

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter  
Residencia de Oncológica Médica

CARACTERÍSTICAS DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS  
GASTROENTEROPANCREÁTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA  
MÉDICA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER.  
JULIO, 2020- FEBRERO, 2023.

Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

**ONCOLOGÍA MÉDICA**



Sustentante:

Dra. Marien Rafaelina Báez Jiménez

Asesores:

Dra. Juana Espinal (Clínica)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2023

<b>CONTENDIDO</b>	
Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	9
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	13
III. Objetivos	14
III.1. General	14
III.2. Específicos	14
IV. Marco teórico	15
IV.1. Tumores neuroendocrinos	15
IV.1.1. Definición	15
IV.1.2. Epidemiología	15
IV.1.3. Etiología	15
IV.1.4. Factores de riesgo genéticos	16
IV.1.5. Clasificación	17
IV.1.6. Histología	18
IV.1.7. Manifestaciones clínicas	19
IV.1.8. Síndrome carcinoide	19
IV.1.9. Complicaciones	20
IV.1.10. Métodos diagnósticos	21
IV.1.11. Factores predictivos negativo	22
IV.1.12. Estadíaaje	24
IV.1.13. Tratamiento	24
IV.1.13.1. Tratamiento de TNE-GEP G1 Y G2, enfermedad temprana/localizada	24
IV.1.13.2. Enfermedad avanzada/metastásica TNE G1 y G2	28

IV.1.13.3. Enfermedad avanzada/metastásica TNE G3	31
IV.1.13.4. Tratamiento de los carcinomas pobremente diferenciados –NECs	32
IV.1.13.5. Tratamiento de PAN-NETS G1/2, G3 y PAN-NECS	34
V. Operacionalización de las variables	35
VI. Material y métodos	39
VI.1. Tipo de estudio	39
VI.2. Área de estudio	39
VI.3. Universo	39
VI.4. Muestra	39
VI.5. Criterios	40
VI.5.1. Criterios de inclusión.	40
VI.5.2. Criterios de exclusión	40
VI.6. Instrumento de recolección de los datos	40
VI.7. Procedimiento	40
VI.8. Tabulación	40
VI.9. Análisis	41
VI.10. Principios éticos	41
VII. Resultados	42
VIII. Discusión	56
IX. Conclusiones	58
X. Recomendaciones	59
XI. Referencias	60
XII. Anexos	66
XII.1. Cronograma	66
XII.2. Instrumento de recolección de datos	67
XII.3. Costos y recursos	70
XII.4. Evaluación	71

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios, por ser mi guía, dirección y sentido en todo mi trayecto durante esta residencia de Oncología Médica. Y a la Virgen María que como Santa Madre siempre nos acompañó.

A mis amigos y compañeros fellows de residencia en general, en especial a Sugeidy Díaz, Cindy Jiménez y Federica de los Santos, Aura Minaya, Diana Almonte, Vanessa Frías y Yania Rodríguez, por siempre ser esa mano amiga en quien pude depositar mi confianza, gracias por su amistad incondicional y por el apoyo brindado.

A mis amigos y amigas, en especial las doctoras Mariel Rojas, MarrifelCruce, Carla Eloy, Daliana Alcántara, mis queridas mexicanas Magdalena Cabrales Trejo, Karen Avila, Karen Flores, Gemma Solorio y a mi amigo Orlando Peralta, por su bella amistad y apoyo incondicional que fueron parte de mi soporte y aliento durante algún trayecto de mi vida en el paso por esta especialidad.

A mis hermanos de especialidad de Medicina Interna del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, por toda la confianza hacia mi persona, su apoyo incondicional y ser amigos de batalla en todo momento.

Al Doctor Luís Homero Matos Dalmasí, Coordinador de la Residencia de Oncología Médica, quien ha sido padre, amigo, consejero, modelo a seguir y guía durante esta especialidad, mis gracias infinitas por todo su amor, entrega y conocimiento brindado, que son dignos de emular, me considero una hija de su rebaño y siempre será recordado en mi camino a seguir.

A todos mis maestros y superiores quienes aportaron de su parte para mi formación en algún tramo del trayecto durante esta residencia de Oncología Médica, en especial Doctoras Ángela Grano de Oro, Vilma Núñez, Juana Espinal, María Durán, Ana Santana, Glenys Valenzuela, DesireePeroso, Millyant Rojas,

Evelyn Ruiz, Yvelisse Carbonell, Lissette Cunillera, Rosa Vassallo, Judith Faña, Juhanfra Monción; doctores Rafael López Morrobel, Kreilin López, Rafael Herrera, Julio Ferreras, Miguel Monanci, Héctor Ramírez Pimentel, Álvaro Gardner, José Luis Castillo Y Omar Castillo, las gracias por todo el empeño para una formación basada en la excelencia.

A mis asesores Dra. Juana Espinal, asesora clínica, y Rubén Darío Pimentel, asesor metodológico, por su orientación, correcciones y acompañamiento en el desarrollo de este trabajo de Investigación para lograr los mejores resultados.

A nuestras estimadas Rosa de Wind, Yésica Ruiz y Fabiola González, por todo el apoyo y seguimiento brindado durante toda la residencia médica para poder lograr los objetivos académicos trazados en cada etapa.

A todo el personal de trabajo del Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en especial Médicos pasantes, Enfermería, Emergencia, Laboratorio, Archivo, Departamento De Imágenes Y admisiones, gracias por hacer más fácil el desarrollo del trabajo, pues cuando en equipo nos dedicamos a cumplir con nuestras responsabilidades y con solidaridad, obtenemos los mejores resultados.

La sustentante.

## **DEDICATORIAS**

En primer lugar a Dios, por ser mi guía, dirección y sentido en todo mi trayecto durante esta residencia de Oncología Médica. Y a la Virgen María que como Santa Madre siempre nos acompañó.

A mi madre Sonia Jiménez Arias, por ser esa mano amiga, ese soporte en todos los sentidos en mi existencia y desarrollo profesional. Gracias madre por tu amor y entrega incondicional.

A mi padre, Rafael Bolívar Báez Cruceta, que en paz descanse, por siempre ser mi brazo fuerte y protector en cada paso de mi carrera, siendo un ente motivador para mi superación.

A mi esposo, Cristopher Sánchez, por acompañarme durante todo este proceso de residencia, colaborando arduamente con la crianza de nuestro hijo, el bienestar de nuestra familia y apoyándome en todos mis proyectos.

A mi hijo amado, Cristopher Aarón Sánchez Báez, mi motor y alegría del día a día, quien ha sido un premio para mí en el transcurso de mi especialidad, mi aliento y fortaleza.

A mis hermanos, Indhira Báez e Isaac Báez, gracias por siempre brindarme su amor y ayuda incondicional.

A Juana Jiménez, Sobeida Jiménez, Gerardo Jiménez, Leonardo Jiménez, Cristóbal Mata, Manuel Ysaac, Gabriel Cáceres, Maribel Guzmán, doña Eddy Jerez y familia, Altagracia Rojas y familia, Ariana Pérez por siempre confiar en mí y ser esa mano amiga, consejera y de apoyo día a día.

A mis abuelos, Mercedes Arias, Isidro Jiménez, que en paz descansa, y Ramón Báez por todo el amor y presencia brindada, que son parte fundamental para mi vida.

Dra. Marien Rafaelina Báez Jiménez

## RESUMEN

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos son neoplasias con fenotipo neuronal, con capacidad para secretar aminas y hormonas.

**Objetivo:** Determinar características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. período Julio, 2020- febrero, 2023.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, para lograr establecer las características de tumores neuroendócrinosgastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020- febrero, 2023.

**Resultados:** El 34.6 por ciento de los pacientes que presentaron tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tenían edad comprendida entre 50 a 59 y mayores a 60 años. El 69.2 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo femenino. El 50.0 por ciento de los pacientes procedían de Santo Domingo. La localización primaria más frecuente fueron páncreas e hígado con 19.2 por ciento. El 42.0 por ciento de los pacientes presentaron dolor abdominal según las manifestaciones clínicas. El 50.0 por ciento de los pacientes se diagnosticaron mediante la laparotomía exploratoria más biopsia. El 73.0 por ciento de los pacientes presentaron histología de TNE grado 1. El 57.7 por ciento de los pacientes presentaron etapa clínica IV. El 50.0 por ciento de los pacientes de los pacientes se le realizó cirugía como tratamiento único. El 46.1 por ciento de los pacientes recibieron terapia con análogo de somatostatina. La mejor respuesta evaluada por RECIST 1.1 fue enfermedad estable para un 11.5 por ciento. El 81.0 por ciento tenían estado funcional 1.

**Conclusiones:** Los tumores neuroendocrinosgastroenteropancreáticos son neoplasias pocas frecuentes, pero que están en aumento en la población nacional, gracias a la mejoría en los métodos diagnósticos y el avance en las estrategias terapéuticas médico-quirúrgicos han mejorado la supervivencia global de esos pacientes.

**Palabras clave:** tumores, neuroendocrinos, gastroenteropancreáticos, heterogéneo, proliferaciones neoplásicas

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Neuroendocrine tumors are neoplasms with a neuronal phenotype, with the capacity to secrete amines and hormones.

**Objective:** To determine characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the Department of Medical Oncology of the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology. period July, 2020- February, 2023.

**Material and Methods:** A descriptive, retrospective study was carried out to establish the characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the Department of Medical Oncology of the Dr. Heriberto Pieter Institute of Oncology. July, 2020- February, 2023.

**Results:** 34.6 percent of the patients who presented gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors were aged between 50 to 59 and older than 60 years. 69.2 percent of the patients were female. 50.0 percent of the patients came from Santo Domingo. The most frequent primary location was pancreas and liver with 19.2 percent. 42.0 percent of the patients presented abdominal pain according to the clinical manifestations. 50.0 percent of the patients were diagnosed by exploratory laparotomy plus biopsy. 73.0 percent of the patients presented grade 1 NET histology. 57.7 percent of the patients presented clinical stage IV. 50.0 percent of the patients of the patients underwent surgery as the only treatment. 46.1 percent of patients received somatostatin analogue therapy. The best response assessed by RECIST 1.1 was stable disease for 11.5 percent. 81.0 percent had functional status 1.

**Conclusions:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are rare neoplasms, but they are increasing in the national population, thanks to the improvement in diagnostic methods and advances in medical-surgical therapeutic strategies, they have improved the overall survival of these patients.

**Keywords:** tumors, neuroendocrine, gastroenteropancreatic, heterogeneous, neoplastic proliferations.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Los tumores neuroendocrinos se definen como un grupo heterogéneo de proliferaciones neoplásicas con fenotipo neuronal, con capacidad para secretar aminas y hormonas, que muestran diferentes características morfológicas, inmunofenotipo, antecedentes moleculares, presentación clínica y evolución.

Aquellos de origen gastroenteropancreáticos se originan a partir de células del intestino embrionario que comparten factores de diferenciación endocrinos y neurales, cuyos factores de riesgo medioambientales y genéticos de aparición no están totalmente esclarecidos; sin embargo, los más vinculados a su origen son las Neoplasias Neuroendocrinas Múltiples tipo I.<sup>1</sup>

Son cánceres poco frecuentes con relación al resto de neoplasias conocidas, pero que están en aumento a través del tiempo y que a pesar de su incidencia generan una problemática mundial en sistemas de salud por el alto costo de su tratamiento y las consecuencias negativas de no ser tratados. La incidencia anual según estadísticas estadounidenses para el 2017 fue de 6.98 por 100,000 personas al año, siendo mayor en pacientes con edad igual o mayor 65 años para un total de 25,3 por 100,000 personas, principalmente del sexo masculino.

El siguiente trabajo de investigación se propone determinar las características de casos de tumores gastroenteropancreáticos de una de las principales instituciones destinadas al abordaje del cáncer a nivel Nacional, el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, donde se reciben día a día cientos de pacientes oncológicos con malignidades diversas a fin de conocer los aspectos propios de estos tumores en la población dominicana y su impacto a nivel social, institucional y en el sistema de salud nacional.<sup>4</sup>

### **I.1. Antecedentes.**

Merola E, Prasad V, Pascher A, Pape UF, Arsenic R, Denecke T, Fehrenbach U, Wiedenmann B, Pavel ME. (2020) Objetivos: Describir, en una serie consecutiva de GEP-NEN, el impacto clínico de la CP y reportar la efectividad de los tratamientos disponibles en el control de la CP. El 62,9% de los casos tenían CP difusa (que afectaba al menos a 2 cuadrantes abdominales). Según la clasificación de la OMS de

2017, los casos fueron 42,3% tumores neuroendocrinos NET-G1, 45,5% NET-G2, 6,5% NET-G3, 4,9% carcinomas neuroendocrinos NEC-G3 y 0,8% neoplasias mixtas neuroendocrino-no neuroendocrinas. Ocurrió obstrucción intestinal en 30 (22,2%) pacientes dependiendo principalmente del tamaño de los implantes peritoneales (HR: 1,10; IC 95%: 1,02-1,20;  $p = 0,01$ ). Los pacientes con CP difuso tratados con radionúclidos con receptores peptídicos (PRRT) mostraron progresión peritoneal en el 37,5% de los casos y obstrucción intestinal o ascitis en el 28,1%. Se observó un mejor control de la enfermedad peritoneal en los casos que recibieron análogos de somatostatina en la terapia de primera línea, probablemente debido a un comportamiento menos agresivo de la enfermedad en estos pacientes.<sup>2</sup>

Kroepfl V, Bellotti R, Gasser E, Esswein K, Esser H, Kafka-Ritsch R, Öfner D, Perathoner A. Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery Innsbruck (2023) El objetivo de este estudio fue explorar las tendencias en la presentación clínica, el diagnóstico, el abordaje quirúrgico y el resultado oncológico en pacientes con SBNEN en el departamento de cirugía. Todos los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica por SBNEN entre 2004 y 2020 en se inscribieron en este estudio retrospectivo de un solo centro. Un total de 32 pacientes fueron incluidos. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se basó en hallazgos incidentales durante la endoscopia o las imágenes radiográficas ( $n = 23$ ; 72%). Veinte casos tenían un tumor G1 y 12 casos un tumor G2. La supervivencia global (SG) a 1, 3 y 5 años fue del 96 %, 86 % y 81 %, respectivamente. Los pacientes con un tumor de más de 30 mm tuvieron una SG significativamente menor ( $p = 0,01$ ). Para los tumores G1, la supervivencia sin enfermedad (DFS) estimada fue de 109 meses. De nuevo, la SSE fue significativamente menor cuando el tumor tenía más de 30 mm de diámetro ( $p = 0,013$ ).<sup>3</sup>

Monanci, M. (2020) en su tesis titulada Frecuencia y de los pacientes que cursaron con Tumores Neuroendocrino de origen digestivo en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter 2004-2014, en Santo Domingo donde se recabó un total de 21 pacientes en un periodo de 10 años, donde se estudiaron 14 casos, reportó mayor incidencia de estos tumores en el sexo masculino para un 71.4%; el órgano afectado con mayor frecuencia fue el páncreas para un 35.7%; el estadio más

frecuente especificado fue etapa IV para un 28.6%, 64.3% correspondían a región sur de Santo Domingo.<sup>4</sup>

