5 | 71.4 |
| Sitio de recaída | | |
| Hígado | 1 | 50 |
| Locorregional | 1 | 50 |
| Desenlace | | |
| Vivo sin actividad tumoral | 3 | 43 |
| Vivo con actividad tumoral | 4 | 57 |

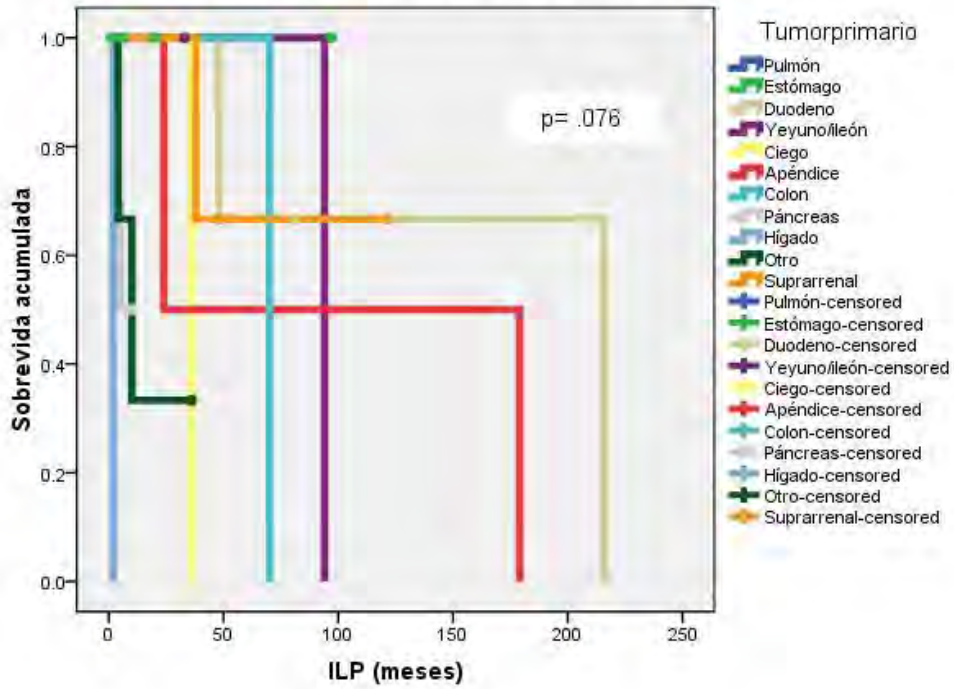
* Porcentaje del total de los tumores pancreáticos

† Tumores primarios de páncreas (n=4) y tumores extrapancreáticos con diferenciación de páncreas neuroendocrino (n=3)

