

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
HOSPITAL ESPECIALIZADO NACIONAL. SERVICIO ONCOLÓGICO
HOSPITALARIO-IVSS.

**TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES: CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, FACTORES PRONÓSTICOS Y MANEJO.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Cirugía
Oncológica.

Natalia Carolina Mota Francis.

Tutor: Loretta Di Giampietro Farías.

Caracas, marzo de 2023.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	2
METODOS.....	32
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
REFERENCIAS	42
ANEXOS	42



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **NATALIA CAROLINA MOTA FRANCIS**, cédula de identidad 18.248.127, bajo el título: **"TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES: CARACTERISTICAS CLINICAS, FACTORES PRONOSTICOS Y MANEJO"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA-SOH-IVSS**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 27 de marzo de 2023 a las 9:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Auditorio Piso 6 del Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario - Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerarlo, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple lo establecido en las Normas para la presentación del Trabajo Especial de Grado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 27 días del mes de marzo del año 2023, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actúa como Coordinadora del jurado Loretta Di Giampietro Farías.


Dr. Carlos Núñez Zúñiga / C.I. 11.983.525
Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS
Jurado


Dra. Carmen Alicia Luces / C.I. 14.020.037
Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti
Jurado


Dra. Loretta Di Giampietro Farías / C.I. 5.145.850
Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS
Tutor



LDF/27/3/2023

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Loretta Di Giampietro Farias, portadora de la Cédula de identidad N° 5.145.850, tutor del trabajo TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES: CARACTERISTICAS CLINICAS, FACTORES PRONOSTICOS Y MANEJO, realizado por la estudiante, Natalia Carolina Mota Francis CI 18.248.127.

Certifico que este trabajo es la versión definitiva. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Loretta Di Giampietro Farias, CI V- 5.145.850

En caracas a los 29 días del mes de marzo de 2023.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

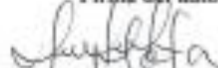
Yo, Natalia Carolina Mota Francis autor del trabajo o tesis, TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES: CARACTERISTICAS CLINICAS, FACTORES PRONOSTICOS Y MANEJO.

Presentado para optar: al título de especialista en Cirugía Oncológica.

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No Autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir solo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma del autor



Natalia Carolina Mota Francis.

C.I. N° 18.248.127

e-mail: nataliamota87gmail.com

En Caracas a los 29 días del mes de marzo 2023.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Loretta Di Giampietro Farias CI V- 5.145.850

E-mail: loretta.digiampietro@gmail.com

Tutor



Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero CI V-4.277.991

E-mail: francoalderarod@hotmail.com

Director del Programa de Especialización en Cirugía Oncológica



Carlos Nuñez Zapata CI V- 11.983.525

E-mail: nunezzapata@yahoo.com

Coordinador del Programa de Especialización en Cirugía Oncológica

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE), consisten en un espectro de neoplasias muy heterogéneas, con un comportamiento funcional y biológico distinto en relación con la ubicación, el tamaño del tumor y la diferenciación histológica. Estos surgen de las células neuroendocrinas del sistema neuroendocrino difuso, ubicado en casi todos los órganos. Los sitios primarios más comunes para TNE son el sistema gastroenteropancreáticos (alrededor del 70 %) y los pulmones (más del 25 %), lo que refleja la alta densidad de células neuroendocrinas en estos órganos.⁽¹⁾

Generalmente se dividen en funcionales y no funcionales. Los no funcionales secretan con frecuencia polipéptido pancreático, cromogranina A, enolasa específica de neuronas, neurotensina y otros péptidos, estos se subclasifican en función de los productos sintéticos (por ejemplo, síndrome carcinoide, insulinomas, gastrinoma). Los funcionales suelen detectarse antes debido a la presencia de síndromes hormonales típicos, mientras que las formas no funcionales se detectan con mayor frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad, debido al efecto de masa (ictericia, dolor, obstrucción intestinal o masas palpables).⁽²⁾ Suelen ser esporádicos y con frecuencia ocurren durante la edad adulta o en los ancianos; estos tumores también pueden ser múltiples y pueden ocurrir como parte de varios síndromes genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis tipo 1 y la esclerosis tuberosa, que generalmente se presentan en pacientes más jóvenes. Su frecuencia en el contexto de estos síndromes varía desde (<1 %) para carcinoides hasta (80-100 %) para tumores endocrinos pancreáticos.^(1,2)

El diagnóstico se basa en diferentes técnicas de estudio. Entre las más utilizadas están el ultrasonido endoscópico, la tomografía computarizada, el ultrasonido abdominal, la resonancia magnética nuclear, la centellografía de receptor de somatostatina (octreoscan) y la tomografía de emisión de positrones. Sin embargo, para el diagnóstico histológico de los TNE es imprescindible la inmunohistoquímica, ya que desde el punto de vista clínico en su mayoría estos tumores no difieren de los Adenocarcinomas (ADC). Por lo que un alto porcentaje de TNE se diagnostican como ADC a nivel del tracto gastrointestinal.⁽³⁻⁵⁾

Los aspectos descritos, justifican que la investigadora con este estudio pretenda determinar la prevalencia, características clínicas, factores pronósticos y manejo de los tumores neuroendocrinos primarios del tracto gastrointestinal, en pacientes del Servicio de Vías digestivas en el Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS, durante el período enero 2010-diciembre 2020.

Planteamiento y delimitación del problema

En la actualidad el Servicio de Vías Digestiva, de nuestro centro; no tiene reportes propios en relación a los TNE, la deficiencia de recursos económicos en los centros especializados para realizar el diagnóstico, conlleva a dificultades científico-técnicas, que implican falta de unificación por parte de los médicos al momento de diferenciar esta patología con otras entidades; limitando con exactitud el número de pacientes con el diagnóstico de TNE, esto hace imperioso que se promuevan estudios como el presente que brinden un mejor conocimiento en relación a las características clínico- patológicas de los TNE; pretendiendo brindar al gremio médico, herramientas actuales, con la finalidad de lograr un manejo más uniforme, actualizado, que implique mejoría en las tasas de supervivencia. De allí que se plantee: ¿Cuáles serán las características de los pacientes con TNE de acuerdo a su hallazgos clínicos-patológicos, estudios de imágenes diagnosticas (tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear), laboratorios (marcadores séricos)? El estudio se delimita a los pacientes evaluados en el Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS en el período de enero 2010 a diciembre 2020.

Justificación e importancia.

Los estudios con información epidemiológica disponibles en la literatura del registro de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) son principalmente bases de datos poblacionales y los TNE no escapan a este hecho, Por ejemplo, en el documento sobre Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2021, donde sólo el sitio de los tumores primarios, no hace diferencia entre los diferentes tipos histológicos (carcinoma vs tumores neuroendocrinos) que pueden existir en un mismo sitio. La información disponible

en la población venezolana es escasa, basada en reportes de pequeños casos. ^(6,7) En el último año, se ha reportado la experiencia en centros de tercer nivel. Sin embargo, a pesar de incluir información clínica relevante, los criterios de clasificación histopatológica han sido diferentes entre cada una de las series. Esta diferencia en el uso de sistemas de clasificación, hace que los resultados sean heterogéneos y por ende no sean comparables entre sí; repercutiendo en la supervivencia global.

los TNE se caracterizan por su capacidad de producir diversos polipéptidos que provocan síndromes hormonales característicos, de acuerdo a su localización en el tracto digestivo, La mayoría son más indolentes que otras neoplasias malignas epiteliales; sin embargo, pueden ser agresivos y resistentes a la terapia, de allí viene la importancia de determinar las características clínica de los TNE de acuerdo al subsitio anatómico afectado, frecuencia, estudios de imagen, que nos permita un diagnóstico precoz de esta patología, lo que conlleva a un manejo terapéutico adecuado en los pacientes evaluados en el Servicio de vías Digestivas del Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario.

Antecedentes.

Staren et al., ⁽⁸⁾ diagnosticaron carcinomas neuroendocrinos en 13 de 683 pacientes a los que se realizaron exeresis de cáncer de colon entre enero de 1980 y junio de 1987, con una incidencia del 1,9%. Los pacientes tenían entre 28 y 89 años de edad (mediana, 72 años). Había (7) pacientes masculinos y (6) femeninos. El tratamiento fue el siguiente: hemicolectomía derecha (5); colectomía transversa (1); hemicolectomía izquierda (1); resección anterior baja, (2); resección abdominoperineal (1); y en 3 pacientes con tumores rectales solo se realizó biopsia. Los estadios microscópicos fueron los siguientes, de acuerdo a la clasificación de Dukes, etapa B (1); etapa C (6), etapa D (5) Mediante microscopía óptica, los tumores mostraban grupos sólidos o cintas de células de tamaños pequeños a intermedio, redondas a fusiformes, con mitosis de abundancia variables. (8) tumores tenían focos de diferenciación glandular y/o escamosa. Por IHQ, todos los tumores mostraron uno o más marcadores neuroendocrinos, que incluyen enolasa específica de neuronas, cromogranina, sinaptofisina, serotonina y varios neuropéptidos. Mediante microscopía electrónica, se observaron gránulos neurosecretorios unidos a una sola

membrana. Los sitios de metástasis incluyeron ganglios regionales (8); hígado (5); hueso (1). (4) pacientes fueron tratados con una combinación de quimioterapia y radioterapia. Estos tumores fueron, como grupo, agresivos, con ocho pacientes muertos dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico. La mediana de supervivencia fue de 7 meses, con (3) pacientes vivos a los 2, 38 y 68 meses, respectivamente. Específicamente, los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas e intermedias de colon y recto se comportaron de manera muy agresiva y mostraron numerosas similitudes estructurales y funcionales con sus contrapartes broncopulmonares.

Bernick et al., ⁽⁹⁾ en un estudio retrospectivo, describieron la experiencia con carcinomas neuroendocrinos de colon y recto. Se identificaron pacientes a partir de una base de datos prospectiva del servicio colorrectal, y posteriormente, se revisó la patología y los tumores neuroendocrinos, siendo clasificados por un único patólogo. Los registros médicos fueron revisados retrospectivamente. Desde marzo de 1975 hasta septiembre de 1998, se identificaron 38 pacientes con carcinomas neuroendocrinos de la base de datos del servicio colorrectal que comprende 6495 pacientes (0,6%). Estos carcinomas neuroendocrinos no incluían tumores carcinoides. La edad promedio de los pacientes fue de 57 años (rango, 29-86 años). Había 17 hombres (44,7 %) y 21 mujeres (55,3 %). Los tumores se localizaron de la siguiente manera: 17 de colon, 14 de recto, 6 de canal anal y 1 de apéndice. No hubo diferencias significativas en la supervivencia según los subtipos patológicos. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 9,4 meses (rango, 0,6-263,7 meses). Los carcinomas neuroendocrinos de colon y recto son poco comunes y comprenden menos del 1% de los cánceres de colon y recto. Desde el punto de vista patológico, estos tumores son carcinomas poco diferenciados con características citoarquitectónicas distintivas y, a menudo, son inmunorreactivos para los marcadores de diferenciación neuroendocrina. El pronóstico de los carcinomas neuroendocrinos de alto grado es malo, ya que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

Yao et al., ⁽¹⁰⁾ analizaron de forma retrospectiva la epidemiología y pronóstico de los TNE utilizando el registro norteamericano del programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results). Los datos utilizados incluían un total de 4.926.760 neoplasias en 4.466.501 pacientes

diagnosticados desde 1973 hasta 2004. Se identificaron 35.825 TNE en 35.618 pacientes. La localización tumoral varía según el sexo. Las mujeres presentaron mayor probabilidad de tener un tumor primario en el pulmón, estómago, apéndice o ciego, y los varones en timo, duodeno, páncreas, yeyuno, íleon o recto. El 40% eran localizados, el 19% tenían enfermedad locorregional, y el 21% presentaban metástasis a distancia. La Supervivencia global fue de 75 meses. Los tumores G1 y G2 presentaron una mediana de supervivencia de 124 y 64 meses, respectivamente y los tumores G3 y G4 tenían curvas de supervivencia idénticas con una mediana de supervivencia de 10 meses. Este estudio muestra un aumento significativo en la incidencia anual desde 1973 (1,09 casos por 100.000) a 2004 (5,25 casos por 100.000).

Villalonga et al., ⁽¹¹⁾ revisaron de manera retrospectiva los pacientes con un tumor de estirpe neuroendocrina, de 2.155 pacientes intervenidos por cáncer de colon y recto, de los cuales, 5 fueron con tumores neuroendocrinos. La edad media fue de 66 años, 3 hombres y 2 mujeres. En cuanto a la localización: uno en ciego, dos en recto y dos en sigma. Dos pacientes presentaban diseminación del tumor a distancia. Se realizó cirugía en todos los pacientes con quimioterapia posterior en dos de ellos. Un paciente falleció por insuficiencia hepática postoperatoria, otro a los dos meses y otro al año. Dos pacientes siguen vivos al momento en que se publicó este estudio, con un seguimiento medio de ocho meses. Se concluyó que, los tumores neuroendocrinos son unos tumores de aparición rara en el colon y recto. La clínica de presentación no difiere de la que podrían tener los adenocarcinomas. En el momento del diagnóstico estos tumores suelen presentar enfermedad a distancia, como en dos de los cinco casos presentados, relacionándose con un mal pronóstico para el enfermo. El tratamiento quirúrgico y quimioterápico combinado es el que puede alargar más la supervivencia de los pacientes.

Alvarado-Cabrero et al., ⁽¹²⁾ reclasificaron los TNE del aparato gastrointestinal en 12 acuerdos a los criterios de la OMS 2010. Durante el periodo de estudio (1999-2010) se evaluaron 127 pacientes, 89% se presentaron en el tracto gastrointestinal y 11% en el páncreas. Los sitios primarios más frecuentes del tracto gastrointestinal fueron estómago (35%) e intestino delgado (28%). El grado histológico de las neoplasias del tracto gastrointestinal fue: 54% grado 1, 31% grado 2 y 15% grado 3. El grado histológico de los tumores pancreáticos fue: 43% grado 1, 36

% grado 2 y 21% grado 3. Incluyeron información histológica relevante; sin embargo, no se reportó etapa clínica, tratamiento y desenlaces.

