



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



## TÍTULO

RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON TUMOR  
NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE PULMÓN TRATADOS CON RESECCIÓN  
QUIRÚRGICA, EN EL SERVICIO DE TUMORES DE TÓRAX DEL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL EN UN PERIODO DE 2010 A 2018:  
RECURRENCIA, PROGRESIÓN, SOBREVIDA GLOBAL Y RESOLUCION DE  
LOS SINDROMES PARANEOPLASICOS ASOCIADOS.

## TESIS

Que para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica (Adultos)

*Dra. Norma Romero Huerta*

Asesor Clínico: Dr. Eric Marco García Bazán  
Jefe de servicio de Tumores de Tórax

Ciudad de México, Marzo 2020



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI



## TÍTULO

RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON TUMOR  
NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE PULMÓN TRATADOS CON RESECCIÓN  
QUIRÚRGICA, EN EL SERVICIO DE TUMORES DE TÓRAX DEL HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL EN UN PERIODO DE 2010 A 2018:  
RECURRENCIA, PROGRESIÓN, SOBREVIDA GLOBAL Y RESOLUCION DE  
LOS SINDROMES PARANEOPLASICOS ASOCIADOS.

## TESIS

Que para obtener el grado de especialista en Cirugía Oncológica (Adultos)

*Dra. Norma Romero Huerta*

Médico Residente de Cirugía Oncológica Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Teléfono 5566298746

Correo electrónico: dra.normaromerocg@gmail.com

Asesor Clínico: Dr. Eric Marco García Bazán

Jefe de servicio de Tumores de Tórax

UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Teléfono 5521 285726

Correo electrónico: magoto001@yahoo.com.mx

Ciudad de México, Marzo 2020

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI**

**RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO  
PRIMARIO DE PULMÓN TRATADOS CON RESECCIÓN QUIRÚRGICA, EN EL SERVICIO DE  
TUMORES DE TÓRAX DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL EN UN  
PERIODO DE 2010 A 2018: RECURRENCIA, PROGRESIÓN, SOBREVIDA GLOBAL Y  
RESOLUCION DE LOS SINDROMES PARANEOPLASICOS ASOCIADOS.**

Tesis que para obtener el título de Cirugía Oncológica adultos

Presenta:

*Dra. Norma Romero Huerta*

Médico Residente de Cirugía Oncológica Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Asesor Clínico: Dr. Eric Marco García Bazán  
Jefe de servicio de Tumores de Tórax

Dr. Félix O. Quijano Castro.  
Director de Educación e investigación en salud.

Dra. Patricia Pérez Martínez.  
Jefa de división de Educación en Salud.

Numero de registro de comité local de investigación: R-2019-3602-014



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3602.  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082

FECHA Jueves, 12 de diciembre de 2019

Dr. ERIC MARCO GARCIA BAZAN

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TITULO: RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE PULMÓN TRATADOS CON RESECCIÓN QUIRÚRGICA, EN EL SERVICIO DE TUMORES DE TÓRAX DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL EN UN PERIODO DE 2010 A 2018: RECURRENCIA, PROGRESIÓN, SOBREVIDA GLOBAL Y RESOLUCIÓN DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ASOCIADOS.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2019-3602-014

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

ATENTAMENTE

**Sinuhé Barros Bravo**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## ÍNDICE

1. Resumen .....	6
2. Antecedentes .....	7
3. Planteamiento del problema .....	19
4. Justificación .....	20
5. Objetivos.....	21
6. Material y métodos .....	22
7. Población .....	22
8. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	24
9. Resultados .....	25
10. Discusión .....	31
11. Conclusión .....	34
12. Bibliografía .....	35
13. Definición de variables .....	37
14. Hoja de recolección de datos .....	40
15. Cronograma .....	41
16. Anexos .....	42

## RESUMEN.

### TITULO: RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LOS PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE PULMÓN TRATADOS CON RESECCIÓN QUIRÚRGICA, EN EL SERVICIO DE TUMORES DE TÓRAX DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL EN UN PERIODO DE 2010 A 2018: RECURRENCIA, PROGRESIÓN, SOBREVIDA GLOBAL Y RESOLUCION DE LOS SINDROMES PARANEOPLASICOS ASOCIADOS.

Romero-Huerta Norma<sup>1</sup>, Erick Marco Garcia Bazan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital de Oncología. Centro Medico Nacional Siglo XXI.

**Objetivo:** conocer los resultados oncológicos: recurrencia, progresión, supervivencia global y resolución de los síndromes paraneoplásicos de los pacientes con tumor neuroendocrino primario de pulmón sometidos a tratamiento quirúrgico, en el servicio de tumores de tórax del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional siglo XXI, en un periodo de 2012-2018.

**Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, transversal, ambilectivo, unicentrico, heterodémico, prolectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de neuroendocrino primario de pulmón, tratados con resección quirúrgica, en el servicio de tumores de tórax del Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional, en un periodo de enero de 2010 a 2018. Las variables del estudio: edad, sexo, tabaquismo, localización, tipo de cirugía, síndromes paraneoplásicos, cirugía realizada, disección mediastinal, complicaciones, estado ganglionar, histología, inmunohistoquímica, tratamiento adyuvante, periodo libre de enfermedad, progresión de la enfermedad, resolución de síndrome paraneoplásico, supervivencia global.

Se aplicó estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas y curvas de Kaplan-meier y long rank.

**Resultados:** en total se identificaron 25 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los pacientes evaluados, 8 (32%) fueron hombres y 17 (68%) mujeres. El promedio de edad 46.8 +/- 16.99. En 2010 y 2011 la frecuencia fue de 1 (4%) paciente en cada año, en 2012 fue de 2 (8%) pacientes, en 2013 se presentaron 3 (12%) pacientes, en 2014 y 2015 no se reportaron casos, en 2016, 7 (28%) pacientes; en 2017, 5 (20%) pacientes y en 2018, se reportaron 6 (24%) pacientes. La presentación clínica más frecuente hemoptisis en 6 pacientes (24%); 14 (56%) se presentaron de lado derecho y 11 (44%) izquierdo; 18 (72%) pacientes fueron centrales; 3 (12%) pacientes se consideraron con sospecha de síndrome carcinoide, la cirugía realizada con más frecuencia fue la bilobectomía en 8 (32%) pacientes, seguida por neumonectomía en 7 (28%) pacientes. 68% de los pacientes se clasificó en etapa I (de acuerdo a la AJCC). Solo tres pacientes presentaron complicaciones postoperatorias Claven-Dindo IIIb. 1 paciente presentó R1; 2 (8%) pacientes recibieron adyuvancia. Durante el seguimiento se presentaron 4 recurrencias (16%). El tiempo promedio de seguimiento fue de 3.6 años. La media de supervivencia fue de 44.28 +/- 27.97 y el tiempo promedio libre de enfermedad fue de 38.72 +/- 28.72. la supervivencia global fue de 100%.

## **ANTECEDENTES GENERALES.**

Las células neuroendocrinas derivan de células primitivas pluripotenciales y se caracterizan por la producción de neurotransmisores y carecer de axones o sinapsis. Los tumores neuroendocrinos pulmonares (TNP) representan aproximadamente el 25-30% de los cánceres primitivos de pulmón (CP). De todos ellos, el 80% son carcinomas anaplásicos de células “pequeñas” o microcíticos (CMP), el 12% carcinomas neuroendocrinos de células grandes (CNCG) y el 8% restante, tumores carcinoides, típicos (CT) y atípicos (CA), siendo estos últimos los menos frecuentes (1).

El tumor carcinoide fue descrito por primera vez en 1888 por Lubarsch en 2 autopsias de pacientes, donde encontró múltiples tumores en íleo. Más tarde, Oberndorfer introdujo el término karzinoid (similar a carcinoma) en 1907. Los carcinoides son sinónimo de tumores neuroendocrinos (TNE) por su origen a partir de células derivadas del neuroectodermo, pudiendo presentarse en cualquier parte del cuerpo. En México solo han sido publicados reportes de casos, por lo que no es posible obtener una estadística adecuada. En términos de sitio de origen, los TNE ocurren más comúnmente en el tubo digestivo (70%) y en el sistema broncopulmonar (25%). La inactivación del gen supresor de tumores de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (11q13) se relaciona con la pérdida de la heterocigosis y es responsable de la carcinogénesis de los TNE entero pancreáticos hasta en un 40%<sup>4,5</sup>, mientras que los tumores carcinoides bronquiales y de timo pueden ser parte de MEN 1 en un 5-15% (2).

La última clasificación de tumores pulmonares de la Organización Mundial de la Salud, de 2014, incluye además otras entidades, como la hiperplasia difusa de células neuroendocrinas idiopática (HDCNI) y los tumorlets. Estos últimos son cúmulos de células neuroendocrinas, habitualmente localizadas en las vías aéreas, que rebasan la membrana basal y se asemejan a los carcinoides, aunque su diámetro es < 0,5 cm. Suelen ser hallazgos incidentales que no ocasionan síntomas. (1)

## **Epidemiología.**

De acuerdo a los datos de Globocan 2018 el cáncer de pulmón en México presentó 7811 casos con una mortalidad de 4.9/100,000 habitantes; de acuerdo a las cifras de del SEER el tumor neuroendocrino de pulmón representó una incidencia de 1.4 por año, con incremento en la incidencia en los últimos años, ya que a principios de 1990 la incidencia era de 0.8, actualmente se encuentra entre los tumores con mejor pronóstico en etapas tempranas con una media de supervivencia de 5.5 años comparada con 6 meses para la enfermedad avanzada (3).

Los pacientes con tumores neuroendocrinos, son más jóvenes que los pacientes con tumores de células no pequeñas, edad de presentación de 48-70 años, con igual distribución en género. Los pacientes con carcinoide atípico son mayores que aquellos con carcinoide típico. Estos tumores no se han relacionado con el tabaquismo (4).



El tumor neuroendocrino de pulmón tiene un incremento en los últimos 30 años, 6% por año, independientemente de factores demográficos; este incremento es probablemente debido al tamizaje, y el incremento de inmunohistoquímica. Prevalence ligeramente en mujeres, y en la raza blanca; la edad de presentación es entre la cuarta y sexta de la vida. La mayoría de los pacientes nunca fumaron o fumaron de forma ocasional, aunque la mayoría de los pacientes con carcinoides atípicos son fumadores más que los pacientes con carcinoides típicos; el carcinoma pulmonar también se desarrolla en pacientes con historia previa de cáncer (piel urogenital, y tracto respiratorio); habitualmente son lesiones esporádicas, sin embargo, se han reportado casos de historia familiar, alrededor de 5% de los pacientes con MEN tipo 1 presentan carcinoma de pulmón, usualmente la variante típica, con un pequeño número de carcinoides atípicos, con evolución favorable. La proporción entre carcinoma típico y atípico es de 10:1.

