

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

FRECUENCIA Y MANEJO DE LOS PACIENTE QUE CURSARON
CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ORIGEN DIGESTIVO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DOCTOR HERIBERTO PIETER 2004 – 2014.

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

ONCOLOGÍA MÉDICA



Sustentante:

Dr. Miguel Antonio Monanci Roque

Asesores:

Dr. Rogelio Prestol Pusan (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

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

Distrito Nacional: 2020

AGRADECIMIENTO

Al Dios Todopoderoso, dador de toda ciencias y conocimientos que siempre me sostiene y me guía, ya que sin su ayuda llegar hasta aquí no sería posible, una hoja o mas no podrían describir el inmenso agradecimiento al Dios eterno, por eso mi boca y mi ser siempre le proclamara a Dios sea la gloria.

Al Instituto de Oncologia Dr. Heriberto Pieter, por ser mi alma mater y mi gran escuela durante todo el tiempo de mi formación.

Al departamento de registro de tumores por su gran ambilidad y disposición en facilitarme los datos siempre solicitado, y un agradecimiento especial a Washington, quien siempre estuvo dispuesto a colaborar y por darme mas de una milla en esta investigación.

Al señor coordinador Dr. Alexis Yadir Ramirez, por siempre creer en que si podía con el reto que había asumido, gracias por su apoyo clínico y científico.

A la Escuela Nacional de Oncologia de Liga Dominicana Contra el Cancer , por ser un instrumento clave durante mi formación como oncólogo en persona de su jefe el Dr. Rogelio Prestol Puesan, quien a la vez fue asesor clínico de esta investigación, gracias dr prestol por siempre demostrame que si se puede y por haber creído siempre en mi.

A todo el equipo de profesores de una manera directa e indirecta contribuyeron en nuestra formación, por permitirme ser el profesional que soy hoy, gracias por las tantas oportunidades que se me dio con el objetivo de que siempre tenga fe y confianza en lo que haga.

Al Dr. Ruben Dario Pimentel, por su fina y acertda asesoría metologica, gracias por su valioso tiempo y sus sabios y oportunos conocimientos los cuales me fueron útil en cada momento de esta investigación.

A mis dos compañeras y mas que compañeras hermanas, Dra Vilma L. Nuñez y la Dra Angela B. Grano de Oro, quienes fueron y son parte esencial de esta historia y testigos evidentes de la gran mano de Dios que siempre me guio y aun me sostiene , gracias chicas por soportame y cubrir en mas de una ocasión mis faltas como humano, gracias por su apoyo oportuno.

A todos mis compañeros de promoción de las demás sub especialidades que representar un activo de mucho valor en mi formación, son ellos los Dres, Julian Marte, Ana Abad, Carolina Mendez, Eliezer Florian y Yarida Cedeño.

Al personal de cocina por su apoyo sincero y ser parte de mi historia de formación.

A todas las enfermeras que siempre fueron de ayuda oportuna en cada una de las áreas que estuvieron involucrada en mi formación como oncólogo.

El sustentante

DEDICATORIA

Al dueño de mi vida y de mi ser, al autor intelectual de cada proyecto que me permiste emprender, para ti Dios eterno por tus promesas cumplida en mi.

A mi señora esposa (Rosaliz M. Calderon) por tu gran apoyo, por tus consejos y por tu valioso tiempo, y por comprender y tolerar mis malos momentos, gracias, muchas gracias amor.

A liz Rosant y Zhaid Alberto: por su tiempo prestado a favor de mi avance, por ser mi motor y ser además mi luz refurgente en momentos y tiempo de afiliaciones , los amo.

A mami (Lucia Roque) por ser mi fuente de inspiración, gracias por tus oraciones y por estar siempre ahí para mi, que Dios te guarde y te de muchos años de vida para que puedas comer disfrutar del fruto de tu esfuerzo, te amo mami.

A mi amado padre aunque no esta en esta tierra pero se que seria mas que un orgullo ver como la mano de Dios me sostuvo y que aun me sostiene.