Camacho-Escobado et al.,⁽¹³⁾ realizaron una revisión retrospectiva de los “tumores carcinoides” del tracto gastrointestinal detectados por endoscopia durante el periodo de 1998 a 2009 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (Salvador Zubirán), se incluyeron 31 pacientes. La localización más frecuente fue el estómago (38.7%), seguido del duodeno y recto (19.4% cada uno). La principal modalidad de tratamiento fue resección endoscópica (40.6%). Una de las principales limitaciones de este estudio es el uso del término “carcinoide”, actualmente no se recomienda su uso debido a que este tipo de tumores son un grupo heterogéneo tanto en sus características morfológicas y biológicas

Cesar et al.,⁽¹⁴⁾ analizaron los factores demográficos, las características clínico-patológicas, el tratamiento empleado, los factores pronósticos y los resultados oncológicos relacionados con los TNE colorrectales. Entre el período de 1996 a 2010 se atendieron 174 pacientes. De estos, 34 (20 %) se localizaron en colon y recto. La mediana de edad fue de 54 años (22-76), la mayoría eran mujeres (64,7%). De los 12 pacientes con TNE de colon, un paciente (8,3%) se clasificó como estadio IA; uno (8,3%) como Estadio IB; tres (25%) como Estadio IIIB y siete (58,4%) como Estadio IV. De los 22 pacientes con TNE de recto, seis (27,3%) fueron clasificados como Estadio IA; cuatro (18,2%) como IB; tres (13,6 %) como IIIA; uno (4,5%) como IIIB y ocho (36,4%) como IV. De los TNE rectales, nueve (41%) fueron tratados con resección endoscópica, seis (27,2%) con tratamiento quirúrgico convencional y seis (27,2%) con quimioterapia. Once pacientes con TNE de colon (91,6%) fueron tratados quirúrgicamente, siete de ellos con cirugía paliativa, uno (8,4%) fue tratado con resección endoscópica y ningún paciente fue sometido a quimioterapia. Después de un seguimiento promedio de 55 meses, 19 (55%) pacientes estaban vivos. Analizando la supervivencia global se obtuvo una supervivencia global media de 29 meses en el Estadio IA, 62 meses en el IB, 12 meses en el IIIA, 31 meses en el IIIB y 39 meses en el IV. El tratamiento de los TNE de colon y recto es complejo, pues depende de la individualidad de cada paciente. Con un manejo adecuado, el pronóstico puede ser favorable con una larga supervivencia, pero está relacionado con el grado de diferenciación tumoral, la

eficacia del tratamiento elegido y la adherencia del paciente al seguimiento posterior al tratamiento.

Smith et al., ⁽¹⁵⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo y describieron la historia natural y los resultados oncológicos de TNE colorrectales, analizaron el uso de los abordajes quirúrgicos y determinaron los factores clínicos y patológicos asociados con los resultados. Se identificaron un total de 126 pacientes con una mediana de seguimiento de 9 meses. La mediana de supervivencia fue de 13,2 meses y 85 (67 %) pacientes tenían enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. La supervivencia global (SG) a los tres años fue del 5 % y del 18 % para los pacientes con y sin enfermedad metastásica, respectivamente. Los factores asociados con una SG mejorada en el análisis multivariable fueron la ausencia de enfermedad metastásica y la presencia de un componente de adenocarcinoma dentro del tumor. En pacientes con enfermedad metastásica, la respuesta a la quimioterapia fue el único factor asociado con la supervivencia. En pacientes con enfermedad localizada, un componente de adenocarcinoma dentro del tumor fue el único factor asociado con la supervivencia. La resección del tumor no se asoció con la supervivencia en la enfermedad localizada o metastásica. Los TNE colorrectales de alto grado son tumores extremadamente agresivos con mal pronóstico.

Zhang et al., ⁽¹⁶⁾ evaluaron las características clínico patológicas y el pronóstico del carcinoma neuroendocrino de colorrectal. Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de 49 pacientes tratados por carcinoma neuroendocrino del colorrectal desde enero de 1995 hasta enero de 2013 y se investigó la bibliografía científica pertinente. Los sujetos del estudio incluyeron 34 hombres y 15 mujeres, de los cuales 27 pacientes se sometieron a operaciones curativas, mientras que 18 se sometieron a resecciones paliativas y otros cuatro se sometieron a biopsia. Los 49 pacientes se sometieron a quimioterapia adyuvante después de la operación. De las 45 muestras de resección, se encontró invasión vascular en 33 pacientes (73,3%) y metástasis en ganglios linfáticos regionales en 35 pacientes (77,8%). Todos los pacientes fueron seguidos durante un período de 3 a 68 meses. Las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron del 49,1 %, 17,2 % y 6,9 %, respectivamente. El tiempo de supervivencia de los pacientes estuvo relacionado con el estadio del tumor, la invasión vascular y el tipo de cirugía (radical o no), pero no con la edad, el sexo, el tamaño del tumor o la ubicación del tumor. El carcinoma

neuroendocrino de colon carecía de manifestaciones clínicas específicas, pero presentaba un alto grado de malignidad y mal pronóstico. El estadio tumoral, la invasión vascular y el tipo de cirugía (radical o no) fueron factores importantes que influyeron en el pronóstico.

Broecker et al., ⁽¹⁷⁾ reportan un estudio prospectivo, analizaron todos los pacientes que se sometieron a resección de TNE colorrectales en una institución entre 2000 y 2014. De 29 pacientes, 12 (41%) tenían TNE de colon y 17 (59%) de recto. Los datos demográficos iniciales fueron similares entre los grupos, aunque los pacientes de colon tendieron a ser sintomáticos en la presentación (67 % frente a 44 %, $P = 0,41$). El 83 % de los pacientes de colon se sometieron a resección quirúrgica, mientras que el 77 % de los pacientes rectales se sometieron a resección endoscópica o transanal ($p = 0,003$). Los pacientes de colon tenían tumores más grandes (3,4 cm frente a 0,7 cm, $P = 0,03$), en estadio T más alto (T3/T4: 91 % frente a 14 %, $P = 0,003$) y de mayor grado (42 % frente a 12 %, $P = 0,09$) con más ganglios linfáticos (58 % frente a 24 %, $P = 0,12$) y positividad de invasión linfovascular (58 % frente a 24 %, $P = 0,32$). La supervivencia específica de la enfermedad a cinco años fue del 53 % frente al 80 % para los pacientes de colon y recto, respectivamente ($p = 0,22$). La supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años del colon y el recto fue del 67 frente al 80 por ciento ($p = 0,86$). Clínicamente, los TNE de colon y recto parecen ser entidades distintas.

Yu et al., ⁽¹⁸⁾ investigaron los síntomas clínicos, las características patológicas, el tratamiento y el pronóstico de los TNE rectales mediante el análisis de los datos clínicos y patológicos de 132 casos de TNE rectales. Todos se clasificaron según la positividad de Ki-67 y los eventos mitóticos. Los tumores se clasificaron en etapas clínicas I, II, III y IV según la profundidad infiltrativa y el tamaño del tumor. De los 132 TNE, 83 casos fueron grado histológico 1, 21 casos de grado histológico 2 y 28 casos grado histológico 3 (carcinoma neuroendocrino). La tinción inmunohistoquímica mostró que el 89,4 % de los TNE fueron positivos para sinaptofisina y el 39,4 % positivos para cromogranina A. Hubo 19, 85, 23 y 5 casos de estadios clínicos I, II, III y IV, respectivamente. La mediana de edad de los pacientes fue de 53 años. El diámetro del tumor, la profundidad de la invasión y el grado patológico fueron los principales factores de referencia para el tratamiento de los TNE. Las tasas de supervivencia a los 6, 12, 36 y 60 meses después de la operación fueron del 98,5 %, 94,6 %, 90,2 % y 85,6 %,

respectivamente. El sexo, el tamaño del tumor, el grado del tumor, las metástasis en ganglios linfáticos o en órganos distantes y la resección radical fueron los principales factores asociados con el pronóstico de los TNE. El análisis multivariante mostró que el tamaño y el grado del tumor eran factores pronósticos independientes. De las conclusiones en este estudio, se evidenció que los síntomas clínicos de los TNE no son específicos y son fáciles de diagnosticar erróneamente. La cirugía es el principal método de tratamiento. El grado y estadio de los TNE son los principales índices para evaluar el pronóstico.

Ueberroth et al.,⁽¹⁹⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo llevado a cabo entre año 2000 hasta 2021, describieron las características clínicas y los resultados de los pacientes con TNE del recto y/o ano en Mayo Clinic. Los autores analizaron las características basales de los pacientes en cuanto a: patología tumoral, resultados de imágenes, abordajes terapéuticos utilizados y los resultados de supervivencia. La muestra estuvo conformada por 38 pacientes con TNE primaria de colon y recto. La mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años. La mediana de seguimiento fue de 18,8 meses. En los resultados, 15 pacientes tuvieron enfermedad locorregional (ELR) en el momento del diagnóstico. Los 23 restantes tenían enfermedad metastásica. La supervivencia general fue significativamente más corta en pacientes con ELR en comparación con aquellos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (18,1 frente a 13,8 meses; $p = 0,039$). La mayoría ($n = 11$) de los pacientes con ELR fueron tratados con quimioradioterapia concurrente y 10 se sometieron a resección quirúrgica del tumor primario. La mayoría (13/15) de los pacientes con ELR progresaron, siendo la mayoría (11/15) de las progresiones a distancia. La mediana de supervivencia libre de progresión para los pacientes con ELR fue de 5,7 meses (supervivencia libre de progresión a 1 año, 26,7 %). Los TNE colorrectales son una neoplasia maligna agresiva con mal pronóstico que requiere discusión multidisciplinaria.

Saito et al.,⁽²⁰⁾ en este estudio evaluaron los resultados a corto y largo plazo de 27 pacientes que se sometieron a cirugía radical robótica por TNE rectal entre 2011 y 2019. La mediana de la distancia desde el borde inferior del tumor hasta el borde anal fue de 5,0 cm. El tamaño medio del tumor fue de 9,5mm. Seis pacientes (22%) tenían metástasis en los ganglios linfáticos. Las incidencias de complicaciones postoperatorias de grado II y grado III o más según la clasificación de Clavien-Dindo fueron del 11% y 0%, respectivamente. Todos los pacientes

fueron sometidos a cirugía preservadora de esfínteres y ningún paciente requirió conversión a cirugía abierta. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,9 meses, y tanto la supervivencia general a los 3 años como las tasas de supervivencia libre de recaídas fueron del 100 %. Conclusiones. Los resultados a corto y largo plazo de la cirugía robótica para el tumor TNE rectal fueron favorables. La cirugía robótica puede ser un abordaje quirúrgico útil para los TNE rectales.

Marco Teórico

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan a partir de células del sistema neuroendocrino difuso, que pueden mostrar características de células nerviosas y endocrinas y se pueden encontrar en muchos órganos del cuerpo. Pueden ser funcionales (aproximadamente el 40 %) o no funcionales. El tracto gastrointestinal posee el mayor número de células neuroendocrinas del organismo. Éstas son capaces de sintetizar, almacenar y secretar una gran variedad de neuroaminas, péptidos y diversas sustancias que actúan como hormonas o como reguladoras de crecimiento y diferenciación. Este concepto de la célula multipotencial (stem cell) en el interior de la mucosa del tracto gastrointestinal, con capacidad para diferenciarse en diversas direcciones y con posibilidad para originar tumores de diferentes estirpes, ha sido la teoría con mayor auge en el origen de las TNE. ⁽²¹⁾

Los TNE, constituyen un grupo heterogéneo de patologías que se definen como tumores epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina. Proviene de las células del mismo nombre, distribuidas principalmente en la mucosa y submucosa del tracto gastrointestinal. A nivel de la mucosa gástrica, las células se dividen en 2 tipos; la que cubre la región antro- pilórica y el cuerpo-fondo. Ambas se caracterizan por tener poblaciones distintas de células endocrinas; la región antro-pilórica posee predominantemente células G secretoras de gastrina, y la región cuerpo-fondo células tipo enterocromafines (ECL) secretoras de histamina. Así los TNE son extremadamente raros en el antro, y son predominantemente de células ECL. ⁽²²⁾

La histamina, estimula la secreción ácida de células parietales adyacentes. Las células ECL expresan receptores CCK-2 (gastrina), y pueden mediar la secreción de histamina y estimular el crecimiento celular. Entonces, la hipergastrinemia crónica está asociada con hiperplasia de células ECL y con el tiempo puede derivar en un TNE de células ECL.⁽²²⁾ Los TNE forman parte de un subgrupo dentro de las Neoplasias Neuroendocrinas, de relativa poca frecuencia, pero con un alto porcentaje de malignidad. Pueden situarse en cualquier órgano debido a que estas células, en etapa embrionaria, se distribuyen por todo el organismo a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso. Se caracterizan por producir moléculas (neuro-péptidos, neuromoduladores o neurotransmisores), que se almacenan en los gránulos de secreción de las células y son vertidas a la sangre produciendo su efecto en la propia célula, en las de su alrededor o bien, a través del sistema circulatorio, en órganos lejanos.^(21,23)

Según Modlin et al.,⁽²³⁾ señala al tracto gastrointestinal como el responsable de la gran mayoría de los casos TNE (67,5%), seguido por el sistema broncopulmonar (25.3%). Además, el íleon (41,8%), recto (27,4%) y estómago (8,7%) fueron los lugares de aparición más comunes en el tracto gastrointestinal. Astudillo.,⁽²⁴⁾ también afirma que TNE afectan principalmente al pulmón, gástrico, páncreas, intestino delgado, colon, recto.