Martin A Waltera; Cédric Nestia; MarkoSpanjol et al. (2020) realizaron un metaanálisis *a través de búsquedas* sistemáticas en las bases de datos bibliográficas: el Registro Cochrane central de ensayos controlados (CENTRAL) en la Biblioteca Cochrane; MEDLINE (Ovid); y Embase desde enero de 1947 hasta diciembre de 2020. Identificaron 55 estudios en 90 registros en el análisis cualitativo, que informaron 39 ensayos controlados aleatorizados (ECA) principales y 16 análisis de subgrupos. Incluyeron 22 ECA con 4299 participantes que informaron sobre el control de la enfermedad o la supervivencia sin progresión en el metanálisis en red. Los resultados fueron: nueve tratamientos para los TNE de páncreas: everólimus (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,36 [IC del 95%: 0,28 a 0,46]), interferón más análogo de la somatostatina (CRI 0,34 [IC del 95%: 0,14 a 0,80]), everólimus más análogo de la somatostatina (CRI 0,38 [IC del 95%: 0,26 a 0,57]), bevacizumab más análogo de la somatostatina (CRI 0,36 [IC del 95%: 0,15 a 0,89]), interferón (CRI 0,41 [IC del 95%: 0,18 a 0,94]), sunitinib (CRI 0,42 [IC del 95%: 0,26 a 0,67]), everólimus más bevacizumab más análogo de la somatostatina (CRI 0,48 [IC del 95%: 0,28 a 0,83]), surufatinib (CRI 0,49 [IC del 95%: 0,32 a 0,76]), y análogo de la somatostatina (CRI 0,51 [IC del 95%: 0,34 a 0,77]); y seis tratamientos para los TNE digestivos: 177-Lu-DOTATATE más análogo de la somatostatina (CRI 0,07 [IC del 95%, 0,02 a 0,26]), everólimus más análogo de la somatostatina (CRI 0,12 [IC del 95%, 0,03 a 0,54]), bevacizumab más análogo de la somatostatina (CRI 0,18 [IC del 95%, 0,04 a 0,94]), interferón más análogo de la somatostatina (CRI 0,23 [IC del 95%, 0,06 a 0,93]), surufatinib (CRI 0,33 [IC del 95%, 0,12 a 0,88]) y análogo de la somatostatina (CRI 0,34 [IC del 95%, 0,16 a 0,76]), con mayor eficacia que placebo. Además de everólimus para los TNE de páncreas, los resultados indicaron una superioridad general de los tratamientos combinados, incluidos los análogos de la somatostatina. Concluyendo que existe una variedad de tratamientos eficaces con diferentes perfiles de seguridad para las personas con TNE.<sup>5</sup>

Panchana, Guido; Macías, Pamela; Zambrano, Diego et al. (2019), elaboraron un estudio descriptivo, retrospectivo de los casos con diagnóstico anatomopatológico

confirmado de tumor neuroendocrino localizados en el tubo digestivo entre enero del 2011 a diciembre del 2018 en el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador- SOLCA de Guayaquil, al que ingresaron 21 casos, con el objetivo de describir la distribución topográfica, el manejo multidisciplinario y diagnóstico patológico según la OMS de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo. Los mismos obtuvieron como resultado lo siguiente: La distribución por sexo fue: 6 hombres (29 %) y 15 mujeres (71%) con un promedio de edad de 47 años, con un rango desde los 19 años hasta los 70 años. La sintomatología inicial correspondió a síntomas generales n=9 (43 %) como dolor abdominal, melena, pérdida de peso; seguida de síntomas específicos n=7 (33 %) como diarrea, rubor y disnea; y otros síntomas n=5 (24 %). La localización más frecuente fue el apéndice cecal n = 8 (38 %), seguido del estómago n=4 (19 %), intestino delgado n=3 (14 %); la menos frecuente fue páncreas n=2 (10 %). El diagnóstico patológico en estadio G1 (65 %); G2 (24%) y G3 (12%). La primera línea de tratamiento fue la cirugía con intención curativa n=19 (90.5 %) y tratamiento endoscópico n=2 (9.5 %). Los pacientes sometidos a cirugía, n=16/19; (84 %) obtuvieron niveles de resección 0 (R0) y permanecieron en observación clínica, los demás sujetos en el estudio recibieron tratamiento adyuvante con somatostatina sola n=1 (4.8 %) o combinación de somatostatina y radioterapia n=2 (9.5 %).<sup>5</sup>

## I.2. Justificación.

El siguiente trabajo de investigación arrojará datos estadísticos sobre las características de casos de Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) en la consulta de Oncología médica de Vías Digestivas del Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, período julio 2020- febrero 2023, con el fin de establecer datos epidemiológicos nacionales sobre dicha neoplasia que cada vez es más frecuente encontrarla en nuestra población, ofertar soluciones terapéuticas viables para contrarrestar las consecuencias sociales y económicas que pueden ser generadas por el aumento de la prevalencia en la población.

Este estudio ampliará el conocimiento estadístico nacional e internacional de manera actualizada, lo cual servirá de base para nuevos modelos de investigación y estrategias para lograr un sistema de salud sostenible.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los tumores neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos representan una problemática de salud que conduce a un aumento de los gastos nacionales en servicios de salud, como son internamientos, consultas médicas, planes diagnósticos y terapéuticos; así mismo, dichas malignidades impactan de manera global la vida de los pacientes afectados y sus familiares.

Se han efectuado muy pocos estudios a nivel nacional con relación a estas patologías y es evidente que su presencia en las consultas médicas de oncología ha ido creciendo; razón por la cual, es de importancia identificar estos casos y determinar su repercusión clínica, posibles factores asociados a su desarrollo, métodos de diagnósticos precisos, abordaje terapéutico eficaz, su alcance a la población y la evolución de la enfermedad luego de ser manejada. Partiendo de lo planteado y del hecho de que en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, de Santo Domingo, un centro de referencia nacional en República Dominicana, donde se reciben gran gama de pacientes oncológicos, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) en el departamento de Oncología médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020- febrero, 2023?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Determinar las características de los tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el departamento de Oncología del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020- febrero, 2023.

#### III.2. Específicos

Determinar características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020- febrero, 2023, según;

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Plan de seguro social
5. Localización del tumor
6. Manifestaciones clínicas
7. Método de toma de biopsia
8. Tipo y grado histológico
9. Estadiaje
10. Estatus performance o ECOG
11. Tratamiento
12. RECIST 1.1

## **IV. MARCO TEÓRICO**

### **IV.1. Tumores neuroendocrinos**

#### **IV.1.1. Definición**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina. Se originan de células neuroendocrinas (células muy especializadas con características neurales y endocrinas) que de acuerdo a la secreción de hormonas específicas regulan diferentes funciones. Debido a la amplia distribución corporal de estas células, pueden originarse en casi cualquier órgano. Si bien algunas características clínicas y patológicas de estos tumores son únicas/específicas para la localización de origen, otras características son compartidas, independientemente de su localización.<sup>4</sup>

#### **IV.1.2. Epidemiología**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del sistema digestivo comprenden los tumores que surgen en el tubo gastrointestinal y el páncreas (TNE-GEP). La incidencia ha ido en aumento con el tiempo. Datos actuales reportan una incidencia de 5.1/100000 y una prevalencia de 35/100000 en EEUU. La razón exacta de este aumento no se conoce, pero podría estar en relación con una mayor conciencia de esta enfermedad por parte de los médicos, así como un mejor diagnóstico y tratamiento.

Aunque estos TNE-GEP son aun considerados relativamente raros, se ha reportado que presentan incidencia similar al cáncer de testículo, cáncer de cuello uterino, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y algunos cánceres de sistema nervioso central.<sup>9</sup> Además, la prevalencia de TNE-GEP es mayor que la de la mayoría de los cánceres gastrointestinales, incluyendo páncreas, estomago, esófago y carcinomas hepatobiliar, siendo sólo superada por las neoplasias colorrectales.<sup>10</sup> De esta manera resulta imperativo ampliar el conocimiento en este grupo de tumores.

#### **IV.1.3. Etiología**

La mayoría de los TNE son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. En algunos casos pueden aparecer

agregados en familias como síndromes de origen genético. Sin embargo, para la mayoría de los tumores, la causa no es evidente.<sup>16</sup>La excepción son alguno de los subgrupos de tumores gástricos de tipo carcinoide, cuyo origen está en relación directa con los niveles bajos de acidez y la anemia perniciosa.<sup>17</sup>

#### IV.1.4. Factores de riesgo genéticos

La mayoría de tumores neuroendocrinos son esporádicos, no hereditarios, y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias, dando lugar a síndromes hereditarios, cuando existen ciertas mutaciones germinales que pueden ser transmitidas en las sucesivas generaciones.

Entre los síndromes hereditarios destacan las neoplasias endocrinas múltiples, de herencia autosómica dominante, con potencial afectación de múltiples órganos.

Se distinguen dos formas de neoplasias endocrinas múltiples (MEN, por sus siglas en inglés).<sup>11</sup>

- MEN 1. Es un síndrome hereditario caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios. Para establecer el diagnóstico deben coexistir 2 de estas 3 lesiones. También se puede asociar a otras patologías como tumores carcinoideos del pulmón y timo, tumores suprarrenales, lipomas (tumoraciones benignas de células grasas) y angiomas cutáneos. Este síndrome se produce por la mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11. Al heredarse de forma autosómica dominante cada hijo tiene una probabilidad del 50% de heredarlo. Los síntomas clínicos son muy variados dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada, incluyendo alteraciones analíticas como hipercalcemia u otras como galactorrea, amenorrea, acromegalia o úlceras gástricas.
- MEN 2. Es muy infrecuente, con una incidencia menor a 1 de cada 1.000.000 habitantes. Se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT). Se hereda también de forma autosómica dominante. Existen tres formas, el MEN 2a, el MEN 2b y el carcinoma medular de tiroides familiar

(CMTf). En el MEN 2a, el carcinoma medular de tiroides puede asociarse a feocromocitoma (un tipo de tumor maligno de la glándula suprarrenal) y a la hiperplasia de paratiroides. En el MEN 2b, el carcinoma medular de tiroides se asocia a hábito marfanoide y neuromas. Puede asociarse también a feocromocitomas. Se han encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN 2a como en el MEN2b. Por último, las familias con miembros afectados por CMT como único signo de la enfermedad se engloban dentro del tercer subtipo, el CMTf.

Además de los síndromes MEN1 y MEN2, existen otros síndromes hereditarios poco frecuentes donde pueden aparecer tumores neuroendocrinos:<sup>12</sup>

- VonHippel Lindau: Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hemangioblastomas en retina y sistema nervioso central, feocromocitomas y/o paragangliomas, cáncer renal, quistes y tumores neuroendocrinos pancreáticos, entre otros. El gen responsable de la enfermedad, gen VHL, se localiza en el cromosoma 3.
- Síndrome feocromocitoma/paraganglioma familiar: Debido a mutaciones germinales en los genes SDH.
- Neurofibromatosis tipo 1: Síndrome hereditario caracterizado por la presencia de múltiples neurofibromas y manchas cutáneas características (manchas en café con leche), entre otras manifestaciones. Puede asociar neoplasias neuroendocrinas (feocromocitomas o tumores neuroendocrinos gastrointestinales) en aproximadamente un 2% de los casos.

Una vez se ha realizado el diagnóstico de alguno de estos síndromes se recomienda acudir a una Unidad de Consejo Genético, que puede incluir la realización de estudio genético cuando se considere apropiado.

#### IV.1.5. Clasificación

La clasificación de los TNE-GEP siempre ha resultado una tarea compleja. Williams y Sandler lograron clasificar en 1963 los TNE-GEP de acuerdo a su origen embriológico como intestino anterior (estómago, duodeno, yeyuno superior y el páncreas), intestino medio (yeyuno inferior, íleon, ciego y apéndice) y los tumores del

intestino grueso (colon y recto), encontrando considerables diferencias clínicopatológicas entre los tres grupos. No obstante, con el reconocimiento de nuevas entidades en las dos últimas décadas (especialmente entre los tumores del intestino anterior), la utilidad de esta clasificación a nivel diagnóstico es limitada.

Actualmente existen 3 clasificaciones:

- La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) elaboró recientemente las directrices para el diagnóstico y el tratamiento de TNE-GEP que contenía clasificaciones TNM específicas para cada localización.<sup>5</sup> Adicionalmente se recomendó, un sistema de clasificación de tres niveles basado en el recuento mitótico y el índice Ki67. <sup>6</sup> Tanto el grado 1 (índice de Ki67 de 1-2 %) y el grado 2 (índice de Ki67 2-20 %) de TNE se consideran tumores bien diferenciados, mientras que el grado 3 (índice Ki67 mayor de 20 %) caracteriza a los tumores pobremente diferenciados.
- Otra clasificación reciente es la séptima edición del Comité Americano del Cáncer en consenso con la Unión Internacional para el Control del Cáncer (AJCC/UICC) que contiene una Clasificación TNM para TNE que difiere en varios criterios del sistema TNM de ENETS.<sup>7</sup>
- Finalmente, en el segundo semestre del 2010, la OMS realizó una revisión de su clasificación para TNE-GEP adoptando algunos criterios de la clasificación de ENETS.<sup>8</sup> Esta nueva clasificación introdujo varios cambios a la edición previa del 2000.

#### IV.1.6. Histología

En la microscopía óptica, los TNEs se presentan con células de citoplasma anfófilo y núcleos redondeados, con cromatina granular (patrón “en sal y pimienta”). En la inmunohistoquímica (IHQ), se caracterizan por expresar marcadores citoplasmáticos de diferenciación neuroendocrina, donde los principales son la Cromogranina A (CgA) y la Sinaptofisina. Otros marcadores IHQ utilizados son el CD56 y Enolasa Específica Neuronal (NSE), aunque estos últimos de baja especificidad para diferenciación neuroendocrina. Para evaluar su índice proliferativo se utiliza el número de mitosis en 2 mm<sup>2</sup> (evaluando al menos 10 mm cuadrados de tumor) y el

índice de proliferación celular medido con Ki-67, con un conteo mínimo de 500 células tumorales. En ambos casos deben seleccionarse las áreas de mayor proliferación.<sup>38</sup>

Los TNEs bien diferenciados comparten más características con el tejido neuroendocrino normal y pueden tener tasas de proliferación celular variadas. En contraste, los TNEs poco diferenciados, tradicionalmente llamados carcinomas neuroendocrinos (CNE), presentan una menor expresión de marcadores neuroendocrinos y tasas de proliferación siempre elevadas. Los CNE, además, pueden encontrarse en asociación con neoplasias exocrinas, como el adenocarcinoma, lo que es extremadamente infrecuente en TNEs bien diferenciados.<sup>39</sup>

#### IV.1.7. Manifestaciones clínicas

Cursa con las características clínicas típicas ya conocidas del SC: obesidad centrípeta, facie de luna llena y pletórica, giba, estrías violáceas, miopatía proximal, hipertensión arterial, depresión, episodios psicóticos, irritabilidad, letargo, insomnio. Otros hallazgos son intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus, osteopenia y osteoporosis, pudiendo ocurrir fracturas por fragilidad, litiasis renal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Algunas disfunciones endocrinas asociadas son hipotiroidismo central, disminución de hormona de crecimiento (GH), hipogonadismo e hiperandrogenismo y, como consecuencia, trastornos menstruales, así como disminución de la libido, hirsutismo y acné.<sup>13</sup> No obstante, pueden existir ciertas diferencias en la presentación clínica, que permiten orientar hacia producción ectópica, entre ellas destacan.<sup>14,15</sup>

#### IV.1.8. Síndrome carcinoide

El síndrome carcinoide aparece cuando un tumor canceroso poco frecuente denominado tumor carcinoide segrega determinadas sustancias químicas en el torrente sanguíneo, que causan una variedad de signos y síntomas. Un tumor carcinoide, que es un tipo de tumor neuroendocrino, se produce con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal o en los pulmones.