La recurrencia en tumores típicos se presenta en 15% de los casos frecuentemente en los ganglios linfáticos regionales con una media a los 4 años, mientras que en el caso de los tumores atípicos se presentan con recurrencia regional o a distancia en la mitad de los casos a los 2 años; sin embargo, la recurrencia puede no aparecer hasta muchos años después, por lo que la vigilancia a largo plazo es necesaria. (5).

### **Clasificación patológica.**

La clasificación de la OMS de 2015 agrupa estas diferentes entidades que tienen muchos puntos morfológicos e inmunofenotípicos comunes en un solo capítulo, aunque no debemos perder de vista algunas diferencias fundamentales, especialmente las moleculares, entre los tumores de grado bajo e intermedio y tumores de alto grado. (6).

Los carcinoides típicos tienen menos de 2 mitosis/ 2 mm<sup>2</sup> sin necrosis, mientras que el carcinoma atípico tiene 2-10 mitosis/ 2 mm<sup>2</sup> con o sin necrosis; los tumores de células pequeñas y células grandes tienen 10 mitosis/ 2 mm<sup>2</sup> con necrosis extensa (5).

El grado histológico se reporta en un espectro de 3 grados, dependiendo de la agresividad (5):

- Grado bajo: carcinoma típico
- Grado intermedio: carcinoma atípico
- Grado alto: carcinoma de células grandes y microcítico.

Tabla 1. Características de los tumores pulmonares neuroendocrinos. Clasificación de la OMS 2004

	Carcinoide típico	Carcinoide atípico	Carcinoma neuroendocrino de células grandes	Carcinoma microcítico
% de tumores pulmonares primitivos	1-2%	0.1-0.2%	2-3%	10-20%
Grado de diferenciación	Bajo	Intermedio	Alto	Alto
Número de mitosis por campo de 2 mm <sup>2</sup>	<2	2-10	>10(media 70)	>10 (media 80)
Necrosis	Ausente	Presente, focal	Extensa	Extensa
Metástasis linfáticas en el diagnóstico	5-15%	40-50%	60-80%	60-80%
Metástasis a distancia en el diagnóstico	3-5%	20-25%	40%	60-70%

### Ki-67.

Si bien el Ki-67 juega un rol para predecir el pronóstico, en especímenes resecados, es necesario tener más datos para determinar su utilidad en el NET de pulmón (5).

Tabla 2. Clasificación de tumores neuroendocrinos pulmonares. OMS 2015 (6).

Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña -Carcinoma de célula pequeña combinado Carcinoma neuroendocrino de célula grande -Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado Tumor carcinoide --Típico --Atípico Lesión pre-invasiva --Hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas.
---

Los tumores carcinoideos se caracterizan por una arquitectura que sugiere una diferenciación neuroendocrina. A menudo se encuentran una gran variedad de tipos arquitectónicos en el mismo tumor. Los aspectos más comunes son el aspecto trabecular. También se describen aspectos papilares, pseudo-glandulares y foliculares. Las formas oncóticas tienen un citoplasma abundante, gránulos eosinófilos. Las células en forma de huso no son excepcionales y pueden verse especialmente durante el diagnóstico diferencial con un carcinoma de células pequeñas. Hay formas con células claras o que contienen melanina; La presencia de moco es excepcional. Las atipias y el pleomorfismo pueden ser marcados, incluso en carcinoideos típicos, pero estos aspectos no son un criterio de distinción entre típico y atípico. El estroma suele estar muy vascularizado, pero en algunos tumores es hialinizado o muestra rangos de crecimiento o cartílago (6).

### *Carcinoma de células pequeñas.*

Es un tumor epitelial maligno con células pequeñas (menos de tres linfocitos maduros) con contornos celulares difusos en escaso citoplasma, convencionalmente con extensa necrosis, índice mitótico alto, y que expresan la mayoría de los marcadores neuroendocrinos. Representa el 13% de los cánceres de pulmón, presenta correlación con el hábito tabáquico. Se presenta habitualmente como una masa parahiliar, compresiva, voluminosa y obstructiva con extensión ganglionar; 5% son periféricos; a menudo presentan metástasis al momento de diagnóstico (hígado, cerebro, huesos). En raras ocasiones, este tumor es periférico. Las células tumorales son clásicamente de un tamaño más pequeño que el de tres linfocitos maduros, pero este criterio a veces falla en las muestras quirúrgicas donde pueden parecer más grandes. El índice mitótico es generalmente de 10 mitosis por  $2 \text{ mm}^2$ , por regla general mayor de 60 mitosis /  $2 \text{ mm}^2$ . Del mismo modo el índice de proliferación Ki67 es alta, a menudo  $> 80\%$  (6).

### *Carcinoma neuroendocrino de células grandes.*

Es un carcinoma de células no pequeñas de marcadores neuroendocrinos. Se dice que es combinado si se asocia a otro contingente de células no pequeñas. Ocurre, al igual que el CPC, en pacientes fumadores. Se considera un tumor neuroendocrino de alto grado y su modo de revelación es similar al de otros cánceres de células no pequeñas. Si bien es generalmente periférico, y tener un curso asintomático, del mismo modo puede tener presentación mediastinal con signos de descompresión. El pronóstico es más desfavorable. Macroscópicamente se presenta como un tumor de gran tamaño, con tejido necrótico, y a veces hemorrágico. Las células son grandes, con abundante citoplasma, un núcleo de cromatina. El índice mitótico, por definición, es de más de 10 mitosis para  $2 \text{ mm}^2$ , de hecho es a menudo mucho más alto, más de 30 mitosis por  $2 \text{ mm}^2$ . El TTF1 se expresa con menos frecuencia que en el CPC (alrededor del 50%). El CD117 expresado frecuentemente es a menudo indicativo de un mal pronóstico (6).

### **Presentación clínica.**

Los tumores neuroendocrinos de pulmón de bajo grado aparecen en edades más tempranas (edad media de 40 a 50 años) que la mayoría de los carcinomas pulmonares, sin clara asociación con el consumo de tabaco o el género, mientras que los de alto grado se diagnostican preferentemente en varones con edad superior a 60 años y la relación con el hábito tabáquico es muy estrecha. Los tumores carcinoides tienen localización central en el 75% de los casos y los síntomas iniciales más frecuentes son tos, hemoptisis, sibilancias, neumonía recurrente o dolor torácico, se relacionan con la obstrucción de la vía aérea, la mayoría con tratados periodos muy prolongados como asma o infección (1).

Por otro lado, los tumores periféricos son descubiertos de forma incidental, en ausencia de síntomas (3).

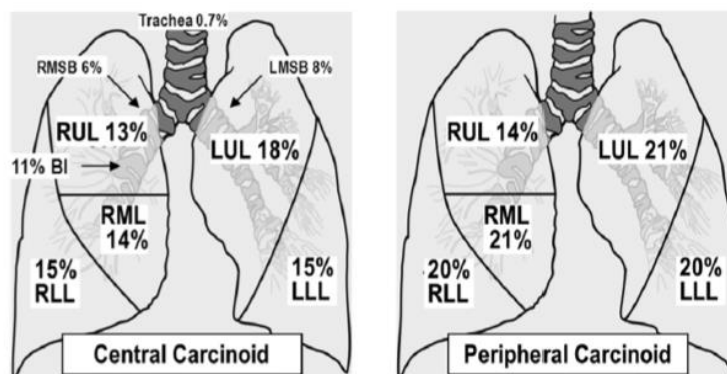
### ***Síndrome paraneoplásicos:***

Los síndromes paraneoplásicos con entidades nosológicas que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de

un tumor maligno primario y/o sus metástasis. Los síndromes paraneoplásicos pueden ser detectados antes del diagnóstico o durante la evolución de una neoplasia confirmada. Mundialmente se ha estimado que los síndromes paraneoplásicos son detectados en 8% de los pacientes oncológicos. Estos síndromes inducen alteraciones que, en función del sistema que afectan, se agrupan en neurológicos, endocrinológicos, hematológicos, dermatológicos y renales. La fisiopatología de estos síndromes implica la presencia de al menos uno de los siguientes mecanismos: aumento o reducción de la secreción de hormonas, factores de crecimiento, anticuerpos, péptidos y/o citocinas por el tumor primario o los tejidos sanos e inducción de respuesta inmune cruzada entre el tejido normal y la célula tumoral. Los cánceres que con mayor frecuencia se asocian al desarrollo de síndromes paraneoplásicos son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, mama, neoplasias ginecológicas y/o hematológicas. Los síndromes paraneoplásicos en el contexto de tumor neuroendocrino, son infrecuentes: el síndrome carcinoide, solo se manifiesta clínicamente en el 1-3% de los de origen pulmonar (1). Algunos estudios han sugerido que al menos 10% de los pacientes presentan quejas leves como diarrea o enrojecimiento. El verdadero síndrome carcinoide es visto cuando hay metástasis hepáticas, que drenan a la circulación. El síndrome paraneoplásico más frecuente es el síndrome de Cushing en aproximadamente 4%, la mayoría tiene tumores pequeños, periféricos, y el 80% se resuelve posterior a la resección, otros síndromes asociados son la acromegalia, elevación de hormona paratiroidea, enfermedad valvular cardiaca. Los tumores de células pequeñas están asociados con síndromes paraneoplásicos, como el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética, hiponatremia, síndrome de Eaton-Lambert. Los tumores de células grandes frecuentemente no están asociados con síndromes paraneoplásicos (4).

### Características radiológicas.

-Carcinoides



Distribución de los tumores carcinoides central y periférico. BI: bronquio intermedio; LLL: lóbulo inferior izquierdo; LMSB: bronquio principal izquierdo; LUL: lóbulo superior izquierdo; RLL: lóbulo inferior derecho; RML: lóbulo medio derecho; RMSB: bronquio principal derecho; RLL: lóbulo inferior derecho.

Distribución central: 70% de los carcinoides tienen distribución central, la mayoría se encuentran localizados en lóbulo medio o lóbulo superior, característicos de los carcinoides típicos.

Distribución periférica: se presentan como una imagen nodular, redondeada, bien demarcada, situada en la profundidad del pulmón. 1/3 de los tumores periféricos son carcinoides atípicos (4).