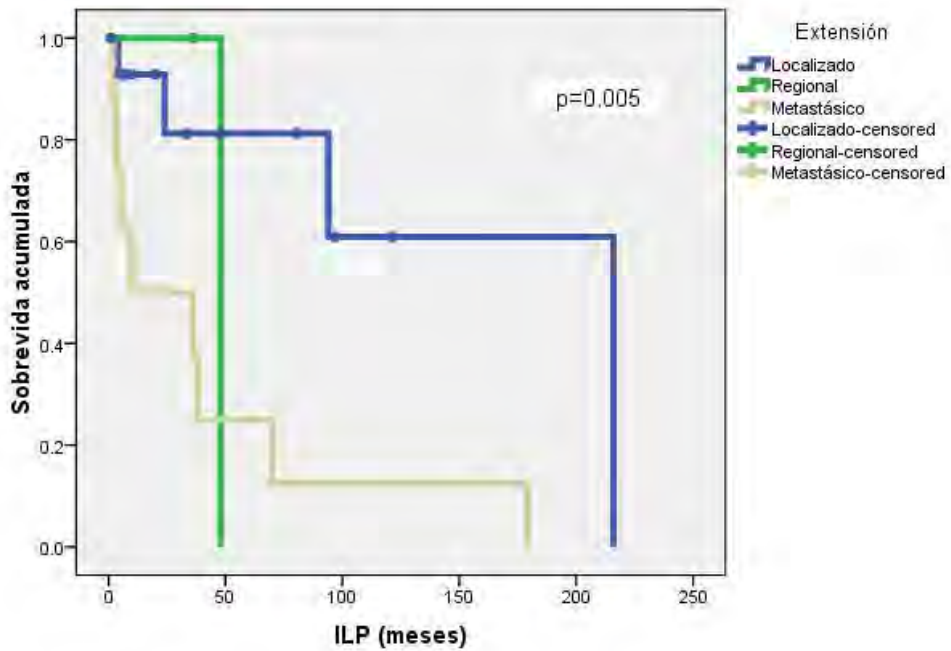
‡ Porcentaje del total de la muestra

Para la supervivencia global (SG), la localización del tumor primario sí mostró diferencia significativa, mostrando las mejores supervivencias para aquellos tumores localizados en el duodeno y el apéndice (gráfica 27). La extensión del tumor también influyó en esta variable (gráfica 28). Al analizar el grado de diferenciación, éste no afectó a la SG de manera significativa (gráfica 29); sin embargo, al realizar un subgrupo en relación a la extensión del tumor, la diferencia sí fue estadísticamente significativa para los tumores localizados y el grado de diferenciación, con una $p < 0.05$, a diferencia de los tumores metastásicos, en los cuales la supervivencia no se vio afectada por el grado de diferenciación (gráficas 30 y 31). Finalmente, el tratamiento utilizado para el tumor primario también afectó significativamente a la SG (gráfica 32).

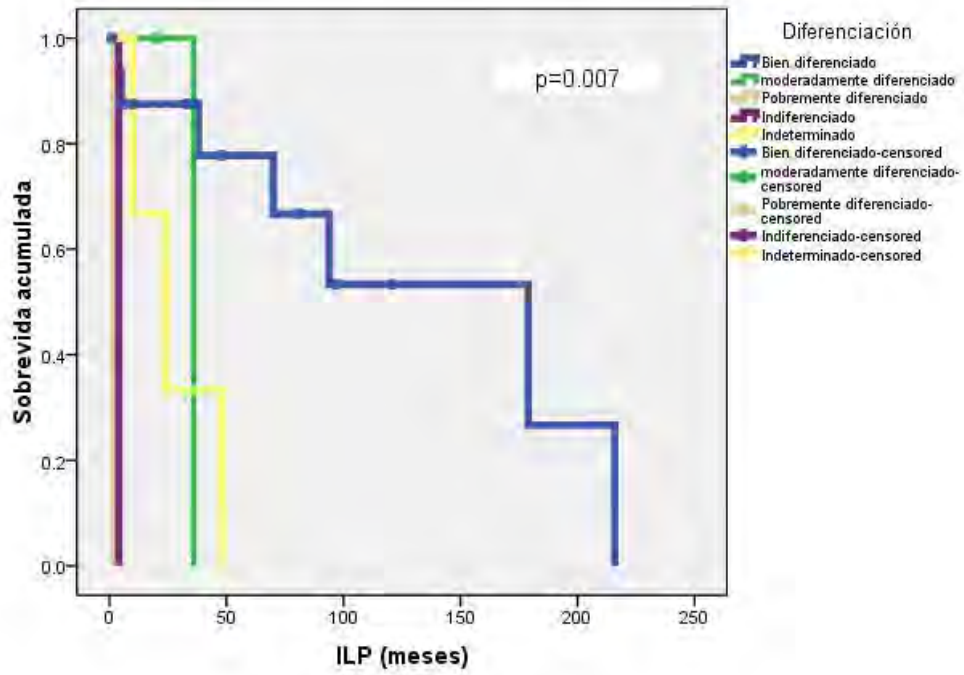
Gráfica 21. SLP de acuerdo al tumor primario



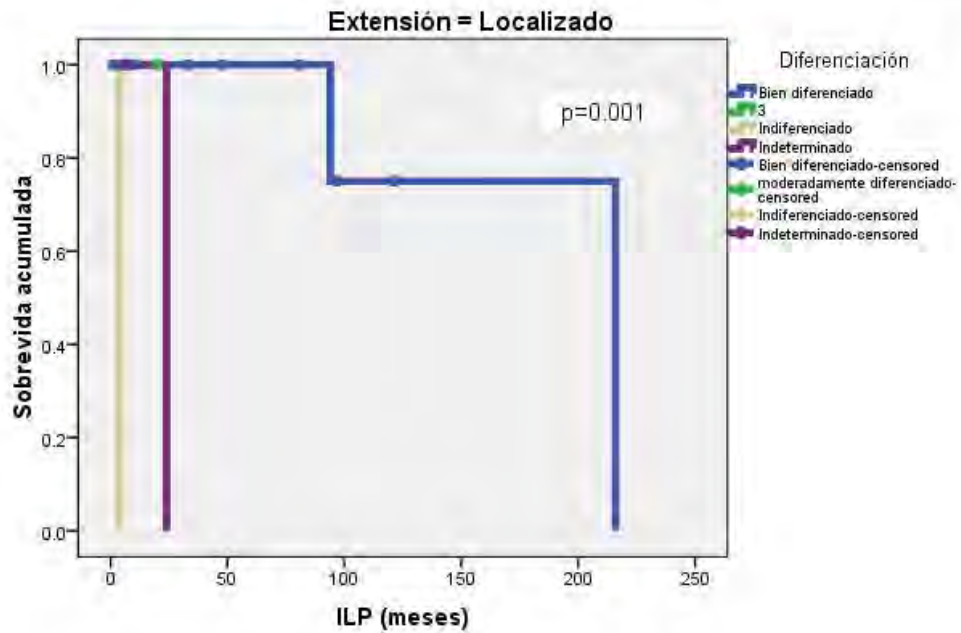
Gráfica 22. SLP de acuerdo a la Extensión