El síndrome carcinoide generalmente afecta a personas que tienen tumores carcinoides avanzados. El tratamiento para el síndrome carcinoide, por lo general, requiere del tratamiento del cáncer. Sin embargo, debido a que la mayoría de los tumores carcinoides no causan síndrome carcinoide hasta que están avanzados, es posible que no tengan cura. Se pueden recomendar medicamentos para aliviar los síntomas del síndrome carcinoide y hacer que sea más llevadero.

Los signos y síntomas del síndrome carcinoide dependen de las sustancias químicas que el tumor carcinoide segrega en el torrente sanguíneo.

Los signos y síntomas más comunes incluyen:<sup>40</sup>

- Enrojecimiento de la piel. La piel de la cara y la parte superior del pecho se siente caliente y cambia de color, que va desde rosa a púrpura. Los episodios de enrojecimiento pueden durar de unos minutos a unas pocas horas o más.
- El enrojecimiento puede aparecer sin ninguna razón obvia, aunque a veces puede ser provocado por el estrés, el ejercicio o el consumo de alcohol.
- Lesiones en la piel de la cara. Pueden aparecer zonas purpúreas de arañas vasculares en la nariz y el labio superior.
- Diarrea. En personas con síndrome carcinoide, pueden presentarse heces acuosas frecuentes acompañadas de cólicos.
- Dificultad para respirar. Pueden aparecer signos y síntomas similares a los del asma, como silbido al respirar y dificultad para respirar, al mismo tiempo que experimentas el enrojecimiento de la piel.
- Ritmo cardíaco acelerado. Los períodos de una frecuencia cardíaca acelerada podrían ser un signo de síndrome carcinoide.

#### IV.1.9. Complicaciones

El síndrome carcinoide puede causar las siguientes complicaciones:<sup>41</sup>

- Enfermedad cardíaca carcinoide. Algunas personas con síndrome carcinoide contraen la enfermedad cardíaca carcinoidea. El síndrome carcinoide causa problemas con las válvulas cardíacas, lo que hace que no funcionen correctamente. Como resultado, las válvulas cardíacas pueden tener filtraciones.

- Los signos y síntomas de la enfermedad cardíaca carcinoide comprenden fatiga y falta de aire. Con el tiempo, la enfermedad cardíaca carcinoide puede provocar insuficiencia cardíaca. Una posibilidad es la reparación quirúrgica de las válvulas cardíacas.
- Crisis carcinoide. La crisis carcinoide provoca un episodio intenso de enrojecimiento, presión arterial baja, desorientación y dificultad para respirar. La crisis carcinoide puede producirse cuando las personas con tumores carcinoideos se exponen a ciertos desencadenantes, entre los que se incluye la anestesia que se utiliza durante la cirugía. La crisis carcinoide puede ser mortal. Antes de la cirugía, el médico puede darte medicamentos para reducir el riesgo de una crisis carcinoide.

#### V.1.10. Métodos diagnósticos

Para diagnosticar los tumores neuroendocrinos enteropancreaticos, se precisa además de la sospecha clínica estudio de imágenes como tomografía de abdomen y perviz contrastada TNE, una TC abdominal con contraste oral tiene una sensibilidad del 77 al 87 por ciento para identificar al menos una de las manifestaciones de estos tumores los que nos permite evaluar la localización del tumor primario y la presencia de metástasis.

Tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-CT con FDG) está indicada en carcinoma neuroendocrinos de alto grado.

Imágenes basadas en receptores de somatostatina: debido a que los receptores de somatostatina son expresados por la mayoría de los NET bien diferenciados, se pueden utilizar varias pruebas de diagnóstico únicas, como las imágenes basadas en receptores de **somatostatina**, para ayudar en el diagnóstico.

Los trazadores basados en somatostatina para imágenes funcionales de TEP, incluidos el DOTATATE de galio Ga-68 (Ga-68 DOTATATE), el Galio Ga-68 DOTATOC (Ga-68 DOTATOC) o el Cu-64 DOTATATE de cobre (Cu-64 DOTATATE), están aprobados en los Estados Unidos para su uso junto con PET / CT integrados para el diagnóstico por imágenes de TNE.

Las directrices de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) y otros establecen una preferencia por la exploración PET DOTATATE Ga-68 sobre los métodos más antiguos de imágenes del receptor de somatostatina (p. ej., imágenes SPECT de pentetreotida 111-In [Octreoscan]) para la estadificación inicial de los TNE del intestino delgado [36,37] dada su mayor sensibilidad.

Estudios endoscópicos como: Videoendoscopia digestiva alta, Videoendoscopia digestiva baja, endoscopia inalámbrica con cápsula de video, ecografía endoscópica son útiles en éste contexto para diagnóstico y estadiaje y en algunos casos terapéutica

La exploración quirúrgica (laparoscopia diagnóstica/laparotomía exploratoria) es la modalidad de diagnóstico más sensible para evaluar a un paciente con una alta sospecha de tener una neoplasia del intestino delgado, y puede ser necesaria si la evaluación diagnóstica inicial no es reveladora.

Otros estudios que pueden ser auxiliares en ciertos pacientes son la resonancia magnética contrastada y gammagrafía ósea.

Métodos de laboratorio como la detección de péptidos séricos, como la 5-hidroxitriptamina se deben de buscar dependiendo de los síntomas presentados pero, la expresión de los mismos pueden fluctuar con el tiempo. Los niveles de cronogranina a se encuentran elevados en el 60 al 80% de los TNE GEP y son especialmente útiles en el diagnóstico de tumor no funcionales.

#### IV.1.11. Factores predictivos negativo

La amplia gama de clasificaciones propuestas para estos tumores en las últimas décadas ilustra su naturaleza biológica compleja.<sup>18</sup> La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2000/2004 incorporó varios predictores importantes como la diferenciación y tamaño tumoral, la invasión linfovascular, el índice de proliferación, la funcionalidad y el alcance de la diseminación a distancia. También reconoció la relevancia de la localización anatómica del tumor. Esta clasificación fue un paso importante en el campo ya que fue la primera en estratificar a los pacientes según pronóstico. Sin embargo, también tenía algunos inconvenientes importantes, incluyendo la mezcla de características patológicas y

clínicas (es decir, funcionalidad, estadificación), así como la introducción de una categoría ambigua de tumores de "comportamiento incierto".

Para tratar de superar algunas de estas limitaciones, la clasificación de la OMS se actualizó en 2010. Uno de los cambios que se introdujeron en esta nueva clasificación, fue utilizar el término "neuroendocrinos", para reflejar algunas características únicas de estos tumores (es decir, la expresión de antígenos neurales), y "neoplasia", para abarcar toda la familia de tumores neuroendocrinos independientemente de la diferenciación o proliferación. Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) incluyen tanto los "tumores endocrinos bien diferenciados" y "carcinomas endocrinos bien diferenciados", denominados ahora como tumores neuroendocrinos (TNE), y los anteriormente designados "carcinomas endocrinos poco diferenciados", ahora denominados como carcinomas neuroendocrinos (CNE). Todos las NNE se consideran potencialmente malignas, aunque el pronóstico varía significativamente entre los subgrupos. Es importante destacar que la clasificación de NNE como TNE o CNE fue establecida por un sistema de clasificación por grados basado en la proliferación medida por el índice Ki67 específico o los valores de recuento mitótico, independientemente de la diferenciación tumoral.

La clasificación de la OMS de 2010 ha demostrado ser una clasificación simple, objetiva y reproducible, y ha establecido definitivamente la tasa de proliferación como el factor pronóstico más sólido en la clasificación de los TNE-GEP.<sup>18, 19</sup> Sin embargo, los valores de corte empleados en esta clasificación son algo arbitrarios y no tienen en cuenta otros aspectos importantes de la morfología tumoral. De cierta manera, hubo una suposición implícita de que todos los tumores con una alta tasa de proliferación tendrían histología poco diferenciada, mientras que hay evidencia de que ambas variables pueden estar dissociadas en un porcentaje de pacientes. De hecho, en los últimos años varios informes han cuestionado estos valores de corte,<sup>21, 22</sup> sobre todo en el caso de los CNE G3 que son un grupo más heterogéneo de lo esperado.<sup>23, 24</sup>

En este sentido, aunque la mayoría de los pacientes con TNE bien diferenciados, suelen presentarse con un curso relativamente indolente, incluso si la enfermedad metastásica está presente al momento del diagnóstico, algunos casos pueden

progresar rápidamente, con supervivencias cortas. Por ello sería muy útil disponer de biomarcadores para poder seleccionar a los pacientes que van a tener una progresión rápida y puedan beneficiarse del inicio temprano de tratamiento.<sup>25</sup>

#### IV.1.12. Estadiaje

Se basa en las pautas del TNM (Tumor, nodo y metástasis) de American JointCommitteeonCancer (AJCC) 8va edición del 2017 que varía según la localización del tumor ya sea en estómago, duodeno/ampolla de Vater yeyuno/íleon colon y recto apéndice cecal y páncreas, donde los pacientes se agrupan en grupos pronóstico que van desde estadio I hasta el IV o enfermedad metastásica.

#### IV.1.13. Tratamiento

Las modalidades terapéuticas de los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos dependen en primer lugar de la localización del tumor, seguido del estadio clínico, grado histopatológico, la sintomatología presentada y el estado funcional del paciente a tratar.

De manera inicial un ECOG o estado funcional adecuado del paciente es fundamental en resecciones para enfermedad loco regional o con metástasis aisladas.

Dentro de las organizaciones que regulan pautas para el manejo de estas neoplasias están: Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS), Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y Sociedad de tumores neuroendocrinos del Reino Unido e Irlanda (UKI NETS).

Para fines de estudio se divide el tratamiento en enfermedad temprana/localizada, avanzada y metastásica que se desarrollarán a continuación tomando las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

#### IV.1.13.1. Tratamiento de TNE-GEP G1 Y G2, enfermedad temprana/localizada

La resección del tumor es el estándar. La misma debe incluir una adecuada resección de ganglios linfáticos y la enfermedad palpable. El paciente debe tener estado funcional adecuado. La incidencia de tumores sincrónicos primarios es de 15-30%, es importante la exploración y se recomienda evaluar la proximidad de arteria y vena mesentéricas.

La extensión de la resección dependerá del sitio primario y tamaño del tumor.

#### TNE gástrico

El manejo depende del tipo de NET gástrico, ya que para los TNE gástricos de tipo 1 y 2 menores de 1 a 2 cm, la resección endoscópica representa un tratamiento adecuado.

Se necesita una vigilancia endoscópica posterior cada 6 a 12 meses, ya que estos pacientes continúan presentando cambios en la mucosa e hiperplasia de células similares a enterocromafines (ECL) debido a la hipergastrinemia sostenida.

La progresión a un fenotipo maligno o la muerte relacionada con la enfermedad es rara en los tumores pequeños. Las metástasis ocurren en menos del 10 por ciento de los tumores  $\leq 2$  cm.

La antrectomía es una opción controvertida para los TNE gástricos tipo 1 si existen numerosos tumores progresivos. La antrectomía reduce la hipergastrinemia al reducir la masa de células productoras de gastrina en el antro del estómago; en la mayoría de los casos, esto conduce a la regresión del tumor.

Las guías de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) recomiendan la resección de tumores  $\geq 10$  mm realizada por endoscopistas con experiencia en tumores gástricos, utilizando resección endoscópica de la mucosa (EMR) o disección endoscópica submucosa (ESD).

Para los tumores de tipo II, se puede recomendar la escisión local o limitada, pero debe ser adaptada al paciente en los centros de excelencia multidisciplinarios de TNE.

Los tumores de tipo III (esporádicos) deben tratarse de manera similar al adenocarcinoma gástrico, con gastrectomía parcial o total y disección de los ganglios linfáticos. Se requiere terapia sistémica para la enfermedad inoperable o en etapa 4.

Otros sugieren la resección en cuña o la terapia endoscópica sola sólo para aquellos con un TNE gástrico diferenciado (grado 1) no mayor de 1,5 cm y sin infiltración linfovascular. Sin embargo, este no es un enfoque estándar y, en general, se recomienda la gastrectomía / linfadenectomía para todos los tumores de tipo 3, independientemente del tamaño y la diferenciación histológica.

#### TNE Duodenal

La NCCN recomienda los siguientes tratamientos: Resección endoscópica con VEDA de seguimiento, escisión local transduodenal con o sin muestreo de ganglios linfáticos y pancreatoduodenectomía o procedimiento Whipple.

Las guías de ENETS recomienda que: Todos los tumores localizados deben eliminarse, resección endoscópica para los tumores  $\leq 1$  cm confinados a la capa submucosa, sin ganglios linfáticos ni metástasis a distancia; la resección quirúrgica con linfadenectomía para tumores en la región periampular; resección quirúrgica para tumores  $> 2$  cm y tumores de cualquier tamaño con metástasis en los ganglios linfáticos.

#### TNE Ampolla de Vater

Este tipo de localización tumoral tiene alta probabilidad de metástasis ganglionares incluso con un T  $< 2$  cm. Se recomienda siempre que sea resecable el procedimiento de Whipple independientemente del tamaño debido al riesgo relativamente alto de metástasis ganglionares ocultas.

#### TNE de intestino delgado

La resección del segmento afectado y el mesenterio del ID.

Debido a que existen múltiples TNE en aproximadamente el 25 al 55 % de los casos, el resto del ID debe examinarse en el momento de la cirugía.<sup>27</sup>

La mayoría de los cirujanos recomiendan una resección amplia en bloque que incluya el mesenterio y los ganglios linfáticos adyacentes para un TNE del intestino delgado de cualquier tamaño.

Los beneficios que ofrece son: la resección curativa en mayor proporción y mejor control local. Las dificultades son si hay fibrosis y acortamiento del mesenterio. Los mejores resultados se observan con la resección completa (R0). Al menos 8 ganglios linfáticos parecen ser óptimos para lograr una estadificación precisa.<sup>28</sup>

#### TNE apendicular

El manejo quirúrgico óptimo de los TNE apendiculares está sujeto a cierto debate.

Debido a que la mayoría se descubre de manera incidental en una muestra de apendicectomía realizada por otras razones, se debe tomar la decisión de devolver o no al paciente al quirófano para una colectomía derecha.

A diferencia de la apendicectomía simple, la colectomía extrae los ganglios linfáticos del apéndice que drenan y cualquier enfermedad residual que pudiera permanecer en la base del apéndice o en el mesoapéndice.