-carcinoma de células pequeñas: se presentan como un tumor de gran tamaño, hiliar y adenopatías mediastinales, el tumor primario usualmente es central

-Carcinoma de células grandes: tumor periférico, con o sin realcen nodal (4).

### **Diagnóstico y estadificación.**

#### *Estudio histopatológico.*

Al igual que otros carcinomas pulmonares más comunes, el punto de partida para la sospecha diagnóstica suele ser la detección de una imagen anómala en la radiografía de tórax. Las demás pruebas de imagen a realizar para delimitar las características anatómicas del tumor y posibles metástasis a distancia, incluyendo tomografía computarizada (TC) de tórax, resonancia magnética, gammagrafías, etc., dependerán de la sospecha inicial y el cuadro clínico de presentación. La obtención de muestra a través de fibrobroncoscopia, ya que la mayoría de los tumores son de localización central. En caso de localización periférica, una biopsia o punción transtorácica puede ser la primera opción, aunque existe limitación de las muestras citológicas y biopsias pequeñas para un diagnóstico preciso. Por ello, una vez examinada la muestra, puede ser necesario realizar una segunda prueba para obtener un espécimen mayor.

Entonces, al enfrentar una biopsia pulmonar con sospecha de lesión NET, después de excluir una metástasis de NET de otros sitios, se deben seguir las siguientes reglas.

#### *Estudio bioquímico.*

Se debe estudiar la función renal, calcio, glucosa, cromogranina A. En caso de presentar algún síndrome paraneoplásico se deben medir marcadores específicos como hidroxindolacético, cortisol, y ACTH hormona del crecimiento (en caso de que clínicamente este indicada) (5).

#### *Asociación con MEN 1.*

Menos del 5% está asociado con este síndrome, y no debe ser confundido con metástasis de otro cáncer. Se debe investigar en casos de MEN1 por historia familiar y realizar un tamizaje para el mismo (5).

#### *Estudios de imagen.*

Más del 40% son detectados de forma incidental en una radiografía de tórax. El Gold estándar es una tomografía con contraste que permite el adecuado realce a las estructuras mediastinales. Las características tomográficas frecuentemente no son específicas y pueden tener una apariencia similar a los adenocarcinomas o carcinomas epidermoides, las características más comunes son una imagen redondeada, con márgenes lobulados, hipervascularizados y con realce con el

medio de contraste. Las lesiones de localización central están asociadas con atelectasias, atrapamiento de aire, neumonitis, o bronquiectasias.

*Técnicas de medicina nuclear.*

PET-CT es usado para determinar el estado ganglionar y metástasis a distancia, en el periodo perioperatorio. Cerca del 80% de los tumores primarios, predominantemente los carcinoides típicos, son visualizados con esta técnica. El uso de PET con 18-FDG es la técnica mas sensible para las formas poco diferenciadas, sin embargo, la sensibilidad para determinar la etapa ganglionar en carcinoides típicos y atípicos es de 33 y 94% respectivamente (4). Se han desarrollado nuevos fármacos, como el <sup>111</sup>In-ocreatide o el <sup>68</sup>GATATATE, que debido a su especial afinidad por los receptores de la somatostatina, presentes en los tumores de bajo grado, son de utilidad para el diagnóstico y estadificación, este último fármaco presenta más afinidad en tumores de bajo grado, lo contrario ocurre con los tumores de alto grado (1).

Tabla 3. Clasificación por etapas, acuerdo a la AJCC en su octava edición.

<b>TX</b>	El tumor no puede ser valorado, o las células tumorales se encuentran en el esputo bronquial, pero no es visualizado por estudios de imagen o broncoscopia
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ Carcinoma de células escamosas in situ Adenocarcinoma in situ, con patrón lipídico, < 3 cm en su mayor dimensión
<b>T1</b>	Tumor < 3cm en su mayor dimensión, rodeado de pulmón i pleura visceral, sin evidencia de invasión por broncoscopia más allá de bronquio proximal (no bronquio principal)
<b>T1min</b>	Adenocarcinoma mínimamente invasivo, con patrón lipídico y < 5mm de invasión en su mayor dimensión.
<b>T1a</b>	Tumor <1 cm o menor. Tumor superficial, de cualquier tamaño, componente invasor es limitado a pared bronquial y puede extenderse al bronquio principal.
<b>T1b</b>	Tumor > 1 cm, pero <2 cm en su mayor dimensión
<b>T1c</b>	Tumor >2 cm, pero <3cm en su mayor dimensión
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm, pero <5 cm o que tiene cualquiera de las siguientes características: -involucra bronquio principal cerca de la carina, pero sin invadirla -involucra pleura visceral -asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, involucrando parte o todo el pulmón
<b>T2a</b>	Tumor >3 cm pero <4cm en su mayor dimensión.
<b>T2b</b>	Tumor >4 cm pero <5 cm en su mayor dimensión.
<b>T3</b>	Tumor >5 cm, pero <7 cm en su mayor dimensión, o invasión directa a pleura parietal, pared torácica, nervio frénico, pericardio, o nódulos separados en el mismo lóbulo del primario.
<b>T4</b>	Tumor >7 cm o de cualquier tamaño con las siguientes características, invasión a diafragma, corazón, grandes vasos, tráquea, NLR, esófago, cuerpo vertebral, o carina, nódulos separados, en un lóbulo ipsilateral diferente al tumor primario

<b>NX</b>	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados
<b>N0</b>	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en ganglios ipsilaterales, peribronquiales, y/o ganglios hiliares ipsilaterales y nódulos intrapulmonares, incluyendo extensión directa
<b>N2</b>	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales mediastinales y/o subcarinales
<b>N3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos contralateral mediastinal, hiliar, ipsilateral o contralateral escalenos o supraclavicular

<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Nódulo separado en lóbulo contralateral, con nódulos pleurales o pericárdicos, o derrame pleural o pericárdico,
<b>M1b</b>	Una metástasis extratorácica en un solo órgano (incluyendo involucro de nódulos no regionales)
<b>M1c</b>	Múltiples metástasis extratorácicas en un solo órgano o múltiples órganos.

Fuente: NCCN guidenlines version 2.2018 staging. Neuroendocrine and adrenal tumors

Tabla 4. Grupos pronóstico

<b>Oculto</b>	TX	N0	M0
<b>Etapa 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Etapa IA1</b>	T1mi, T1a	N0	M0
<b>Etapa IA2</b>	T1b	N0	M0
<b>Etapa IA3</b>	T1c	N0	M0
<b>Etapa IB</b>	T2a	N0	M0
<b>Etapa IIA</b>	T2b	N0	M0
<b>Etapa IIB</b>	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1 N0 N0	M0 M0 M0
<b>Etapa IIIA</b>	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3 T4	N2 N2 N1 N0, N1	M0 M0 M0 M0
<b>Etapa IIIB</b>	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
<b>Etapa IIIC</b>	T3	N3	M0
<b>Etapa IVA</b>	Cualquier T Cualquier T	Cualquier N Cualquier N	M1a M1b
<b>Etapa IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Fuente: NCCN guidenlines version 2.2018 staging. Neuroendocrine and adrenal tumors

### **Tratamiento quirúrgico.**

Los carcinoides atípicos y típicos, de bajo e intermedio grado, respectivamente, son subsidiarios casi siempre de tratamiento quirúrgico, y la mayoría de ellos, en estadios TNM I y II, tienen alta expectativa de vida. La lobectomía es el tipo de resección más comúnmente practicada, aunque en tumores centrales pueden realizarse resecciones «en manguito» para conservar parénquima pulmonar. En pacientes ancianos con mala función pulmonar y tumores periféricos las resecciones menores, como la segmentectomía o resección cuña, pueden ser la única opción, si bien no se consideran oncológicamente adecuadas por el potencial metastásico de estos tumores, pequeño pero real. La tasa de recidiva varía entre el 5 y el 30% y es mayor para los carcinomas atípicos y para los que tienen afectación ganglionar mediastínica. Por ello, en estos casos se recomienda la aplicación de tratamiento adyuvante con QT y/o radioterapia torácica (RTT) (1).

#### *Resección completa y disección nodal.*

Los pacientes con tumores periféricos, el tratamiento quirúrgico con resección extensa, a través de una lobectomía o segmentectomía. La extensión de los nodos linfáticos, es necesario para designar que sea una resección R0, y debe involucrar al menos 6 nodos, tres de los cuales deben ser mediastinales, incluyendo la estación subcarinal (5).

### *Cirugía conservadora de parénquima pulmonar y disección sistémica.*

Para pacientes con tumores centrales, la cirugía preservadora de pulmón puede cumplir el objetivo de la cirugía, en tumores con bajo potencial de malignidad casi exclusivamente de los tumores carcinoides típicos, mientras sea posible, la realización de una manga puede ser preferido a una neumonectomía siempre y cuando se realicen estudio transoperatorio. La disección sistémica de los ganglios linfáticos debe ser realizada, ya que estos se encuentran comprometidos en 25 y 50% de los tumores típicos y atípicos respectivamente (5).

### *La resección local.*

La resección local mediante técnicas endobronquiales o periféricas, (radiofrecuencia) pueden ser empleadas con intento paliativo.

### *Rol de la disección mediastinal.*

Hay pocos datos para definir si se debe completar una disección de los ganglios linfáticos mediastinales en los tumores centrales. Se recomienda un muestreo sistemático de los ganglios mediastinales como mínimo para definir el estadio patológico. En el caso de un carcinoide típico, de localización central, que es cN0, hay pocas razones para esperar un beneficio terapéutico de disección ganglionar, dada la baja tasa de afectación ganglionar. Sin embargo, si se encuentran clínicamente positivos, se recomienda realizar la disección. En el caso de un carcinoide atípico central cN0, se recomienda llevar a cabo la disección mediastinal, dada la mayor incidencia de compromiso ganglionar.

Los pacientes con tumor carcinoide cN1 y tumor central deben someterse a mediastinoscopia preoperatoria. Si esto confirma que no hay afectación del nodal N2,3, se debe realizar una resección quirúrgica del lóbulo afectado, así como una disección ganglionar mediastinal. Este argumento se basa en el aumento de la sospecha de participación de N2 y la baja morbilidad de la disección mediastinal. Si el paciente tiene un carcinoide atípico cN1, también se debe realizar formalmente la disección mediastinal. Esto se justifica por la mayor sospecha de afectación ganglionar N2 a pesar de la clasificación preoperatoria negativa, así como la impresión general de que la resección quirúrgica de carcinoides atípicos desempeña un papel importante incluso con afectación ganglionar.