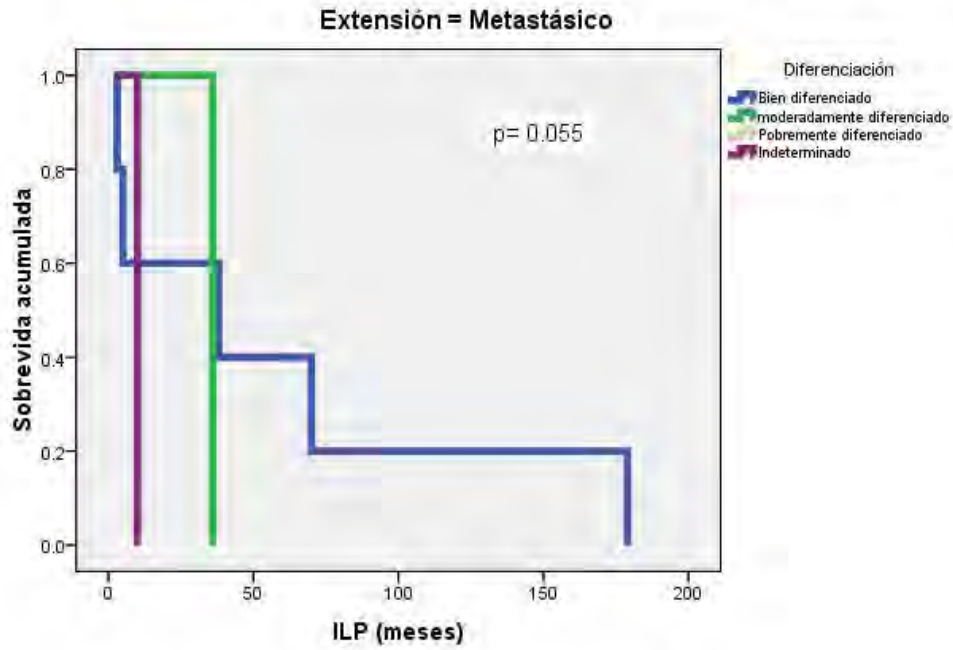
Gráfica 23. SLP de acuerdo al grado de diferenciación



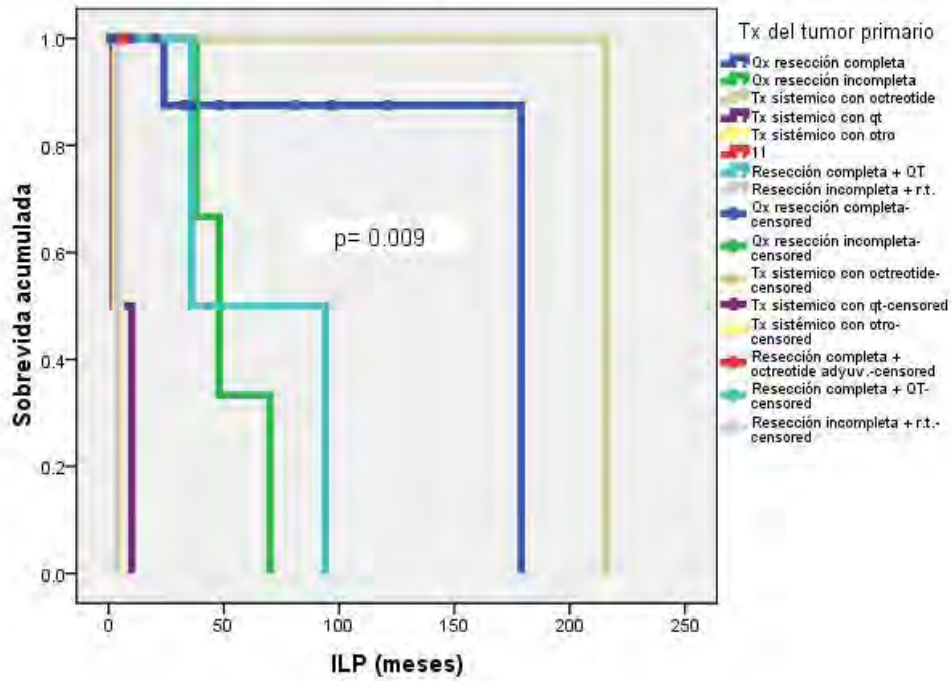
Gráfica 24. SLP de acuerdo al grado de diferenciación en tumores localizados