A nivel esofágico son extremadamente raros; el primer reporte se realizó 1952 por McKeown, representan 0,04 a 4,6% de todas las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales, y el 1 al 2,8% de las neoplasias de esófago. En 1923 los TNE gástricos, fueron descritos, como una entidad poco frecuente, y una incidencia de 1,8% de todos los tumores gástricos.⁽²⁵⁻²⁶⁾

En el colon, su incidencia varía según la ubicación geográfica (4 al 8 % de todas las TNE), se presentan en otras localizaciones distintas de la apendicular tradicionalmente descrita, y con mayor frecuencia en la raza negra. En la base de datos SEER de EEUU, la incidencia de TNE de colon aumentó de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,4/100 000 entre 1973 y 2007; de manera similar, se ha informado un aumento de cuatro veces en el Reino Unido. Por otra parte, en Noruega se ha observado un aumento menos marcado de las tasas de incidencia. Curiosamente, en 2010 un informe de Austria demostró una incidencia particularmente es baja de 0,06. En cuanto al género, se reportó una incidencia ligeramente mayor en varones en EE.

UU., mientras que en Europa se observó un predominio femenino. En los tumores rectales, según el último informe SEER, la incidencia de estos tumores a aumento en 0,86/100.000., probablemente debido a la expansión de las indicaciones para la endoscopia gastrointestinal inferior y la implementación de la colonoscopia de detección. Por estas razones, los tumores rectales representan la neoplasia neuroendocrina gastrointestinal más común en los estudios asiáticos entre los años 2000–2007. ⁽²⁶⁻²⁷⁾

La incidencia de TNE difícil de evaluar, ya que los registros informan, de forma variable los datos de TNE colorrectales, ya sea juntos o por separado. Por estas razones, las comparaciones entre áreas geográficas son especialmente difíciles. La mediana de edad al diagnóstico fue de 56 años, inferior a la reportada para otros TNE gastrointestinales. Muestran una peculiar distribución étnica, en EE.UU., la mayor incidencia se observó en asiáticos (OR 10), afroamericanos (OR 1,96) e hispanos (OR 2,6). En cuanto a la distribución por sexos, en EE. UU. Se ha notificado una mayor incidencia en pacientes de sexo femenino (OR 1,20). Por el contrario, los informes asiáticos sugieren una prevalencia masculina (OR 1,92). ⁽²⁸⁾

La mayoría de estos tumores son esporádicos. Sin embargo, cuando existen ciertas mutaciones germinales que son transmitidas en sucesivas generaciones, pueden dar lugar a síndromes hereditarios, entre los que se destacan las neoplasias endocrinas múltiples (NEM), de herencia autosómica dominante y con potencial afectación de múltiples órganos. ⁽¹⁷⁾ Alrededor del 20% de los TNE están asociados con síndromes genéticos hereditarios. Los TNE gastrointestinales están asociados con la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y Tipo2 (MEN-2), al Von Hippel Lindau, al Complejo de Carney y a los paragangliomas familiares y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1). La identificación de una mutación de la línea germinal permite el asesoramiento genético y puede ser un pronóstico de la respuesta al tratamiento. Algunos estudios se han centrado en los factores de riesgo posiblemente implicados en el desarrollo del TNE. Parece que el riesgo es significativamente mayor entre los pacientes con antecedentes de familiares. ⁽²⁸⁾

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) gastroenteropancreáticas en un (65%-95%) muestran metástasis hepáticas (excluyendo los TNE apendiculares, gástricos y rectales, de los cuales alrededor del 85%-90% son locales. Algunos pacientes pueden tener metástasis tanto en el

hígado como en los huesos. Un estudio de una sola institución mostró que la columna vertebral (68 %) es el sitio más común de metástasis ósea, seguida de la pelvis (24 %) y las costillas (12 %). La mediana de supervivencia fue de 73,3 meses para los pacientes con metástasis óseas y hepáticas de GI NET. ⁽²⁸⁾

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) y pueden tener características benignas o malignas. Se dividen en 2 grupos: tumores neuroendocrinos (TNE) y carcinomas neuroendocrinos (CNE). Los tumores neuroendocrinos se definen como NEN bien diferenciados y de baja proliferación, mientras que los CNE se definen como NEN pobremente diferenciados y de alta proliferación. Los TNE gastrointestinales (GI) se denominaban anteriormente "carcinoides", término utilizado por primera vez por el patólogo alemán Oberdorfer en 1907 como "*karzinoide*". Sin embargo, los patólogos a menudo lo aplicaban a tumores con características neuroendocrinas, mientras que los médicos lo usaban para describir tumores que producían síndrome carcinoide. ⁽²⁸⁾

En 1963, los TNE-GEP se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a su origen embriológico: aquéllos derivados del intestino proximal (estómago, páncreas, duodeno), del intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice, ciego) y del intestino distal (colon y recto). Todos fueron denominados carcinoides. Sin embargo, en el caso de los tumores originados del intestino proximal la utilidad de esta clasificación en la práctica clínica es limitada debido a la falla para caracterizar entidades individuales de acuerdo a sus características clínico-patológicas y/o hormonales. ⁽²⁹⁾

En los últimos años ha quedado claro que los TNE-GEP son un grupo heterogéneo en sus características morfológicas y biológicas a pesar de tener un origen común, la falta de clasificaciones uniformes favoreció el desarrollo de consensos. Es así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000 plantea un abordaje diferente. Hace una distinción entre tumores endocrinos puros y tumores mixtos (endocrinos-exocrinos). Identifica tres categorías para los tumores endocrinos puros: tumor endocrino bien diferenciado, carcinoma endocrino bien diferenciado y carcinoma endocrino pobremente diferenciado. Los TNE-GEP bien diferenciados son clasificados de acuerdo a su localización, características morfológicas y funcionales. ⁽²⁸⁻³⁰⁾

La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) se reunió en 2006 y propuso un sistema de estadificación basado en consenso aplicable a todos los TNE. En 2008, a través de datos de SEER registro, se propusieron un par de sistemas de estadificación, uno para colon y otro para TNE rectales. Finalmente, en 2010, la 7ª edición del American Joint Committee on Cancer establece la estadificación para TNE que surgen de cualquier sitio en el tracto gastrointestinal. (Tabla 1) La clasificación TNM es una clasificación anatómica que define el tumor primario, la extensión a nódulos y la ausencia o presencia de metástasis sirviendo de factor pronóstico importante de supervivencia. ⁽³¹⁾

Actualmente la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 8ª edición, define en las 5 categorías Tamaño tumoral (T)según su localización; Extensión nodal (N) NX: no puede valorarse la afectación de nódulos linfáticos regionales N0: ausencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales N1: presencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales; y Metástasis a distancia (M) MX: no pueden valorarse metástasis a distancia M0: ausencia de metástasis a distancia M1: presencia de metástasis a distancia. ⁽³¹⁾ (Tabla 2-6)

En 2010, la OMS ^(27, 32) realizó una revisión de su clasificación, asumiendo el potencial maligno de todos los TNEGEP, introdujeron modificaciones importantes. Primero, el término “neuroendocrino” fue adoptado oficialmente. Segundo, el término “neoplasias neuroendocrinas” incluye a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados. Tercero, las neoplasias neuroendocrinas puras del tracto gastrointestinal y pancreáticas se estratificaron en dos grupos: 1) TNE bien diferenciados y 2) carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados; fueron divididos adicionalmente de acuerdo a índices de proliferación.

En 2017, la OMS realiza la separación de los NEN pobremente diferenciados (anteriormente clasificados como G3) en 2 categorías según la apariencia patológica: en Carcinoma Adenoneuroendocrino Mixto (MANEC) como mixto; y Neoplasias Endocrinas no Endocrinas (MINEN/MENEN). El carcinoma adenoneuroendocrino mixto se amplió a MINEN/MENEN reconociendo el hecho de que las neoplasias mixtas pueden contener componentes distintos al adenocarcinoma. ^(23, 24, 31)

Ya en el 2019; la OMS concluye como TNE de grado 1 y grado 2, y los tumores de grado 3 y carcinoma neuroendocrino (CNE); basándose en el índice de proliferación Ki-67 y el recuento mitótico del tumor. Estas clasificaciones dependen de la actividad mitótica y Ki-67. (Tabla 7). El índice mitótico se expresa como número de mitosis en 2 mm², evaluando por lo menos 10 mm² en el área de mayor actividad mitótica. Las mitosis deben ser claras y deben descartarse los núcleos hipercromáticos, en cariorexis o apoptóticos. Debido a las variaciones de tamaño de los campos histológicos, debe determinarse el número de campos de gran aumento a 40x para 10 mm² en cada microscopio según las tablas con ese propósito. El Ki67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, utilizando técnicas de inmunohistoquímica. Es una proteína que ha demostrado tener un papel importante en la regulación del ciclo celular, ausente en las células estacionadas o sin replicación, y alcanza niveles máximos de expresión durante la mitosis. ⁽³²⁾

La determinación de enolasa específica neuronal, cromogranina, sinaptofisina de algunos tumores indiferenciados o pobremente diferenciados, en los que se demostraron áreas de diferenciación neuroendocrina, lo que obligó a replantear la definición de esta entidad, discutir su histogénesis y estudiar sus diversas variedades histopatológicas. ^(9,26,32)

En situaciones donde el índice Ki-67 y el índice mitótico son discrepantes, se asigna el grado más alto, ya que los estudios han demostrado que los tumores tienden a comportarse más como los de grado más alto. Las recomendaciones actuales incluyen contar Ki-67 en al menos 500 células en "puntos calientes", áreas con mayor actividad y contar 50 campos de alta potencia para mitosis. ⁽²⁵⁾

A pesar de los avances realizados en histopatología, todavía tiene limitaciones. Las biopsias son invasivas, propensas a errores de muestreo y solo pueden proporcionar una instantánea de un único momento en el curso de la enfermedad. ⁽²⁵⁾ El análisis histológico del tumor los TNE de bajo grado (grados 1 y 2) muestran clásicamente una arquitectura organoide, pero se pueden apreciar varios patrones, incluidos trabecular, glandular, túbulo-acinar y sólido. Las células tumorales son monótonas con núcleos redondos y citoplasma finamente granular. La cromatina está finamente punteada y clásicamente se la conoce como "sal y pimienta". Los de alto grado

(grado 3) tienen muchas características morfológicas superpuestas con los TNE de bajo grado, con la diferencia clave de que muestran una mayor actividad mitótica y mayores índices de proliferación (Ki-67). En raras ocasiones, los TNE de alto grado pueden mostrar marcado pleomorfismo nuclear, patrones infiltrativos difusos y necrosis. Tales características pueden hacer que sea difícil distinguirlos de los CNE, por lo que es posible que se necesiten estudios complementarios en TNE con características de alto grado. ⁽²⁷⁾

En cuanto a los TNE gástricos se clasifican en cuatro subtipos ^(33,34): **Tipo 1** el cual representa entre el 70% y el 80%, se asocia con gastritis atrófica, por lo general se ve en pacientes de 51 años y es más frecuente en mujeres. La hipótesis de patogénesis es que la célula ECL se transforma a TNE después de la estimulación crónica por altos niveles de gastrina que son consecuencia de la gastritis atrófica; habitualmente son no funcionantes, clínicamente asintomáticos y con buen pronóstico. **Los Tipo 2:** Ocurren en asociación con gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), comúnmente en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple (NEM 1). Representan aproximadamente el 5%-10% de los TNE gástricos. Los pacientes con SZE asociado a NEM1, tienen un riesgo de 20%-30% para desarrollar TNE Tipo 2, mientras que los pacientes con SZE esporádico, sólo tienen un riesgo de 0%-1%. Al igual que en el Tipo 1, estos tumores derivan de células ECL estimuladas por el aumento de la secreción de gastrina. **Tipo 3:** También llamado de presentación esporádica. Representa el 20% de los TNE gástricos. No están asociados a hipergastrinemia. Pueden contener una variedad de células endocrinas y presentarse como síndrome carcinoide atípico. Y los **Tipo 4:** son tumores compuestos de otras células endocrinas que secretan serotonina, gastrina o ACTH, carcinomas endocrinos pobremente diferenciados y tumores mixtos endocrinos-exocrinos. A diferencia de los tumores de células ECL, pueden ubicarse en cualquier parte del estómago. Clínicamente son similares al Tipo 3.

