



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

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, "DR. EDUARDO
LICEAGA"**

**PREVALENCIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS
EN OVARIO (TUMORES PRIMARIOS Y METASTÁSICOS)**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

TANIA CRUZ ARROYO

TUTOR DE TESIS PRINCIPAL

DR. DANIEL FERNANDO LÓPEZ ZÚÑIGA



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	3
3. JUSTIFICACIÓN	7
4. HIPÓTESIS	7
5. OBJETIVOS	7
5.1. Objetivo general:	7
5.2. Objetivos específicos:.....	8
6. METODOLOGÍA	8
6.1. Tipo y diseño del estudio:	8
6.2. Población:	8
6.3. Tamaño de la muestra:.....	8
6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación:.....	9
6.5. Definición de las variables.....	10
6.6. Procedimiento:	11
FLUJOGRAMA	12
6.7. Análisis estadístico	12
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	13
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	14
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	14
10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)	15
11. RECURSOS NECESARIOS	15
12. RESULTADOS	16
13. CONCLUSIONES	17
14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
15. ANEXO	20

RESUMEN ESTRUCTURADO

I. PREVALENCIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN OVARIO (TUMORES PRIMARIOS Y METASTÁSICOS)

ANTECEDENTES: Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células neuroendocrinas. La mayoría de los NET son gastrointestinales o del sistema broncopulmonar. En el ovario, los NET primarios son poco comunes, siendo las metástasis la forma más frecuente de presentación; representan el 0.1% de los tumores malignos del ovario y del 0.5 al 1.7 % de todos los NET. La OMS clasifica las neoplasias neuroendocrinas en tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Es de utilidad la tasa mitótica y/o el índice de proliferación celular Ki-67 como factores que determinan un potencial de comportamiento agresivo.

JUSTIFICACIÓN: Informar la prevalencia de los tumores neuroendocrinos en el ovario. La importancia del diagnóstico preciso de esta entidad podría favorecer a que las pacientes tuvieran diagnósticos más tempranos y oportunos.

METODOLOGÍA: Tipo de estudio: retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo. Se revisarán casos diagnosticados como tumor neuroendocrino en ovario, primarios o metastásicos, del archivo del Servicio de Anatomía Patológica, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", del periodo de 01 de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2022. Se incluirán los que cumplan criterios de selección.

OBJETIVOS: General: Determinar el número total de casos de tumores neuroendocrinos ováricos (primarios y/o metastásicos) en el Servicio de Patología Quirúrgica de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" del 2002 al 2022.

Específicos: Determinar: grupo etario, sitio anatómico de presentación primaria (tumores metastásicos en ovario), grado y patrón histológicos.

RESULTADOS ESPERADOS: La prevalencia de tumores neuroendocrinos en ovario será similar a la reportada en la población mundial, siendo el mayor porcentaje metastásicos, presentando en su mayoría histología de bien diferenciados.

II. **Palabras clave:** Neuroendocrino, tumor, carcinoma, ovario.

PREVALENCIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN OVARIO (TUMORES PRIMARIOS Y METASTÁSICOS)

1. ANTECEDENTES:

Los tumores neuroendocrinos (NET, por sus siglas en inglés) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de las células neuroendocrinas. Antes conocidos como tumores carcinoides, término reemplazado actualmente por “NET” en las últimas clasificaciones de la OMS y la European NET Society (ENETS). Sin embargo, en algunos sitios anatómicos como el ovario ^{1,2,3,4}, aún se denominan con el término “carcinoide”.

La OMS clasifica las neoplasias neuroendocrinas en: tumores neuroendocrinos primarios y/o metástasis, bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Es de utilidad la tasa mitótica y/o el índice de proliferación celular Ki-67 como factores que determinan un potencial de comportamiento agresivo. La tasa mitótica deberá indicarse tomando en consideración el número de mitosis por 2 mm². en la parte mitóticamente más activa del tumor y sólo deberán considerarse en el conteo las figuras mitóticas claramente identificables; quedan excluidos los núcleos hipercromáticos, cariorreactivos o apoptóticos ^{1,3}.

Los NET son poco comunes, con una incidencia que varía de 1 a 5/100,000 pacientes ^{1,2}. Son más prevalentes en mujeres que en hombres con una proporción de 2,5:1 ^{2,5,6}. Usualmente son esporádicos, pero también se presentan como NETs múltiples. La mayoría de los NET son de crecimiento lento y sólo un pequeño porcentaje son de rápido crecimiento. Alrededor del 20% están asociados con síndromes genéticos hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, por sus siglas en inglés) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) ^{2,5}.