A ti abuelita de mi vida (Rosa Bautista), por ser una bendición en mi vidad y por tus expresiones de amor y admiración hacia mi persona, te amo abuela.

A todos mis hermanos a los mas atento y por que no también a los menos atento que durante el desarrollo de mi formación profesional estuvieron ahí dándome su apoyo de diferentes maneras que el Dios trino les premie y puedan también disfrutar de las bendiciones presentes y por venir , gracias mis queridos hermanos en especial a ti Dominga, por siempre creer en mi, Rhina por tus oraciones y tus siempre palabras de alientos en momentos oportunos, gracias manita.

El sustentante

**FRECUENCIA Y MANEJO DE LOS PACIENTE QUE CURSARON CON
TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ORIGEN DIGESTIVO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DOCTOR HERIBERTO PIETER 2004 – 2014.**

CONTENIDO

CAPÍTULO I. MARCO INTRODUCTORIO

I. Introducción.....	1
I.1. Antecedentes	2
I.1.2. Justificación.....	4
I.2 Planteamiento del problema.....	5
I.3. Objetivos	6
I.3.1. General	6
I.3.2 Específicos.....	6

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

II. Tumores neuroendocrinos.....	7
II.1 Historia	7
II.2 Definición	17
II.3 Clasificación	17
II.4 Fisiopatología.....	18
II.5 Tratamiento	23

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

III.1 Hipótesis.....	28
III.2 Operacionalización de las variables.....	29
III.3 Material y métodos	31
III.3.1 Tipo de estudio	31
III.3.2 Área de estudio	31
III.3.3 Mapa cartográfico y vista área.....	31
III.3.4 Universo	31
III.3.4 Población	32
III.3.5 Muestra	32
III.3.6 Criterios de inclusión	32
III.3.7 De exclusión.....	32

III.3.8 Instrumento de recolección de los datos.....	32
III.3.9 Procedimiento.....	33
III.3.10 Tabulación.....	33
III.3.11 Plan de análisis	33
III.3.12 Análisis	33
III.3.13 Aspectos éticos	34

CAPÍTULO IV. RESULTADOS FINALES

IV.1 Resultados	35
IV.2 Conclusiones	45
IV.3 Referencias.....	46

CAPÍTULO V. ANEXOS

V.1 Tablas	50
V.2 Esquemas	54
V.3 Cronograma.....	58
V.4 Instrumento de recolección de los datos	59
V.5 Costos y recursos	60
V.6 Certificado de antiplagio.....	62
V.7 Hoja de evaluación.....	63

CAPÍTULO I
ASPECTOS INTRODUCTORIOS

I.1 INTRODUCCIÓN

Una de las características más repetidas al hablar de los tumores neuroendocrinos (TNE) es que son poco frecuentes, puesto que representan en torno a un 1 por ciento de los tumores digestivos.^{1,2} Pero conocer su incidencia y prevalencia exacta es difícil porque hasta hace poco se contaba con escasos registros. Además, las diferentes nomenclaturas utilizadas en estos tumores dificultan el análisis de dichos registros y las comparaciones de datos.

Los datos más amplios y, por tanto, más fiables provienen del registro americano (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results), en los que en su última actualización en la que recogen tanto los casos de tumores pancreáticos como del resto de localizaciones gastrointestinales³.

Actualmente contamos también con otros registros más modestos, tanto de países del norte de Europa como el de otros continentes como Asia y Australia . Así podemos comprobar que existen diferencias entre países fundamentalmente en la localización más frecuente de los tumores y en el estadio al diagnóstico. Se podría deducir que estas diferencias se deben a motivos raciales o medio ambientales, pero no se puede descartar completamente que no sean reales y se deban simplemente a un sesgo en la recogida de datos⁴, o que se vean influidos por el hecho de que en ciertos países esté más desarrollada la realización de endoscopias o ecografías en la población general y, por tanto, la probabilidad de diagnóstico por un hallazgo casual sea más alta⁵.

¹ Yao, J. C. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26, 3063-3072.