Por la asociación de la T con el pronóstico, tradicionalmente se ha recomendado una hemicolectomía derecha para tumores > 2 cm o aquellos con invasión mesoapendicular.

Por otro lado, no está claro si se debe realizar una colectomía en algunos pacientes con tumores más pequeños; hay pruebas limitadas en las que basar indicaciones claras para la hemicolectomía.

#### TNE de colon

Los TNE colónicos bien diferenciados tienen el peor pronóstico de todos los TNE bien diferenciados del tracto GI.

Dado que la mayoría de los tumores son > 2 cm y / o invasores a través de la muscularis propia, los pacientes con TNE del colon bien diferenciados no metastásicos deben tratarse con colectomía parcial formal y linfadenectomía regional, similar al tratamiento de los adenocarcinomas de colon.

## TNE de recto

La observación por sí sola da como resultado resultados inferiores, incluso para tumores pequeños <1 cm.

Las opciones de tratamiento en TNE rectales localizados:

Resección endoscópica convencional (polipectomía estándar o resección endoscópica de la mucosa [REM]) para los tumores menores de 1 cm.

Resección endoscópica avanzada (disección endoscópica submucosa (DES), microcirugía endoscópica transanal [MET], REM asistida por capuchón)

Resección quirúrgica transanal o resección radical (resección anterior baja [LAR], resección abdominoperineal [APR]), para tumores grandes (> 2 cm) o los que invaden la muscularis propia ( $\geq T2$ ).

Para las neoplasias de tamaño intermedio (de 1-2 cm confinados a la mucosa o submucosa) es algo controvertido. La resección transanal o las técnicas de resección endoscópica avanzada (como TEM) pueden ser apropiadas para tumores que carecen de factores de riesgo, mientras que la resección radical puede ser más apropiada para tumores con factores de riesgo como tasa mitótica elevada (o índice Ki-67), LVI o tamaño > 1,5 cm. <sup>29</sup>

## Tratamiento del síndrome carcinoide

El 90 por ciento de los pacientes con TNE y síndrome carcinoide tienen enfermedad metastásica, generalmente en el hígado.

Papel limitado de la cirugía en la mayoría de los pacientes con Sd. carcinoide: casi todos tienen enfermedad metastásica irreseccable extensa.

Se puede obtener alivio sintomático mediante cirugía citorreductora; sin embargo, la duración del alivio efectivo de estos procedimientos paliativos puede ser breve, por lo general <12 meses.

El tratamiento con análogos de la somatostatina (SSTA) suele proporcionar un alivio sintomático adecuado a más largo plazo.

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con síndrome carcinoide son potencialmente peligrosos debido a la precipitación de una crisis carcinoide durante la inducción de la anestesia o la manipulación quirúrgica de los tumores.

Los pacientes con enfermedad metastásica que se someten a cirugía deben recibir octreotide antes de la operación para prevenir una crisis carcinoide.

#### IV.1.13.2. Enfermedad avanzada/metastásica TNE G1 y G2

En tumores metastásicos de origen en el intestino delgado: la resección del tumor primario es recomendable para reducir la posibilidad de obstrucción intestinal o sangrado, o para paliar el dolor abdominal relacionado con el tumor primario.

La cirugía citorreductora para enfermedad metastásica a distancia, típicamente pero no exclusiva del hígado, es recomendada de rutina en pacientes donde más del 90 por ciento de la enfermedad puede ser resecada de manera segura con o sin ablación. Ejemplo en TNE de intestino delgado, es menos apropiado este tipo de cirugía en los de rápida progresión y en pacientes con síndrome carcinoide.

La colecistectomía se recomienda en tumores avanzados por el riesgo de colecistitis y síntomas biliares por el síndrome carcinoide, en pacientes en que se prevee el uso de Octreótido por largo período.

La vacuna trivalente (Pneumococo, Hib, meningococo grupo C) debe administrarse si se planifica la esplenectomía.

#### Terapia dirigida al hígado no quirúrgica

Debido a la naturaleza hipervascular de las metástasis NET, la embolización arterial hepática (TACE) se aplica con frecuencia como técnica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas no candidatos para la resección quirúrgica.

Las tasas de respuesta con la embolización blanda o la quimioembolización, medida por la disminución de la secreción hormonal o por regresión radiográfica, son generalmente > al 50 por ciento. Sin embargo, la duración de la respuesta puede ser breve, oscilando entre 4 y 24 meses en series no controladas. Otra forma de terapia dirigida al hígado no quirúrgica es la radioembolización utilizando microesferas marcadas con itrio.

#### Terapia con análogos de somatostatina.

A partir del estudio fase III PROMID (2009), que enroló 85 pacientes con TNE bien diferenciados de intestino medio irreseables o metastásicos y tratameintonaive, con enfermedad medible, funcionantes o no, se demostró que el Octreótido LAR prolonga significativamente el tiempo hasta la progresión del tumor en comparación con el placebo. Por lo tanto es una terapia de primera línea aprobada por las diferentes sociedades oncológicas avaladas para el manejo de estas neoplasias.

En el mismo contexto, el estudio fase III CLARINET (2014) que evaluó 204 pacientes con iguales características al estudio previamente mencionado, con la excepción de que eran tumores no funcionantes, concluyó que el Lanreótido se asoció con una Supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente prolongada entre los pacientes con GEP- TNE metastásicos de grado 1 o 2 (Ki-67 <10%) versus placebo, motivo por el cual es otra opción terapéutica dentro de los análogos de la somatostatina.

#### Terapia sistémica

Desde el 1980 se han tratado de implementar agentes de quimioterapia en el manejo de TNE-GEP iniciando con el uso de la estreptozocinamonodroga o combinada con 5-Fluouracilo, agentes platinados, antracíclicos, etopósido, taxanos, seguido por estudios con capecitabina, temozolamida más talidomida, everolimus, gemcitabinamonodroga o combinada con oxaliplatino; sin embargo en metanálisis efectuados se evidenció que la actividad de la quimioterapia es alta en TNE pancreáticos más que en los no pancreáticos, y se demostró que la combinación de estreptozocina+ 5-FU o doxorubicina fue eficaz, pero con gran toxicidad añadida. También se han estudiado agentes biológicos como sunitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, bevacizumab + octreotide aún en fase II que pueden resultar prometedores en líneas posteriores.

#### Terapia con Radionúclidos Receptores de Péptidos (PRRT)

Es una terapia molecular, sinónimo de terapia con radioisótopos, que se usa en el tratamiento de tumores neuroendocrinos enteropancreáticos.

En la PRRT, una proteína o péptido que se dirige a las células, similar a la hormona natural circulante somatostatina (SST) se combina con una pequeña cantidad de material radiactivo o radionúclido, creando un tipo especial de radiofármaco llamado radiopéptido.

Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo del paciente, este radiopéptido viaja y se une a las células tumorales neuroendocrinas, administrando una alta dosis de radiación dirigida directamente a las células cancerosas.

El mecanismo por el cual este radiopéptido puede dirigirse a la célula tumoral es la abundancia, llamada sobreexpresión de un tipo específico de receptor de superficie, una proteína que se extiende desde la superficie de la célula, que se une a la somatostatina.

El octreotide (DOTATOC) y el octreotato (DOTATATE), así como otros análogos de somatostatina (SSA), son versiones de laboratorio de la hormona que se unen a los receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos.

En PRRT, el SSA se combina con una dosis terapéutica de radionucleidos. El itrio 90 (Y-90) y el lutecio 177 (Lu-177) son los radionucleidos utilizados con mayor frecuencia. Las indicaciones de este tipo de terapia son: paciente que tienen tumores neuroendocrinos bien diferenciados avanzados (metastásicos) y / o progresivos a terapia con análogo de la somatostatina, que deben ser positivos en las imágenes del receptor de somatostatina, por ejemplo en el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE o NETSPOT PET / CT u OctreoScan; que no son candidatos a cirugía, con adecuada función medular, renal y hepática; y cuyos síntomas no responden a otras terapias médicas. El objetivo principal de PRRT es proporcionar alivio de los síntomas, detener o ralentizar la progresión del tumor y mejorar la supervivencia general.

### Enfermedad localizada TNE G3

Se recomienda resección más linfadenectomía si es posible para tumores con Ki-67 menor al 55 por ciento y si es mayor o igual a 55 por ciento está la opción de quimioterapia neoadyuvante con temozomide con o sin capecitabine, terapia basadas en oxaliplatino (FOLFOX, CAPEOX) y cisplatino o carboplatino/etopósido para luego valorar recepción.

#### IV.1.13.3. Enfermedad avanzada/metastásica TNE G3

No se ha establecido la terapia sistémica de primera línea más apropiada para pacientes con TNE G3 avanzado y requiere un juicio clínico que tenga en cuenta factores como la tasa de proliferación, la carga de enfermedad, el ritmo de progresión de la enfermedad y los resultados de las imágenes del receptor de somatostatina. Por lo general, se prefiere la quimioterapia basada en temozolomida de primera línea. Regularmente no se trata con quimioterapia de primera línea basada en platino, a menos que la enfermedad sea excepcionalmente agresiva al principio, ya que responden relativamente mal a la misma. La quimioterapia a base de platino es un enfoque razonable de segunda línea en el momento de la progresión de la enfermedad.

Otra opción para la terapia de segunda línea y más allá es la inmunoterapia con ipilimumab más nivolumab.

Es relevante orientar a los pacientes elegibles e incentivarlos para inscribirse en ensayos terapéuticos que prueben los beneficios de regímenes específicos. Fuera del protocolo, los regímenes utilizados en TNE G2 como quimioterapia basada en temozolomida, sunitinib y everolimus son todas opciones razonables.

Para los pacientes con imágenes positivas del receptor de la somatostatina, se podría considerar un análogo de la somatostatina, aunque faltan datos. A pesar de la escasez general de datos, generalmente no tratamos a los pacientes TNE G3 con quimioterapia de primera línea basada en platino, a menos que la enfermedad sea excepcionalmente agresiva al principio.

En una serie de 30 pacientes con TNE G3 atendidos en una sola institución durante un período de 27 años, se observaron respuestas completas o parciales a un régimen a base de cisplatino en dos de ocho casos (25 por ciento), y la mediana de SLP fue de solo tres meses. En un gran estudio retrospectivo de 252 GEP NEN de todos los tipos, las tasas de respuesta al platino más etopósido fueron del 42 por ciento en tumores con un índice Ki-67 > 55 por ciento frente al 15% en tumores con un índice Ki-67 < 55 por ciento.

La terapia con radioligando del receptor peptídico (PRRT) que utiliza análogos de somatostatina radiomarcados también es una opción razonable para GEP TNE G3 con una alta captación en las imágenes del receptor de somatostatina.

#### IV.1.13.4. Tratamiento de los carcinomas pobremente diferenciados -NECs

Enfermedad temprana/localizada. Falta general de datos de ensayos prospectivos para guiar la toma de decisiones clínicas con respecto al tratamiento del carcinoma neuroendocrino (ECN) GEP.

Los enfoques de tratamiento actuales se basan principalmente en informes retrospectivos y recomendaciones paralelas para el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

En general, muchos pacientes con GEP NEC tienen un pronóstico desfavorable con progresión rápida de la enfermedad y hay una alta propensión a la diseminación metastásica, incluso en el contexto de tumores clínicamente localizados.

La cirugía sola puede ser curativa para la enfermedad localizada, pero se recomienda el tratamiento multimodal para la mayoría de los pacientes. Las GEP NEC son neoplasias que responden a la quimioterapia, y la quimioterapia a base de platino representa la columna vertebral del tratamiento para GEP NEC tanto en estadio temprano como avanzado

Para la terapia locorregional de las ECN esofágicas aparentemente localizadas, sugerimos quimiorradioterapia definitiva en lugar de cirugía. Para las ECN anales o rectales distales donde la cirugía oncológica requeriría APR, se deben tomar decisiones de tratamiento individualizadas sobre si realizar la cirugía (junto con la quimiorradiación) o renunciar a la cirugía y tratar con quimiorradiación definitiva.

Si se está considerando la cirugía, se debe realizar una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) antes de la resección para excluir metástasis a distancia.

Para los pacientes con una ECN que no se encuentra en el esófago ni en el anorrecto distal, y tumores en etapa inicial, potencialmente resecables, sugerimos la resección quirúrgica además de la quimioterapia sistémica en lugar de la quimioterapia sola

En general, la cirugía radical por sí sola no se considera una terapia adecuada para las ECN G3, y la mayoría de los pacientes reciben alguna forma de terapia sistémica adyuvante.

Siguiendo el paradigma establecido para el cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado, a la mayoría de los pacientes se les administra de cuatro a seis ciclos de quimioterapia a base de platino (etopósido + carboplatino o cisplatino).

#### NEC en enfermedad avanzada metastásicas

La presencia común de enfermedad metastásica sincrónica (que puede estar oculta radiográficamente) y la naturaleza agresiva de la ECN (curso rápido de la enfermedad con mal pronóstico) han apoyado tradicionalmente una elección de tratamiento de quimioterapia sistémica en lugar de resección, incluso para casos con enfermedad potencialmente resecable.

Sin embargo, para algunos pacientes con enfermedad localizada, las tasas de supervivencia a cinco años pueden ser de hasta 40 a 50 por ciento con cirugía combinada y terapia sistémica, y esto representa una alternativa razonable a la quimioterapia sistémica sola. Los regímenes de quimioterapia más empleados son: cisplatino o carboplatino combinado con etopósido y como alternativa irinotecán más cisplatino. Como terapia de segunda línea la quimioterapia con la temozolomida más capecitadina y bevacizumab, FOLFIRI; FOLFOX, CAPEOX inmunoterapia con pembrolizumab si el tumor tiene inestabilidad microsatelital alta, deficiencia de eficiencia de reparación de errores de emparejamiento o carga mutacional tumoral alta.

#### IV.1.13.5. Tratamiento de PAN-NETS G1/2, G3 y PAN-NECS

Siempre que se pueda reseca la lesión o la metástasis se recomienda la cirugía inicial. Si el tumor es menor o igual a 2cm, se puede optar por observación, enucleación o resección con o sin linfadenectomía regional. En caso de ser tumores mayores de 2cm, se debe realizar el procedimiento de Whipple, con linfadenectomía regional, con modificación según el sitio del tumor en cabeza, cuerpo o cola de páncreas, donde si está localizado en páncreas distal se debe completar con la esplenectomía.