Los pacientes con evidencia de enfermedad nodal N2,3 y un tumor carcinoide deben someterse definitivamente a una mediastinoscopia. Si esto se hace con cuidado y no muestra compromiso mediastinal, la resección se debe realizar como se describe para los tumores cN1. Si hay afectación del nodo N2,3, el enfoque del tratamiento depende de si el paciente tiene un carcinoide típico o un carcinoide atípico (el carcinoide atípico es mucho más probable).

La sobrevida global de los pacientes con carcinoides típicos ha sido bastante buena después de la resección, incluso con afectación ganglionar. Uno de los pocos estudios que informaron los datos por separado para la afectación N1 y N2 encontró una supervivencia del 100% a los 7.5 años con enfermedad N2 y del 100% y 71% a los 5 y 10 años para la afectación N1 (9).



## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Filosso, et al en 2014 analiza los resultados de 19 años de experiencia en 17 centros hospitalarios de alta concentración. Es un estudio multicéntrico. Usando la base de datos (Thoracic Surgeon Neuroendocrine Tumours-Working Group) NET-WG, se realizó un análisis de supervivencia. La supervivencia general (SG) se calculó a partir de la fecha de la intervención. Los predictores de sobrevida global se investigaron utilizando el modelo de Cox. Los predictores fueron: sexo, edad, hábito de fumar, localización del tumor, malignidad previa, ECPG, pT, pN, estadio TNM e invasión vascular del tumor. Para 1109 pacientes de 17 instituciones (Italia, Francia, Alemania, Ucrania, España, Polonia y Estados Unidos) La sobrevida global 5 años fue de 93.7% [95% de intervalo de confianza (IC): 91.7–95.3]. La mortalidad se asoció con: aumento de la edad, sexo masculino (HR: 2.18; IC 95%: 1.39–3.43, P = 0.001), presencia de tumores malignos previos (HR: 1.88; IC 95%: 1.16–3.05, P = 0.010), etapa pTNM (II vs I: HR: 2.19; IC 95%: 1.13–4.21, P= 0.019; III vs I: HR: 3.77; IC 95%: 1.56–9.13, P= 0.003) y ECOG (1-2 vs 0: HR: 2.04; IC 95%: 1.1–3.76, P=0.023; ≥3 vs 0: HR: 3.49; IC 95%: 0.32–38.7, P = 0.300) (10).

En 2014 Maurizi, reporta los resultados obtenidos en 10 años de experiencia en 3 centros hospitalarios en Italia. Fue un estudio retrospectivo sobre la morbilidad, la mortalidad y los resultados oncológicos de los pacientes que se habían sometido a una cirugía por tumores carcinoides bronquiales. Entre 2002 y 2012, 65 pacientes con carcinoides bronquiales, se realizó lobectomía (n = 34), resección sublobar (segmentectomía / cuña) (n = 18), lobectomía en manga (n = 5) (la reconstrucción de la arteria pulmonar se asoció en 1 caso), resección de la manga del bronquio principal (n = 4) o neumonectomía (n = 4) (la reconstrucción de la carina se asoció en el caso 1). La resección fue radical con márgenes histológicamente negativos en todos los pacientes (R0). La histología mostró carcinoides (TC) típicos en 55 pacientes (84,6%) y carcinoides atípicos (AC) en 10 pacientes (15,4%). Las etapas patológicas finales fueron la etapa I en 42 (64,6%) pacientes, la etapa II en 18 (27,7%) y la etapa III en 5 (7,7%). No se observó mortalidad postoperatoria. La tasa de morbilidad postoperatoria fue del 15,4% (no se presentaron complicaciones relacionadas con la reconstrucción bronquial y / o vascular). La mediana de seguimiento fue de 58 (rango 2-121) meses. La tasa de recurrencia global fue del 12,3% (n = 8). La tasa de supervivencia a los 5 años fue del 100% para TC y del 87% para AC. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años fueron 95 y 93% para TC y 78 y 44% para CA, respectivamente (P = 0,004). La afectación nodal patológica (pN1-N2) no afectó la supervivencia o la recurrencia (11).

En años más recientes en Norteamérica Lee et al publica una serie de 142 pacientes con el objetivo definir los factores que predicen la supervivencia sin enfermedad (SSE) y la recurrencia después de la resección de estos tumores. Se realizó una revisión retrospectiva. Se evaluaron el procedimiento quirúrgico, la histología, el estadio patológico, el seguimiento, la recidiva tumoral y la supervivencia. Se identificaron 142 pacientes Los procedimientos quirúrgicos incluyeron 20

resecciones amplias, 10 segmentectomías, 99 lobectomías, 3 bilobectomías, 2 neumonectomías, 6 resecciones de la manga y 2 bronquiectomía. Los estadios patológicos incluyeron I (81%), II (10%), III (8%) y IV (1%). Con el seguimiento de 31 meses. Las tasas de supervivencia general a 5 y 10 años fueron del 92% y 75% y las tasas de DFS 88% y 72%, respectivamente. Hubo 34 pacientes con carcinoides atípicos, y 6 (18%) desarrollaron recurrencia, en comparación con 1 recurrencia (1%) en el grupo de 108 pacientes con carcinoides típicos ( $p = 0.0008$ ). Para los tumores carcinoides atípicos, las tasas de periodo libre de enfermedad a 5 y 10 años fueron 72% y 32% versus 92% y 85% en el carcinoide típico ( $p = 0.001$ ). Los análisis multivariados de regresión de Cox mostraron que la edad avanzada ( $p = 0.001$ ), la histología atípica ( $p = 0.021$ ) y la etapa avanzada del tumor ( $p = 0.047$ ) fueron predictores negativos significativos para el periodo libre de recurrencia (12).

En cuanto a la resolución de los síntomas asociados a síndromes paraneoplásicos en 2015 Tsirona, en Grecia reporta 10 casos de tumor neuroendocrino con secreción ectópica de ACTH, confirmados histológicamente, diagnosticados desde 1992 hasta 2006. Las manifestaciones clínicas incluyeron características de síndrome Cushingoide (100%), síntomas psiquiátricos (90%), hipertensión (70%), diabetes / intolerancia a la glucosa (40%), osteoporosis (10%) e hipopotasemia (10%). El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de  $14.2 \pm 17.0$  meses. Ninguno de los pacientes mostró cortisol positivo o respuesta de ACTH a la prueba de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), y ninguno mostró un gradiente positivo en el muestreo bilateral del seno petroso inferior (BIPSS). Todos los tumores se identificaron mediante tomografía computarizada y gammagrama con octreotide en 8 pacientes. Todos los pacientes se sometieron a resección quirúrgica del tumor y 2 pacientes recibieron radioterapia adyuvante. El seguimiento medio fue de  $126.6 \pm 63.3$  meses. El resultado de la cirugía se evaluó mediante la medición de cortisol por la mañana de 1 a 2 semanas después de la cirugía, sin reemplazo de hidrocortisona. Los pacientes con niveles bajos de cortisol y manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal se consideraron "curados". Después de la operación, se evaluó la integridad del eje hipotálamo-hipófisis (HPA) midiendo los niveles de cortisol matutinos. Cuando los niveles de cortisol matutino fueron superiores a  $6 \mu\text{g} / \text{dL}$ , se evaluó la recuperación de la función HPA mediante la prueba Synacthen (Synacthen Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza), con mediciones de cortisol a los 0, 30 y 60 minutos después de la administración intravenosa de  $250 \mu\text{g}$  de Synacthen; se consideró la recuperación del eje HPA cuando los niveles de cortisol después de la administración intravenosa de  $250 \mu\text{g}$  de Synacthen fueron  $> 18 \mu\text{g} / \text{dL}$ . Inmediatamente después de la cirugía, 2 pacientes tuvieron persistencia de la enfermedad; todos los demás pacientes ( $n = 8$ ) tuvieron un cortisol bajo en la mañana y, por lo tanto, se inició la terapia de reemplazo con hidrocortisona (13).

En el 2014 se publica un artículo por Palafox et al. En el Hospital General de México, en el servicio de neumología y cirugía de tórax, la experiencia de 5 años, donde se operaron 5 pacientes durante este periodo. Se analizaron edad y género del paciente, tiempo de evolución de sintomatología pulmonar, antecedentes de patología respiratoria, hallazgos radiológicos, resultado histopatológico, tipo de

intervención quirúrgica y días de estancia hospitalaria. Se realizó toracotomía posterolateral en todos los pacientes. Todos fueron intervenidos quirúrgicamente en el servicio de Neumología y Cirugía Toracopulmonar. Se realizó toracotomía posterolateral en todos los pacientes. Tres derechas y 2 izquierdas: neumonectomía en 3 pacientes, una bilobectomía derecha, una lobectomía inferior izquierda. En todos los casos se realizó exéresis completa del tumor. La edad promedio fue de 37,8 años (rango 25-48). El tiempo de evolución promedio de sintomatología al momento del diagnóstico fue de 8,4 meses (rango 6-12 meses). El tiempo de estancia hospitalaria fue de 6,2 días. Se identificaron en el cepillado bronquial 3 tumores carcinoides típicos y 2 atípicos, estos últimos presentaban atelectasia pulmonar total y ambos fueron sometidos a neumonectomía debido a localización central y por alto potencial metastásico a neumonectomía. En este estudio no se describen los resultados oncológicos (14).

En el 2015 se publica un artículo por Villada Grajeda et al. En el Instituto Mexicano del Seguro Social, unidad Médica de Alta especialidad de Occidente, y el Hospital Ángeles del Pedregal. Se evaluaron las características demográficas y tumorales, el tipo de tratamiento, las tasas de respuesta y la supervivencia de pacientes con tumores neuroendocrinos. Cuarenta y dos pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino fueron evaluados retrospectivamente. El sitio primario más común fue el estómago (26%), seguido por pulmón (21%). Se encontró síndrome carcinoide en un 14% de los pacientes. En el 100% de los pacientes se realizó inmunohistoquímica para cromogranina y el 50% de los pacientes tenía por patología grado 2. La mediana de supervivencia global en los tumores primarios de pulmón fue de 23.5 meses (2).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados localizados solo en pulmón tienen una supervivencia de 89, 84 y 70% a 3, 5 y 10 años, comparada con aquellos diagnosticados en etapa localmente avanzada, de 77, 76, y 56% respectivamente, en el caso de la enfermedad metastásica la supervivencia es de 34, 27 y 15% a 3, 5 y 10 años con una media de supervivencia de 17 meses, de acuerdo a las estadísticas del SEER. En el momento del diagnóstico, de 1 a 2 tercios de los pacientes la enfermedad está limitada a la cavidad torácica, y el resto tienen enfermedad diseminada. De los pacientes sometidos a cirugía hasta el 20% de los pacientes con síndromes paraneoplásicos asociados permanecerá con los síntomas aun después de la cirugía con intento curativo, lo que está asociado a peor pronóstico.