² Zikusoka, M. N., Kidd, M., Eick, G., Latich, I. & Modlin, I. M. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005; 104, 2292-2309. Disponible en: www.monografias.com/trabajos88/tumores-neuroendocrinos-gastrointestinales/tumores-neuroendocrinos-gastrointestinales.

³ Dworakowska, D. & Grossman, A. B. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-related cancer* 2009; 16, 45-58.

⁴ Lodish, M. B. & Stratakis, C. A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best practice & research* 2010; 24, 439-449.

⁵ Perren, A., Anlauf, M. & Komminoth, P. Molecular profiles of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 451 Suppl 2007; 1, S39-46.

I.1.1 Antecedentes

Historia de evolución y nomenclatura actual de los tumores neuroendocrinos. Definidos conceptualmente por primera vez por Lubarsch en 1888 el término "Karznoid" (similar al carcinoma) fue acuñado por Oberndorfer en 1907 para describir a una serie de tumores gastrointestinales que tenían un comportamiento menos agresivo que los adenocarcinomas intestinales.^{3,6}

Posteriormente el propio Oberndorfer fue reconociendo el potencial carácter maligno de estos tumores y modifico sus planteamientos iniciales referidos a la naturaleza "benigna" de los mismos.³ Varios años antes, en 1890, Ransom había informado de la existencia de 2 tumores en el íleon con similares características histológicas los cuales se asociaban con diarrea y sibilancias. En aquella época no se había apreciado aun la secreción de hormonas por parte de estos tumores.⁶ En 1914 Gosset y Masson plantearon que los TCa se originaban de las células EC gastrointestinales al identificar estas células en TCa lo que les confirió por primera vez el carácter de tumores endocrinos. En 1951 Scholte realiza la primera descripción del síndrome carcinoide y en 1953 Lembeck pudo extraer 5-HT de un TCa. En 1955 Page demostró la presencia de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA) a nivel urinario en pacientes con síndrome carcinoide.^{3,6}

En nuestro medios diversos autores se han referido a este tema. En 1959 Acosta-Ferreira y Franco-Raffo publicaron acerca de la citofisiología e histoquímica de las células argentafines. Lorenzo, Losada y cols. publicaron en 1960 el primer caso de tumor carcinoide con síndrome carcinoide de nuestro medio. En 1961 Sanguinetti y cols. hacen referencia a la serotonina, tumor carcinoide y síndrome carcinoide. Filgueiras y Facal en 1968 publican su trabajo sobre tumores primitivos del yeyunoíleon. Cassinelli y Estefan en 1970 publican un caso clínico acerca de un tumor carcinoide del íleon con síndrome carcinoide. En 1973 Estrugo presenta su tesis de doctorado, acerca

⁶ Chung, J. H. et al. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. Human molecular genetics 2006; 15, 2553-2559.

de los tumores carcinoides del aparato digestivo. En agosto de 1975 se efectuó una mesa redonda en la Sociedad de Cirugía del Uruguay sobre tumores carcinoides del aparato digestivo. En esta mesa los tumores carcinoides son referidos como tumores de origen neuroectodérmico, ubicados en el tracto gastrointestinal, genitourinario, y bronquial, con una biología particular de crecimiento lento, secretores de aminas biogénicas, con características macro y microscópicas propias que permiten individualizarlos y distinguirlos de otros tumores. Más recientemente Krygier y Espasandín publican un caso clínico acerca de manifestaciones poco frecuentes del síndrome carcinoide. el congreso uruguayo de cirugía del año 2003 se presentaron como temas libres 2 revisiones acerca de tumores carcinoides apendiculares y del recto. En el año 2009 se presentó en el congreso argentino de Buenos Aires un trabajo retrospectivo epidemiológico realizado en el Hospital Maciel acerca de carcinoides apendiculares.

I.1.2 Justificación

Todos los registros coinciden al detectar un aumento de la incidencia de los TNE. Sin embargo, no se puede confirmar si esto se debe a un aumento real o a una mejoría del diagnóstico.