Para la enfermedad metastásica, en caso de no ser quirúrgica, similar a los TNE gastrointestinales, se precisa de los análogos de la somatostatina en primera línea para los bien diferenciados G1 y G2 y si progresa valorar inscribir a los pacientes en ensayos clínicos, quimioterapia categoría 1 Everolimus o agente biológico Sunitinib, quimioterapia con temozolomide + capecitabine, PRRT con 177 Lu-dotatate, otros agentes citotóxicos, otras terapias dirigidas al hígado o radioterapia paliativa para metástasis óseas sintomáticas En caso de ser TNE G3, se sugiere terapia sistémica con temozolomide + capecitabine, estreptozocina/5-fluouracilo, si progresa everolimus, sunitinib, valorando en última instancia PRRT. Por el contrario si se trata de un PAN-NEC metastásico se sugiere quimioterapia con cisplatino o carboplatino + etopósido en primera línea; y en segunda regímenes a base de FOLFIRI, FOLFOX, Capecitabina+temozolomide (CAPTEM).<sup>32</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA</b>
Tumor neuroendocrino	Son un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina.	Si No	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la actualizada	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Según la OMS, el "sexo" hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Femenino Masculino	Nominal
Procedencia	Se define como el lugar de residencia	Santo Domingo La Vega Santiago San Pedro de Macorís San Cristóbal Otra	Nominal
Plan de seguro social	Recurso que provee asistencia médica fundamental, puesta efectivamente al alcance de todos los individuos beneficiarios de la seguridad social.	Privado Subsidiado Ninguno	Nominal
Localización del tumor	Ubicación específica en un órgano de la enfermedad en estudio.	Esófago Estómago Intestino delgado Ampolla de Vater Intestino grueso Colon ascendente Colon transversal	Nominal

		<p>Colon descendente recto</p> <p>Apéndice</p> <p>Páncreas</p> <p>Hígado</p> <p>Vesícula biliar</p> <p>Primario desconocido</p>	
Manifestaciones clínicas	Conjunto de signos y síntomas con que se presenta en una determinada enfermedad.	<p>Asintomático inicial/ por hallazgo casual</p> <p>Sangrado Gastrointestinal alto</p> <p>Especifique Signo</p> <p>Sangrado Gastrointestinal bajo</p> <p>Especifique signo</p> <p>Dolor abdominal</p> <p>Debilidad general</p> <p>Hiporexia</p> <p>Anorexia</p> <p>Vómitos</p> <p>Otros, especifique</p>	Nominal
Método de toma de biopsia	Son diferentes modalidades médicas empleadas para la toma biopsia de un tejido.	<p>VEDA (Videoendoscopia digestiva alta) + biopsia</p> <p>VEDB (Videoendoscopia digestiva baja) + biopsia</p> <p>Laparotomía exploratoria + biopsia</p> <p>Biopsia tomodirigida</p>	Nominal

Tipo y grado histológico	Descripción de un tumor según el tipo de células anormales observadas.	TNE G1 TNE G2 TNE G3 NEC MinEN	Nominal
Estadíaaje	Se refiere a la extensión del cáncer basado en el sistema de I TNM por la AJCC	Estadios: I II III IV No especificado Desconocido	Ordinal
Estatus performance o ECOG	Escala práctica utilizada para medir el estatus performance de los pacientes oncológicos.	0,1,2,3,4,5.	Numérica
Tratamiento	Modalidad terapéutica empleada para curar el cáncer o detener su progresión.	Cirugía Cirugía más terapia sistémica Terapia sistémica Análogo de la Somatostatina (Octreotide) Quimioterapia 1L Otro	Nominal
Terapia sistémica	Tratamiento que viaja a través de todo el cuerpo en lugar de estar dirigido a un área. Incluye quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia.	Análogo de la somatostatina Quimioterapia 1L Otro	Nominal

RECIST 1.1	Son los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) que se desarrollaron y publicaron en 2000, en base a las directrices originales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicadas por primera vez en 1981.	Respuesta parcial Respuesta completa Enfermedad Estable Progresión No evaluable.	Nominal
------------	---	--	---------

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar las características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020- febrero, 2023. (Ver Anexos XII.1. Cronograma).

### VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón 1, sector Ciudad Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al Norte, por la calle José Contreras; al Sur, por la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al Este, por la Av. Santo Tomás Aquino y al Oeste, por la calle Rafael Augusto Sánchez Ravelo. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo conformado por todos los pacientes con cáncer atendidos en la consulta de Oncología del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter. Julio, 2020 – febrero, 2023.

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo representada por un total de 26 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrinos gastroenteropancreaticos, julio 2020-febrero 2023.

#### VI.5. Criterios

##### VI.5.1. Inclusión.

1. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
2. Ambos sexos
3. Adultos ( $\geq 18$  años)

##### VI.5.2. Exclusión

1. Expedientes clínicos no localizados
2. Expedientes clínicos incompletos

#### VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un formulario con 10 preguntas cerradas y 3 abiertas basadas en las últimas actualizaciones de Neoplasias Neuroendocrinas Gastroenteropancreáticas por “TheNationalComprehensiveCancer Network”, una alianza integrada por 19 de los centros de cáncer más importantes del mundo, que representa una fuente acreditada de información cuyo objetivo es ayudar a pacientes y a profesionales médicos a tomar decisiones fundamentadas sobre la atención médica del cáncer. Este instrumento contiene datos sociodemográficos, tales como: Tumor neuroendocrino edad, sexo, procedencia, plan de seguro social, localización del tumor, manifestaciones clínicas, método de toma de biopsia, tipo y grado histológico, estadiaje, estatus performance o ECOG, tratamiento, terapia sistémica y recist 1.1 (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos)

#### VI.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de los expedientes clínicos. Esta fase fue ejecutada por la sustentante durante noviembre, 2022- febrero, 2023. (Ver anexo XII.1. Cronograma)

#### VI.8. Tabulación

La información fue tabulada y computarizada a través de los programas Word y Excel, de Microsoft Office 2021.

#### VI.9. Análisis

Los datos obtenidos se analizaron en frecuencia simple.

#### VI.10. Principios éticos.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>42</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)<sup>43</sup>. El estudio implicó el manejo de datos identificados ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

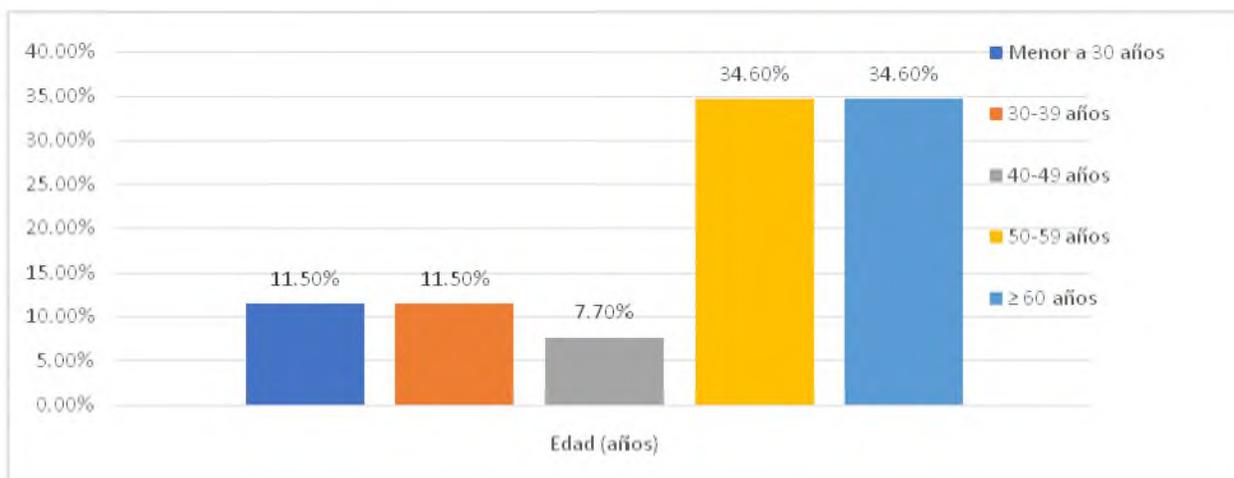
Cuadro 1. Características de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, Según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
< 30	3	11.5
30 – 39	3	11.5
40 – 49	2	7.7
50 – 59	9	34.6
≥ 60	9	34.6
Total	26	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 34.6 por ciento de los pacientes que presentaron tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tenían edad comprendida entre 50 a 59 y mayores a 60 años.

Gráfico 1. Características de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según edad.



Fuente: Cuadro 1.

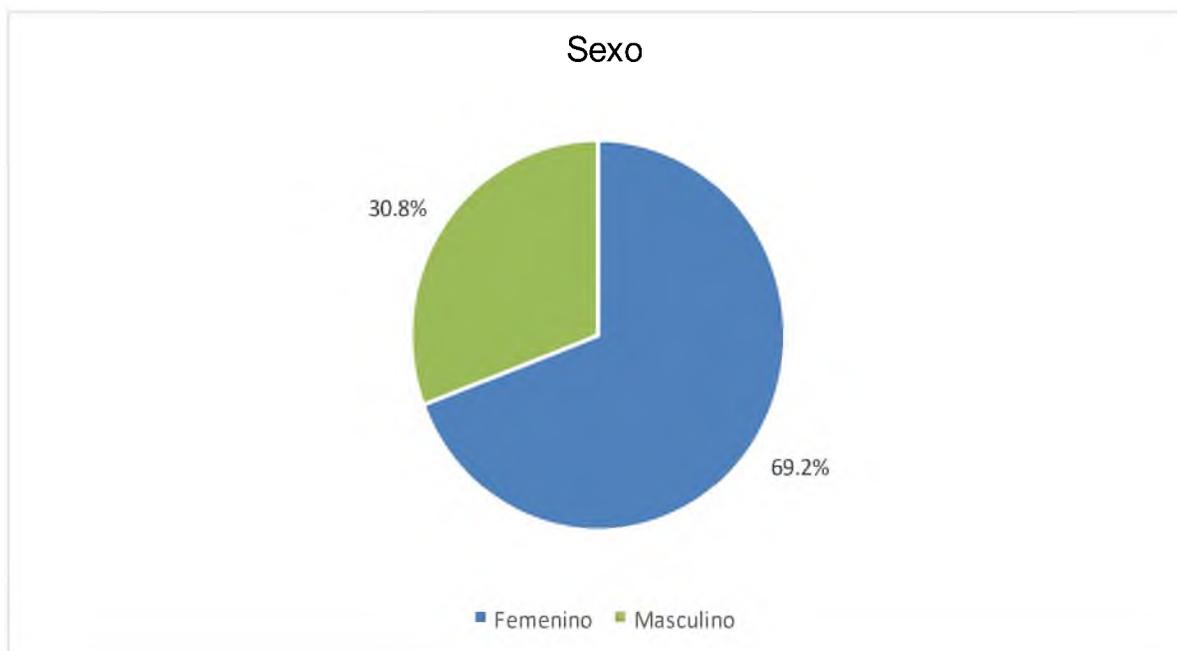
Cuadro 2. Características de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	18	69.2
Masculino	8	30.8
Total	26	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 69.2 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo femenino.

Gráfico 2. Características de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023, según sexo.

Fuente: Cuadro 2.

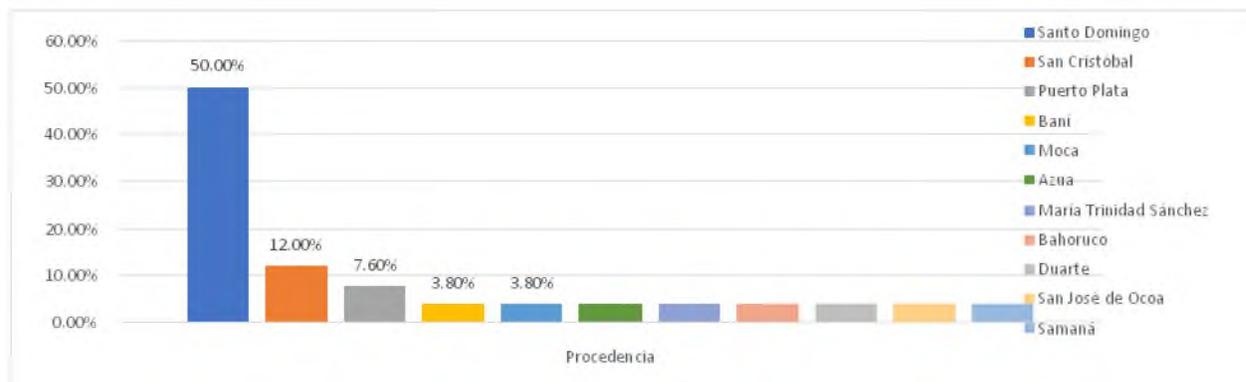
Cuadro 3. Características de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según procedencia.

Procedencia	Frecuencia	%
Santo Domingo	13	50.0
San Cristóbal	3	12.0
Puerto Plata	2	7.6
Baní	1	3.8
Moca	1	3.8
Azua	1	3.8
María Trinidad Sánchez	1	3.8
Bahoruco	1	3.8
Duarte	1	3.8
San José de Ocoa	1	3.8
Samaná	1	3.8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 50.0 por ciento de los pacientes procedían de Santo Domingo.

Gráfico 3. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según procedencia.



Fuente: Cuadro 3.

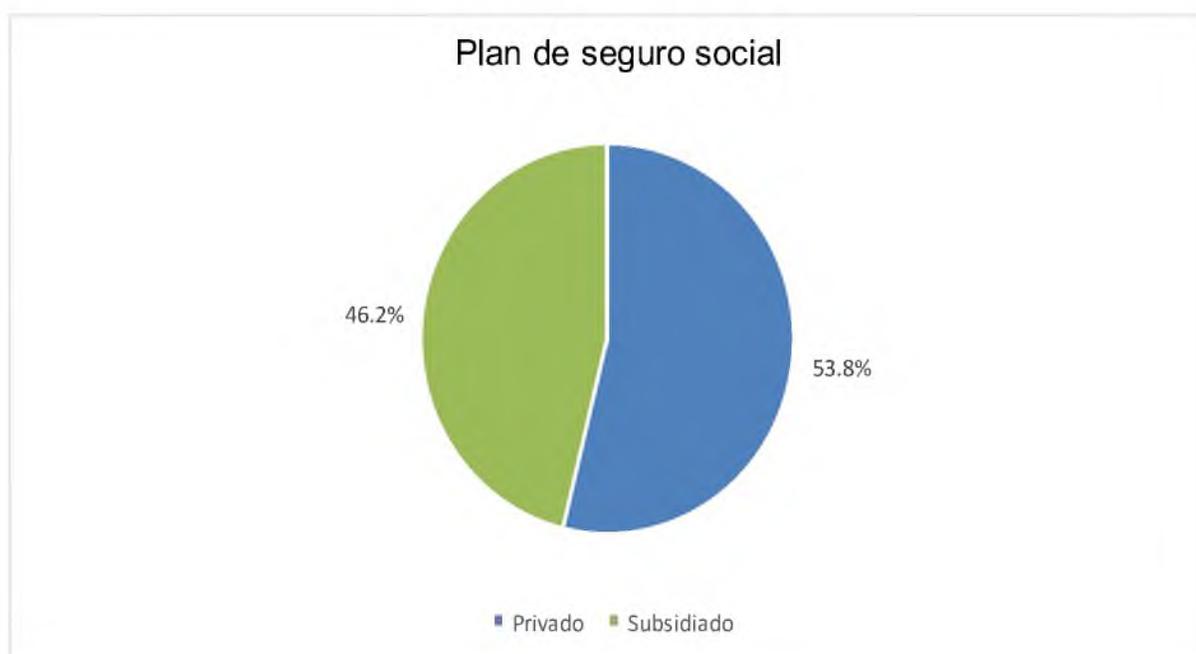
Cuadro 4. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según plan de seguro social.