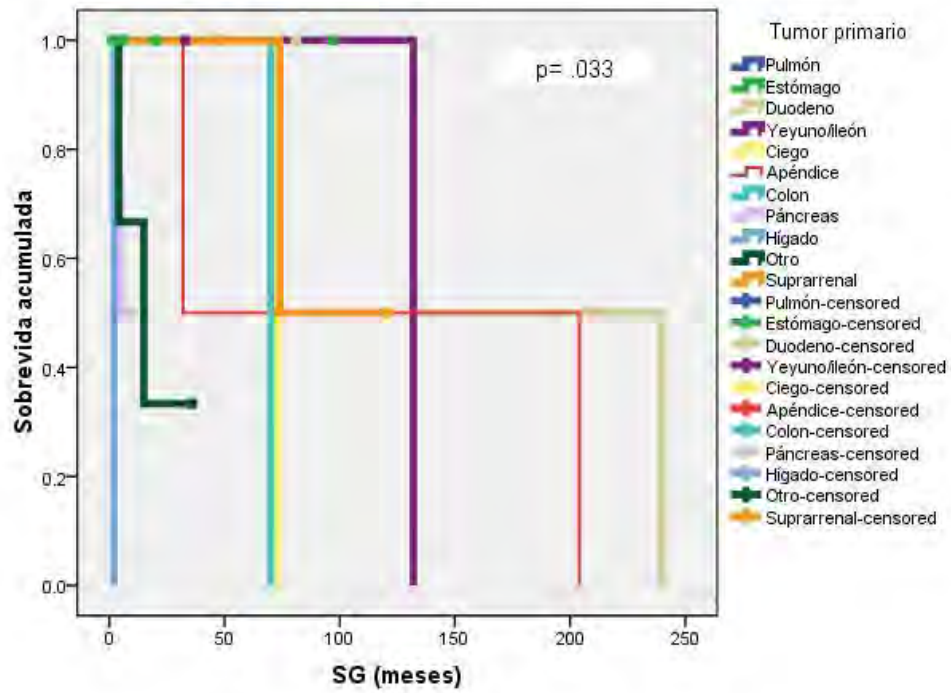
Gráfica 25. Sobrevida libre de progresión de acuerdo al grado de diferenciación en tumores metastásicos



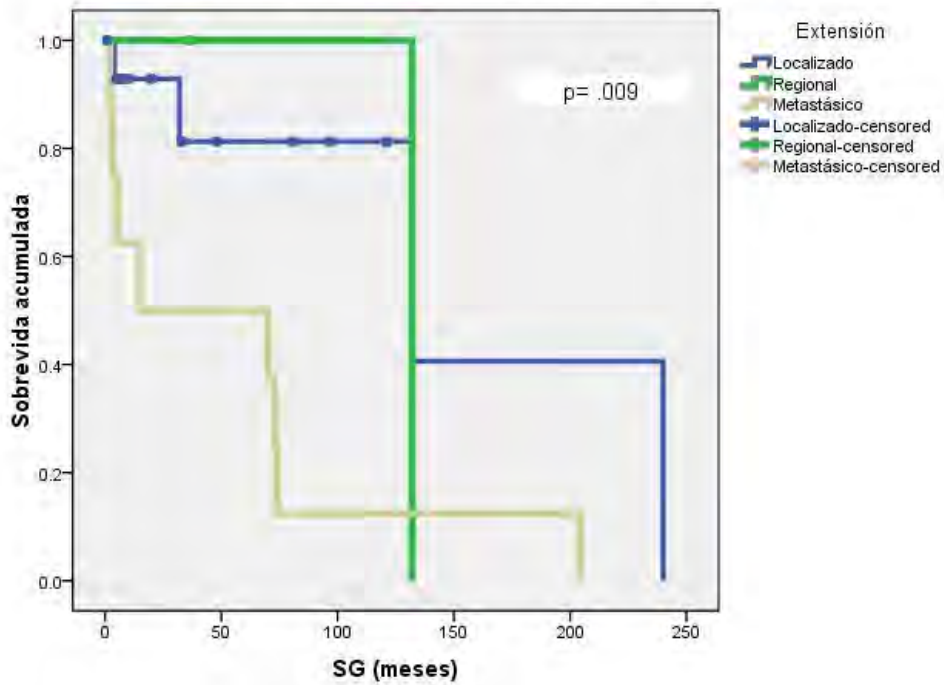
Gráfica 26. SLP de acuerdo al tipo de tratamiento del tumor primario