La mayoría de los NET son gastrointestinales (GI; 55%) o del sistema broncopulmonar (25%). Pueden desarrollarse en todo el tracto GI (GI-NET) en las siguientes áreas: intestino delgado (45%), recto (20%), apéndice cecal (16%), colon (11%) y estómago (7%) ^{1,2,3,7}.

En el ovario, los NET primarios son poco comunes, siendo las metástasis la forma más frecuente de presentación; representan el 0.1% de los tumores malignos del ovario y del 0.5 al 1.7 % de todos los NET ^{8,4,9,10,11}.

En un estudio de 350.000 pacientes realizado por Yao y colaboradores en el año 2008, solo 15% de todos los NET se localizaron en sitios distintos del tracto GI, páncreas o pulmones¹². En otro estudio de 248 pacientes realizado por Cristina y colaboradores en el año 2018, el 9.3% de los NET se encontraron en sitios poco frecuentes; sólo dos casos se localizaron en el ovario¹.

Los NET primarios del ovario surgen del sistema de células neuroendocrinas del estroma, epitelio superficial y algunos de ellos pueden derivar de teratomas ováricos^{8,13,11}, clasificados en la OMS en el apartado de teratomas monodérmicos y tipos de tumores derivados del quiste dermoide; en este sitio reciben el nombre de “tumor carcinoide”. La edad media de diagnóstico es de 55 años (rango de 17- 83 años)^{3,4,14,15}. Los NET metastásicos en el ovario provienen predominantemente de tumores GI primarios; esto generalmente producido por diseminación directa y/o hematológica^{4,8,9}.

Morfológicamente el NET primario del ovario se caracteriza por cuatro patrones histológicos: insular, estrumal, trabecular y mucinoso; cada patrón puede presentarse de forma pura o combinada y las características microscópicas son similares a las que se encuentran en otros sitios anatómicos^{15,16}. En los NET primarios del ovario, el patrón insular es habitualmente frecuente (26-53%); se caracteriza por pequeños acinos y nidos, conformados por células uniformes, poligonales, con núcleos hipercromáticos redondos u ovalados, situados en el centro e hipercromáticos; los acinos suelen estar en la periferia de los nidos, pero pueden puntuarlos. El carcinoide trabecular es el patrón histológico menos frecuente (23-29%) y se define por cintas largas, a menudo onduladas, compuestas por células rodeadas de un estroma fibroso.

La denominación “carcinoide”, hace referencia a un tumor carcinoide con patrón insular o trabecular y hasta en el 26-44% de los casos, pueden estar asociados a un estruma ovarii. Las células tumorales de los carcinoides tienen un citoplasma ligeramente eosinofílico, a menudo con gránulos argentafines identificables, localizados basalmente, de color rojo a marrón y con núcleos redondos, regulares y con cromatina punteada^{13,15, 16, 17}.

El diagnóstico diferencial de NET en el ovario incluye: tumores de células germinales, tumores de células de la granulosa y tumores derivados de los cordones sexuales, así como otras neoplásicas ginecológicas y enfermedad metastásica⁴.

Al igual que los NET en otras localizaciones, el carcinoide ovárico puede presentar expresión de uno o más marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina y CD56. La expresión de panqueratinas y citoqueratina 7 es variable. El componente de tumor carcinoide puede distinguirse de cualquier componente asociado (tumores derivados de los cordones sexuales y/o tejido tiroideo) por la ausencia de tinción en células tumorales para alfa inhibina, calretinina, SF1 o TTF-1, respectivamente ^{3,6,7,13}.

La presencia de lesiones asociadas como teratomas, quistes dermoides, tumor de Brenner y la afectación a un solo ovario, puede sugerir un origen primario en el ovario. Por otro lado, las características que favorecen un NET metastásico son: historia clínica de tumor carcinoide en otro lugar anatómico, afectación de ambos ovarios, enfermedad extraovárica, patrón de crecimiento multinodular y persistencia del síndrome carcinoide tras la extirpación de la neoplasia ^{15,17}.