El Hospital de Oncología CMN Siglo XXI como centro oncológico de referencia a nivel nacional, no cuenta con estudios que describan los resultados oncológicos en el tratamiento quirúrgico del tumor neuroendocrino primario de pulmón.

Este estudio se realizará con la finalidad de medir la frecuencia de la recurrencia, la progresión de la enfermedad, la supervivencia global y la resolución de los síndromes paraneoplásicos en los pacientes con tumor neuroendocrino primario de pulmón sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología de enero de 2010 a diciembre de 2018 y se compararán los resultados obtenidos con las series descritas a nivel mundial. El periodo mínimo de seguimiento será de 6 meses para diferenciar entre persistencia y recurrencia/progresión.

## **JUSTIFICACION.**

Actualmente en el Hospital de oncología no cuenta con un acervo donde se recopile información sobre los resultados oncológicos obtenidos en estos pacientes. Medir estos resultados en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI, al ser centro de referencia y de alta concentración, permitirá conocer el perfil de recurrencia, progresión, sobrevida global y resolución de los síndromes paraneoplásicos, del tumor neuroendocrino primario de pulmón, en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2018. Se discutirá si los resultados obtenidos en el Hospital de Oncología son similares a las series internacionales reportadas. Los resultados obtenidos pueden ser la base para futuros estudios sobre el manejo y seguimiento en este centro oncológico.

Dada la incidencia de los tumores neuroendocrinos primarios de pulmón y a que en etapas tempranas la resección quirúrgica (al igual que el carcinoma de células no pequeñas) sigue siendo la base del tratamiento con intento curativo con una sobrevida superior a 5 años. Por lo que la formación continua de cirujanos oncólogos expertos en el manejo de tumores torácicos es una piedra angular en el manejo integral de los pacientes atendidos en este hospital.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer cuál es el patrón la recurrencia, progresión de la enfermedad, sobrevida global y resolución de los síndromes paraneoplásicos de los pacientes con tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI en el periodo de enero 2010 a diciembre 2018

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Conocer la sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI
- Conocer las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI que presentaron recurrencia y progresión de la enfermedad durante su seguimiento.
- Conocer las características histológicas de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI que presentaron recurrencia y progresión de la enfermedad durante su seguimiento.
- Conocer las características del manejo de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI que presentaron recurrencia y progresión de la enfermedad durante su seguimiento.
- Conocer la frecuencia de resolución de síndromes paraneoplásicos en los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

## **MATERIAL Y METODOS.**

Se realizó la búsqueda de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

### **Diseño de estudio.**

- Tipo de diseño: descriptivo
- Tipo de estudio: longitudinal
- Direccionalidad: Retrospectivo.

## **UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL**

El presente estudio se realizó en el Servicio de Tumores de tórax, en el Hospital de oncología CMN Siglo XXI, en un periodo comprendido de Enero 2010 a Diciembre de 2018, en pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica.

## **UNIVERSO DE TRABAJO**

### **A) POBLACIÓN FUENTE.**

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratado, en el Hospital de oncología CMN Siglo XXI, en el periodo de Enero 2010 a Diciembre de 2018.

### **B) POBLACIÓN ELEGIBLE.**

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón, tratados con resección quirúrgica, en el Hospital de oncología CMN Siglo XXI, en el periodo de Enero 2010 a Diciembre de 2018.

## **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Hoja de recolección de datos.

## **TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO.**

1. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica un periodo de enero 2010 a diciembre de 2018 en el Servicio de Tumores de tórax del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI conforme a la base de datos de los registros de los procedimientos quirúrgicos de enero 2010 a diciembre 2018.

2. A través de la hoja de recolección de datos, se busco la información de los expedientes en archivo clínico y del expediente clínico electrónico de los pacientes que tengan diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón tratados con resección quirúrgica comprendido en este periodo (enero 2010 a diciembre 2017), tomando en cuenta la nota de envío, nota de valoración inicial, nota postquirúrgica, reporte de los estudios de imagen y patología.

3. Para el diagnóstico de recurrencia y progresión de la enfermedad se identificaron las notas médicas en la consulta externa, en admisión médica continua y los estudios de imagen y patología que documenten estos diagnósticos.

4. Se registraron los datos de la hoja de recolección de datos y en la captura de datos se utilizó Excel 2013© y el análisis de los datos se realizó en el programa SPSS versión 24©, para Windows 10©.

5. Una vez que se completó la recolección de datos, se realizó análisis de los datos, y se elaboro el informe final de los resultados y publicación de estos.

### **Análisis estadístico.**

Se utilizo estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y curvas de Kaplan.Meier y log rank.

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión y rangos acorde a la distribución de las variables. Para las variables cualitativas se utilizó el cálculo de frecuencias y proporciones. Se utilizo el método de Kaplan-Meier para estimar el periodo libre de progresión, la recurrencia y la sobrevida global.

En la captura de datos se utilizó Excel 2013© y el análisis de los datos se realizó en el programa SPSS versión 24©, para Windows 10©.

## **LOGISTICA**

### **RECURSOS HUMANOS**

- Investigador principal.
- Asesores expertos y metodológico.
- Equipo quirúrgico

### **RECURSOS MATERIALES**

- Expedientes clínicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.



## **RECURSOS FINANCIEROS**

- Recursos propios del investigador principal.
- Recursos del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Ambos géneros
- Mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico histológico neuroendocrino primario de pulmón
- Pacientes tratados con resección quirúrgica
- Pacientes con seguimiento mínimo de 6 meses después del tratamiento

### **B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con histología diferente a tumor neuroendocrino primario de pulmón
- Pacientes con tumor neuroendocrino metastásico a pulmón
- Pacientes tratados con resección quirúrgica fuera de la unidad
- Pacientes tratados con una modalidad diferente a la resección quirúrgica.
- Pacientes que no cuenten con estudios de extensión.

### **C) CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes en los que el expediente clínico ni electrónico no cuente con registros de patología, nota quirúrgica o no se encuentren asentados en las notas de seguimiento
- Pacientes que no cumplieron el tiempo mínimo de seguimiento.

## **DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.**

### **Tamaño de la muestra.**

Todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón registrados en base de datos de los procedimientos quirúrgicos de enero de 2010 a diciembre 2018 del servicio de tumores de tórax en el Hospital de oncología CMN Siglo XXI. Por ser un estudio observacional y retrospectivo no amerita calculo de tamaño de muestra.

### **Tipo de muestreo.**

A conveniencia, no probabilístico.

## RESULTADOS

El total del paciente fue de (N=26), sin embargo 1 de ellos fue excluido por no contar con expediente físico ni con datos suficientes en expediente electrónico para incluirse en el estudio, quedando un total de 25 pacientes.

### Características demográficas de los pacientes con tumor neuroendocrino primario de pulmón tratadas con resección quirúrgica.

De los 25 pacientes incluidos, la edad promedio de presentación fue de 46.92+/-16.92. (Rango de 18 a 76 años). Fue más frecuente en mujeres 17 (68%) pacientes, con una relación H:M ( 0.47:1); 56% fueron pacientes no fumadores, 14 pacientes en total. Los pacientes fumadores representaron el 46% (11 pacientes), con un tiempo promedio de 18.18 años, (rango de 1-40 años) y un índice tabáquico promedio de 8.47. Dos (8%) pacientes presentaron lesión pulmonar previa, 1 paciente con EPOC y otro con asma. El síntoma de presentación más frecuente fue hemoptisis en 6 pacientes (24%), seguidos de tos, IVRB, tos, disnea y otros (diagnosticados por estudios de imagen por otra causa). Predomino de lado derecho en 14 pacientes (56%), y con localización central en 18 pacientes (72%). 17 pacientes (68%) se presentaron en etapa I, 7(28%) en etapa II y un paciente no clasificable. En tres pacientes se documentó diarrea y rubicundez facial como parte del síndrome carcinoide.

Tabla 5. Características demográficas de los pacientes con tumor neuroendocrino (n=25)			
	Total n	Masculino 8(32%)	Femenino 17(68%)
<b>Edad</b>			
Media	46.92	50.62	47.2
Mediana	36	54	47
<b>Tabaquismo</b>			
Fumadores	11(44%)	5 (45%)	6(55%)
índice tabáquico	8.47		
años (promedio)	18.18		
No fumadores	14(56%)	3 (21%)	11(79%)
<b>Lesiona previas</b>			
EPOC	1 (4%)		
Asma	1(4%)		
<b>Síntoma de presentación</b>			
Hemoptisis	6(24%)	3(50%)	3(50%)
Tos	5(20%)	0	5(100%)
IVRB	5(20%)	1(20%)	4(80%)
Disnea	3(12%)	1(34%)	2(66%)
dolor torácico y derrame	3(12%)	1(34%)	2(66%)
Otra causa	3(12%)	2(66%)	1(34%)
<b>Lateralidad</b>			

Derecho	14(56%)	2(14%)	12(86%)
Izquierdo	11(44%)	6(54%)	5(46%)
Central	18(72%)	4(22%)	14(78%)
Periférico	7(28%)	4(57%)	3(43%)
Síndrome carcinoide	3(12%)		3(100%)
PET	4 (16%)		

### Características histológicas de los tumores neuroendocrinos de pulmón.

En la población estudiada 23 (92%) pacientes presentaron tumores bien diferenciados o neoplasias neuroendocrinas, predominando el carcinoide típico en 19 (76%) pacientes; solo 2 (8%) pacientes presentaron tumores del alto grado (carcinoma neuroendocrino). En relación con la inmunohistoquímica, 21 pacientes (84% fueron positivos a cromogranina A y al sinaptofisina. (El resto no se cuantificó o no se reportó). El porcentaje promedio de ki 67% fue de 6%.