Plan de seguro social	Frecuencia	%
Privado	14	53.8
Subsidiado	12	46.2
Total	26	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 53.8 por ciento de los pacientes correspondieron al seguro privado y el 46.2 por ciento de los pacientes correspondieron al seguro subsidiado.

Gráfico 4. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023, según plan de seguro social.

Fuente: Cuadro 4.

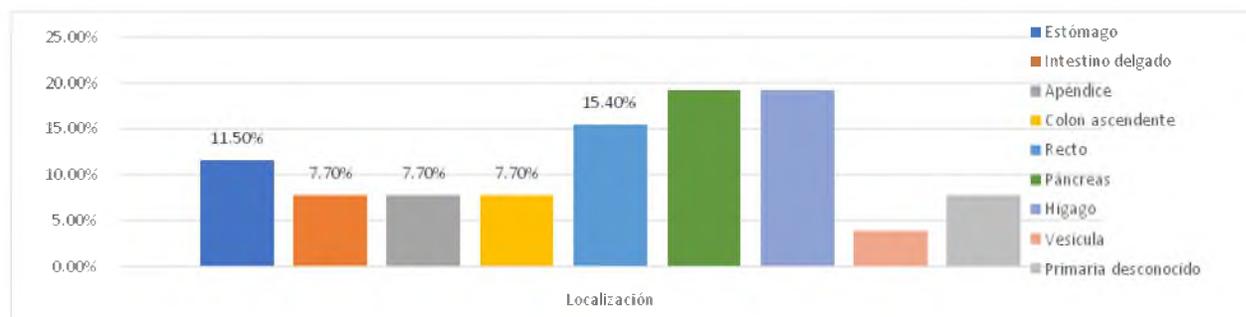
Cuadro 5. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según localización del tumor.

Localización del tumor	Frecuencia	%
Estómago	3	11.5
Intestino delgado	2	7.7
Apéndice	2	7.7
Colon ascendente	2	7.7
Recto	4	15.4
Páncreas	5	19.2
Hígado	5	19.2
Vesícula biliar	1	3.8
Primario desconocido	2	7.7
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

La localización más frecuente fueron páncreas y hígado para un 19.2 por ciento de los pacientes respectivamente.

Gráfico 5. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según localización del tumor.



Fuente: Cuadro 5.

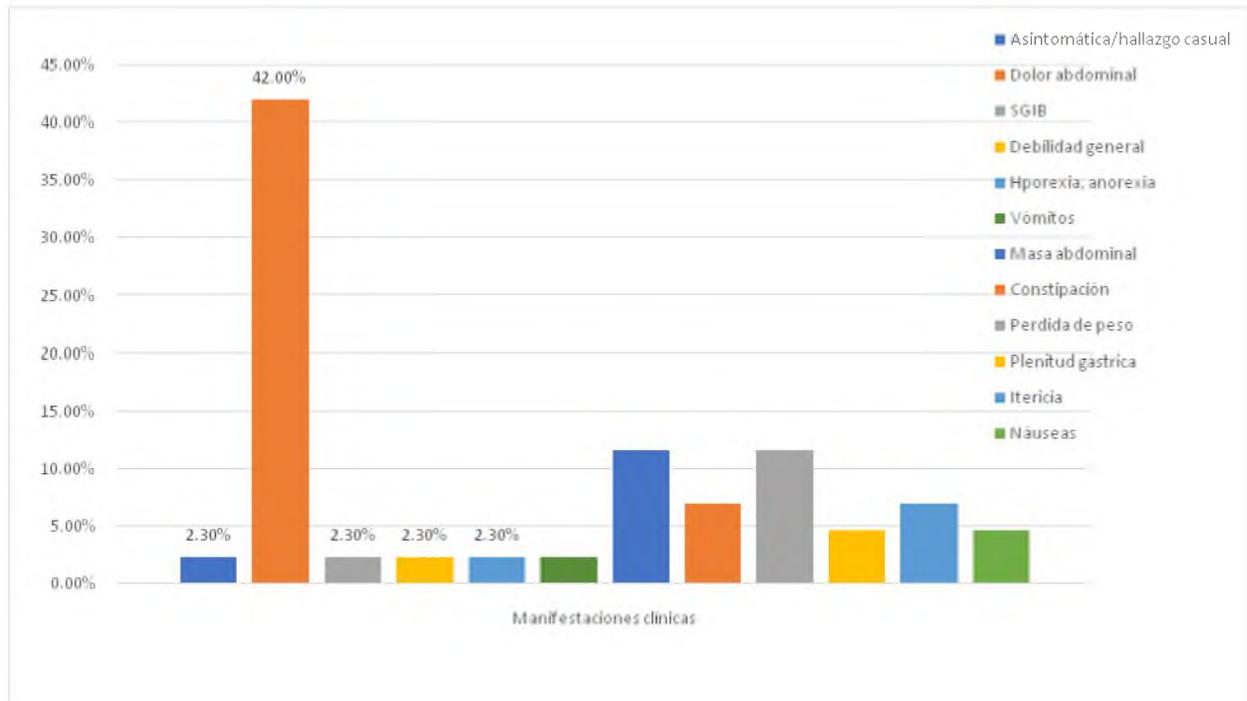
Cuadro 6. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023. Según manifestaciones clínicas.

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	%
Asintomática/hallazgo casual	1	2.3
Dolor abdominal	18	42.0
SGIB	1	2.3
Debilidad general	1	2.3
Hiporexia, anorexia	1	2.3
Vómitos	1	2.3
Masa abdominal	5	11.6
Constipación	3	7.0
Pérdida de peso	5	11.6
Plenitud gástrica	2	4.6
Ictericia	3	7.0
Náuseas	2	4.6
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 42.0 por ciento de los pacientes presentaron dolor abdominal según las manifestaciones clínicas.

Gráfico 6. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según manifestaciones clínicas.



Fuente: Cuadro 6.

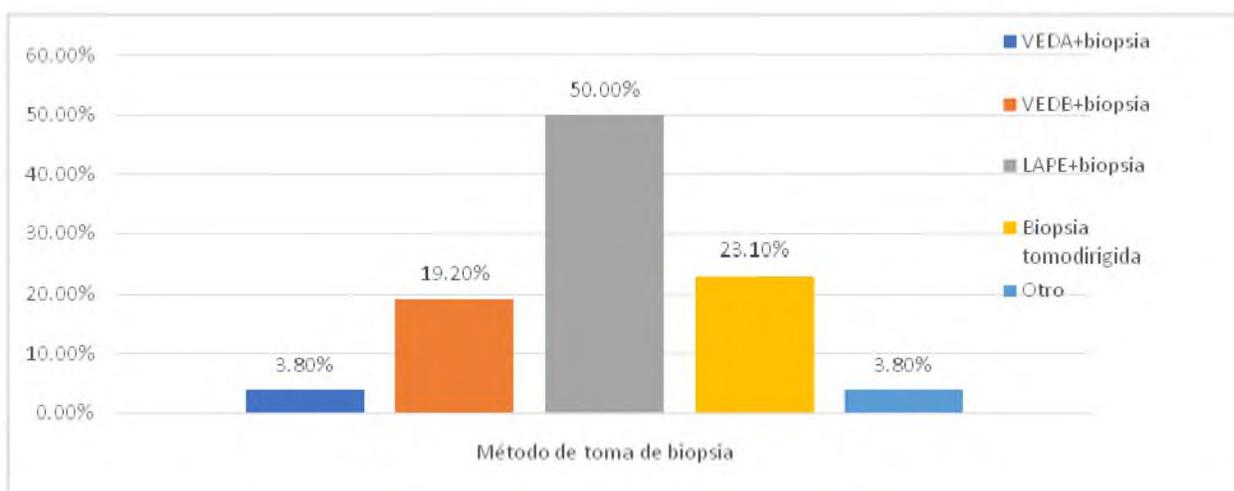
Cuadro 7. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según método de toma de biopsia

Método de toma de biopsia	Frecuencia	%
VEDA + biopsia	1	3.8
VEDB + biopsia	5	19.2
LAPE + biopsia	13	50.0
Biopsia tomodirigida	6	23.1
Otro	1	3.8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 50.0 por ciento de los pacientes se diagnosticaron mediante la laparotomía exploratoria más biopsia.

Gráfico 7. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según método de toma de biopsia



Fuente: Cuadro 7.

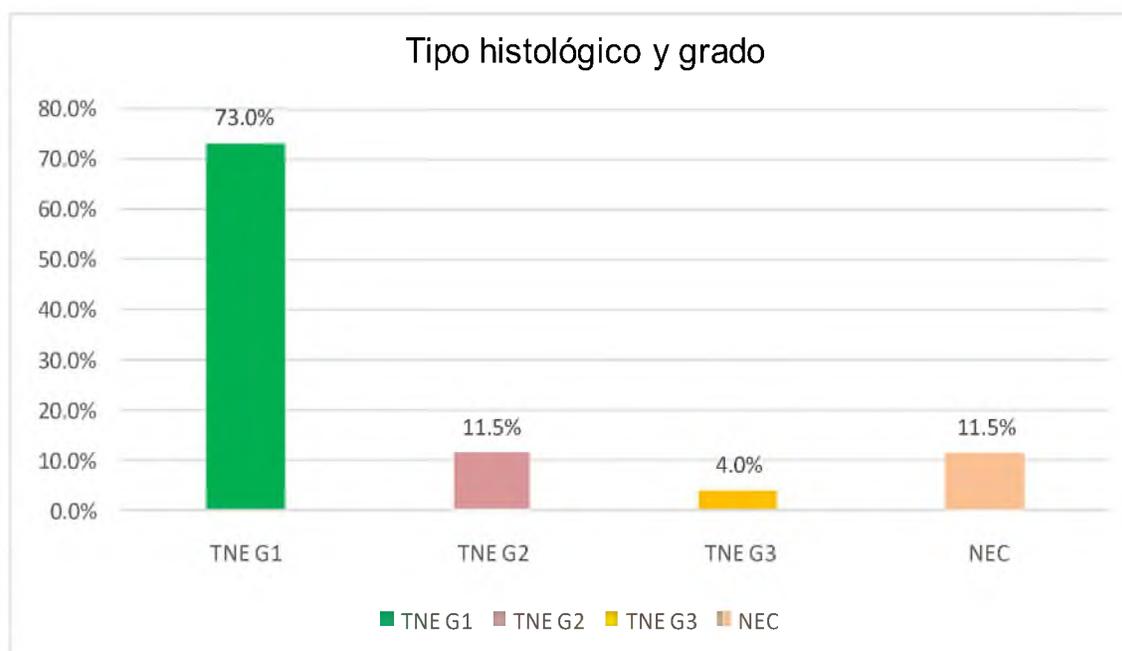
Cuadro 8. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según tipo histológico y grado.

Tipo histológico y grado	Frecuencia	%
TNE G1	19	73.0
TNE G2	3	11.5
TNE G3	1	4.0
NEC	3	11.5
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 73.0 por ciento de los pacientes presentaron histología de TNE grado 1, el 11.5 por ciento de los pacientes presentaron TNE grado 2 y carcinoma neuroendocrino respectivamente, y el 4.0 por ciento de los pacientes presentaron TNE grado 3.

Gráfico 8. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023, según tipo histológico y grado.

Fuente: Cuadro 8.

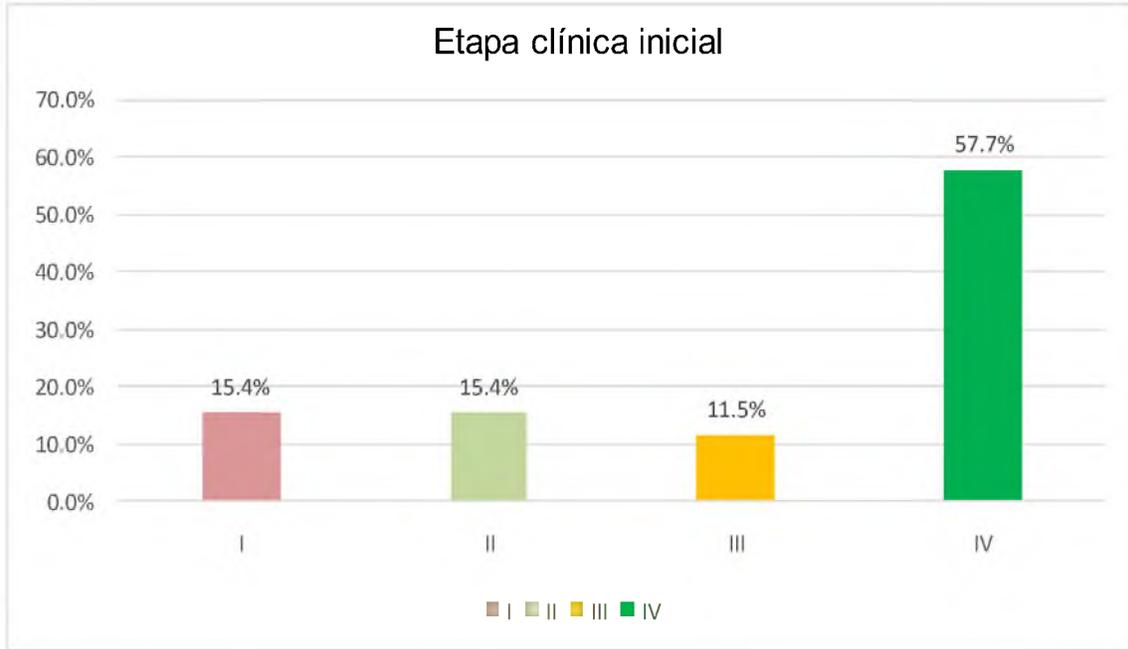
Cuadro 9. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según etapa clínica inicial.

Etapa clínica inicial	Frecuencia	%
I	4	15.4
II	4	15.4
III	3	11.5
IV	15	57.7
Total	26	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 57.7 por ciento de los pacientes presentaron etapa clínica inicial IV donde el órgano más afectado fue el hígado, 15.4 por ciento de los pacientes presentaron etapa I y II respectivamente.

Gráfico 9. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según etapa inicial.



Fuente: Cuadro 9.