Dado que los NET son positivos para marcadores neuroendocrinos, pero dichos anticuerpos no son específicos para cada órgano, el uso de la inmunohistoquímica no es contribuyente para determinar el origen definitivo de las neoplasias ¹⁸. Por lo tanto, es indispensable considerar entre otros factores: síntomas clínicos y/o síndromes asociados, medición de los niveles de hormonas como biomarcadores de la enfermedad, estudios radiológicos y de imagen nuclear, así como la confirmación histológica y por inmunohistoquímica del fenotipo de estas neoplasias ⁸.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores neuroendocrinos primarios del ovario tienen una frecuencia muy baja, representan el 0.1 % de los tumores malignos del ovario y del 0.5 al 1.7 % de todos los NET. Existen pocas series de casos a nivel mundial centradas en los NET de ovario. -En México sólo se cuenta con series de casos de tumores neuroendocrinos y sus sitios más frecuentes. Sin embargo, no hay textos que hablen acerca de la prevalencia de estas neoplasias en el ovario, ya sea como sitio primario o metastásico; situación que impide conocer verdaderamente su frecuencia, características epidemiológicas y cuadro clínico de los NET-ováricos en nuestra población. Siendo el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”, un centro de atención oncológico de alta demanda en el país, los resultados de este estudio

permitirán conocer si su prevalencia es similar a lo informado en la literatura internacional, ya que actualmente no contamos con algún texto detallado que mencione la prevalencia en nuestra población.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la baja frecuencia de los NET-Ováricos, es relevante conocer su verdadera frecuencia en la población mexicana. Con el presente estudio se buscó informar de manera detallada a cerca de la prevalencia de estas neoplasias en el ovario.

La importancia del diagnóstico preciso de esta entidad podría favorecer que las pacientes tuvieran diagnósticos más tempranos y oportunos. En México no se cuenta con ningún informe detallado de la frecuencia de estas neoplasias.

Este estudio además sirvió, como antecedente para posteriores investigaciones que detallen la prevalencia de los NET-ováricos.

4. HIPÓTESIS

La prevalencia de tumores neuroendocrinos en ovario será similar a la reportada en la población mundial, siendo el mayor porcentaje metastásicos, en comparación con los primarios de ovario, presentando en su mayoría histología de bien diferenciados.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

Determinar el número total de casos de tumores neuroendocrinos ováricos (primarios y/o metastásicos) en el Servicio de Patología Quirúrgica de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre enero 2002 a diciembre de 2022.

5.2. Objetivos específicos:

- Determinar el grupo etario con mayor prevalencia de NET-ovárico en la población estudiada.
- Determinar el sitio anatómico de presentación primaria, en caso de tumores metastásicos en ovario.
- Identificar los patrones microscópicos más habituales en los casos de NET-ováricos.
- Precisar la tasa mitótica y el índice de KI67 en todos los casos de NET-ováricos.
- Determinar el grado histológico de cada uno de los casos de la población estudiada.
- Considerar los datos clínicos relevantes en caso de contar con los expedientes, para conocer los antecedentes clínico-patológicos de cada paciente.

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño del estudio: El tipo de estudio es retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo.

6.2. Población: Casos diagnosticados como tumor neuroendocrino en ovario, primarios o metastásicos, del archivo del Servicio de Anatomía Patológica, del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", del periodo de 01 de enero de 2002 a 31 de diciembre de 2022.

6.3. Tamaño de la muestra: Por el tipo de estudio y las características propias de la neoplasia a estudiar (estas neoplasias representan al 0.1% de los tumores malignos de ovario reportados), se realizó un muestreo por conveniencia, no probabilístico y se revisó el total de casos con diagnóstico de tumor neuroendocrino. Posteriormente, se clasificaron de acuerdo con su sitio anatómico de presentación y finalmente se seleccionaron aquellos con el diagnóstico de tumores neuroendocrinos -en ovario, primarios o metastásicos en el periodo de enero 2002 a diciembre 2022.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

Criterios de inclusión:

- Reportes histopatológicos de pacientes que cuenten con laminillas en buen estado, con diagnóstico de “tumor neuroendocrino”, “tumor carcinoide”, “carcinoma neuroendocrino” en ovario, de pacientes de 0 a 100 años, pertenecientes al archivo del Servicio de Anatomía Patológica.

Criterios de exclusión:

- Reportes histopatológicos que no cuenten con el material completo o esté en malas condiciones, que no permitan su revisión histológica.

Criterios de eliminación:

- No aplica en estudios retrospectivos.