Desde el punto de vista histológico las células neuroendocrinas son típicamente poligonales, con cromatina más gruesa que la de células neuroendocrino gránulos secretorios, focos de células pequeñas y regulares con disposición en empalizada. Una forma atípica presenta marcado pleomorfismo con núcleos irregulares e hipercromáticos, número de mitosis alto y áreas de necrosis, lo que la relaciona con un peor pronóstico. ⁽³⁰⁾

Se distinguen 4 patrones de crecimiento; **Tipo A:** insular o en nidos Las células crecen en islas o nidos grandes o pequeños, es común en los tumores de células enterocromafines; **Tipo B:** patrón de crecimiento trabecular, crecen en cordones largos, con el espesor de una célula o en forma de festones. Algunas veces los cordones pueden ser cortos y remedar Las células no muestran atipia, las mitosis son raras y la necrosis está ausente o es mínima; la cantidad de estroma es variable; **Tipo C:** patrón de crecimiento acinar, Incluyen células poligonales que forman estructuras sólidas, con pseudoluces que contienen secreción o calcificaciones, es común en las células D; **Tipo D:** patrón de crecimiento poco diferenciado. Este patrón muestra las características nucleares de un tumor neuroendocrino, pero sin un patrón de crecimiento organizado. Por lo general, muestran una relación núcleo-citoplasma de 1:1. En esta categoría son malignos los tumores (carcinoma neuroendocrino).⁽³⁵⁻³⁶⁾

A través de la técnica de inmunohistoquímica se puede detectar, amplificar diversos biomarcadores por medio de la reacción antígeno- anticuerpo. Entre las cromograninas (A, B, C) son glicoproteína ácida de 439 aminoácidos con una masa molecular de 49 kilodalton. Contiene 10 pares de aminoácidos básicos, sitios potenciales de clivaje por proteasas endógenas específicas, lo que la convierte en una molécula precursora de péptidos activos, se encuentra en el interior de las células neuroendocrinas. Actualmente la cromogranina A es el biomarcador más utilizado para Neoplasia endocrinas gastroenteropancreáticos. Tiene una especificidad del 10% al 35% y su sensibilidad oscila entre el 32% y el 92%.⁽³⁶⁾

Otro biomarcador, especialmente en pacientes con síndrome carcinoide, es el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), es el marcador específico de los carcinoides productores de serotonina. Es un metabolito de la serotonina que puede determinarse en la orina de 24 horas. La sensibilidad del 5-HIAA es del 65 al 75%, mientras que su especificidad es del 90 al 100%. Ciertos alimentos y fármacos (banana, palta, berenjenas, piñas, ciruela, nueces, jarabe para la tos, paracetamol, fluoruracilo, metilsergida, levodopa, aspirina, ácido 5-aminosalicílico [5-ASA], naproxeno y cafeína) afectan la excreción urinaria de 5-HIAA si es ingerido 3-5 días antes de la recolección de la muestra de orina; pueden ocasionar resultados positivos falsos. La hormona adrenocorticotrófica (ACTH), los glucocorticoides, la heparina, la isoniazida, la

metildopa y las fenotiazinas pueden dar resultados negativos falsos. La enolasa neuro específica (NSE) es el dímero γ - γ de la enzima enolasa y es un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina. La sinaptofisina es una glucoproteína integral de membrana con peso molecular de 38 000 que se desarrolla en vesículas pequeñas de neuronas y tumores neuroendocrinos. La proteína 1 asociada al insulinoma (INSM1) es un marcador identificado recientemente que se propone que tenga una alta especificidad para la diferenciación neuroendocrina. ⁽³⁶⁾

Los Tumores Neuroendocrinos no poseen diferencias significativas en cuanto a la clínica de presentación con el adenocarcinoma del tracto digestivo, y suele ser dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal, hematoquecia, hemorragia oculta en heces o masa abdominal, no habiendo normalmente síntomas de síndrome paraneoplásico, carcinoide ni anormalidades metabólicas. ^(36,37) La liberación de hormonas (gastrinoma, glucagonoma, somatostatina, insulinoma y polipéptido intestinal vaso activo) y otras sustancias (serotonina) que puede causar rubefacción, diarrea, fibrosis cardíaca, sibilancias (silbido al respirar), disnea (dificultad respiratoria), telangiectasias (arañas vasculares) faciales y pelagra (Síndrome Carcinoide) o propios de las hormonas que sintetice. ⁽³⁸⁾ (Tabla 8)

El síndrome carcinoide (SC) es el resultado de múltiples productos tumorales secretados. Las NEN predominantemente del intestino medio, seguidas de las tímicas y bronquiales y muy raramente pancreáticas u otras gastrointestinales son las principales fuentes primarias de este síndrome. Ocurre en aproximadamente el 20% al 30% de los pacientes con metástasis hepáticas y/o óseas de estos tumores. ^(28,29)

La diseminación se realiza vía linfática y hematógena, siendo el hígado un lugar usual y temprano de localización de metástasis. El subtipo de células pequeñas es la variedad que metastatiza con mayor asiduidad, sobre todo en el hígado, pero también lo hace en hueso, pulmón y peritoneo. El diagnóstico diferencial se realizará fundamentalmente con el linfoma, carcinoma atípico y carcinoide, pero en ocasiones la diferenciación es imposible con las técnicas histológicas convencionales, siendo necesario recurrir a técnicas de inmunohistoquímica o ultra estructura. ⁽³⁷⁻³⁹⁾

En cuanto a los estudios de imagenológicos se cuenta con la endoscopia; los TNE a nivel del esófago suelen aparecer como pequeñas masas submucosas polipoides o nodulares, mientras que los CNE son grandes, infiltrativos y ulcerados. Los pacientes se presentan, por lo general, con disfagia, dolor, pérdida de peso y, en ocasiones, melena. Se detectan en estadios avanzados por carecer de síntomas neuroendocrinos y clínica obstructiva, a menudo asociados a mucosa de Barrett. Aunque los CNE también pueden surgir en otras partes del esófago. ^(37.38)

Los tumores gástricos endoscópicamente los Tipo I tienden a ser múltiples, menores a 1 cm, ubicados especialmente en el fondo y cuerpo gástrico. Generalmente se encuentran limitados a la mucosa o submucosa, no exhiben angio invasión, por lo tanto, tienen un comportamiento benigno. Las metástasis son raras; ocurren en aproximadamente un 10% en tumores menores a 10 mm y en 30% en tumores mayores a 20 mm. El Tipo II suelen ser múltiples, menores de 1 cm, ubicados en fondo, cuerpo y ocasionalmente antro. Se encuentran metástasis en aproximadamente 10% de los casos. ⁽⁴⁰⁾

El tipo III tienden a ser solitarios, de entre 2 a 5 cm de tamaño; se localizan más comúnmente en el antro o cuerpo gástrico y presentan el mayor potencial maligno. Este subtipo tiene una gran similitud con los carcinomas neuroendocrinos, su infiltración local generalmente es avanzada y una incidencia de metástasis de un 24% a un 55%, por lo cual su pronóstico es pobre. Incluso varios autores documentaron un 50%- 100% de metástasis en estos pacientes al momento del diagnóstico. Y por último el subtipo IV, que en la mayoría de los casos se diagnostica cuando la neoplasia es avanzada y presenta metástasis, es igual a un adenocarcinoma gástrico, lo cual tiende a confundir su diagnóstico ⁽⁴¹⁾

Los de intestino medio se encuentran con mayor frecuencia en íleon más que en yeyuno y generalmente son pequeños. Forman nódulos que protruyen desde la submucosa a la mucosa y con frecuencia invaden muscular y peritoneo, causando fibrosis y cuadros obstructivos. Su patrón microscópico de crecimiento, al igual que sucede en otros carcinoides, es armonioso y puede hacer mezcla de patrones. La secreción de sus vesículas suele ser similar a su contrapartida, la célula enterocromafín de la zona: producen sustancia P y otras taquiquininas,

como la neurokinina A; encefalina, somatostatina, etc. Pero su apariencia microscópica no se correlaciona con el pronóstico, que parece depender de su capacidad metastásica. ⁽⁴¹⁾

Los tumores de menos de 1 cm que no invaden vasos, se localizan en mucosa y submucosa y no son funcionantes, se curan con resección completa. La agresividad está marcada por invasión más allá de la submucosa o las metástasis. En consecuencia, estos tumores solamente se pueden observar mediante técnicas especiales de endoscopia tales como video-cápsula y enteroscopia, principalmente este último, el cual tiene acceso a lesiones de intestino medio y con toma de biopsia. ⁽⁴¹⁾

Los colorrectales se detecten de manera incidental a través de endoscopia y con toma de biopsia; a nivel rectal, el ultrasonido endoscópico (USE) nos permite apreciar el grado de invasión en la pared rectal recordando que es una metodología “operador dependiente” tanto para sensibilidad como para especificidad. En manos experimentadas, USE es el método más sensible para diagnosticar NET-GEP pancreáticos con una media de 90% (rango de 77-100%). ⁽⁴¹⁻⁴²⁾

Las técnicas de imagen tienen un papel importante para la localización del tumor primario, identificar sitios de enfermedad metastásica y en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Alrededor de 75% de pacientes es diagnosticado con enfermedad localizada. La estadificación preoperatoria está orientada a identificar evidencia de extensión tumoral y a optimizar el abordaje terapéutico. Las pruebas de imágenes que pueden ayudar a localizar tumores en estómago, páncreas, apéndice y colón son (ultrasonido transabdominal, ultrasonido con contraste [CEUS], elastografía, ultrasonido endoscópico [EUS], tomografía computarizada [TC], imágenes por resonancia magnética [IRM], endoscopia, incluida la endoscopia con cápsula de video [VCE]) generalmente se usan para detectar un tumor y evaluar el estadio de la enfermedad. Técnicas de imagen funcional (gammagrafía con análogos de somatostatina marcados con ^{99m}Tc [^{99m}Tc -SPECT]; La tomografía por emisión de positrones con péptidos marcados con ⁶⁸Ga [⁶⁸Ga-PET/CT] y con otros trazadores: ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DOPA y ¹¹C-HTP) son útiles para la detección de tumores, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento. ⁽⁴²⁾

La Tomografía Axial Computada (TC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RM), la misma se usa con menos frecuencia que la Tomografía Computarizada debido al aumento del costo, el tiempo de adquisición y la posibilidad de artefactos de movimiento. La Tomografía Computarizada Multifásica con contraste intravenoso es fundamental para aumentar la rentabilidad diagnóstica, con una sensibilidad en la detección de TNE entre un 50-83%, con una especificidad entre un 25-96% y una tasa de detección entre 73-81%. La TAC-enteroclisia se utiliza para la detección de tumores de intestino delgado, permitiendo observar alteraciones en la luz, la pared y lesiones extraluminales del intestino delgado. En 219 pacientes ha evidenciado un 85% de sensibilidad y un 97% de especificidad. ⁽⁴³⁾

La RMN tiene una sensibilidad de un 93% y una especificidad del 88%. En el caso de las metástasis hepáticas, los datos son entre un 80 y 75%, respectivamente. Los nuevos aparatos y medios de contraste entre los que destacan los quelantes de gadolinio como el Gd-DTPA, Gd-EOB-DTPA o MN-DPDP (mangafodipir) permiten, al no ser eliminados por la filtración glomerular, acumularse en los hepatocitos durante un largo espacio de tiempo (15-120 min) y obtener una imagen hipointensa del tejido tumoral. ⁽⁴³⁾

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son lesiones hipervasculares y muestran realce en la fase arterial tardía, de igual manera sus metástasis y se visualizan mejor en la fase arterial. Para la detección de metástasis en el hígado, la resonancia magnética es más sensible que la tomografía computarizada. ⁽²⁸⁾

Los TNE son habitualmente bien diferenciados y de lento crecimiento, motivo por el cual la 18 F-deoxiglucosa (FDG) resulta negativa en la mayor parte de estos tumores (salvo en los pobremente diferenciados). El 11 C-5HTP (5-hidroxitriptófano) es captado específicamente por los tumores productores de serotonina. El uso de la PET con 11 C ha demostrado ser superior a la TAC en el diagnóstico de TNE, pero su elevado coste y poca disponibilidad hacen que esta técnica sea menos utilizada de lo que podría ser deseable. Teniendo en cuenta que el 10-20% de los TNE no son detectados por el octreoscán, el papel de la PET ha de ser formalizado con estudios prospectivos. ⁽³⁸⁾

Actualmente se están realizando imágenes del receptor de somatostatina (SRI) se basa en la amplia expresión de SSTR por NENs y proporciona información para su presencia en todo el cuerpo, revelando metástasis adicionales en comparación con las imágenes convencionales con CT / MRI. Además, tiene un papel pronóstico ya que la expresión de SSTR se encuentra más comúnmente en neoplasias bien diferenciadas, Esta modalidad también puede identificar a los pacientes adecuados para el tratamiento con PRRT en función de la intensidad de la expresión de SSTR. SRI con ¹¹¹In-pentetreotide junto con SPECT (OctreoScan) se ha utilizado ampliamente, pero últimamente las imágenes con ⁶⁸Ga-análogos del galio-DOTA-somatostatina (⁶⁸Ga-SSA) junto con PET/CT se utiliza cada vez más. Existen varias preparaciones como: Ga-SSA, TOC (octreotida de tirosina), TATE (octreotato) y NOC (1-NaI¹²⁵-octreotida), no hay ninguna ventaja particular en seleccionar uno de ellos, ya que los NEN expresan preferentemente SSTR subtipo 2 (SSTR2) al que todos estos compuestos se unen ávidamente. (42)

Con respecto al Tratamiento quirúrgico de los TNE del tracto digestivo

A nivel gástrico el tipo I, menores a 1 cm se prefiere realizar la polipectomía endoscópica. Con controles anuales. En los tumores mayores a 1 cm se deben realizar los estudios de imágenes para valorar la invasión más allá de la submucosa e infiltración ganglionar. En los tipos II se recomienda la resección, ya sea por vía endoscópica (invasión limitada a la submucosa) o quirúrgica (enfermedad avanzada no metastásico), así como un control endoscópico anual post-resección. Igualmente se debe realizar un ultrasonido endoscópico y otro estudio de alta calidad (TAC, RMN) con el fin de valorar el nivel de infiltración y compromiso linfático. Los tipos III y IV se considera el tratamiento quirúrgico agresivo de primera entrada en la mayoría de los pacientes, con resección radical, disección de ganglios linfáticos y manejo de metástasis hepáticas. (31,40)

Las guías de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS). (21) recomiendan la Apendicectomía para tumores menores de 1 cm e indican el papel controvertido de la hemicolectomía derecha en tumores con invasión mesentérica, mayor grado y afectación de la base apendicular. Las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos

(ENETS). recomiendan la Apendicectomía para tumores menores de 1 cm excepto en la rara ocurrencia de tumor en la base del apéndice o invasión del mesoapéndice de más de 3 mm en la evaluación patológica. En cualquier situación, una hemicolectomía derecha "parece aconsejable", pero los investigadores notan una falta de evidencia para mejorar el pronóstico. ENETS incorpora la invasión del mesoapéndice en su sistema de estadificación TNM e informa que la invasión mayor de 3 mm puede reflejar una neoplasia más agresiva. Los tumores de cualquier tamaño con histología mixta, incluido el carcinoide de células caliciformes o el adenocarcinoide, deben tratarse de la misma manera que el adenocarcinoma.⁽³⁵⁾ La hemicolectomía derecha debe seguir los principios oncológicos, incluida la resección adecuada de los ganglios linfáticos mesentéricos.