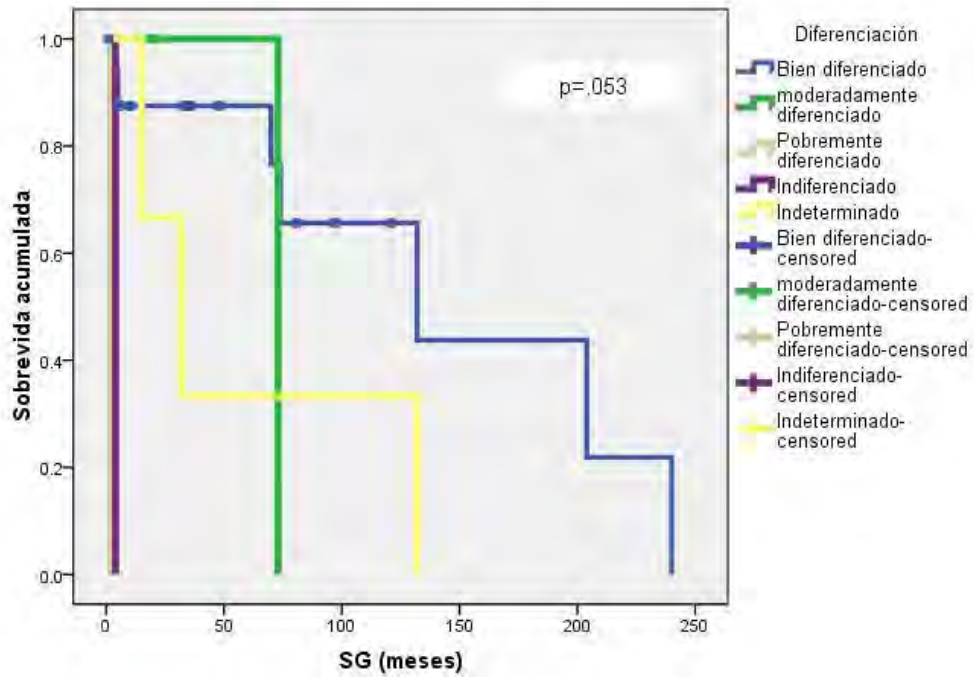
Gráfica 27. SG de acuerdo a la localización del tumor primario



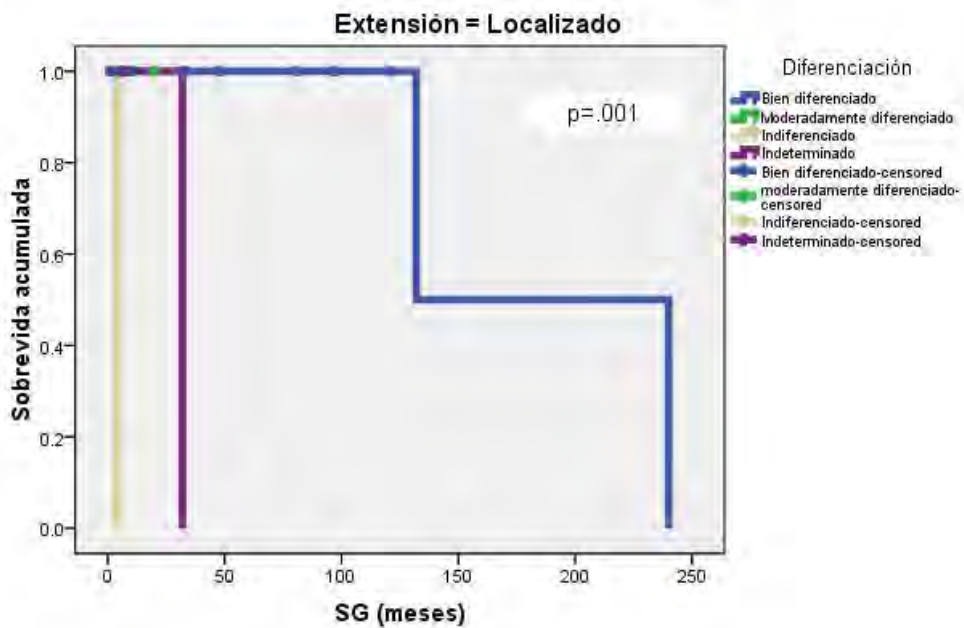
Gráfica 28. Sobrevida global de acuerdo a extensión