6.5. Definición de las variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de Medición	Escala de medición
INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa continua	Años	No aplica
DEPENDIENTES				
Sitio anatómico primario, en caso de NET metastásico en ovario.	Lugar específico donde comenzó el foco cancerígeno y la progresión del tumor.	Cualitativa Politómica	Diversos sitios anatómicos	No aplica
Patrón histológico en NET	Especto de diferenciación morfológica de las células neoplásicas.	Cualitativa Politómica	Insular Trabecular Organoide Nido sólido Mucinoso	1= Insular 2= Trabecular 3= Organoide 4= Nido sólido 5= Mucinoso
Tasa mitótica en NET	Expresión del número de mitosis halladas en un determinado número de células.	Cuantitativa continua	<2 mitosis por 2mm ² 2–20 mitosis por 2mm ² >20 mitosis por 2mm ²	1=<2 mitosis por 2mm ² 2=2–20 mitosis por 2mm ² 3=>20 mitosis por 2mm ²
Índice KI67 en NET	Método de medición de proliferación celular en la neoplasia.	Cuantitativa continua	<3 % 3-20 %	1= <3 % 2= 3-20 %

			>20 %	3= >20 %
Grado histológico en NET	Descripción de un tumor según cuán anormales se observan las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células neoplásicas malignas.	Cualitativa ordinal	Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G1 Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G2. Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G3. Carcinoma neuroendocrino, Poco diferenciado.	1=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G1 2=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G2. 3=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G3. 4=Carcinoma neuroendocrino, Poco diferenciado.

6.6. Procedimiento:

Se registró el protocolo en el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México.

Aprobado el protocolo se realizó la consulta en el sistema digital de biopsias todos los reportes histopatológicos con el diagnóstico de tumor neuroendocrino. Se realizó la solicitud del material histológico disponible en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" del 01 de enero de 2002 al 31 de diciembre del 2022.

Se revisaron las laminillas de los casos solicitados. Se realizó la evaluación de la totalidad de las laminillas teñidas con técnica de hematoxilina/eosina e inmunohistoquímica, incluyendo KI67, disponibles en el archivo de Anatomía Patológica. A los casos sin estudio

de inmunohistoquímica que contaban con bloque de parafina en archivo, se les realizó de manera externa.

Se recopilaron datos clínicos, estudios de laboratorio y de imagen existentes, con la finalidad de contar con la mayor información posible. Se desarrolló cada uno de los objetivos específicos de este estudio. La información recabada se colocó en una base de datos en Excel para su posterior análisis, discusión y elaboración del trabajo final.

FLUJOGRAMA



6.7. Análisis estadístico

La información se recolectó en una base de datos electrónica diseñada específicamente para este estudio, en el paquete estadístico SPSS v.24. Para la determinación de la distribución normal de los datos obtenidos se utilizó la prueba de Lilliefors (Kolmogórov-Smirnov). Se reportaron medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil) para cada variable acorde al tipo de la misma, y se utilizaron frecuencias para las variables categóricas. Se utilizaron gráficas y tablas para exponer los datos.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2023					
Actividades	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Realización de marco teórico.	x				
Elaboración de protocolo.		x			
Solicitud de aprobación y registro al Comité de Investigación.		x			
Solicitud de material al archivo			x		
Valoración de laminillas físicas			x	x	
Valoración e interpretación de resultados				x	
Resultados y Elaboración de Tesis.				x	x
Informe final y entrega de tesis.					x

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no hubo riesgo para la salud de los pacientes, ya que los sujetos en estudio son laminillas y bloques de parafina. No hubo necesidad de obtención del consentimiento informado, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II. Toda la información recaudada se utilizó únicamente con fines académicos y de investigación. La base de datos que concentró la información total solamente la tuvo el médico residente quien realizó la revisión del material. Este protocolo se evaluó ante el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con el presente estudio, se pretendió:

- Elaboración de tesis para grado en la Especialidad de Anatomía Patológica.
- Documentar la prevalencia actual de los tumores neuroendocrinos en ovario en uno de los centros de atención oncológica más importantes del país, el Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

HUMANOS

- Dra. Tania Cruz Arroyo. Médico residente de Anatomía Patológica (investigador). Quien realizó la elaboración de marco teórico, protocolo, recolección de datos, análisis estadístico, resultados y elaboración de tesis.
- Dr. Daniel López Zúñiga. Médico especialista en Anatomía Patológica (asesor de tesis). Quien realizó el asesoramiento, supervisión y análisis de la investigación y resultados de la tesis del médico residente.

MATERIALES

- Laminillas y bloques de parafina que cumplan con los criterios de inclusión.
- Software Microsoft Excel.
- Software Microsoft Word.
- Microscopio óptico.
- Computadora personal.

11. RECURSOS NECESARIOS

Autorización por parte del Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México para acceder al material histopatológico solicitado del archivo de la Unidad de Anatomía Patológica. Los recursos con los que se cuenta en el servicio ayudaron para la realización de la investigación. A los casos sin estudio de inmunohistoquímica que contaban con bloque de parafina en archivo, se les realizó de manera externa.