	Total	Masculino	Femenino
Bien diferenciados	23 (92%)	8(34%)	15(66%)
Carcinoide típico	19 (76%)	8(42%)	11(58%)
Carcinoide atípico	4(16%)		4(100%)
Poco diferenciados	2 (8%)		2(100%)
Cel. Pequeñas	1(4%)		
Cel. Grandes	1(4%)		
Inmunohistoquímica			
Cromogranina	21 (84%)		
Sinaptofisina	21 (84%)		
Ki 67 % (promedio)	6%		
Lesiones preneoplásicas (hiperplasia de célula neuroendocrina multifocal)	1(4%)		

### Características del tratamiento.

Los 25 pacientes fueron sometidos a tratamiento quirúrgico; 7 pacientes (28%) con neumonectomía, 6 (24%) lobectomías, 8 (32%) bilobectomías, y otros procedimiento (resección en cuña) 4 pacientes. Se realizaron también 5 broncoplastias. Todos los pacientes fueron sometidos a muestreo ganglionar, de acuerdo a los reportes postoperatorios, sin embargo solo en 17 (68%) se reportó el estatus ganglionar en el reporte de patología, con un promedio de 5 ganglios (rango 1 a 29 ganglios). Tres (12%) presentaron complicaciones postoperatorias IIIb, de acuerdo a la clasificación de Claven-dindo, (1 empiema que amerito decorticación y 2 fugas aéreas manejadas con parche pleural y una resección en cuña respectivamente). 24 (96%) pacientes tuvieron resección completa (R0) y un paciente con residual microscópico (R1). En relación de la adyuvancia solo dos pacientes recibieron adyuvancia (uno de ellos con carcinoide atípico recibió carboplatino/etopósido y el

otro con histología de células pequeñas con resección R1 y recibió radioterapia 60 Gy). Se presentaron 4 recurrencias ( 16%), uno de ellos con recurrencia local y progresión a hígado, con histología de carcinoide típico, y fue manejado con lobectomía como tratamiento primario y posteriormente tratado con quimioterapia basada en temozolomide (5 ciclos) más octreotide; el segundo paciente presento recurrencia mediastinal (carcinoide atípico multifocal derecho) dos años después del tratamiento primario (neumonectomía derecha), y posteriormente fue sometida a disección mediastinal, un año después presenta recurrencia en tronco braquiocefálico irresecable y fue tratada con radioterapia, 50 Gy y se encuentra en seguimiento. El tercer paciente presento recurrencia local (carcinoide atípico, tratado inicialmente con resección en cuña) que fue sometido a una segunda resección). El cuarto paciente presento recurrencia local y contralateral (carcinoma de células pequeñas, tratado con resección segmentaria en febrero de 2017, con R1) tratada con lancreotide desde agosto de 2017. El tiempo promedio de seguimiento fue de 3.5 años.

**Tabla 7. Manejo de los pacientes con tumor neuroendocrino de pulmón**

Procedimiento	n
Neumonectomía	7 (28%)
Derecho	3
Izquierdo	4
Lobectomía	6(24%)
Derecho	2
Izquierdo	4
Bilobectomía	8(32%)
Medio e inferior	7
Inferior y medio	1
Otras	4(16%)
Broncoplastias	5(20%)
Disección ganglionar	17 (68%)
Promedio	5 ganglios
Rango	1 a 29
R0	24(96%)
R1	1(4%)
Complicaciones.	3 (12%)
Empiema	1
Fuga aérea	2
Adyuvancia	2 (8%)
Recurrencia	4 (16%)
loco regional	2(8%)
Distancia	2(8%)
Tratamiento para recurrencia	
Quirúrgico	2

Qt/Rt	1
QT/Ocreotide	1
RT/Ocreotide	1
Seguimiento (promedio)	3.6 años (1-9)
Altas	3

### Características demográficas, histológicas y tratamiento de los pacientes con recurrencia.

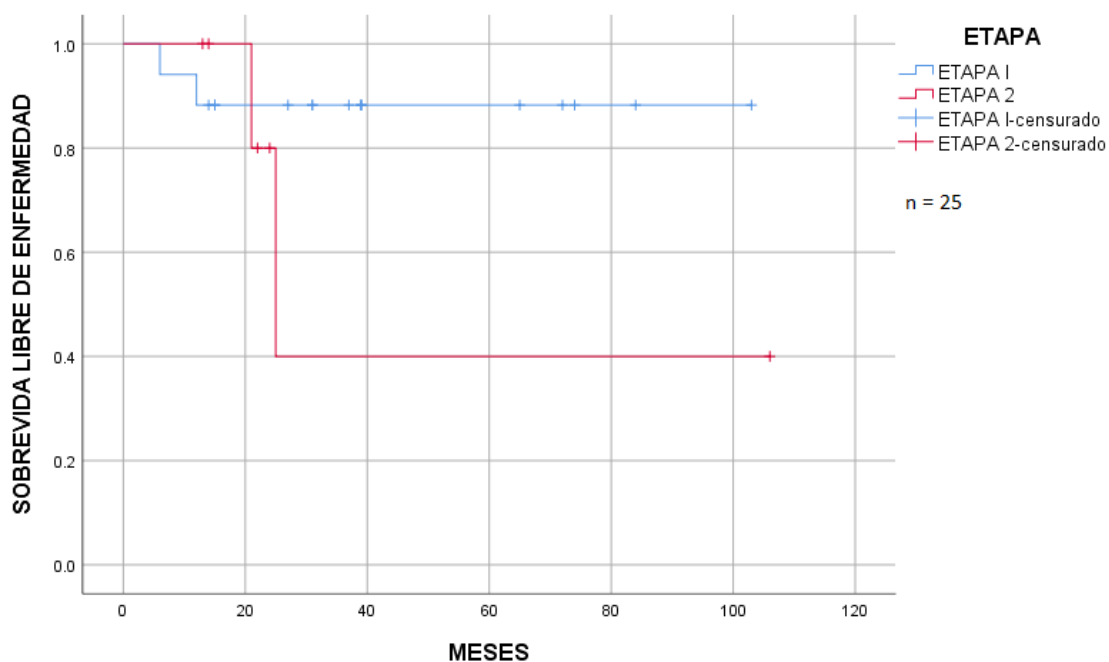
Durante el seguimiento se presentaron 4 recurrencias (16%). La edad promedio fue de 60.75 años ( rango de 32 a 76), predomino en mujeres; 2 pacientes con antecedente de tabaquismo de mas de 20 años. Fue más frecuente en la localización periférica, los cuales fueron sometidos a lobectomía y resección amplia, y solo uno de ellos fue sometido a neumonectomía. Un Paciente presento margen microscópico positivo. Las características de la recurrencia se detallan en la tabla 8 y 9.

Tabla 8. características demográficas, histológicas y manejo de los pacientes con recurrencia (n 4)

	Total n	1(25%)	3(75%)
<b>Edad</b>			
Media	60.75		
Mediana	67.5		
<b>Tabaquismo</b>			
Fumadores	2(50%)	1 (25%)	1(25%)
índice tabáquico	22.5		
años (promedio)	32 años		
No fumadores	14(56%)	3 (21%)	11(79%)
<b>Lesiona previas</b>			
Epic	1 (25%)	1	
<b>síntoma de presentación</b>			
Hemoptisis	1(25%)		
Disnea	1(25%)		
Otra causa	2(50%)		
<b>Lateralidad</b>			
Derecho	3(75%)		
Izquierdo	1(25%)		
Central	1(25%)		
Periférico	3 (75%)		
Síndrome carcinoide	1(25%)		1

TIPO DE RECURRENCIA	TX PALIATIVO	PET	OCREO SCAN	MARCADORES CON CATECOLAMINAS	CROMOGRANINA SERICA
<b>MEDIASTINAL 2015/ 2016 TRONCO BRAQUIOCEFALICO</b>	DISECCION MEDIASTINAL / RT 50 GY	NO	SI(POSITIVO A MEDIASTINO)	NO	
<b>PULMONAR Y HEPATICA</b>	SI /TEMOZOLOMIDE Y OCREOTIDE) 5 CICLOS	NO	NO		
<b>RECURRENCIA LOCAL</b>	RESECCION CUÑA	SI 2014 SIN AT	SI 2016 SIN CAPTACION	6 (SHIIAA-OCT 2017)	
<b>PERSISTENCIA EN PULMON DERECHO Y PROGRESION IZQUIERDDO</b>		SI (2019) AT GANGLIONAR	NO	NO	74 (MAYO 2018)

**Tabla 9. Patrón de recurrencia y tratamiento.**



### **Resolución de los síndromes paraneoplásicos.**

En esta serie solo 3 pacientes se presentaron con datos de síndrome carcinoide, caracterizados por diarrea y rubor facial, todos del género femenino, 2 pacientes con carcinoide atípico y uno con carcinoide típico. Sin embargo, los pacientes no tiene cuantificado 5-HIAA previo al tratamiento quirúrgico, pero si fue cuantificado en el postoperatorio encontrándose en rangos normales.

### **Sobrevida global.**

Al término del estudio los 25 pacientes se encontraban vivos.

## DISCUSIÓN.

De acuerdo a los datos de Globocan 2018, se presentaron 7811 casos nuevos de cáncer de pulmón con una mortalidad de 4.9/100, 000 habitantes, posicionándolo en la causa número 4 de mortalidad; de acuerdo a las cifras de del SEER el tumor neuroendocrino de pulmón represento una incidencia de 1.4 por año, con incremento en la incidencia en los últimos años, ya que a principios de 1990 la incidencia era de 0.8. Actualmente se encuentra entre los tumores con mejor pronóstico en etapas tempranas con una media de sobrevida de 5.5 años comparada con 6 meses para la enfermedad avanzada. En México solo existen reportes de caso por lo que no es posible establecer una estadística adecuada.

Durante el periodo de 2010 a 2018 se recabaron resultados de 25 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino primario de pulmón (en promedio 3 casos por año), siendo una de la series más grandes recabadas en nuestro país con este diagnóstico; en 2008, Echegoyen et al, publica una serie de 16 pacientes en 10 años, mientras que en 2014 Palafox et al, reporto 5 casos en 5 años en dos centros hospitalarios y en 2015 Villa Grajeda reporta una serie de 42 pacientes en un periodo de 6 años con tumor neuroendocrino, de los cuales el 26% fueron del tracto gastrointestinal y el 21% (13 pacientes) estaban localizados en pulmón.