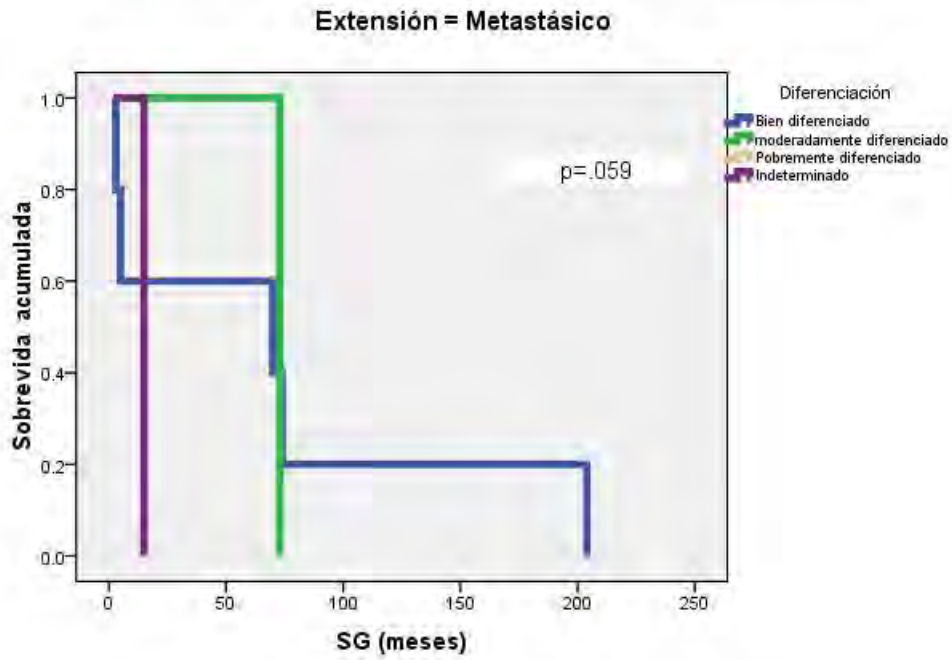
Gráfica 29. SG de acuerdo al grado de diferenciación



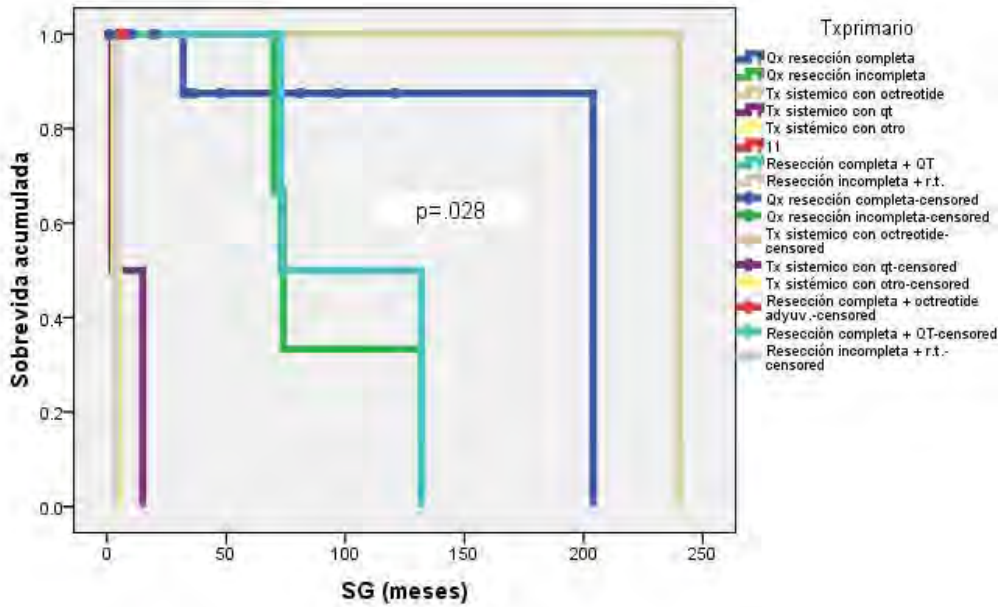
Gráfica 30. SG de acuerdo al grado de diferenciación y la extensión



Gráfica 31. SG de acuerdo al grado de diferenciación y la extensión



Gráfica 32. SG de acuerdo al tratamiento del tumor primario



DISCUSIÓN.

Los NET's resultaron ser tumores poco frecuentes en nuestra población derechohabiente; sin embargo como lo indican nuestros resultados, su frecuencia se ha ido incrementando en los últimos años, ya que la mayoría de éstos se detectaron durante el 2009. Si bien se han reportado NET's en pacientes de todas las edades, la media de edad al momento del diagnóstico de nuestros pacientes es muy similar a la serie más grande de la que tenemos conocimiento tomada del SEER⁵; en nuestra serie el sexo más frecuentemente afectado fue el femenino, así como el área metropolitana.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico varió desde 0.03 a 120 meses, debido a que el paciente con menos tiempo de evolución fue uno que se diagnosticó a partir de un cuadro de apendicitis aguda y el que más tiempo tardó, fue un paciente al que inicialmente se manejó como enfermedad por úlcera péptica, realizándosele una vagotomía troncular y posteriormente dado la persistencia de la sintomatología se sospechó el diagnóstico de gastrinoma, mismo que se confirmó solo hasta transcurrido este periodo de tiempo. No obstante, la media en el tiempo de evolución fue de 25.72 meses, lo que nos habla de la amplia gama de formas de presentación con las que cursan este tipo de tumores.