12. RESULTADOS.

En el Hospital General de México se encontraron un total de 407 casos de tumores neuroendocrinos primarios y/o metastásicos en diversos sitios, en el periodo de enero 2002 a diciembre 2022. De los cuales, 58 casos (14.3%) corresponden a localización en sistema broncopulmonar (pulmón, bronquio, pleura), 40 casos (10.0%) en estómago, 35 casos (8.5%) en intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), 30 casos (7.4%) en recto, 28 casos (6.9%) en hígado, 27 casos (6.7%) en apéndice, 27 casos (6.7%) en páncreas, 24 casos (5.9%) en huesos y tejidos blandos, 23 casos (5.7%) en cabeza y cuello (nasal, parótida, párpado, oído maxilar, cuello, piel), 23 casos (5.7%) en útero, 22 casos (5.4%) en ganglio linfático, 20 casos (5.0%) en colon, 12 casos (3.0%) en mediastino, 7 casos (1.9%) en glándula mamaria, 6 casos (1.5%) en próstata, 4 casos (1.1%) en vejiga/uretra, 2 casos (0.5%) en ámpula de váter, 2 casos (0.5%) en sistema nervioso central, 1 caso (0.2%) en válvula ileocecal, 1 caso (0.2%) en vesícula biliar, 1 caso (0.2%) en esófago, 1 caso (0.2%) en vagina y 5 casos (1.2%) reportados en sitios no especificados. Dentro de nuestro estudio, fueron confirmados como tumor neuroendocrino en ovario primarios o metastásicos 7 casos, representando una prevalencia del 1.8% en el total de tumores neuroendocrinos. (Tabla 1). De estos, el 40% fueron de origen desconocido, sólo en uno de los casos se conocía antecedente de sitio primario extraovárico (intestino delgado), los casos restantes tuvieron un primario desconocido (imagen 2), 40% de los casos se identificó ovario como sitio primario, en el. Se identificó que todos los casos con ovario como sitio primario, estaban asociados a teratomas monodérmicos o struma ovarii. (Imagen 1). Un caso (15%) como carcinoma neuroendocrino, poco diferenciado grado 4 (imagen 6), cinco casos (70%) como tumor neuroendocrino grado 1, un caso (15%) como tumor neuroendocrino grado 2, todos confirmados por medio de inmunohistoquímica (imagen 3 a 6). El rango de edad fue de los 49 a los 59 años, con una media de 51 años, mostrando una dominancia en edad avanzada.

13. CONCLUSIONES.

En conclusión, los hallazgos en nuestra serie fueron similares a los reportados en la literatura. La prevalencia de tumores neuroendocrinos en ovario fue del 1.8%, siendo reportada en la literatura una frecuencia entre el 0.5 al 1.7% de todos los NET. En nuestra base de datos evaluados del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" la mayoría son casos metastásicos (60%), como se menciona también en la literatura. De los casos metastásicos con primario desconocido, no se pudo determinar el origen, dado que, como se escribe en la literatura, los marcadores neuroendocrinos son inespecíficos para cada órgano, por lo cual, no ayuda para determinar el origen definitivo de las neoplasias, inclusive con inmunomarcación dirigida a un órgano exclusivo, pudiendo este salir negativo. Siendo importante considerar otros factores: síntomas clínicos y/o síndromes asociados, medición de los niveles de hormonas como biomarcadores de la enfermedad, estudios radiológicos y de imagen nuclear, así como la confirmación histológica y por inmunohistoquímica del fenotipo de estas neoplasias.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Arco CD, Sastre J, Peinado P, Díaz Á, Medina LO, Fernández A MJ. Neoplasias neuroendocrinas en localizaciones raras: características clinicopatológicas y revisión de la literatura. *Indian J Endocr Metab* 2018; 22 (3):308-15.
2. Miranda AAP, Hernández GS, Tenorio TJA, Farias AM, Erazo VS. 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. *GAMO* 2012; 11(1): 18-28.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Tumours of Digestive system: Neuroendocrine neoplasms. 5th ed.; vol. 1. Lyon (France): WHO classification of tumors series, 2019.
4. Sanghamitra S, Priya G, Geetashree M, Arunava R, Tumor neuroendocrino primario metastásico de ovario: una presentación rara, *Indian J Radiol* 2022;32(2):270–274.
5. Monjur A. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales en 2020. *Mundo J Gastrointest Oncol.* 2020;12(8): 791-807.
6. Ochoa CFJ, Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, un reto diagnóstico y terapéutico, 2014;13(3):1-3.
7. Suárez CM, Sosa QA, Mijares BA, Orellana ME, Barriola V, Vera G, Tumor neuroendocrino de ovario con metástasis ganglionar. *Rev Vene Onc.* 2018, 30(2): 129-132
8. Mitra S, Jhunjunwala A, Chakraborty H. Metástasis ováricas bilaterales como manifestación de presentación de carcinoide pulmonar en una mujer de 50 años: estudio de caso y revisión de la literatura. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60(3):396 - 398
9. Vora, M., Lacour, RA, Black, DR *et al.* Tumores neuroendocrinos en el ovario: histogénesis, diferenciación patológica y presentación clínica. *Arco Gynecol Obstet* 2016; 293, 659–665.
10. Borghese M, Razzore P, Ferrero A, Daniele L, Mariani LL, Sgro LG, De Rosa G, Biglia N. Metastatic Bilateral Strumal Carcinoid: A Case Report and Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2019;39(9):5053-5056.