Los tumores gastrointestinales son los más frecuentes, aunque existen diferencias interraciales y entre ambos sexos en la distribución por localizaciones. La supervivencia media sigue siendo alta y el índice de proliferación parece ser el factor pronóstico más importante.

Nuestro centro el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter , una de las instituciones que por más de 70 años tiene la más vasta experiencia en el manejo del cáncer en nuestro país, por tal hecho es que nos hemos propuesto documentar la frecuencia y manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrino de origen digestivo en un periodo de 10 años, lo que nos permitirá establecer comparaciones de nuestro manejo con el resto de los registros internacionales y la vez la valoración pronostica de ahí en adelante.

I.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nuestro centro, el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, al igual que el resto del mundo de acuerdo con diversas literaturas y revisiones, los tumores neuroendocrinos de origen digestivos siguen siendo tumores pocos frecuentes y raro a la vez, pero en tal sentido su manejo representa un reto, tanto desde el punto de vista del diagnóstico inicial así como las terapias adyuvante, actualmente no contamos con datos estadísticos concretos que nos ayuden a determinar la frecuencia y el comportamiento de dichos tumores, por lo que en base a estos nos hacemos el siguientes planteamiento:

¿Cuál es la frecuencia y el manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2004-2014?

I.3 OBJETIVOS

I.3.1 Generales:

1. Determinar la frecuencia y el manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter 2004 – 2014
2. Determinar el manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter 2004 – 2014

I.3.2 Específicos:

Determinar el manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2004–2014 según:

1. Características demográficas
2. Edad
3. Sexo
4. Fecha del diagnóstico e histopatológico
5. Ubicación anatómica del tumor
6. Tamaño y profundidad
7. Diseminación local y a distancia
8. Presencia de síndrome carcinoide
9. Presencia de otras neoplasia concomitantes
10. Tipo de procedimiento quirúrgico
11. Recibió Radioterapia
12. Recibió quimioterapia especificar tipo
13. Recurrencia
14. Manejo ambulatorio

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

II. Tumores neuroendocrinos

II.1 Historia

El registro americano muestra un aumento significativo de la incidencia a lo largo del tiempo. Así, en 1973 la incidencia era de 1.9 /100.000 habitantes, pero en 2004 de 5.25/100.000.^{3,6,7}

Los otros registros más recientes también detectan este aumento en la incidencia^{1,8,10}. Este aumento se observa en todas las localizaciones tumorales excepto en los apendiculares.⁶

Las localizaciones que muestran un mayor aumento en su incidencia son los tumores localizados en intestino delgado y los tumores de recto en el registro americano⁶ y los de colon y de origen desconocido en el australiano.⁸

No se conoce la explicación exacta de este aumento, y aunque se ha relacionado el tabaco, el alcohol, la obesidad y el sedentarismo con la etiopatogenia de estos tumores^{5,6,8}, no se puede descartar que se deba a un aumento en la detección por un aumento de la sensibilización hacia su diagnóstico y registro, por el aumento del uso de técnicas de inmunohistoquímica (que permite diferenciarlo del adenocarcinoma), o por el uso cada vez más extendido de técnicas endoscópicas en el screening poblacional, lo que justificaría el aumento de los casos diagnosticados por hallazgos casuales.^{5,6,9} Además, el estudio de casos y controles más importante no pudo confirmar la relación de los TNE con el tabaco ni el alcohol.¹⁰

⁷ Duerr, E. M. & Chung, D. C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. Best practice & research 2007; 21, 1-14.

⁸ Arnold, C. N., Sosnowski, A. & Blum, H. E. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. Ann N Y Acad Sci 2004; 1014, 218-219.

⁹ Shima, K. et al. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. PloS one 2011; 6, e25062.

¹⁰ Lai, C. H. et al. The significance of CD44 expression in gastrointestinal neuroendocrine tumors. Hepatogastroenterology 2005; 52, 1071-1076.