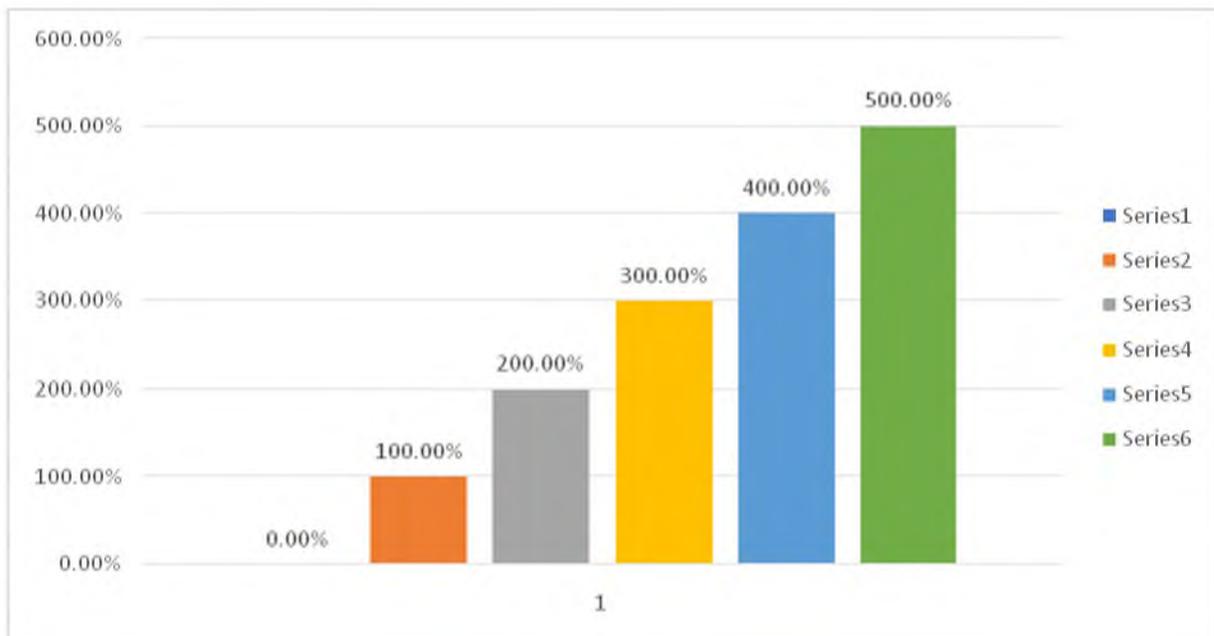
Cuadro 10. Características de tumores neuroendócrinosgastroenteropancreáticos en el Departamento De Oncología Médica Del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023,según estado funcional o ECOG.

Estado funcional	Frecuencia	%
0	3	11.0
1	21	81.0
2	0	0.0
3	1	4.0
4	1	4.0
5	0	0.0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 81.0 por ciento de los pacientes presentaron estado funcional o PS 1.

Gráfico 10. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023,según estado funcional inicial.



Fuente: Cuadro 10.

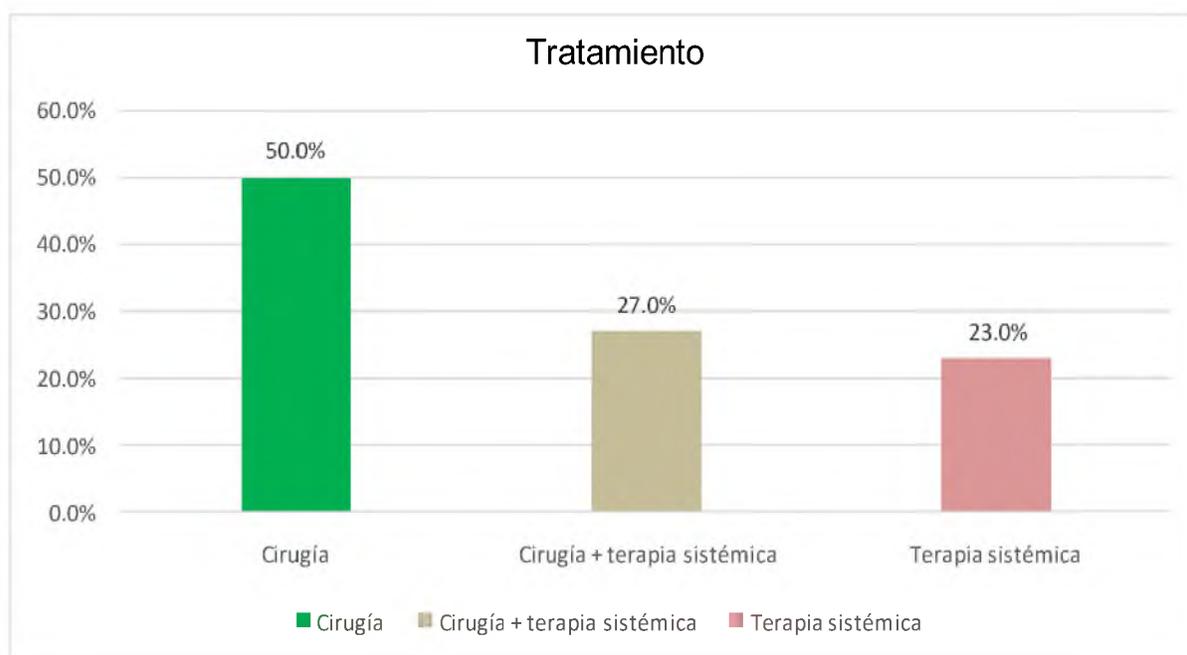
Cuadro 11. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según tratamiento.

Tratamiento	Frecuencia	%
Cirugía	13	50.0
Cirugía + terapia sistémica	7	27.0
Terapia sistémica	6	23.0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

El 50.0 por ciento de los pacientes de los pacientes se le realizó cirugía como tratamiento único y combinada con terapia sistémica un 27.0 por ciento.

Gráfico 11. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023, según tratamiento.

Fuente: Cuadro 11.

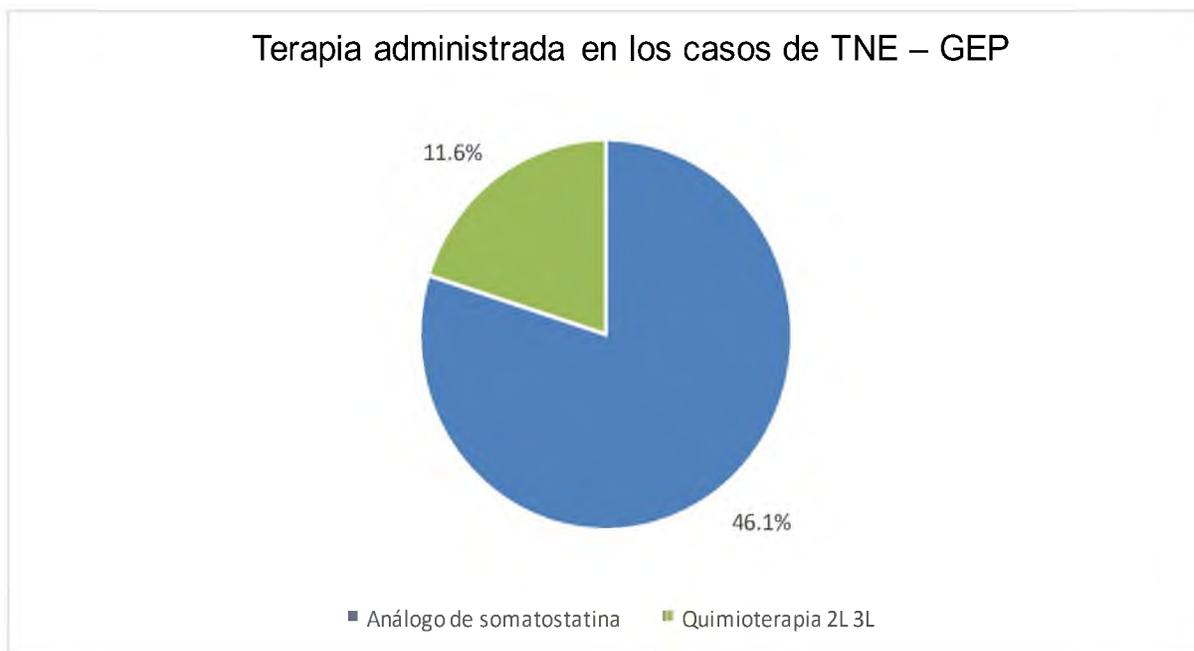
Cuadro 12. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según terapia administrada en los casos de TNE-GEP.

Terapia administrada en los casos de TNE – GEP	Frecuencia	%
Análogo de somatostatina	12	46.1
Quimioterapia 2L 3L	3	11.6

Fuente: expedientes clínicos.

El 46.1 por ciento de los pacientes recibieron terapia con análogo de somatostatina (específicamente Octreótido); el 11.6 por ciento requirió quimioterapia en segunda y tercera línea a base de regímenes cisplatino/etopósido, capecitabina/temozolomide

Gráfico 12. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023, según terapia administrada en los casos de TNE-GEP.

Fuente: Cuadro 12.

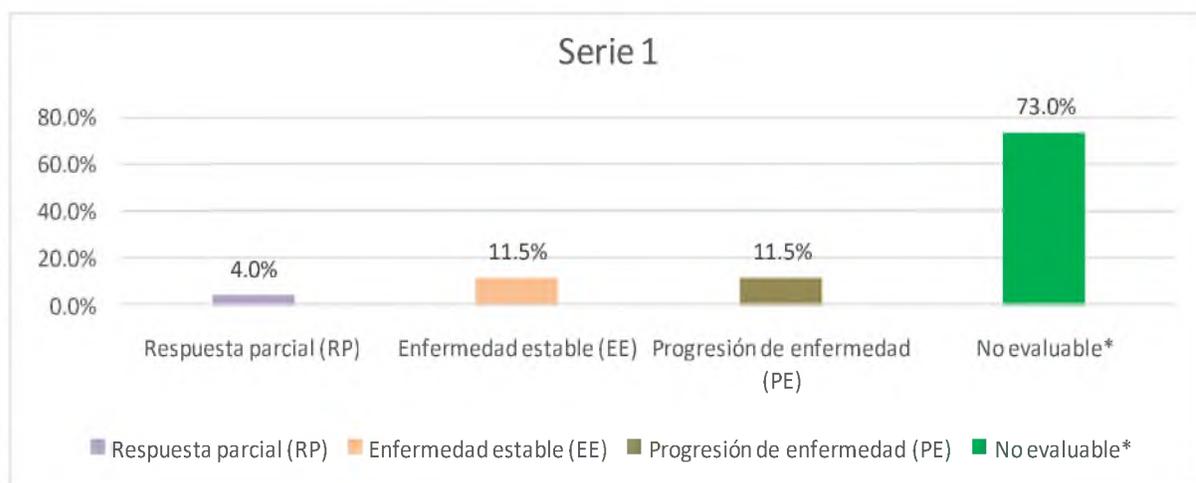
Cuadro 13. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, julio 2020 - febrero 2023, según RECIST 1.1.

RECIST 1.1	Frecuencia	%
Respuesta parcial (RP)	1	4.0
Enfermedad estable (EE)	3	11.5
Progresión de enfermedad (PE)	3	11.5
No evaluable*	19	73.0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos.

En el 73 por ciento de los pacientes no se evaluó RECIST 1.1 por no cumplir para la medición por estos criterios, de los cuales el 61.5 por ciento no presentó enfermedad medible tras el tratamiento quirúrgico y 7.6 por ciento de los casos no había iniciado terapia sistémica por falta de autorización por Alto Costo. En cuanto a los 7 pacientes evaluados por RECIST 1.1, la mejor respuesta fue enfermedad estable para un 11.5 por ciento, el 4 por ciento respuesta parcial, el 11.5 por ciento presentó progresión de enfermedad.

Gráfico 13. Características de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos en el Departamento de Oncología Médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter,



julio 2020 - febrero 2023. Según RECIST 1.1.

Fuente: Cuadro 13.

## VIII. DISCUSIÓN.

El 34.6 por ciento de los pacientes que presentaron tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tenían edad comprendida entre 50 a 59 y mayores a 60 años. Similar al estudio de Monanci M. en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en Santo Domingo, (2020) donde la edad promedio fue equiparable para un 37.0 por ciento.

El 69.2 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo femenino. Similar al estudio de Panchana *et al.* En el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador, (2019), donde el 71.0 por ciento fueron de sexo femenino.

El 50.0 por ciento de los pacientes procedían de Santo Domingo. Similar al estudio de Monanci M. en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en Santo Domingo, (2020), donde tuvo un 28.6 por ciento de los casos procedentes de esta provincia.

Las localizaciones más frecuentes fueron páncreas e hígado para un 19.2 por ciento de los pacientes respectivamente. A diferencia de estudio de Panchana *et al.* en el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador, (2019), donde la más frecuente de apéndice cecal para un 38.0 por ciento.

El 42.0 por ciento de los pacientes presentaron dolor abdominal según las manifestaciones clínicas. Comparable al estudio de Panchana *et al.* En el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador, (2019), donde el dolor abdominal fue de 33.0 por ciento.

El 73.0 por ciento de los pacientes presentaron histología de TNE grado 1. Similar al estudio de Panchana *et al.* En el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador, (2019), donde el 65.0 por ciento presentaron histología de TNE grado 1.

El 57.7 por ciento de los pacientes presentaron etapa clínica inicial IV. Similar al estudio de Monanci M. en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter, en Santo Domingo, (2020), donde el 64.3 por ciento presentaron etapa clínica inicial IV.

El 50.0 por ciento de los pacientes se diagnosticaron mediante la laparotomía exploratoria más biopsia, a diferencia del estudio de Kroepfl V, et al. Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery Innsbruck (2023) donde la mayoría de los

casos de TNE de intestino delgado, el diagnóstico se basó en hallazgos incidentales durante la endoscopia o las imágenes radiográficas para un 72%.

El 50.0 por ciento de los pacientes de los pacientes se le realizó cirugía como tratamiento único. Similar al estudio de Panchana *et al.* En el Instituto Oncológico Nacional del Ecuador, (2019), donde primera línea de tratamiento fue la cirugía con un 90.5 por ciento.

## **IX. CONCLUSIONES**

Vistos, analizados y discutidos los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 34.6 por ciento de los pacientes que presentaron tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tenían edad comprendida entre 50 a 59 y mayores a 60 años.
2. El 69.2 por ciento de los pacientes correspondieron al sexo femenino.
3. El 50.0 por ciento de los pacientes procedían de Santo Domingo.
4. El 53.8 por ciento de los pacientes correspondieron al seguro privado.
5. Las localizaciones más frecuente fueron páncreas e hígado para un 19.2 por ciento de los pacientes.
6. El 42.0 por ciento de los pacientes presentaron dolor abdominal según las manifestaciones clínicas.
7. El 50.0 por ciento de los pacientes se diagnosticaron mediante la laparotomía exploratoria más biopsia.
8. El 73.0 por ciento de los pacientes presentaron histología de TNE grado 1.
9. El 57.7 por ciento de los pacientes presentaron etapa clínica inicial.
10. El 50.0 por ciento de los pacientes de los pacientes se le realizó cirugía como tratamiento único.
11. El 46.1 por ciento de los pacientes recibieron terapia con análogo de somatostatina (específicamente Octreótido).
12. En el 73 por ciento de los pacientes no se evaluó RECIST 1.1 por no cumplir para la medición por estos criterios, de los cuales el 61.5 por ciento no presentó enfermedad medible tras el tratamiento quirúrgico.
13. El 81.0 por ciento de los pacientes presentaron estado funcional o PS 1.