11. Valencia-West A, Gericke-Brumm P, Reyna-Villasmil E. Tumor carcinoide primario de ovario. Reporte de caso. Rev Peru Ginecol Obstet. 2020;66(3).
12. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. Cien años después de "carcinoide": epidemiología y factores pronósticos de tumores neuroendocrinos en 35.825 casos en los Estados Unidos. J Clin Oncol 2008; 26:3063-72.
13. Fernández LMT, Martínez PG, Pichardo LHF, Cózar LMV. Tumor carcinoide sobre teratoma ovárico quístico. Endocrinol Nutr. 2014;61(8):434-441
14. Kanasugi M, Nishiyama H, Sanpei M, Asano S, Honda T. Carcinoide estrumal ovárico: reporte de un caso. Fukushima J. Med. Ciencia. 2023; vol. 69(1):51-55.
15. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours: Ovarian Carcinoid. 5th ed; vol 4. Lyon (France): WHO classification of tumours series, 2020.
16. Ciobanu ADG, Butureanu TA, Socolov DG, Scripcaru DC, Rosin OL, Lozneau L, Carcinoide estrumal ovárico – reporte de caso, Rom J Morphol embrión 2017, 58(3):1035–1040
17. Euscher ED. Tumores de células germinales del tracto genital femenino, Surg Path, 2019; 12: 621–649
18. Baruah U, Tak A, Kakoti L, Barmón D. Ovario carcinoide con tumor carcinoide sincrónico del apéndice: reporte de una rara ocurrencia con revisión de la literatura. BMJ CP 2022; 15(6): e248869.

15. ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NO. BIOPSIA	ECU	EDAD	SITIO ANATÓMICO PRIMARIO
<p>ÍNDICE KI67</p> <p>1= <3 % <input data-bbox="456 753 545 837" type="checkbox"/></p> <p>2= 3-20 %</p> <p>3= >20 %</p>		<p>TASA MITÓICA:</p> <p>1= <2 mitosis por 2mm² <input data-bbox="1187 762 1276 846" type="checkbox"/></p> <p>2= 2–20 mitosis por 2mm²</p> <p>3= >20 mitosis por 2mm²</p>	
<p>PATRÓN HISTOLÓGICO:</p> <p>1= Insular <input data-bbox="488 1157 578 1241" type="checkbox"/></p> <p>2= Trabecular</p> <p>3= Organoide</p> <p>4= Nidos sólidos</p> <p>5= Mucinoso</p>		<p>GRADO HISTOLÓGICO</p> <p><input data-bbox="984 1052 1073 1136" type="checkbox"/></p> <p>1=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G1</p> <p>2=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G2.</p> <p>3=Tumor neuroendocrino bien diferenciado. G3.</p> <p>4=Carcinoma neuroendocrino, Poco diferenciado G4.</p>	
<p>DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO:</p>			

TABLA 1. Recopilación de información del total de casos de tumores neuroendocrinos del Hospital General de México.

SITIO DONDE SE ENCUENTRA LA NEOPLASIA	NO. DE CASOS	PORCENTAJE	SITIO DONDE SE ENCUENTRA LA NEOPLASIA	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
RESPIRATORIO (PULMON, BRONQUIO, PLEURA)	58	14.3%	MEDIASTINO	12	3.0%
ESTÓMAGO	40	10.0%	OVARIO	8	1.9%
INTESTINO DELGADO (DUODENO, YEYUNO, ÍLEON)	35	8.5%	GLANDULA MAMARIA	7	1.7%
RECTO	30	7.4%	PRÓSTATA	6	1.5%
HÍGADO	28	6.9%	VEJIGA/URETRA	4	1.1%
APÉNDICE	27	6.7%	ÁMPULA DE VÁTER	2	0.5%
PÁNCREAS	27	6.7%	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	2	0.5%
HUESO Y TEJIDOS BLANDOS	24	5.9%	VÁLVULA ILEOCECAL	1	0.2%
CABEZA Y CUELLO (NASAL, PARÓTIDA, PÁRPADO, OÍDO MAXILAR, CUELLO, PIEL)	23	5.7%	VESÍCULA BILIAR	1	0.2%
ÚTERO	23	5.7%	ESÓFAGO	1	0.2%
GANGLIO LINFÁTICO	22	5.4%	VAGINA	1	0.2%
COLON	20	5.0%	SITIOS NO ESPECIFICADOS	5	1.2%

FOTOMICROGRAFÍAS.