El síntoma más frecuente fue el dolor y sangrado de tubo digestivo, lo que va en relación a los sitios de localización del tumor más frecuente, en nuestra serie fueron el estómago y el páncreas; asimismo, los síntomas compatibles con síndrome carcinoide, que fueron la rubicundez, la diarrea e hipertensión arterial, se presentaron en alrededor del 12% de los casos, lo que corresponde a lo reportado en la bibliografía^{1,6}. Aunque sólo el 48% de los pacientes fueron diagnosticados en nuestro centro hospitalario, este porcentaje constituyó la mayoría de los pacientes, y dado a que este es un hospital de concentración, el resto de los pacientes fueron referidos ya con el diagnóstico realizado. El estudio más utilizado para el diagnóstico fue la tomografía (ya sea como modalidad única o combinada) en un 64%, otros estudios importantes fueron la endoscopia y la combinación de estos estudios.

Como se mencionó anteriormente las localizaciones más frecuentes de NET's en nuestra serie fueron en el estómago y el páncreas, a diferencia de lo reportado en otras series, en donde los sitios más frecuentes fueron intestino delgado, recto y ciego^{6,7} y aunque la localización no tuvo una diferencia con respecto al sexo ($p > 0.05$)⁵ esta variable sí tuvo impacto en la sobrevida global; de tal forma que los tumores localizados en el duodeno, el apéndice y el intestino delgado alcanzaron las mejores sobrevidas. En relación a la extensión del tumor, la mayoría de los tumores estaban localizados; no obstante hasta el 32% se encontraban con evidencia de metástasis, también por arriba de lo reportado previamente⁵ y sólo muy pocos pacientes se encontraron con extensión regional. Por supuesto, el ILP y la SG se vieron afectados por esta variable. El grado de diferenciación más frecuente fue el bien diferenciado y el resto de los grados fueron raros en nuestra serie; en general el impacto que tuvo éste en la sobrevida fue discreto, pero el mayor impacto se tuvo en aquellos pacientes con tumores aun localizados, lo que traduciría la importancia de considerar esta variable en el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

De manera similar a las series reportadas, la cirugía resultó ser el tratamiento más importante con intento curativo. En nuestro reporte el 60% de los pacientes fueron sometidos a cirugía ya sea con resección completa o incompleta. La mayoría de las veces, la cirugía consistió en la resección radical del órgano de origen, siempre que esto fue posible. De tal forma que se realizaron 5 hemicolecotomías, una de ellas con resección hepática, 3 enucleaciones, 3

adrenalectomías, 2 resecciones amplias, 1 lobectomía pulmonar, 1 pancreatectomía distal, 1 gastrectomía total, 1 gastrectomía parcial, 1 resección intestinal, 1 ooforectomía y 1 tumorectomía. En ningún paciente se realizó linfadenectomía electiva, a menos que se encontrara evidencia de metástasis ganglionares. Al respecto de esto, existe controversia en cuanto al beneficio de realizar la linfadenectomía. Los argumentos a favor de esta conducta son: que mejora la etapificación, se asegura resección R0, se identifican metástasis ocultas, mejora el control locorregional, y aumenta la supervivencia sin incrementar morbilidad ni mortalidad. No obstante, los argumentos en contra son: que en enfermedad avanzada no ofrece ventaja alguna, sí hay aumento de morbilidad y costos, y no ofrece beneficio en la supervivencia.^{24,25,26,27} El tipo de cirugía realizada afectó de manera significativa tanto a la sobrevida global como al intervalo libre de progresión, alcanzando los mejores resultados con la cirugía cuando se pudo realizar una resección completa y se dio algún tipo de tratamiento adyuvante como fue el octreotide LAR o la quimioterapia. El octreotide LAR como modalidad única alcanzo las mejores sobrevidas en pacientes en los que no fue posible realizar cirugía, como se había reportado en otras series^{21,28,29,30}.

En los tumores pancreáticos también fueron llevados a cirugía con resección completa, no obstante, muchos de estos recibieron de manera concomitante octreotide para el control preoperatorio de los síntomas. A diferencia de lo reportado en la literatura^{14,31}, en nuestra muestra el tumor funcionante más común fue el gastrinoma y después el insulinoma y los tumores no funcionantes, sin embargo, el procedimiento realizado, la recaída y la sobrevida global no varió con respecto a ésta^{32,33}.