Los únicos factores que parecían correlacionarse eran la existencia de antecedentes familiares de cáncer y el padecer una diabetes mellitus de larga evolución.¹¹

Distribución por localizaciones En el registro americano, la localización tumoral más frecuente, si excluimos la pulmonar, es el recto (incidencia de 0.86/100.000 habitantes), seguida de la categoría de origen desconocido/otros, los tumores de yeyuno-íleon y en cuarto lugar los de origen pancreático³. Aunque en la última actualización cuando cuantifican exclusivamente los tumores de origen gastrointestinal, los de intestino delgado pasan a ser los más frecuentes por encima de los de recto.⁶ Diferencias raciales y entre ambos géneros La incidencia global es algo mayor en mujeres (52 por ciento). Además, se observa que existen algunas localizaciones que se dan más frecuentemente en mujeres (estómago, apéndice y ciego) y otras en varones (duodeno, páncreas, yeyuno-íleon y recto).³

También se detectan algunas diferencias entre razas. Así, por ejemplo, la incidencia es más alta en los individuos de origen afroamericano.^{3,10} Existen también diferencias en la distribución por localizaciones, siendo los tumores de yeyuno-íleon más frecuentes en caucásicos o afroamericanos, mientras que los tumores de recto lo son en los pacientes de origen asiático, indios americanos y afroamericanos, y son raros en los caucásicos.^{3,10} Diferencias en los otros registros Como ya se dibujaba en el registro americano en cuanto a la población asiática, el registro japonés muestra que la mayoría de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales no pancreáticos en esta población se localizan en el recto (55 %). De ellos, una gran proporción (el 44 por ciento) se diagnostican como hallazgos casuales. Además, en la población japonesa, la incidencia de TNE pancreáticos es de 1.01/100.000, que es casi tres veces la registrada en USA^{5,7}, siendo más frecuentes en mujeres (63,2 por ciento). Por el contrario, en el registro australiano se detecta un muy baja frecuencia de TNE pancreáticos que representan solo un 6.5% del total⁸. Registro español También

¹¹ Oberg, K. & Castellano, D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. Cancer Metastasis Rev 30 Suppl 2011; 1, 3-7.

encontramos diferencias en comparación con los datos de USA¹². Si bien en el cómputo general, los tumores gastrointestinales son más frecuentes que los pancreáticos, cuando se detalla por localizaciones, estos últimos pasan a ser los más frecuentes, representando un 33 por ciento del total, lo que se observa también en el registro italiano.⁹

En segundo lugar se encuentran los de origen desconocido (19 por ciento) y en tercero los de intestino delgado (15 por ciento)¹². Edad media al diagnóstico La edad media de aparición de TNE se encuentra entre los 57-62 años^{3,12}, aunque varía un poco por localización. Los tumores apendiculares se dan a una edad más temprana (49 años de media), al igual que los tumores secretores.^{2,3,12} Estadío al diagnóstico La mayoría de ellos se diagnostican cuando están todavía localizados y solo un 20 por ciento en estadío avanzado^{3,5,10}, aunque esto es muy variable, pues depende de la localización del tumor. Así, los tumores de estómago, duodeno y apéndice se diagnostican más frecuentemente en un estadío localizado (76-81 por ciento), mientras que los de páncreas se diagnostican en su mayoría ya en una fase avanzada.^{3,6}

En el registro español, sin embargo, la proporción de tumores metastásicos al diagnóstico es más alta. Para explicar esta diferencia, se ha propuesto que esto puede ser debido a un sesgo, puesto que la mayoría de los especialistas que participaron en el registro eran oncólogos, especialistas que suelen ver pacientes con enfermedad más avanzada.¹² Otros factores que se relacionan con el estadío al diagnóstico son el sexo y la raza³, pero el factor que se correlaciona de manera más importante es el grado tumoral. De esta forma, los tumores de grado 1 se diagnostican con metástasis en solo un 21 por ciento, los de grado 2 en un 30 por ciento y los de grado 3-4 hasta en un 50 por ciento.^{3,12} Supervivencia y factores pronósticos La supervivencia media de los más de 35.000 casos del registro americano es de 75 meses. Pero existen grandes diferencias dependiendo del grado histológico.