En el colon las recomendaciones en cuanto al tratamiento quirúrgico de las neoplasias neuroendocrinas (NENs) son similares a las del tratamiento para el adenocarcinoma de colon. Para las NEN G1 y G2 menores de 2 cm las guías ENETS respaldan la resección endoscópica. En aquellos pacientes sin metástasis a distancia: resección más linfadenectomía local (por laparoscopia o a cielo abierto). En los tumores con metástasis a distancia: resección paliativa más linfadenectomía regional, con quimioterapia previa, para reducir la lesión, y/o posterior, si es que la resección no ha sido completa. En los casos de invasión a órganos adyacentes: hemicolectomía derecha, izquierda o transversa, dependiendo del compromiso del drenaje linfático observado en la cirugía.⁽³³⁾

Los TNE rectales se debe intentar, como primera medida, su resección por vía endoscópica (dissección submucosa endoscópica-ESD). De no poder realizarse, la cirugía es la única opción, con resecciones anteriores, tanto laparoscópicas como a cielo abierto, cirugía mínimamente invasiva transanal, o, en los casos más complejos, la amputación abominó-perineal u operación de Miles. Las indicaciones para resección local incluyen: tamaño del tumor (< 1 cm), ausencia de invasión linfática, y que histológicamente sea bien diferenciado. También puede intentarse la resección local de lesiones mayores de 2 cm siempre y cuando la histología no ponga de manifiesto factores pronósticos adversos.⁽³⁴⁾

Los tumores mayores de 2 cm de diámetro se encuentran frecuentemente asociados a infiltración de la muscular de la mucosa. En tales casos, de no poder realizarse correctamente la ESD, se recomiendan procedimientos receptivos, con preservación de esfínteres, si fuera posible, y colostomía protectora. Para los tumores localizados en recto bajo con invasión de esfínteres, se impone la amputación abdominoperineal o abdomino sacra. ⁽³⁵⁾

Tratamiento quirúrgico de las metastásis.

Las metastásis más frecuentes de los TNE gastrointestinales es el hígado, y de estas el 56 % proviene del intestino delgado. La mayoría de las metastásis hepáticas se presentan con numerosas enfermedades bilobares, ocupando una mediana del 10% al 19% del volumen hepático total. Se clasifican como tipo I (metastásis única), tipo II (masa metastásica aislada acompañada de pequeños depósitos) o tipo III (diseminación metastásica diseminada). El tipo I debe considerarse para la resección quirúrgica, mientras que los tipos II y III pueden abordarse con diversas modalidades. ⁽³²⁾

La resección hepática se recomienda como primera opción para las metastásis hepáticas resecables G1 o G2 sin enfermedad extrahepática. ⁽³⁵⁾ Los estudios han demostrado que la hepatectomía para TNE es segura, logra el control de los síntomas y prolonga la supervivencia. Chen et al., ⁽³⁸⁾ publica un estudio de 38 pacientes con metastásis solo hepáticas de TNE mostró que los pacientes que se sometieron a una resección hepática tuvieron una mayor supervivencia a 5 años (73 % frente a 29 %). Los resultados de múltiples estudios han encontrado que las tasas generales de supervivencia a 5 y 10 años después de la resección hepática son del 60 % al 70 % y del 35 % al 42 %, respectivamente, y que la operación controla los síntomas en la mayoría de los pacientes.

Fairweather et at., ⁽⁴⁰⁾ estudio de una sola institución de 939 pacientes con metastásis hepáticas TNE mostró que la resección hepática se asocia con una SG más prolongada que la quimioembolización (160 frente a 66 meses). Sin embargo, casi todos los pacientes recurren. La resección no anatómica puede estar asociada con una mayor incidencia de recurrencia que la hepatectomía anatómica formal, pero tiene un impacto similar en la SG.

Para las lesiones irresecables, se puede considerar la citorreducción quirúrgica. Un estudio retrospectivo de 120 pacientes (79 pacientes con GI o TNE primarios desconocidos) mostró que la citorreducción quirúrgica proporcionó un alivio sintomático más prolongado ($35 \pm 22,0$ frente a $22 \pm 13,6$ meses, $P < 0,001$) y una supervivencia más prolongada ($50 \pm 27,6$ frente a $32 \pm 18,9$ meses, $p < 0,001$) que la embolización. Los pacientes seleccionados pueden obtener beneficios si se puede citoreducir más del 70 % de la carga total de la enfermedad. La carga del tumor hepático y el compromiso extrahepático deben considerarse cuidadosamente en la toma de decisiones sobre la citorreducción hepática. ⁽⁴⁰⁾

Se ha ofrecido trasplante hepático a pacientes seleccionados con metástasis hepáticas TNE irresecables sin enfermedad extrahepática irresecable. Menos del 1 % de los pacientes son susceptibles de trasplante hepático. Con resultados mixtos y no ampliamente practicados, las guías ENET no recomiendan el trasplante como una opción de tratamiento a menos que sea en pacientes altamente seleccionados con síndrome carcinoide o refractarios a múltiples tratamientos sistémicos. ⁽⁴³⁾

La resección del tumor primario también tiene un papel importante en el manejo de las metástasis hepáticas de TNE. Los estudios sugieren que la resección del tumor primario se asocia con una supervivencia prolongada en todas las etapas (índice de riesgo [HR]: 0,38-0,66, $P < 0,01$) incluso cuando no se extirpó la enfermedad metastásica. ⁽³⁵⁾

Tratamiento no quirúrgico de los TNE

En cuanto al manejo médico de estos pacientes, contamos con los análogos de la somatostatina (SSA), el cual es el tratamiento de primera línea del síndrome carcinoide y actúan inhibiendo la secreción de hormonas y sustancias vasoactivas. La somatostatina biológica se degrada rápidamente in vivo (vida media < 4 minutos). Los análogos sintéticos (p. ej., octreotide y lanreotide) son más estables (vida media de 1,7 horas) y tienen formulaciones de depósito que permiten una dosificación conveniente cada 4 semanas. ^(29,30)

El telotristat etil (Xermelo) es un inhibidor del triptófano hidroxilasa 1, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de serotonina GI. Puede usarse para diarrea refractaria a SSA en pacientes con síndrome carcinoide. Los ensayos de fase 3 TELESTAR y TELECAST mostraron reducciones significativas tanto de los niveles urinarios de 5-HIAA como de la frecuencia media de las deposiciones por día. En estos estudios se observaron aumentos en las transaminasas y náuseas. ⁽³³⁾

Además de reducir las sustancias bioactivas, SSA es el tratamiento sistémico de primera línea de los TNE para inhibir el crecimiento tumoral. El ensayo PROMID mostró que octreotide LAR 30 mg administrado por vía intramuscular en intervalos mensuales inhibe el crecimiento tumoral en pacientes sin tratamiento previo con TNE del intestino medio funcionalmente activos e inactivos metastásicos G1 bien diferenciados. Las tasas medianas de supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) en los grupos de octreotide LAR y placebo fueron de 14,3 y 6 meses, respectivamente ($p = 0,000072$). No hubo beneficio de supervivencia a largo plazo en pacientes que recibieron octreotide LAR en comparación con el tratamiento con placebo. El ensayo CLARINET probó la formulación de gel acuoso de liberación prolongada de lanreotide a una dosis de 120 g contra placebo en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos avanzados, no funcionales, receptores de la somatostatina (SSTR) positivos G1 o G2 ($Ki-67 < 10\%$). La lanreotide se asoció con una mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLP) significativamente más larga (no alcanzada frente a 18,0 meses, $P < 0,01$). ⁽³⁵⁾

Otro tipo de tratamiento son las terapias dirigidas, como el everolimus que es un inhibidor del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR), un regulador del ciclo celular y el metabolismo. El ensayo RADIANT-4 mostró que everolimus mejoró significativamente la SLP en comparación con el placebo en TNE pulmonares o gastrointestinales avanzados, bien diferenciados y no funcionales (11,0 frente a 3,9 meses, $p < 0,00001$). Aunque el everolimus tiene algunos riesgos de eventos adversos graves y potencialmente mortales o incapacitantes, la calidad de vida (CdV) relacionada con la salud es comparable al placebo. Además, la actividad de everolimus no se ve afectada por el uso previo de SSA. ⁽⁴¹⁾

La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) ocurre en los TNE, especialmente en los tumores del intestino medio. Bevacizumab es un inhibidor de VEGF, que en el ensayo BETTER ⁽⁴⁴⁾ demostró ser seguro y potencialmente eficaz en TNE GI progresivos, y bien diferenciados. Sunitinib es un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad frente a factores angiogénicos en los TNE hipervascularizados. En TNE pancreáticos bien diferenciados avanzados, se ha demostrado que mejora la SLP (11 frente a 5 meses, $P < 0,001$). Es posible que estos hallazgos no se apliquen a los TNE no pancreáticos. El costo de la terapia dirigida es motivo de preocupación, ya que generalmente es la terapia sistémica más costosa. ⁽⁴⁴⁾

Los TNE avanzados (locorregional o metastásico) a menudo son incurables. Se utilizan múltiples agentes citotóxicos en el tratamiento de enfermedades avanzadas y los tratamientos tienden a adaptarse de acuerdo con el grado patológico del tumor. Los agentes utilizados incluyen agentes alquilantes (estreptozocina, dacarbazina y temozolomida), antimetabolitos (5-fluorouracilo y capecitabina) y antraciclinas (doxorubicina y epirrubicina). Múltiples ensayos de fase II y III han analizado agentes individuales y combinaciones de agentes. Estudios anteriores habían analizado la estreptozocina en comparación con su uso en combinación con 5-fluorouracilo o doxorubicina. La terapia combinada arrojó tasas de respuesta mejoradas y tasas de supervivencia media. ⁽⁴⁵⁾

Staren. ⁽⁴⁶⁾ realiza un estudio de fase II/III más reciente que comparó los resultados entre la terapia combinada de 5-fluorouracilo con doxiciclina o estreptozocina encontró que hay una mejor supervivencia cuando se usa una terapia combinada de 5-fluorouracilo y estreptozocina en comparación con 5-fluorouracilo con doxiciclina. Además, los estudios realizados por Okusaka et al. ⁽⁴⁷⁾ fase II compararon los resultados entre la capecitabina oral, el profármaco de 5-fluorouracilo, con la infusión de 5-fluorouracilo encontraron resultados comparables con un perfil de efectos secundarios bien tolerados (principalmente diarrea y fatiga).

El irinotecán/cisplatino (IP) y el etopósido/cisplatino (EP) son los regímenes de quimioterapia más comunes para los TNE GI avanzados progresivos. Varios estudios han demostrado que la capecitabina combinada con temozolomida (CAPTEM), bevacizumab, 5- fluorouracilo, y

estreptozotocin también se puede aplicar en TNE GI irresecables. Dado el nivel actual de evidencia de la quimioterapia citotóxica, sigue existiendo mucha controversia sobre su uso. Sigue habiendo debate sobre si las toxicidades asociadas de los regímenes existentes están justificadas para un uso generalizado; sin embargo, sigue siendo una opción importante para los pacientes que no tienen alternativas. ⁽⁴⁶⁾

Las terapias con radionúclidos receptores de péptidos se realizan conjugando un radioisótopo emisor de β con un SSA, el radiomarcado puede dirigirse selectivamente a los TNE al unirse a los SSTR sobre expresados, luego ser internalizado, irradiando, así como las células tumorales. La respuesta al tratamiento está relacionada con la expresión tumoral de SSTR. Se han estudiado varios radioconjugados de SSA, incluidos ^{111}In -DTPA, ^{90}Y -DOTATOC y ^{177}Lu -DOTATATE. El ensayo NETTER-1 encontró en pacientes con TNE avanzados, progresivos y positivos para SSTR en el TGI que ^{177}Lu -DOTATATE con octreotide LAR concurrente mejoró la SLP en comparación con una dosis mayor de octreotide LAR sola después de la fecha límite de datos de 20 meses (65,2 % frente a 10,8 %). Se observaron neutropenia, trombocitopenia y linfopenia en el grupo de tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE. ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

El interferón- α (INF- α) generalmente se considera un último recurso para los pacientes con TNE progresivos y avanzados en pacientes con TNE gastrointestinal después del manejo quirúrgico o embolización arterial no mostró diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados con octreotide sola o la combinación de octreotide e INF- α . Sin embargo, INF- α redujo significativamente el riesgo de progresión tumoral (HR: 0,28; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,16-0,45). ⁽⁴⁸⁾

Yao JC, et al. ⁽⁴⁹⁾ en su ensayo aleatorizado de fase III reciente del Southwest Oncology Group (SWOG) no mostró diferencias significativas en la SLP entre los brazos de bevacizumab e INF- α ; sin embargo, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de bevacizumab que en el grupo de interferón. Los efectos adversos comunes de INF- α son fatiga y síntomas similares a los de la gripe. A pesar de esto, la baja eficacia y los efectos adversos asociados limitan el uso de INF- α .