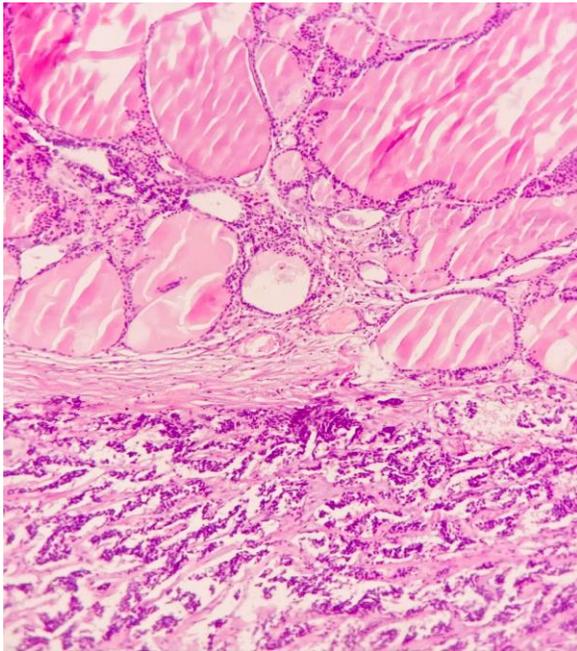


Imagen 1. Transición entre Struma ovari (folículos tiroideos) y tumor neuroendocrino en patrón trabecular.

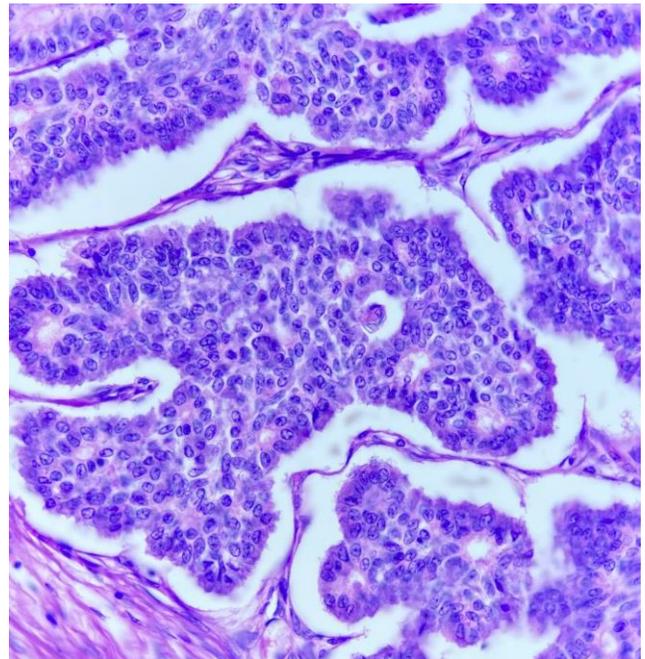


Imagen 2. células tumorales con un citoplasma ligeramente eosinofílico, con núcleos redondos, regulares y con cromatina punteada en sal y pimienta.