La edad promedio de presentación fue a los 46.9 años, que concuerda con las series nacionales, sin embargo fue 10 años antes de lo reportado en series internacionales como la de Filosso et al, con una edad promedio de 56 años, mientras que en la serie reportada por Maurizi et al fue de 60 años. Fue más frecuente en el género femenino (68%), que concuerda con lo reportado en otras series; y predomino en pacientes no fumadores (56%), similar a lo reportado a nivel internacional y nacional. En relación con los pacientes fumadores el índice tabáquico fue en promedio de 8.47 y un rango de 1-40 años con el hábito. Dos pacientes (8%) presentaron lesión pulmonar previa (EPOC y asma), esta característica no ha sido reportada en otras series y su importancia en el pronóstico es incierta. El síntoma de mayor presentación fue hemoptisis (24%) seguida por tos e IVRS (20% cada uno); en la serie de Villa Grajeda et al, el síntoma de presentación fue disnea y tos en 77%, similar a las otras series nacionales. En nuestro estudio predomino la localización central (72%) y de lado derecho (54%). Todos los pacientes se encontraba en etapa I y II (68 y 28%), uno de los pacientes (4%) no fue clasificado por haber sido tratado previamente en otro hospital, y no fue posible determinar el tamaño tumoral con la segunda resección. Todos los pacientes fueron tratados con resección quirúrgica en su mayoría con lobectomía o bilobectomía (56%), algunos casos asociados a broncoplastias (20%), manejo similar a las series nacionales e internacionales; un paciente fue reportado como residual microscópico (4%), solo en la serie de Villa Grajeda se reportó residual microscópico en 38%. El 68% de los pacientes fueron sometidos a disección ganglionar. La morbilidad fue de 12%, (se presentó 1 empiema y dos casos de fuga aérea, manejados con decorticación y dos resecciones en cuña respectivamente).



Un paciente presentó hiperplasia de células neuroendocrinas como probable lesión precursora, características que no han sido reportadas en otras series y su valor pronostico o de riesgo es incierto. El tipo histológico que predominó fue el carcinoide típico en 76%, similar a lo reportado en la literatura internacional. 84% fueron positivos a cromogranina y sinaptofisina y con ki 67 de 6% en promedio.

Solo dos pacientes recibieron adyuvancia, uno de ellos por tener residual microscópico recibió radioterapia 60 Gy; y otro por ser carcinoide atípico al que no se le realizó muestreo ganglionar, recibió carboplatino/etoposido más radioterapia. En la serie de Filosso et al 25% recibieron adyuvancia, mientras que en la serie de Villa Grajeda 8% de los pacientes recibieron quimioterapia y 85% recibieron Ocreotide.

Se presentaron 4 recurrencias (16%); similar la serie de Maurizi et al con 12% de recurrencias. En uno de nuestros pacientes presentó progresión a distancia (hígado). Solo en la serie de Villa Grajeda se documentó progresión en 46%.

Como estudios de extensión solo a tres pacientes se realizó PET el cual fue positivo en un paciente con actividad mediastinal y en 3 pacientes se realizó ocreoscan, uno de ellos positivo a mediastino. La medición de 5-HIAA se realizó en los pacientes con sospecha de síndrome carcinoide posterior al tratamiento quirúrgico, estos estudios no fueron tomados en cuenta en otras series.

En cuanto el síndrome carcinoide en nuestra serie se reportaron 3 pacientes con sospecha, presentando diarrea y rubor facial, sin embargo el diagnóstico no fue corroborado en el expediente, y no se encontró medición de 5-HIAA previo al tratamiento quirúrgico, pero sí postoperatorio, con rangos normales, por lo que no es posible determinar si existió síndrome carcinoide y si este se resolvió posterior al tratamiento quirúrgico; en la serie de Palafox et al, 2 de los pacientes fueron reportados con síndrome carcinoide como síntoma de presentación que se confirmó con elevación de 5-HIAA, pero no hacen referencia a la resolución del mismo.

El tiempo de seguimiento en promedio fue de 3.66 años (1-9 años). El tiempo promedio libre de recurrencia fue de 44.3 meses, con un periodo libre de enfermedad de 84%.

Al término del estudio el 100% de los pacientes estaban vivos, supervivencia media de 44.45 meses.

Autor/ Año	Numero y lugar	Tiempo de estudio	Características demograficas	Histologia	Manejo	Sx carcinoide	Recurrencia	Sobrevida
Echegoyen, 2008	INER 16 pacientes	10 años	Edad: 27-53 años; 87% en mujeres no fumadores.	56% carcinoide tipico. 44% carcinoide atipico	62% lobectomia o bilobectomia. No se reporto adyuvancia		NO	87%
Palafox, 2013	Unidad de enfermedades respiratorias; Xalapa, Veracruz. Hospital general de Mexico 5 pacientes	5 años	Edad: 38.8 años (rango 25-48). Tabaquismo 40%. Sintoma de presentacion: disnea y dolor.	Carcinoide tipico 60%. carcinoide atipico 40%	Neumonectomia 60%. Lobectomia 40%.	40%		40%
Filosso, 2014	Multicentrico. (Italia, España, Alemania, EU) 1103 pacientes	18 años	Edad: 56.7. 64% femenino. No fumadores 54%. Localizacion central 61%. Etapa I 86%. Etapa II 10%. Etapa III 4%. NO 93%.	57% carcinoide tipico. 43% carcinoide atipico	Lobectomia 63.7%. Bilobectomia 7.4%. Neumonectomia 2.6%. Sobrevida global 93.7%. Adyuvancia 25%.			93.70%
Maurizi, 2015	Hospital universitario de Roma. 65 pacientes	10 años	Edad: 60.6 años. 57% genero Femenino. Fumadores 63.1%. Etapa I 64.6%. Etapa II 27.7%. Etapa III 7.7%.	carcinoide tipico 84.6%. Carcinoide tipico 15.40%	lobectomia 52.3%. Neumonectomia 4.6%		12.30%	100 y 88%
Villa Grajeda, 2015	CMN Occidente. 13 pacientes	6 años	Edad: 47.2 años. 54% genero femenino. Disnea y tos 77%.	carcinoide tipico 88%. Carcinoide tipico 46%. Alto grado 15%.	lobectomia 23%. Neumonectomia 8%. Ocreotide 85%. QT 8%. Observacion 8%		46%	23.5 meses
Estudio actual, 2020	Hospital de oncologia, 25 pacientes	8 años	Edad 46.9. Femenino 68%. No fumadores 56%. Hemoptisis 24%. Etapa I 68%. Etapa II 28%.	carcinoide tipico 76%. Carcinoide tipico 16%. Alto grado 8%	lobectomia 24%. Bilobectomia 32%. Neumonectomia 28%. Broncoplastias 20%. Diseccción mediastinal 68%.	12% (sospecha)	16%	100%

## **CONCLUSIÓN**

En un periodo de 8 años se presentaron 25 pacientes con tumor neuroendocrino de pulmón. Si bien es una casuística pequeña comparada con series internacionales, es la serie más grande reportada en nuestro país en un periodo menor de 10 años. Es importante establecer un diagnóstico histológico preciso y un abordaje multidisciplinario. En nuestro caso todos los pacientes fueron tratados con resección quirúrgica, con resultados favorables, con bajo porcentaje de morbilidad, y aún en los casos con recurrencia la supervivencia fue del 100%. En este estudio no fue posible determinar con certeza la presencia de síndrome carcinoide y posterior resolución; lo que deja una importante área de oportunidad, para futuras investigaciones. Es necesario mejorar la evaluación de los síntomas sugestivos de síndrome carcinoide y darles el seguimiento oportuno.

Como centro de alta especialidad es importante seguir generando cirujanos oncológicos expertos en tumores de tórax en el aspecto clínico y quirúrgico, ya que la cirugía con intento curativo sigue siendo el estándar de tratamiento en etapas tempranas.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Sánchez de Cos Escuin J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores pulmonares neuroendocrinos. Arch Bronconeumol 2014;30:1-5.
2. Villa MG, Ronquillo CA, Morán AJ, Dip. Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14:141-149
3. Dasari A; Shen C; Halperin D; Zhao B; Zhou S; Xu Y; Shih T; Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA oncology 2017 10:1335-1342.
4. Detterbeck FC. Clinical presentation and evaluation of neuroendocrine tumors of the lung. Thorac Surg Clin 2014;24:267-276.
5. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, García-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumors Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Annals of Oncology 2015; 26:1604-1620.
6. Rouquette I. Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions. Annales de pathologie 2016; 36:34-43.
7. Travis W, Branbilla E, Andrew N, yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Clasification of Lung Tumors: Impact of Genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. Journal of Thoracic Oncology 2015; 10:1243-1260.
8. Righi L, Gatti G, Volante M, Papotti M. Lung neuroendocrine tumors: pathological characteristics. J Thorac Dis 2017;9:1442-S1447.
9. Detterbeck F. Management of Carcinoid Tumors. Ann Thorac Surg 2010;89:998–1005
10. Filosso P, Guerrera F, Evangelista A, Welter S, Thomas P, Moreno P, et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2015; 48: 441–447.
11. Maurizi G, Ibrahim M, Andreotti C, D'Andrilli A, Ciccone AM, Pomesa LM, et al. Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19:239–245.
12. Lee P, Osakwe NC, Narula N, Port JL, Paul S, Stiles BM et al. Predictors of Disease-free Survival and Recurrence in Patients with Resected Bronchial Carcinoid Tumors. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64:159-65
13. Tsirona S, Tzanela M, Botoula E, Belenis I, Rondogianni D, Tsagarakis S. Clinical presentation and long-term outcome of patients with ectopic ACTH

syndrome due to bronchial carcinoid tumors: a one- center experience  
Endocr Pract. 2015;21:1104-10.

14. Echegoyen R, Mendoza D, Velázquez ME. Tumor carcinoide pulmonar. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2008;21:107-113.