Otras opciones terapéuticas son la ablación térmica, que se logra ampliamente mediante la ablación por radiofrecuencia. Se ha informado que otras fuentes de energía como el láser y la crioablación se utilizan en el tratamiento de la metástasis hepática de NET. Las técnicas localmente ablativas requieren laparoscopia o guía por imágenes (US, CT o MRI, PET/CT de la aguja/sonda a la lesión objetivo para administrar energía. Un estudio de 63 pacientes con metástasis hepáticas NET mostró que la ablación por radiofrecuencia laparoscópica proporciona un alivio sintomático eficaz (el 70 % tuvo un alivio significativo o completo), sin embargo, sin un significativo beneficio en la supervivencia. ⁽⁴⁹⁾

La electroporación irreversible (IRE) es una ablación no térmica. Tiene la prometedora ventaja de preservar las estructuras colágenas (vasos y conductos) y reducir el efecto disipador de calor. Un estudio de 65 tumores hepáticos malignos (3 fueron metástasis hepáticas NET) mostró que las tasas de SLR local a los 3, 6 y 12 meses fueron del 87,4 %, 79,8 % y 74,8 %, respectivamente. Sin embargo, la tasa general de complicaciones (como hematoma hepático y abscesos hepáticos) fue del 27,5 %. Se necesitan más evaluaciones de IRE en metástasis hepáticas NET. ⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾

Objetivo general

Determinar la prevalencia de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales en los pacientes del Servicio de Vía Digestivas del Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS entre el enero de 2010 a diciembre de 2020.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastrointestinales según sexo y edad.
2. Identificar los subtipos histológicos tumores neuroendocrinos gastrointestinales.
3. Describir las características clínicas de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales.
4. Describir los hallazgos de los estudios imagenológicos en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales.
5. Clasificar los estadios de los pacientes de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales.
6. Describir el manejo terapéutico (quirúrgico, medico oncológico) de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastrointestinales.

Aspectos éticos

Se trata de un estudio retrospectivo, fundamentado en la revisión de las historias médicas de los pacientes para la recolección de los datos. Por tal razón, se solicitó el permiso correspondiente al área responsable por el resguardo y clasificación de historias clínicas. A su vez, por ser un estudio donde los datos serán obtenidos a través de fuente secundaria (historia médica), no aplica el principio de autonomía, como tampoco el principio de beneficencia referido a los pacientes, no obstante, puede considerarse que los pacientes que ingresarán a futuro en la institución serán beneficiados por las pautas de conductas que surjan de la evaluación realizada. La autora se compromete a respetar el principio de confidencialidad de las pacientes, pues su identificación permanecerá en el anonimato. Los pacientes serán registrados de acuerdo a su nombre, apellido y número de cédula, pero no se reportará ninguna información individual sino como parte de un todo estadístico.

METODOS

Tipo de estudio

El estudio fue descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

Población y muestra

La población estuvo conformada por las historias de los pacientes de uno u otro sexo, mayores de 18 años, quienes fueron intervenidos quirúrgicamente por tumores neuroendocrinos gastrointestinales en el Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS entre el enero de 2010 a diciembre de 2020. La muestra fue intencional, estuvo conformada por 27 casos, que cumplen los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

- ✓ Historias de pacientes con diagnóstico de TNE por IHQ
- ✓ Historias de pacientes mayores de 18 años, masculinos y femeninos.
- ✓ Historias de pacientes con diagnóstico de Tumores Neuroendocrinos del aparato gastrointestinal, independientemente de su estadio

Criterios de exclusión:

- ✓ Tumores neuroendocrinos biliopancreáticos.

Operacionalización de las Variables

VARIABLES	INDICADOR	TIPO DE LA VARIABLE O DE LAS SUBVARIABLES	VALORES DE CADA VARIABLE O DIMENSIÓN	INDICADORES
EDAD	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUANTITATIVA	VALOR QUE VA A PARTIR DE 18 AÑOS	EDAD
SEXO	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUALITATIVA NOMINAL	FEMENINO MASCULINO	SEXO
CLÍNICA.	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUANTITATIVA	MASA ABDOMINAL SANGRADO RECTAL DOLOR ABDOMINAL, HEMATOQUECIA ESTREÑIMIENTO ANEMIA FATIGA	CLÍNICA
ESTUDIOS DE EXTENSIÓN	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUANTITATIVA	ENDOSCOPIA ECOSONOGRAMA ABDOMINO-PÉLVICOE	ESTUDIOS EXTENSION

			CO-ENDOSCOPIA TAC RESONANCIA MAGNÉTICA IHQ BIOMARCADORES SERICOS OTROS	
ESTADIOS	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUANTITATIVA	ESTADIO I ESTADIO II ESTADIO III ESTADIO IV	ESTADIOS
TRATAMIENTO	OBSERVACIÓN DIRECTA EN HISTORIA CLÍNICA	CUANTITATIVA	MEDICO: NEADYUVANCIA: SI/ NO/ OTROS ESQUEMA NUMERO DE CICLOS QUIRURGICO: SI/ NO/ OTROS ADYUVANCIA: SI/ NO/ OTROS ESQUEMA NUMERO DE CICLOS: RESPUESTA: RC/RP/RE RADICALIDAD QUIRÚRGICA: SI/ NO R0 R1/R2	TRATAMIENTO
ANATOMÍA PATOLÓGICA	RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	CUALITATIVA	NOMINAL	RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	DIFERENCIACIÓN DE LA PIEZA QUIRÚRGICA	CUALITATIVA	ORDINAL	G1, G2, G3
TAMAÑO TUMORAL	TAMAÑO DE LA PIEZA TUMORAL	CUANTITATIVA	RAZÓN	TAMAÑO EN CENTÍMETROS
INVASIÓN LINFOVASCULAR	AFECTACIÓN LINFOVASCULAR DEL TUMOR	CUALITATIVA	NOMINAL	PRESENTE: SI O NO
TIPO HISTOLÓGICO	DIAGNÓSTICO SEGÚN REPORTE DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	CUALITATIVA	NOMINAL	TUMORES NEUROENDOCRINOS

Procedimiento

Se solicitó la autorización al comité de ética del el Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario- IVSS, para ingresar al archivo médico. Luego se revisaron las historias clínicas de cada paciente, donde se plasmó información pertinente, tal como: sexo, edad, estadio de enfermedad, manifestaciones clínicas, factores pronósticos, entre otros. Todos los datos fueron transcritos en una hoja de recolección de datos diseñada para este fin, posteriormente a Microsoft Excel para su tabulación estadística. (Anexo 1). Con la finalidad de obtener información confiable de los pacientes diagnosticados con TNE gastrointestinal, brindando así parámetros clínicos para un diagnóstico precoz.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y desviación estándar de variables de naturaleza cuantitativa, en el caso de variables de naturaleza cualitativa, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Los resultados fueron dispuestos en tablas estadísticas simples y de contingencia (filas-columnas). Los datos serán tabulados y analizados con SPSS 27.

RESULTADOS

Una vez recolectados y analizados los datos, obtuvimos una muestra final conformada por 27 pacientes con diagnóstico Neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales, tratados en el Servicio de Vía Digestiva de nuestro centro en el lapso comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2020 quienes cumplieron con todos los criterios de inclusión en la investigación.

La edad promedio de la muestra fue 52 ± 12 años (rango: 32 – 72 años). De los cuales 14 (51,9%) fueron masculinos y 13 (48,1%) femeninos. El diagnóstico histológico 15 (55,6%) fueron TNE, 7 (25,9%) ADC, 4 (14,8%) NEC y 1 (3,7%) caso fue ADC/TNE. Con respecto al grado histológico, 16 (59,26%) fueron G3 y 11 (40,74%) G2. La histología definitiva de la pieza quirúrgica fue, en un 100% NEN. Tabla 10.

La TAC en un 100% fue el estudio más utilizado para el diagnóstico de los NEN, seguido de la RMN en 18,5%. En relación a la localización del tumor: 9 (33,3%) en colon derecho, 7 (26%) en recto, 6 (22,2%) en intestino delgado, 3 (11,1%) gástrico, 1 (3,7%) en apéndice y 1 (3,7%) en colon izquierdo, no hubo casos de tumores en esófago, ni en colon transversal. Tabla 11.

Al evaluar la expresión de Biomarcadores se evidenció que la sinaptofisina estuvo presente en todos los pacientes, en cuanto a la citoqueratina 7/20, presente en 15 (55,5%) de pacientes, al igual número en cromogranina. El 5-hidroxi-hindol-acético solo en 1 paciente. El ki67, 14 (52%) fue menor del 3 %, 9 (33%) con valores entre 3-20 % y 4 (15%) mayor del 20 %. Con respecto al Índice Mitótico solo se determinó en el 44,7%. Tabla 12.

En la Tabla 13, se evidencia el abordaje terapéutico que recibieron los pacientes, en donde 2 pacientes (7,4%) recibieron tratamiento médico, a través de la quimioterapia neoadyuvancia; 25 pacientes (92,6%) recibieron tratamiento quirúrgico: 13 (48,2%) Colectomía radical derecha; 4 (14,8%) Resección endoscópica; 2 (7,4%) resección y anastomosis, 2 (7,4%) Resección anterior baja de recto; 1 (3,7%) Gastrectomía subtotal; 1 (3,7%) Apendicectomía simple; 1 (3,7%) Colectomía izquierda radical y 1 (3,7%) Colostomía en ASA.

Al evaluar las diversas variables del tratamiento quirúrgico y adyuvante se observó, que la mediana del número ganglios resecados fue de 7 (rango: 0 – 23 ganglios) y de éstos, fueron, 3 (rango: 0 – 23 ganglios). En cuanto al estadio patológico, determinado por la Clasificación de la ENETS y AJCC de los Tumores Neuroendocrino ⁽³³⁾ y AJCC. Tumores Neuroendocrino. 8va ed., 2017. ⁽³⁴⁾ obteniendo 3 pacientes (11,1%) con NEN gástrico ST III; 3 (11%) en intestino delgado ST III y IV y los de mayor frecuencia en colon y recto 6 (22,3%) fueron ST IV, 4 (14,8%) ST IIIB, 2 (7,4%) ST IIB, 1 (3,7%) fue ST IIA y 5 casos (18,6%) ST I. Siendo el hígado el sitio de la mayor metástasis con 18,5%. Tabla 14

En cuanto a la radicalidad del tratamiento en 16 (64%) se obtuvo una resección completa (R0), 8 (32%) resección R1; en el 60% se obtuvieron menos de 12 GL resecados. Recibieron adyuvancia, 11 pacientes (44%) tratados con: 5 (20%) sandostatina: 4 (16%) cisplatino, 3 (12%) etopósido, 2 (8%) recibieron xeloda y everulimo; con 1 (4%) caso cada uno, que recibió: folfox, irinotecan, oxaliplatino, avastin. Tabla 14.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del sistema gastro-entero-pancreático (GEP) son poco frecuentes; se originan en el sistema endocrino difuso del tracto gastrointestinal y en el páncreas (tumores insulares). Estos tumores se presentan con una gran variedad de manifestaciones clínicas, representan aproximadamente el 2% de todos los tumores gastrointestinales, pero su prevalencia ha aumentado en los últimos 30 años, debido al avance en las técnicas diagnósticas.
(52)

En nuestro estudio se reporta una prevalencia del 2%, en 10 años cifra que corresponde a diversos estudios publicados donde la prevalencia es menor del 10%. Como la serie publicada por Villalonga ⁽¹²⁾ con 0,23 % y Yu ⁽¹⁸⁾ con 6%. Los TNE constituyen solo el 0,5% de todas las condiciones malignas y el 2% de todos los tumores malignos del TGI. ⁽²⁷⁾ Así mismo Hrabe ⁽³⁶⁾ público que, en los Estados Unidos, la incidencia y la prevalencia de los TNE han aumentado en las últimas décadas, posiblemente debido a la detección en etapa temprana, una mayor concienciación y el uso generalizado de endoscopias y estudios por imágenes para diversas enfermedades gastrointestinales.

La edad de presentación en nuestra serie de TNE fue de 52 años (rango: 32 a 72 años); promedio mucho menor a los citados por Staren ⁽⁸⁾ donde la edad de presentación correspondió a 72 años, mientras que Bernick ⁽¹⁰⁾ la edad promedio fue 57 años, así como Villalonga ⁽¹²⁾ con un promedio de 66 años. Llama la atención que nuestra serie este tumor es una afección de pacientes más jóvenes.

En la influencia de los géneros, la incidencia tiende a ser similares entre hombres y mujeres, (8-18), siendo que la mayoría de los trabajos coincidió con nuestro estudio con una proporción de 14 (51,9%) masculinos y 13 (48,1%) femeninos. Muy similar a las publicadas a nivel mundial, con una incidencia 0,8/100.000 en hombres y 0,5/100.000 en mujeres. Se evidenció diferencia solo con el trabajo de Shen ⁽²¹⁾ donde la proporción de hombres fue ligeramente superior a la de mujeres (56% vs 44%).

Clínicamente los TNE en nuestro estudio se presentaron con alteración del tránsito intestinal, masa palpable, anemia y hemorragia digestiva; y solo se evidenció un caso TNE gástrico funcional. Desde el punto de vista imagenológico (ultrasonido, TAM, RMN), estos tumores no difieren de las otras histologías que aquejan al tracto digestivo, se evidencia: lesiones que realzan en la fase arterial, lesiones heterogéneas, alteración y obstrucción de la luz intestinal. Es decir que la clínica como los estudios de imagen no nos aportan una herramienta discriminadora en esta patología. Por lo que cobra gran importancia la inmunohistoquímica y los estudios moleculares. Resultados similares se evidenciaron en los estudios de Villalonga ⁽¹²⁾; Hrabe; ⁽³⁶⁾ Edge SB; ⁽³⁷⁾ Shomura; ⁽⁵³⁾ y Portale ⁽⁵⁴⁾.