CONCLUSIONES.

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras, sin embargo, su incidencia ha aumentado constante probablemente debido al incremento en la sospecha clínica y los avances en los métodos diagnósticos. Muchos de estos tumores no causarán síntomas y cuando lo hacen lo más frecuente es que produzcan dolor o tumor palpable. El sangrado de tubo digestivo es una manifestación frecuente en los NET con diferenciación pancreática. La cirugía con resección completa continúa siendo la piedra angular para el tratamiento de estos tumores, ya sea de la lesión primaria, o bien, de las metástasis que puedan ser resecables. El uso de octreotide LAR resulta una buena opción de tratamiento en resección incompleta o en presencia de metástasis o recaída. El pronóstico de estos tumores es bueno, ya que la mayoría se presenta bien diferenciado y con buena sobrevida global, aún a pesar de la presencia de metástasis o recaída; las cuales se presentan más frecuentemente en el hígado y pueden ser susceptibles a resección quirúrgica. La recaída es frecuente en estas neoplasias. Resulta evidente la necesidad de estudios prospectivos con respecto al uso de las nuevas opciones en el tratamiento sistémico para estos tumores, especialmente en el ámbito adyuvante, así como definir las indicaciones del mismo con el objeto de disminuir el porcentaje de recaída; sin embargo, la baja frecuencia de estos tumores es una de las limitantes con las que nos enfrentamos.

REFERENCIAS.

- ¹ Kaltsas GA, Besser MG, Grossman AB. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Reviews* 2009; 25(3):458–511.
- ² Obendorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907;1:426–430.
- ³ Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934–959.
- ⁴ Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20:1–12.
- ⁵ Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–3072.
- ⁶ Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Pia-Spampatti M, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5377-5384.
- ⁷ Pinchot SN, Holen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid Tumors. *The Oncologist* 2008;13:1255–1269.
- ⁸ Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963;1:238–239.
- ⁹ Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971;28:990–998.
- ¹⁰ Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. 2000. 2nd Ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer. New York.
- ¹¹ Feldman JM, O’Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986;81:41–48.
- ¹² Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(suppl 1):33–38.
- ¹³ Ramage JK, Davies AH, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(suppl 4):iv1–iv16.
- ¹⁴ Abood GJ, Aileen MG, DeepakMalhotra, Shoup M. The Surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 249–266.
- ¹⁵ Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1469–1492.
- ¹⁶ Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(1):150-156.
- ¹⁷ Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007 Oct; 47(4):460-6.
- ¹⁸ Ringe B, Lorf T, Dopkens K, Canelo R. Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg.* 2001 Jun; 25(6):697-9.
- ¹⁹ Florman S, Toure B, Kim L, Gondolesi G, Roayaie S, Krieger N, Fishbein T, Emre S, Miller C, Schwartz M. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2004 Feb; 8(2):208-12.
- ²⁰ Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Bioterapy. *Neuroendocrinology* 2009;90:209–213.
- ²¹ Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et. al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009 27:4656-4663.
- ²² Aggarwal G, Obideen K, Wehbi M. Carcinoids tumors: What should increase our suspicion. *Cleveland Clinic J Med* 2008; 75(12): 849-855.
- ²³ Helland SK, Prosch AM, Viste A. Carcinoid tumors in the gastrointestinal tract—a population-based study from Western Norway. *Scand J Surg* 2006; 95:158–161.
- ²⁴ Norton JA, Kivlen M, Li M, et al. Morbidity and Mortality of Aggressive Resection in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. *Arch Surg* 2003;138:859-866.
- ²⁵ Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54;1-16.
- ²⁶ Poncet G, Faucheron JL, Walter T. Recent trends in the treatment of well-differentiated endocrine carcinoma of the small bowel. *World J Gastroenterol* 2010; 16(14): 1696-1706.

-
- ²⁷ Costa F, Domenichini E, Garavito G, Medrano R, et al. Management of Neuroendocrine Tumors: A Meeting of Experts from Latin America. *Neuroendocrinology* 2008;88:235–242.
- ²⁸ Dogliotti L, Tampellini M, Stivanello M, Gorzegno G, Fabiani L. The clinical management of neuroendocrine tumors with long-acting repeatable (LAR) octreotide: Comparison with standard subcutaneous octreotide therapy. *Annals of Oncology* 2001; 12 (Suppl. 2): S105-S109.
- ²⁹ Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology* 2004; 15: 966–973.
- ³⁰ Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(24): 2963-2970.
- ³¹ Ehehalt F, Saeger H, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist* 2009;14:456–467.
- ³² Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(1):150-156.
- ³³ Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining Prognosis in Patients With Pancreatic Endocrine Neoplasms: Can the WHO Classification System Be Simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25:5609-5615.