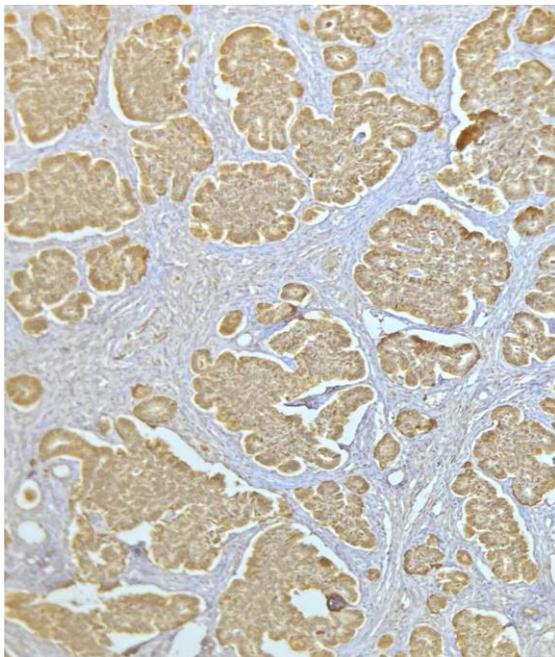


Imagen 3. IHQ cromogranina positiva

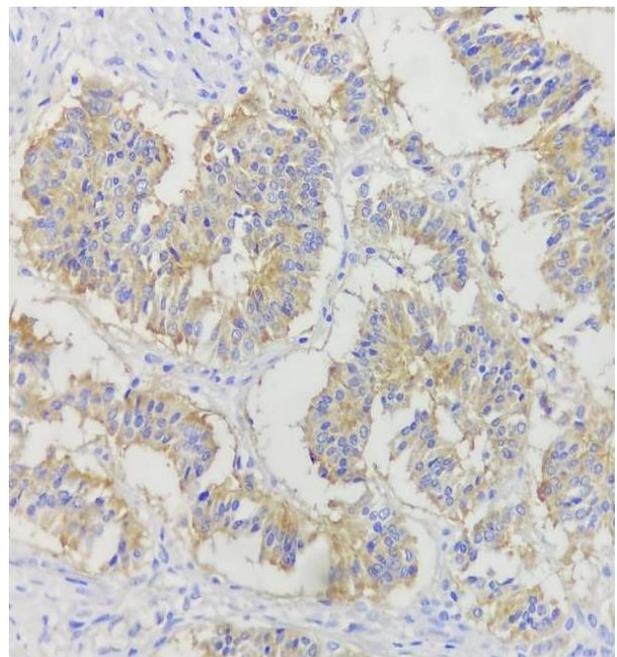


Imagen 4. IHQ Sinaptofisina positiva

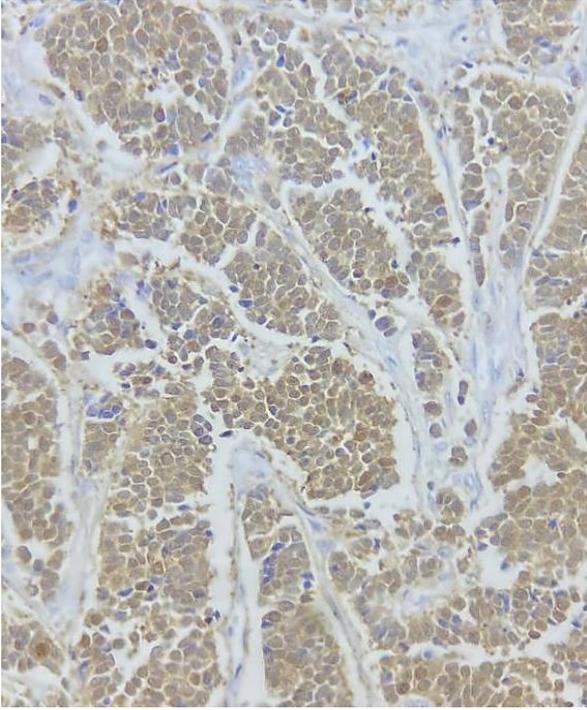


Imagen 5. IHQ Enolasa neuronal especifica positiva

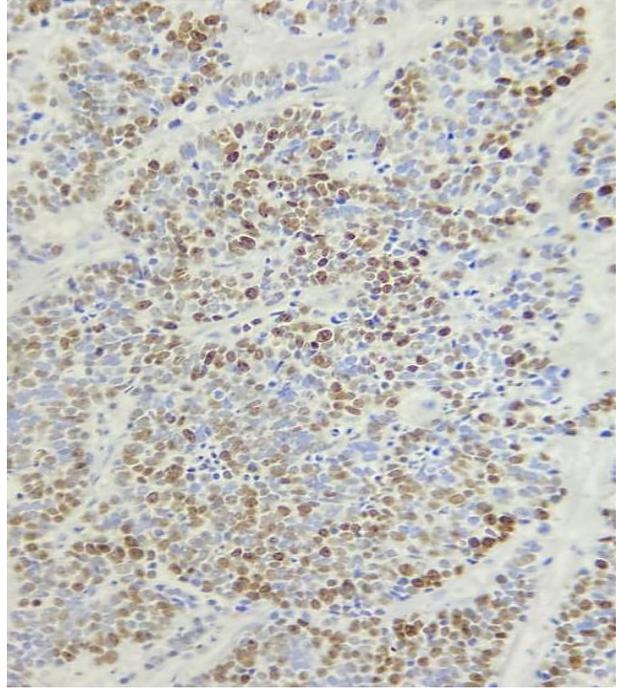


Imagen 6. IHQ ki 67 40%