Con respecto a la ubicación de las lesiones, se observó que el sitio de mayor incidencia fue el colon derecho con 9 pacientes (33,3%), seguido del recto con 7 (26%) y 6 (22,2%) intestino delgado. Datos muy similares a los publicados por Bernick ⁽¹⁰⁾ donde se evaluaron 38 pacientes con carcinoma neuroendocrino, de los cuales 17 se localizaron en colon, 14 en recto, 6 en canal anal y el 65% de la población tenían enfermedad metastásica. Así como lo reportado por Villalonga ⁽¹²⁾ donde evaluaron 5 pacientes con TNE en 6 años, donde 2 se ubicaron en recto y 3 en colon. Y Sackstein ⁽⁵²⁾ refleja un aumento de 9 veces en la incidencia de carcinoides rectales diagnosticados entre 1973 y 2012. Sin embargo, difieren del estudio publicado por Camacho-Escobedo ⁽¹⁴⁾. Donde evaluaron 31 pacientes con Tumores Carcinoide en el tracto gastrointestinal, evidenciando que la localización más frecuente en un 38,7% era gástrica.

Dentro de los Biomarcadores se evidenció que el 100% de la muestra fue positiva para sinaptofisina y un 55,5% para citoqueratina 7/20 y cromogranina, determinando el diagnóstico como NEN. Con respecto al Ki67 se determinó en el 100% de la población, observado que el (52%) 14 pacientes tenían un Ki 67 entre 3-20 %. Solo en el 44,7% se determinó el índice mitótico; por lo que no se pudo clasificar la muestra según las directrices de la OMS del 2019.

El 92,6% recibieron tratamiento quirúrgico: 13 (48,2%) colectomía radical derecha; 4 (14,8%) resección endoscópica; por lo que, queda nuevamente establecido que la cirugía es el principal tratamiento de esta patología, obteniendo el 16 (64%) de resección R0, con un 40% de radicalidad. Lo que coincide a lo publicado por Zhang ⁽¹⁶⁾ en donde 27 casos (55,1%) con tumores confinados a las posiciones primarias fueron sometidos a resecciones radicales y 18

(36,7%) fueron sometidos a resecciones paliativas. En este estudio solo 2 pacientes (7,4%) recibió quimioterapia neoadyuvante teniendo como ubicación topográfica a nivel gástrico, siendo catalogados como irresecables.

En cuanto al estadio patológico la mayoría de los pacientes se encontraron con enfermedad localmente avanzada 10 (36,8%) ST IIIB seguido 9 (33,3%) ST IV, siendo el sitio de mayor metástasis el hígado con 18,5%. Datos similares a los publicados por Zhang ⁽¹⁶⁾ en donde 10 casos se encontraron en estadio II, 25 casos en estadio III y 14 casos en estadio IV.

El 44,5% (11) de los pacientes con TNE colorrectal recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante siendo la sandostatina, el cisplatino, y el etopósido los más utilizados con (20%, 16% y 12%) respectivamente, encontrándose en estadios localmente avanzados, Datos similares a lo publicado por Zhang ⁽¹⁶⁾ en donde todos los estadios localmente avanzados recibieron adyuvancia. Guardando relación entre el pronóstico y el estadio del paciente.

CONCLUSIONES

Una vez descritos y analizados los resultados del estudio, para determinar la prevalencia de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales en los pacientes del Hospital Especializado Nacional. Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS entre el enero de 2010 a diciembre de 2020, se concluye:

- Las NEN TGI es una patología poco frecuente, siendo en nuestra serie el 2%.
- El 25,9% de los pacientes diagnosticados como ADC resultaron NEN.
- La cirugía y la quimioterapia adyuvante a base de platinos y etopósido son el pilar fundamental en el tratamiento de los TNE GI, al igual que la sandostatina.
- La edad de presentación fue de 52 años cifra por debajo del promedio a nivel mundial.
- La presentación clínica, al igual que los estudios de imágenes de esta entidad, no difiere de las otras entidades histológicas que afectan el TGI.
- El diagnóstico definitivo de esta patología es determinado a través de la inmunohistoquímica. y de las características morfológicas de la lesión.
- El 33,3% se diagnosticaron en estadios metastásicos, lo que repercute en el pronóstico.
- La SLE y SG no se pudo determinar en este estudio debido a que la mayoría de los pacientes no se realizó el seguimiento protocolizado.

RECOMENDACIONES

En relación a los hallazgos obtenidos en la investigación, se plantean las siguientes recomendaciones:

- Establecer pautas para el registro de las patologías GI, en relación al diagnóstico histológico y topográfico.
- Solicitar estudios de imágenes funcionales a los pacientes con alta sospecha de ser portadores de NEN.
- Solicitar estudios de inmunohistoquímica con un amplio panel de biomarcadores en aquellos TGI poco diferenciados.
- Se requiere la evaluación de la pieza quirúrgica por patólogos experimentados en esta patología, para determinar todas las características morfológicas de la misma, incluyendo el número de mitosis, permitiendo subclassificar esta entidad, adecuando el tratamiento al estadio, lo cual impactaría en el pronóstico y supervivencia del paciente.
- Basándonos en el punto anterior consideramos que la OMS nos brinda una herramienta accesible y efectiva para la clasificación de estos tumores, por tanto, recomendamos su aplicación en todas las instituciones que manejen dicha patología, conllevando a unificar criterios, tratamientos y pronósticos.

REFERENCIAS

1. Colao A, Faggiano A, De Herder W. Neuroendocrine Tumors in Real Life. 2nd ed. New York: Springer International Publishing; 2018.
2. Bertani E, Ravizza D, Milione M, Massironi S, Grana C, Zerini D, et al. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. *Cancer Treat Rev.* 2018; 66:45-55.
3. Rufini V, Calcagni ML and Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumours. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2006; 36:228-47.
4. Jarrit PH, Carson KJ, Hounsell AR, Visvikis D. The role of PET/CT scanning in radiotherapy planning. *The British Journal of Radiology.* 2006;79(Spec No I): S27-S35.
5. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;21(1):43-68.
6. Colegio Americano de Patólogos. Protocolo de estudio de especímenes de pacientes con tumores neuroendocrinos del Colegio Americano de Patólogos (CAP). <https://www.cap.org>. Cancer Protocol Templates Endocrine. Appendix NET, Colon NET, Duodenum and Ampulla NET, [En línea] junio de 2017.
7. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg.* 1996;20(2):183-188.
8. Staren ED, Gould VE, Warren WH, Lana NL, Panadero J, Bonomi P, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathologic evaluation. *Surgery.* 1988;104(6):1080-1089.
9. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz, Shi W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(2):163-169.
10. Yao JC, Hassan M, Fan A, Dagohoy C, Leary C, Mares J, 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 :3063-3072.
11. Vilallonga R, Espín Basany E, López Cano M, Landolfi S, Armengol Carrasco M. Carcinomas neuroendocrinos de colon y recto: Experiencia de una unidad en seis años. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2008;100(1): 11-16.
12. Alvarado-Cabrero I, Anda-González J, Hernández-Hernández B, Mantilla-Morales A, Valencia-Cedillo R, Medrano- Guzmán R. Características clínico-patológicas de 127 casos

- de neoplasias neuroendocrinas del aparato gastrointestinal y páncreas (NNE-GEP) estudiadas en un hospital de oncología. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(4):174-180.
13. Camacho-Escobedo J, Téllez-Avila F, Cervera M, Martínez-Benitez B, Barreto R, Ramírez-Luna M. et al. La localización gástrica es la más frecuente de los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal: Análisis de 12 años de experiencia en un centro de tercer nivel. *Endoscopia*. 2012;24(3):98-101. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Publicado por Elsevier México.
 14. Cesar D, Zanatto RM, da Silva MV, Golçalves R, de Mello EL, de Jesus JP. Colon and rectum neuroendocrine tumors: experience of the National Cancer Institute in Brazil. *Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(1):36-39.
 15. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2956-2962.
 16. Zhang Y, Xie J, Wang J, Yang D, Jiang Z, Han G, et al. Clinicopathological and Prognostic Analysis of Neuroendocrine Carcinoma of the Colorectum. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(4):719-724.
 17. Broecker JS, Ethun CG, Postlewait LM, Le N, McInnis M, Russell MC, et al. Colon and Rectal Neuroendocrine Tumors: Are They Really One Disease? A Single-Institution Experience over 15 Years. *Am Surg*. 2018;84(5):717-726.
 18. Yu YJ, Li YW, Shi Y, Zhang Z, Zheng MY, Zhang SW. Clinical and pathological characteristics and prognosis of 132 cases of rectal neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):893-902.
 19. Ueberroth BE, Liu AJ, Starr JS, Hobday TJ, Ashman JB, Mishra N, et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Anus and Rectum: Patient Characteristics and Treatment Options. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(2): e139-e149.
 20. Saito K, Yamaoka Y, Shiomi A, Kagawa H, Hino H, Manabe S, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Robotic Surgery for Rectal Neuroendocrine Tumor. *Surg Innov*. 2022;29(3):315-320.
 21. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010

- grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget*. 2017;8(13):22123-22134.
22. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric Carcinoids Biologic Behavior and Prognosis After Differentiated Treatment in Relation to Type. *Ann Surg*. 2005; 242:64-73.
 23. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934-59.
 24. Astudillo. A. Tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. *Oncología (Barc.)* vol.27 no.4 abr. 2004.
 25. Uehara, T; Olmos, J; Rodríguez J, Avagnina A, Antelo P, Waldbaum C, et al. Carcinoma neuroendocrino esofágico de células pequeñas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(2):159-162.
 26. Ramage JK, Valle JW, Nieveen van Dijkum EJM, Sundin A, Pascher A, Kloepfel G. Colorectal Neuroendocrine Neoplasms: Areas of Unmet Need. *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):45-53.
 27. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* 2018; 31:1770-86.
 28. Corona J, Skogseid B. Actualización de GEP-NETS: genética de tumores neuroendocrinos. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174: R275-R290.
 29. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, et al. Recomendaciones para el manejo de pacientes con metástasis hepáticas neuroendocrinas. *Lanceta Oncol*. 2014; 15: e8-e21.
 30. Gonzalez RS. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Surg Pathol Clin*. 2020;13(3):377-397.
 31. Zheng H, Zhao Y, He Q, Hao H, Tian Y, Zou B, et al. Multi-institutional development and validation of a nomogram to predict recurrence after curative resection of gastric neuroendocrine/mixed adenoneuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2021;24(2):503-514.

32. Assarzagdegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):664-677.
33. Croome KP, Burns JM, G Que F, Nagorney DM. Resección hepática por cáncer neuroendocrino metastásico en pacientes con metástasis óseas. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23 :3693-3698.
34. Sistema operativo Karzinoide. Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907; 1 :425-429.
35. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238- 9.
36. Hrabec J. Neuroendocrine Tumors of the Appendix, Colon, and Rectum. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(2):267-279.
37. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Estadificación del cáncer AJCC manual. 7ª ed. Nueva York: Springer; 2010.
38. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival. *J Am Coll Surg.* 1998; 187:88-92.
39. Pellat A, Cottreau AS, Palmieri LJ, Soyer P, Marchese U, Brezault C, Coriat R. Digestive Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Current Management and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2021 May 18;13(10):2448
40. Fairweather M, Swanson R, Wang J, Brais LK, Dutton T, Kulke MH, et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases: long-term outcomes and prognostic factors from a large prospective database. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24:2319-2325.
41. Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) (8.ª ed., 2017). National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Neuroendocrine and Adrenal Tumors May 23, 2022. NCCN.org.
42. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):371–403.
43. Modificada de JY Kim et al. Actualizaciones recientes sobre la graduación y clasificación de los tumores neuroendocrinos. *Anales de patología diagnóstica* 2017; 29: 11-36.
44. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly

- Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-1202.
45. Simon SR, Fox K. Neuroendocrine carcinoma of the colon. Correct diagnosis is important. *J Clin Gastroenterol*, 17 (1993), pp. 304-307 Medline.
 46. Staren ED, Gould VE, Warren WH, Wool NL, Bines S, Baker J et al., Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. *Surgery*, 104 (1988), pp. 1080-1089.
 47. Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Sakamoto Y, Takahashi H, et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22:628-633.
 48. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Tumores endocrinos del estómago. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19:659-73.
 49. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387:968-977.
 50. Hernando- Capdevila. Los tumores neuroendocrinos. 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>
 51. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(8):952-959.
 52. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol*. 2018;45(4):249-258.
 53. Shomura H, Nakano S, Akabane H, Inagaki M, Yanagida N, Shibaki T, Kudo T, Shonaka T, Orimo T, Oikawa F, Aiyama T: Dos casos de carcinoma neuroendocrino del recto. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011, 38, 2265–2267.
 54. Portale TR, Branca A, Pesce A, Puleo S: Carcinoma neuroendocrino de colon y recto: una neoplasia rara con mal pronóstico. *Minerva Chir* 2012, 67, 283–284.

ANEXOS.

ANEXO 1.

Tabla 1. Clasificación de la ENETS y AJCC de los Tumores Neuroendocrino. ⁽³¹⁾

Characteristic	ENETS	AJCC	SEER-colon	SEER-rectum
Year, basis	2006, consensus	2010, consensus, SEER (all GI NETs)	2008, SEER	2008, SEER
Applicable to	All CRNETs	Well-differentiated NETs of the GI tract	Colonic NETs only	Rectal NETs only
T				
x or 0	No primary tumor or cannot be assessed	No primary tumor or cannot be assessed	NA	NA
1	Invades submucosa and size ≤ 2 cm	Invades submucosa and size ≤ 2 cm	Any depth of invasion and size ≤ 1 cm, or invades into muscularis propria and size 1 to ≤ 4 cm	Invades submucosa and size 1 to ≤ 2 cm; invades muscularis propria and size ≤ 1 cm
2	Invades muscularis propria, or invades submucosa and size >2 cm	Invades muscularis propria, or invades submucosa and size >2 cm	Invades beyond muscularis propria and size 1 to ≤ 4 cm, or invades into muscularis propria and size >4 cm	Invades submucosa and size >2 cm; invades muscularis propria and size 1 to ≤ 2 cm; invades beyond muscularis propria and size ≤ 1 cm
3	Invades into subserosa or nonperitonealized pericolonic or perirectal tissues	Invades into subserosa or nonperitonealized pericolonic or perirectal tissues	Invades beyond muscularis propria and size >4 cm	Invades beyond muscularis propria and size >1 cm
4	Invades peritoneum or other organs	Invades peritoneum or other organs	NA	NA
N				
x	Cannot be assessed	Cannot be assessed	NA	NA
0	No regional nodal metastasis	No regional nodal metastasis	No regional nodal metastasis	No regional nodal metastasis
1	Regional nodal metastasis	Regional nodal metastasis	Regional nodal metastasis	Regional nodal metastasis
M				
0	No distant metastasis	No distant metastasis	No distant metastasis	No distant metastasis
1	Distant metastasis	Distant metastasis	Distant metastasis	Distant metastasis
Stage				
I	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0	T1N0M0
II	T2 or T3N0M0	T2 or T3N0M0	T1N1M0 T2NanyM0	T1N1M0 T2NanyM0
III	T4N0M0, or TanyN1M0	T4N0M0, or TanyN1M0	T3NanyM0	T3NanyM0
IV	TanyNanyM1	TanyNanyM1	TanyNanyM1	TanyNanyM1

ANEXO 2.