## **X. RECOMENDACIONES.**

1. Elaborar un protocolo institucional y nacional para el abordaje de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, a fin de optimizar el diagnóstico, estadiaje y manejo de los mismos.
2. Orientar a la población sobre la manera de presentación y los métodos de diagnóstico eficaz de este tipo de tumores, con el fin de detectar a tiempo casos relacionados, disminuyendo la morbimortalidad por la progresión de estas neoplasias.
3. Introducir en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, el medio de contraste para la utilización del PET-CT con receptor de somatostatina, y osteoscan para guiar el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos.
4. Incentivar el desarrollo en el país de técnicas terapéuticas innovadoras como el lutecio Lu 177-dotatate, ya que al prescindir de esta modalidad, limitamos las opciones de terapia en los pacientes avanzados que no hayan respondido a moléculas de primera línea.
5. Fortalecer la utilización y la adquisición de diferentes tratamientos, en especial los análogos de la somatostatina, en el tratamiento de estas neoplasias, independientemente de las aseguradoras de salud, por las tasas de control locorregional que han demostrado (Estudios PROMID/CLARINET).
6. Fomentar análisis estadísticos para determinar la supervivencia libre de recaída o de enfermedad de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos estudiados, ya que no contamos en el país con estos estudios.
7. Establecer la respuesta por RECIST 1.1 en los reportes de estudios de imagen correspondientes, realizados en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter a fin de objetivizar la respuesta a diferentes tratamientos.

## XI. REFERENCIAS

1. Thakral P, Sen I, Pant V, Gupta SK, Dureja S, Kumari J, Kumar S, Un P, Malasani V. Dosimetric analysis of patients with gastro entero pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) treated with PRCRT (peptide receptor chemo radionuclide therapy) using Lu-177 DOTATATE and capecitabine/temozolomide (CAP/TEM). *Br J Radiol.* 2018 Nov;91(1091):20170172. doi: 10.1259/bjr.20170172. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30028180; PMCID: PMC6475937.
2. Merola E, Prasad V, Pascher A, Pape UF, Arsenic R, Denecke T, Fehrenbach U, Wiedenmann B, Pavel ME. Peritoneal Carcinomatosis in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Impact and Effectiveness of the Available Therapeutic Options. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):517-524. doi: 10.1159/000503144. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31484182.
3. Kroepfl V, Bellotti R, Gasser E, Esswein K, Esser H, Kafka-Ritsch R, Öfner D, Perathoner A. Small bowel neuroendocrine tumors: An analysis of clinical presentation, diagnostic workup and surgical approach-A single center retrospective study. *Front Surg.* 2023 Apr3;10:1072435. doi: 10.3389/fsurg.2023.1072435. PMID: 37077861; PMCID: PMC10106623.
4. Miguel Antonio Monanci Roque. Frecuencia y manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter. 2020.
5. Walter MA, Nesti C, Spanjol M, Kollár A, Bütikofer L, Gloy VL, Dumont RA, Seiler CA, Christ ER, Radojewski P, Briel M, Kaderli RM. Treatment for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013700.
6. Distribución Topográfica y Manejo de Tumores Neuroendocrinos del Tubo Digestivo /Panchana Egüez, Guido; Macías Fernández, Pamela; Zambrano, Diego A; Lara Perlaza, Mauricio; Panchana Coello, Guido. *Oncol. (Guayaquil)* ; 29(1): 27-35, 30 de abril 2019.

7. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004; 1:3–7.
8. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, Tanaka A, Kajiwara H, Nakamura N. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Oncol*. 2013; 3:2.
9. Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, Chung D, DelleFave G, Deneffe P, Harris P, Khan MS, Kulke MH, Scarpa A, Tang LH, Wiedenmann B. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:2842–2849.
10. Gahete MD, Rincon-Fernandez D, Villa-Osaba A, Hormaechea-Agulla D, Ibanez-Costa A, MartinezFuentes AJ, Gracia-Navarro F, Castano JP, Luque RM. Ghrelin gene products, receptors, and GOAT enzyme: biological and pathophysiological insight. *J Endocrinol*. 2014; 220:R1–R24.
11. Chopin LK, Seim I, Walpole CM, Herington AC. The ghrelin axis—does it have an appetite for cancer progression? *Endocrine reviews*. 2012; 33:849–891.
12. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015; 121:589–597.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3063–3072.
14. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.431.
15. Singh S, Bergsland EK, Card CM, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1577.

16. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367: 1605–17.
17. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:1217-1225.
18. Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic proopiomelanocortin syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002; 31:191-234.
19. Heitz P, Komminoth P, Perren A, Klimstra D, Dayal Y. 2004; Tumors of the endocrine pancreas. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon: IARC Press:177–182.
20. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G. 2010; Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press.
21. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 2008; 132:387–396.
22. Seim I, Herington AC, Chopin LK. New insights into the molecular complexity of the ghrelin gene locus. *Cytokine & growth factor reviews*. 2009; 20:297–304
23. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001; 86:881–887.
24. Papotti M, Duregon E, Volante M. Ghrelin and tumors. *Endocr Dev*. 2013; 25:122–134.
25. Barbieri F, Albertelli M, Grillo F, Mohamed A, Saveanu A, Barlier A, Ferone D, Florio T. Neuroendocrine tumors: insights into innovative therapeutic options and rational development of targeted therapies. *Drug Discov Today*. 2014; 19:458–468.

26. Vu JP, Wang HS, Germano PM, Pisegna JR. Ghrelin in neuroendocrine tumors. *Peptides*. 2011; 32:2340–2347
27. Inhoff T, Monnikes H, Noetzel S, Stengel A, Goebel M, Dinh QT, Riedl A, Bannert N, Wisser AS, Wiedenmann B, Klapp BF, Tache Y, Kobelt P. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides*. 2008; 29:2159–2168.
28. Ekeblad S, Lejonklou MH, Grimfjard P, Johansson T, Eriksson B, Grimelius L, Stridsberg M, Stalberg P, Skogseid B. Co-expression of ghrelin and its receptor in pancreatic endocrine tumours. *Clinical endocrinology*. 2007; 66:115–122.
29. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, 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. *Mod Pathol* 2018; 31:1770.
30. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF y col. La predilección distal de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3207.
31. Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, et al. Papel pronóstico de la positividad de los ganglios linfáticos y número de ganglios linfáticos necesarios para estadificar con precisión los tumores neuroendocrinos del intestino delgado. *JAMA Surg* 2019; 154: 134.
32. Zhao B, Hollandsworth HM, Lopez NE, et al. Resultados para una gran cohorte de pacientes con tumores neuroendocrinos rectales: un análisis de la base de datos nacional de cáncer. *J Gastrointest Surg* 2021; 25: 48.
33. Klimstra DS, Kloppell G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.16.
34. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the appendix. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.389. Corrected at 4th printing, 2018.
35. Singhi AD, Klimstra DS. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas

- (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):168-177.
36. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95:135.
  37. Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT, et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.375. Corrected at 4th printing, 2018.
  38. Bergsland EK, Woltering EA, Rindi G, et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.361.
  39. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:811.
  40. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, et al. The Distal Predilection of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:3207.
  41. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89:471.
  42. Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31:3776.
  43. Faber TL, Stokely EM, Templeton GH, et al. Quantification of threedimensional left ventricular segmental wall motion and volumes from gated tomographic radionuclide ventriculograms. *J Nucl Med*. 1989; 30:638–649.
  44. Lepage C, Bouvier A, Phelip J et al. (2003) Incidence et prise en charge des tumeurs endocrines malignes : étude de population en Côte-d'Or et Saône-et-Loire de 1976 à 1999. *Gastroenterol Clin Biol* 27 (HS1): A162
  45. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: Building on success. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (16): 1855-63.

46. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: Essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol.* 2013; 40 (1): 23-36.
47. Feldman M, et al. Neuroendocrine tumors. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management.* 11th ed. Elsevier; 2021. <https://www.clinicalkey.com>. Accessed Aug. 24, 2020.
48. Strosberg JR. Treatment of the carcinoid syndrome. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed Aug. 24, 2020.
49. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
50. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2015.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2020-2023	
Selección del tema	2020	Noviembre
Búsqueda de referencias		Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre 2022
Sometimiento y aprobación	2023	Enero
Ejecución de las encuestas		Enero
Tabulación y análisis de la información		Noviembre 2022–
Redacción del informe		Febrero 2023
Revisión del informe		Febrero
Encuadernación		Febrero
Presentación		23 de Junio

XII.2. Instrumento de recolección de datos

CARACTERÍSTICAS TUMORES NEUROENDÓCRINOS GASTROENTERO  
PANCREÁTICOS EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER, JULIO 2020-  
FEBRERO 2023.

No. De Protocolo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Marca con una X la opción que corresponda con sus datos:

1. Sexo: Femenino \_\_\_ Masculino \_\_\_

2. Edad: \_\_\_\_\_ años cumplidos

3. Procedencia:

- a) Santo Domingo \_\_\_\_\_
- b) San Cristóbal \_\_\_\_\_
- c) Otra, especifique \_\_\_\_\_

4. Plan de seguro social:

- a) Privado \_\_\_\_\_
- b) Subsidiado \_\_\_\_\_
- c) Ninguno \_\_\_\_\_

5. Localización del tumor:

- a) Esófago \_\_\_\_\_
- b) Estómago \_\_\_\_\_
- c) Intestino delgado \_\_\_\_\_
- d) Ampolla de Vater \_\_\_\_\_
- e) Apéndice \_\_\_\_\_
- f) Colon ascendente \_\_\_\_\_
- g) Colon transversal \_\_\_\_\_

- h) Colon descendente \_\_\_\_\_
- i) Recto \_\_\_\_\_
- j) Páncreas \_\_\_\_\_
- k) Hígado \_\_\_\_\_
- l) Vesiculabiliar \_\_\_\_\_
- m) Primario desconocido \_\_\_\_\_

6. ¿Cuáles fueron las manifestaciones clínicas iniciales de presentación?

- a) Asintomático inicial/ por hallazgo casual \_\_\_\_\_
- b) Dolor abdominal \_\_\_\_\_
- c) Sangrado Gastrointestinal bajo \_\_\_\_\_
- d) Debilidad general \_\_\_\_\_
- e) hiporexia, anorexia \_\_\_\_\_
- f) Vómitos \_\_\_\_\_
- g) Otros, especifique \_\_\_\_\_

7. Método de toma de biopsia

- a) VEDA (Videoendoscopia digestiva alta) + biopsia \_\_\_\_\_
- b) VEDB (Videoendoscopia digestiva baja) + biopsia \_\_\_\_\_
- c) Laparotomía exploratoria + biopsia \_\_\_\_\_
- d) Biopsia tomodirigida \_\_\_\_\_

8. Especificar el tipo histológico y grado de presentación

- a) TNE G1 \_\_\_\_\_
- b) TNE G2 \_\_\_\_\_
- c) TNE G3 \_\_\_\_\_
- d) NEC \_\_\_\_\_
- e) MinEN \_\_\_\_\_

9. Etapa clínica de los TNE-GEP diagnosticados.

- a) I \_\_\_\_\_

- b) II \_\_\_\_\_
- c) III \_\_\_\_\_
- d) IV \_\_\_\_\_
- e) No especificado / Desconocido \_\_\_\_\_

10. Tratamiento llevado a cabo por los pacientes con TNE-GEP:

- a) Cirugía \_\_\_\_\_
- b) Cirugía más terapia sistémica \_\_\_\_\_
- c) Terapia sistémica \_\_\_\_\_

11. Terapia sistémica administrada en los casos de TNE-GEP

- a) Análogo de la Somatostatina (Octreotide) \_\_\_\_\_
- b) Quimioterapia 1L \_\_\_\_\_
- c) Otro, especifique \_\_\_\_\_

12. Estatus performance inicial del paciente:

- a) 0 \_\_\_\_\_
- b) 1 \_\_\_\_\_
- c) 2 \_\_\_\_\_
- d) 3. \_\_\_\_\_
- e) 4. \_\_\_\_\_
- f) 5. \_\_\_\_\_

13. Evaluación de la respuesta al tratamiento inicial por RECIST 1.1:

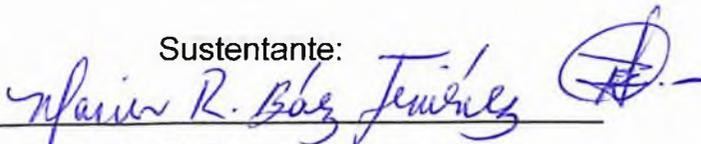
- a) Respuesta parcial \_\_\_\_\_
- b) Respuesta completa \_\_\_\_\_
- c) Enfermedad Estable \_\_\_\_\_
- d) Progresión \_\_\_\_\_
- e) No evaluable \_\_\_\_\_

### XII.3. Costos y recursos

Humanos			
Sustentante: uno			
Asesores: dos digitadores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora:			
Hardware:			
Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM.			
Impresora HP all in one.			
Software:			
Microsoft Windows 8.	2 unidades		
Microsoft Word 2013.			
IBM SPSS 9.			
Presentación:			
Proyector SVGA/HDMI LG.			
Cartuchos HP 122		1,500.00	3,000.00
Información			
Libros, Revistas, Artículos online			
Otros documentos			
Económicos			
Inscripción de anteproyecto tesis UASD			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	4 informes		13,000.00
Alimentación y Transporte			5,200.00
Imprevistos			7,000.00
Total			42,750.00

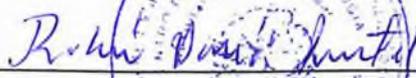
XII.4. Evaluación.

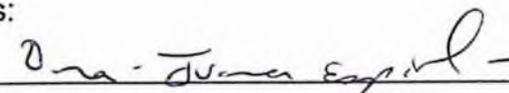
Sustentante:



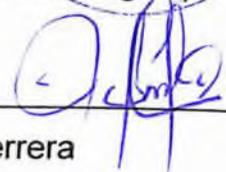
Dra. Marien Rafaelina Báez Jiménez

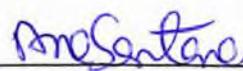
Asesores:

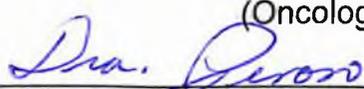
  
Rubén Darío Pimentel  
(Metodológico)

  
Dra. Juana Espinal  
(Clínico)

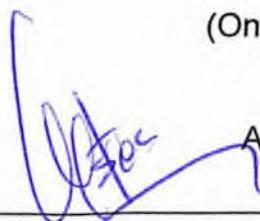
Jurado:

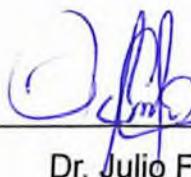
  
Dr. Julio Ferrera  
(Oncologoclínico)

  
Dra. Ana Santana  
(Oncologa clínica)

  
Dra. Desiree Peroso  
(Oncologo clínico)

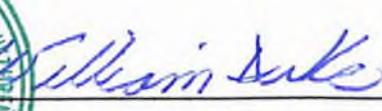
Autoridades:

  
Dr. Luis Homero Matos  
Coordinador de la Residencia

  
Dr. Julio Ferrera  
Jefe del servicio de oncología

  
Escuela Nacional de Oncología  
de la Liga Dominicana  
contra el Cancer, Inc.  
SANTO DOMINGO, REPUBLICA DOMINICANA  
Dr. Alvaro Gartner Caballero  
Jefe de Enseñanza

  
Dra. Claridania Rodríguez  
Directora de la Escuela de Medicina

  
Dr. William Duke  
Decana de la Facultad de ciencias  
de la Salud.

Fecha de presentación: 23/6/2023

Calificación: 100