## VARIABLES Y ESCALAS.

### VARIABLES DE POBLACIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medición
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la muerte	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta el momento de la primera nota en el expediente	Cuantitativa Continua	Númerica	Años
<i>Género</i>	concepto de mujer, hombre, teniendo en cuenta características anatómicas y cromosómicas	Genero registrado en el momento de la primera nota del expediente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino

### VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Unidad de medición
<i>Tabaquismo</i>	Daño crónico en la persona que consumo tabaco en exceso	Antecedente de tabaquismo registrado en el expediente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
<i>Realización de PET</i>	Estudio de imagen con radiofármaco, diseñada para acumularse en sitios de gran actividad metabólica	Realización de PET documentado en expediente clínico y radiológico	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
<i>Síndrome paraneoplásico</i>	Entidades nosológicas que se caracterizan por manifestaciones clínicas independientes a los efectos clínicos locales derivados de un tumor maligno primario y/o sus metástasis.	Presencia de síntomas asociados a síndrome paraneoplásico registrado en el expediente desde el momento de primera nota	Cualitativa	Nominal	1)Carcinoide 2)Cushing 3)Otros
<i>Localización</i>	Ubicación del tumor primario con relación a otras estructuras anatómicas	Tumor localizado en pulmón derecho o izquierdo, tumor central o periférico registrado en el expediente clínico y radiológico.	Cualitativa	Nominal	1)Izquierdo 2)Derecho a) Periférico b)central

<i>Cirugía realizada</i>	Intervención quirúrgica realizada bajo anestesia general.	Procedimiento quirúrgico realizado para la resección del tumor, registrado en el expediente	Cualitativa	Nominal	1)Neumonectomía 2)Lobectomía 3)Segmentectomía 4)Resección amplia 5)Otro
<i>Disección mediastinal</i>	Procedimiento quirúrgico en el que se extraen los ganglios linfáticos localizados en el mediastino en el momento de la resección del tumor primario.	Realización de disección mediastinal registrada en el expediente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
<i>Residual</i>	Enfermedad tumoral que permanece después de una intervención quirúrgica	Enfermedad tumoral macroscópica mayor de 1 cm que permanece después de la intervención quirúrgica registrada en el expediente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
<i>Complicaciones postoperatorias</i>	Problema médico que se presenta después de un procedimiento quirúrgico	Complicaciones registradas en el expediente en los primeros 30 días posterior al tratamiento quirúrgico, de acuerdo a la clasificación de Clavien-Dindo	Cualitativa	Nominal	Grado 1) I 2) II 3) III 4) IV 5) V
<i>Estado ganglionar</i>	Presencia o ausencia de enfermedad metastásica en ganglios linfáticos regionales.	Presencia de enfermedad ganglionar registrada en el reporte de patología posterior al tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1)N0 2)N1 3)N2 4)N3
<i>Histología</i>	Estructura del tejido tumoral con referencia a las células que lo componen y la organización de las mismas	Tipo de tumor registrado en reporte de patología, posterior al tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1)Carcinoide atípico 2)Carcinoide típico 3)Otro
<i>Inmunohistoquímica</i>	procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido fresco o congelado resecado durante una cirugía.	Realización de inmunohistoquímica en el tumor resecado durante el tratamiento quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1) Cromogranina 2) Sinpatofisina 3) Ki-67
<i>Tratamiento adyuvante</i>	Tratamiento adicional después del tratamiento quirúrgico	Tratamiento con radioterapia o quimioterapia	Cualitativa	Nominal	1) Radioterapia b) Quimioterapia
<i>Periodo libre de enfermedad</i>	Tiempo que un paciente se mantiene sin signos ni síntomas de tumor neuroendocrino de pulmón a partir del momento en el que finaliza el tratamiento oncológico al sitio primario.	Tiempo que un paciente permanece sin datos clínicos ni radiológicos de tumor neuroendocrino a partir del momento que finaliza el tratamiento quirúrgico o adyuvante e inicia vigilancia registrado en el expediente	Dependiente	Cuantitativa continua	Meses

Recurrencia	Diagnóstico neuroendocrino de pulmón después de 6 meses de haber concluido el tratamiento primario para tumor neuroendocrino de pulmón	Diagnóstico de neuroendocrino de pulmón a través de estudio de imagen o biopsia después de 6 meses del tratamiento primario y registrado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Progresión a distancia	Metástasis a distancia después de 6 meses de haber concluido el tratamiento primario del tumor neuroendocrino de pulmón	Diagnóstico por imagen o biopsia de metástasis a distancia después de 6 meses de haber concluido el tratamiento primario del tumor neuroendocrino de pulmón documentado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Resolución de los síndromes paraneoplásicos	Ausencia de síntomas asociados a síndromes paraneoplásicos posterior al tratamiento quirúrgico	Ausencia de síntomas asociados a síndromes paraneoplásicos en los pacientes con tumor neuroendocrino primario de pulmón después de 6 meses de tratamiento quirúrgico documentado en el expediente	Dependiente	Cualitativa, nominal dicotómica	1) Sí 2) No
Sobrevida global	Porcentaje de personas en un estudio o grupo de tratamiento que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.	Porcentaje de pacientes con tumor neuroendocrino de pulmón que siguen vivos a 5 después del tratamiento quirúrgico, en el periodo de enero 2010 a diciembre 2018 registrado en el expediente	Dependiente	Cuantitativa continua	Porcentaje



## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

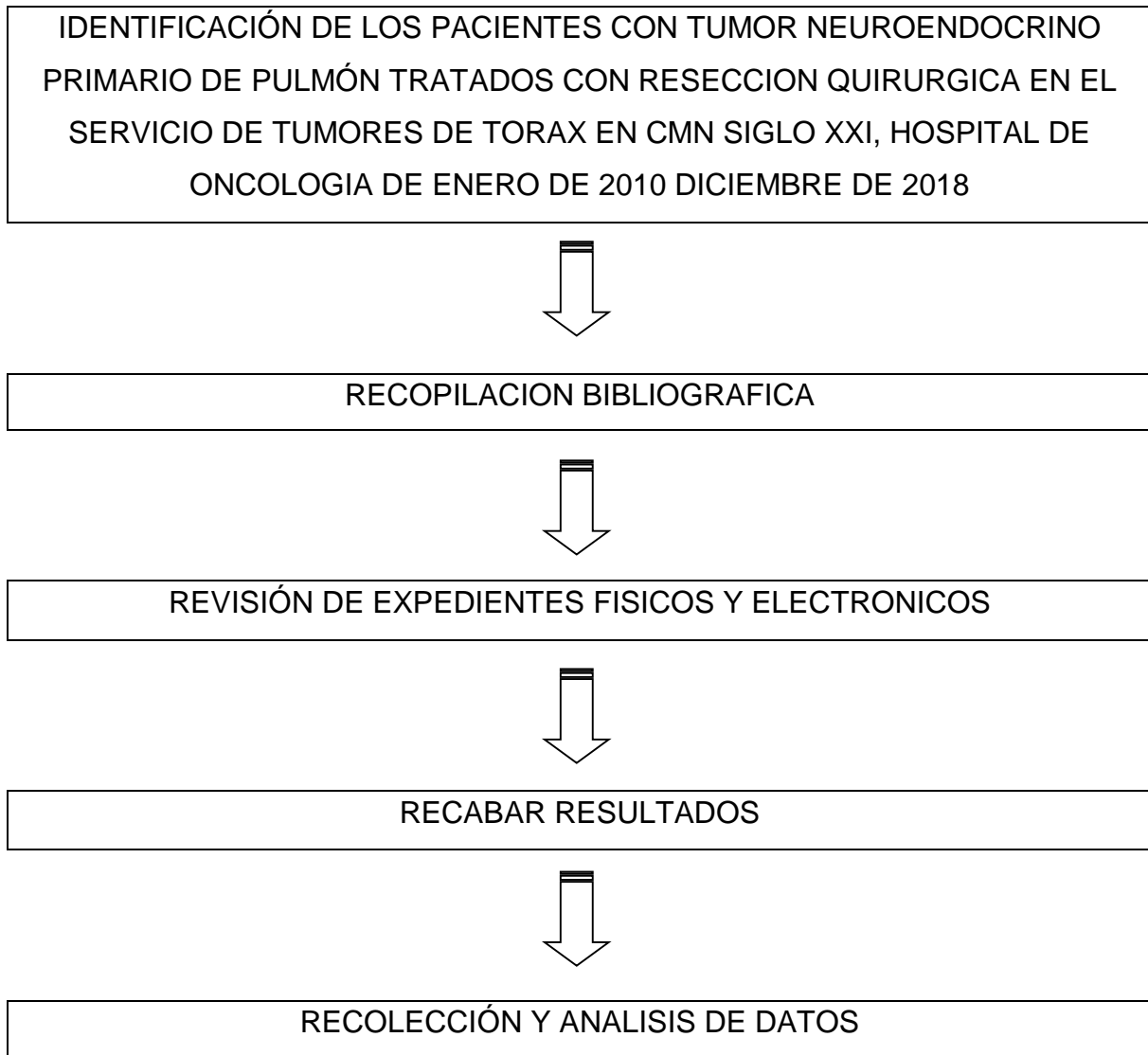
<b>NOMBRE</b>							
<b>NSS</b>				<b>SEXO</b>		<b>EDAD</b>	
<b>TABAQUISMO</b>	NO		SI		<b>TIEMPO</b>	<b>NUMERO</b>	
<b>LESION PULMONAR PREVIA</b>	NO		SI		<b>TIPO</b>		
<b>SINTOMA</b>	HEMOPTISIS		TOS		<b>DISNEA</b>		<b>OTRO</b>
<b>SINDROMES PARANEOPLASICOS</b>				<b>RELACION A MEN 1</b>			
<b>LOCALIZACION</b>	IZQUIERDO		DERECHO		CENTRAL/PERIFERICO		
<b>OCREO SCAN</b>				<b>MARACADOR TUMORAL CATECOLAMINAS</b>			
<b>FECHA DE CIRUGIA</b>				<b>PET</b>			
<b>CIRUGIA</b>	NEUMONECTOMIA			LOBECTOMIA		SEGMENTECTOMIA	
	IZQ.		DER	LOBULOS		SEGMENTOS	
<b>DISECCION MEDIASTINAL</b>	NO		SI				
<b>ESTADO GANGLIONAR</b>	NO		N1	N2	N3		
<b>RESIDUAL</b>	SI		NO				
<b>COMPLICACIONES</b>	I		II	III	IV	V	
<b>HISTOLOGIA</b>	ATPICO		TIPICO			OTRO	
<b>INMUNOHISTOQUIMICA</b>	CROMOGRANINA A			SINAPTOFISINA		KI-67	
<b>TNM</b>							
<b>TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>	SI		NO				
<b>PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD</b>					<b>SOBREVIDA ACTUAL</b>		<b>TIEMPO DE SEGUIMIENTO</b>
<b>OBSERVACIONES</b>							

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES										
ACTIVIDAD	2019								2020	
	MAYO	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
RECOPIACIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X						
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO					X					
REGISTRO DEL PROTOCOLO						X				
REVISIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD							X	X		
RECOLECCIÓN DE DATOS									X	
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN									X	
ANÁLISIS Y GRAFICACIÓN DE RESULTADOS									X	
REDACCIÓN DE DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES										X
IMPRESIÓN DE LA TESIS										X

## ANEXOS.

### DIAGRAMA DE FLUJO.



## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Con base a la declaración del Helsinki, y a la ley general de salud en materia de investigación, artículo 17, el presente estudio cae en la categoría de sin riesgo; además en virtud de ser una revisión retrospectiva, y que la información de los pacientes será anonimizada y manejada de manera confidencial, no requiere del proceso de consentimiento informado.