Tabla 2. TNM. AJCC. Tumores Neuroendocrino Gastricos. 8va ed., 2017. ⁽³¹⁾

Table 1. Definitions for T, N, M

Stomach

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1*	Invades the lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size
T2*	Invades the muscularis propria or greater than 1 cm in size
T3*	Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa
T4*	Invades visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures

*Note: For any T, add (m) for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1–4 and # = number of primary tumors identified**]; for multiple tumors with different Ts, use the highest.

**Example: If there are two primary tumors, one of which penetrates only the subserosa, we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups

	T	N	M
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2, T3	N0	M0
Stage III	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

ANEXO 3.

Tabla 3. TNM. AJCC. Tumores Neuroendocrino Duodeno/Ampolla. 8va ed., 2017. ⁽³¹⁾

DUODENUM/AMPULLA

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor not assessed
T1	Tumor invades the mucosa or submucosa only and is ≤1 cm (duodenal tumors); Tumor ≤1 cm and confined within the sphincter of Oddi (ampullary tumors)
T2	Tumor invades the muscularis propria or is >1 cm (duodenal); Tumor invades through sphincter into duodenal submucosa or muscularis propria, or is >1 cm (ampullary)
T3	Tumor invades the pancreas or peripancreatic adipose tissue
T4	Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs

Note: Multiple tumors should be designated as such (and the largest tumor should be used to assign the T category):

- If the number of tumors is known, use T(#); e.g., pT3(4)N0M0.
- If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the suffix *m*—T(m)—e.g., pT3(m)N0M0.

	T	N	M
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

ANEXO 4.

Tabla 4. TNM. AJCC. Tumores Neuroendocrino Yeyuno/Ileon. 8va ed., 2017. ⁽³¹⁾

<u>Jejunum/Ileum</u>		T	N	M
T	Primary Tumor			
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1*	Invades lamina propria or submucosa and less than or equal to 1 cm in size			
T2*	Invades muscularis propria or greater than 1 cm in size			
T3*	Invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa			
T4*	Invades visceral peritoneum (serosal) or other organs or adjacent structures			
<i>*Note: For any T, add (m) for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1–4, and # = number of primary tumors identified**]; for multiple tumors with different T, use the highest.</i>				
<i>**Example: If there are two primary tumors, only one of which invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal), we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).</i>				
Stage I		T1	N0	M0
Stage II		T2	N0	M0
		T3	N0	M0
Stage III		T1	N1, N2	M0
		T2	N1, N2	M0
		T3	N1, N2	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1, N2	M0
Stage IV		Any T	Any N	M1

ANEXO 5.

Tabla 5. TNM. AJCC. Tumores Neuroendocrino Colon y Recto. 8va ed., 2017. ⁽³¹⁾

<u>Colon and Rectum</u>		T	N	M
T*	Primary Tumor			
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1	Tumor invades the lamina propria or submucosa and is ≤2 cm			
T1a	Tumor <1 cm in greatest dimension			
T1b	Tumor 1–2 cm in greatest dimension			
T2	Tumor invades the muscularis propria or is >2 cm with invasion of the lamina propria or submucosa			
T3	Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa			
T4	Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or other organs or adjacent structures			
<i>*Note: For any T, add "(m)" for multiple tumors [TX(#) or TX(m), where X = 1–4 and # = number of primary tumors identified**]; for multiple tumors with different T, use the highest.</i>				
<i>**Example: If there are two primary tumors, only one of which invades through the muscularis propria into the subserosal tissue without penetration of the overlying serosa, we define the primary tumor as either T3(2) or T3(m).</i>				
Stage I		T1	N0	M0
Stage IIA		T2	N0	M0
Stage IIB		T3	N0	M0
Stage IIIA		T4	N0	M0
Stage IIIB		T1	N1	M0
		T2	N1	M0
		T3	N1	M0
		T4	N1	M0
Stage IV		TX, T0	Any N	M1
		T1	Any N	M1
		T2	Any N	M1
		T3	Any N	M1
		T4	Any N	M1

ANEXO 6.

Tabla 6. TNM. AJCC. Tumores Neuroendocrino Pancreas. 8va ed., 2017. ⁽³¹⁾

	T	N	M
T Primary Tumor			
TX Tumor cannot be assessed			
T1 Tumor limited to the pancreas,* <2 cm			
T2 Tumor limited to the pancreas,* 2-4 cm			
T3 Tumor limited to the pancreas,* >4 cm; or tumor invading the duodenum or common bile duct			
T4 Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

*Limited to the pancreas means there is no invasion of adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery). Extension of tumor into peripancreatic adipose tissue is NOT a basis for staging.

Note: Multiple tumors should be designated as such (the largest tumor should be used to assign T category):

- If the number of tumors is known, use T(#); e.g., pT3(4) N0 M0.

- If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the *m* suffix, T(m); e.g., pT3(m) N0 M0.

ANEXO 7.

Tabla 7. Clasificación OMS tumores Neuroendocrinos Gastrointestinales . 2019. ⁽³²⁾

	Grado 1 NETO		Grado 2 NETO		Grado 3 NETO		Grado 3 NEC	
	Mitosis/10 hpf	Ki-67	Mitosis/10 hpf	Ki-67	Mitosis/10 hpf	Ki-67	Mitosis/10 hpf	Ki-67
2010	< 2	<3%	2-20	3%-20%	-	-	> 20	> 20%
2017 ¹	< 2	<3%	2-20	3%-20%	> 20	> 20%	> 20	> 20%
2019	< 2	<3%	2-20	3%-20%	> 20	> 20%	> 20	> 20%

ANEXO 8.

Tabla 8. Resumen de los Marcadores Tumorales de los Tumores Neuroendocrino. ⁽³⁸⁾

Síndrome	Hormona/péptido	Localización	Cuadro clínico	Diagnóstico
Carcinoide	Serotonina.	Yeyuno- íleon, colon proximal, apéndice. Páncreas, pulmón, recto.	<i>Flushing</i> (rubicundez y transpiración), diarreas, dolor abdominal intermitente. Cardiopatía carcinoide (fibrosis de válvulas tricúspide y pulmonar).	5-HIAA en orina de 24 horas. CgA.
Insulinoma	Insulina.	Páncreas.	Hipoglucemia.	Prueba de ayuno 72 horas: Glu < 55 mg/dl. PC ≥ 0,6 ng/ml. Ins ≥ 3U/ml. Proinsulina ≥ 5 pmol/l.*
Gastrinoma (Síndrome de Zollinger- Ellison)	Gastrina.	Duodeno - Páncreas.	Dolor abdominal, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera péptica.	Gastrina en suero aumentada (> 1000 pg/ml); Prueba de secretina.*
Glucagonoma	Glucagón.	Páncreas.	Eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, diabetes mellitus, glositis/ queilitis/estomatitis.	Glucagón en suero aumentado.
Somatostatinoma	Somatostatina.	Páncreas, duodeno yeyuno.	Esteatorrea, colelitiasis y diabetes mellitus.	Somatostatina* en suero aumentada.
Vipoma (síndrome de Verner Morrison o cólera pancreática)	VIP (péptido intestinal vasoactivo).	Páncreas.	Diarrea acuosa, deshidratación, hipopotasemia, hipoclorhidria.	VIP en suero aumentado.
TNE-GEP no funcionante	No.	Estómago, intestino, páncreas.	Síntomas por efecto de masa o metástasis (sobre todo, hepáticas).	CgA, NSE,* PP.*

ANEXO 9.

Formulario para recolección de datos.

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO - IVSS

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE _____ APELLIDO _____

CÉDULA DE IDENTIDAD/HISTORIA CLÍNICA: _____

EDAD: ___ AÑOS SEXO: MASCULINO ___ FEMENINO ___

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

HEMORRAGIA DIGESTIVA: ___ ESTREÑIMIENTO: ___ ANEMIA: ___ FATIGA: ___
MASA ABDOMINAL: ___

ESTUDIO REALIZADOS:

ENDOSCOPIA: ___ ECOSONOGRAMA ABDOMINO-PÉLVICO: ___ ECO-ENDOSCOPIA: ___
TAC: ___ RESONANCIA MAGNÉTICA: ___ IHQ: ___ BIOMARCADORES: ___
OTROS: _____

ESTADIOS:

I: ___ II: ___ III: ___ IV: ___

ABORDAJE TERAPEUTICO:

MEDICO:

NEADYUVANCIA: SI: ___ NO: ___

ESQUEMA: _____

NUMERO DE CICLOS: _____

QUIRURGICO: SI: ___ NO: ___ OTROS: _____

ESOFAGO:

RESECCION ENDOSCOPICA: _____

ESOFAGUECTOMIA: _____

INTESTINO DELGADO:

RESECCIÓN- ANASTOMOSIS: _____

DERIVACIÓN: _____

GASTRICO:

RESECCION ENDOSCOPICA: _____

GASTRECTOMIA SUBTOTAL: _____

GASTRECTOMIA RADICAL: _____

COLON:

RESECCION ENDOSCOPICA: _____

COLECTOMIA DERECHA: _____

COLECTOMIA DERECHA RADICAL: _____

COLECTOMIA IZQUIERDA: _____

COLECTOMIA IZQUIERDA RADICAL: _____

RECTO:

RESECCION ENDOSCOPICA: _____

RESECCIONN ANTERIOR BAJA DE RECTO: _____

RESECCIONO ABDOMINOPERINEAL: _____

ADYUVANCIA: SI: ___ NO: ___

ESQUEMA: _____

NUMERO DE CICLOS: _____

RESPUESTA: RC: ___ RP: ___ RE: ___

RADICALIDAD QUIRÚRGICA: SI: ___ NO: ___

R0: ___ R1: ___ R2: ___

ANEXO 10.

Tabla 10.
Distribución de pacientes con tumores neuroendocrinos según características basales.

Variables	n	%
N°	27	
Edad (años)(*)	52 ± 12	
Sexo		
Masculino	14	51,9
Femenino	13	48,1
Histología		
TNE	15	55,6
ADC	7	25,9
NEC	4	14,8
ADC/TNE	1	3,7
NEC	4	14,8
Grado histológico		
G2	11	40,74
G3	16	59,26
Histología definitiva		
NEN	27	100,0

(*) media ± desviación estándar

ANEXO 11.

Tabla 11.
Distribución de pacientes según variables clínicas.

Variables	N	%
Estudios de imagen		
TMC	27	100
RM	5	18,5
C-PET	0	0
Localización del tumor		
Colon derecho	9	33,3
Recto	7	26
Intestino delgado	6	22,2
Gástrico	3	11,1
Apéndice	1	3,7
Colon izquierdo	1	3,7
Esófago	0	0,0
Colon transversal	0	0,0

ANEXO 12.

Tabla 12.
Distribución de pacientes según resultado de los biomarcadores.

Pruebas diagnóstico	N	%
Sinaptofisina	27	100,0
Citoqueratina 7/20	15	55,5
Cromogranina	15	55,5
5-hidroxi-hindol-acético	1	3,7
Ki 67		
< 3 %	14	52
3-20 %	9	33
> 20 %	4	15
Índice Mitótico		
<2/10	6	22
2-20/10	5	19
>20/10	1	3,7
No se determino	15	55,5

ANEXO 13.

Tabla 13.
Distribución de pacientes con TNE según abordaje terapéutico.

Variables	N	%
Tratamiento médico	2	7,4
Tipo de tratamiento médico		
Neoadyuvancia	2	7,4
Tratamiento quirúrgico	25	92,6
Tipo de tratamiento quirúrgico		
Colectomía derecha radical	13	48,2
Resección endoscópica	4	14,8
Resección anastomosis	2	7,4
Resección anterior baja de recto	2	7,4
Gastrectomía subtotal	1	3,7
Apendicetomía simple	1	3,7
Colostomía ASA	1	3,7
Colectomía izquierda radical	1	3,7

ANEXO 14.

Tabla 14.
Distribución de pacientes según variables clínicas.

Variables	N	%
N° Ganglios resecaados		
<12 GL	15	60
>12GL	10	40
Resección		
R0	16	64
R1	8	32
R2	1	4
Estadio		
Gástrico	3	11
ST III	3	11
Intestino delgado	6	22
ST III	3	11
ST IV	3	11
Colon y Recto	18	67
ST I	5	18,6
ST IIA	1	3,7
ST IIB	2	7,4
ST IIIB	4	14,8
ST IV	6	22,3
Sitio de Metástasis		
Hígado	5	18,5
Pulmón	1	3,7
Óseo/hígado	1	3,7
Peritoneo	2	7,4
Adyuvancia	11	44
Tratamientos recibidos		
Sandostatina	5	20
Cisplatino	4	16
Etopósido	3	12
Xeloda	2	8
Everulimos	2	8
Folfox	1	4
Irinotecan	1	4
Oxaliplatino	1	4
Avastin	1	4