¹² Culler, M. D. et al. Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 2011; 1, 9-17.

Los tumores grado 1 tienen una supervivencia media de 124 meses, mientras que los grado 2 de 64 meses y los grado 3-4 de 10 meses³. Todo ello se traduce en que la supervivencia a 5 años de los pacientes con tumores pobremente diferenciados metastásicos (grado 3-4) es tan solo del 4 por ciento, mientras que aquellos con tumores bien-moderadamente diferenciados (grados 1-2) es del 35 por ciento. Si nos centramos en los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, las supervivencias varían por localización, siendo los de mejor pronóstico los de apéndice y recto 6, 8. Pero si nos centramos en enfermedad avanzada, la supervivencia media de los tumores de intestino delgado es muy alta (56 meses), mientras que la de los tumores gástricos es de 12 meses o la de colon de 5 meses.

La existencia de un componente mixto (tumor neuroendocrino y adenocarcinoma) confiere un mal pronóstico³. Los otros factores que han demostrado un valor pronóstico independiente son la edad, sexo (mejor pronóstico en el sexo femenino) y raza³. En el registro español, sin embargo, todos estos factores aparecen en el análisis univariado, pero el único que mantiene su valor pronóstico en el multivariado es el índice de proliferación (Ki 67)¹³. Cuando se compara la supervivencia dependiendo de si el periodo de diagnóstico es previo a 1987 o posterior, se demuestra que la supervivencia media de los tumores localizados o con afectación regional no varía sensiblemente a lo largo del tiempo. Sin embargo en tumores avanzados, la supervivencia aumenta de manera importante en el segundo periodo con un HR de 0.67. Una posible explicación a este hecho que se ha propuesto es que este se debería, en parte, a la introducción de los análogos de somatostatina en el tratamiento de estos tumores.^{3, 14} Segundas neoplasias Se ha descrito un aumento del riesgo de padecer segundas neoplasia en los pacientes

¹³ Asa, S. L. Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 Suppl 2, S66-77.

¹⁴ Ganetsky, A. & Bhatt, V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: update on therapeutics. *Ann Pharmacother* 2012; 46, 851-862.

diagnosticados de TNE. Pero realmente estos datos derivan del análisis de pequeñas series retrospectivas o análisis de autopsias.^{15, 16}

Recientemente, una publicación de un grupo holandés, analiza concretamente la incidencia de segundas neoplasia en el conjunto de pacientes con TNE del registro estatal. Para ello, primero excluyen los casos con síndrome familiar MEN1, y en el resto analizan tanto la incidencia de neoplasias sincrónicas como metacrónicas y lo comparan con la incidencia esperada en la población general. Detectan un 13,7 por ciento de segundas neoplasias; el 5,4 por ciento son previas, el 2,8 por ciento sincrónicas y el 6,3 por ciento metacrónicas.¹⁷ El porcentaje de neoplasias previas y metacrónicas es inferior a lo esperado, pero la incidencia de las sincrónicas son el doble de lo esperado. Estas neoplasias son en su mayoría de colon y, por tanto, concluyen que su estudio solo puede demostrar un aumento del riesgo de padecer neoplasias sincrónicas de colon.¹⁷ Conclusión Todos los registros coinciden al detectar un aumento de la incidencia de los TNE. Sin embargo, no se puede confirmar si esto se debe a un aumento real o a una mejoría del diagnóstico. Los tumores gastrointestinales son los más frecuentes, aunque existen diferencias interraciales y entre ambos sexos en la distribución por localizaciones. La supervivencia media sigue siendo alta y el índice de proliferación parece ser el factor pronóstico más importante.

Determinantes moleculares implicados en la génesis de los TNE-GEP Los avances técnicos y metodológicos alcanzados en los últimos años han permitido disponer a investigadores clínicos y básicos de un amplio repertorio de técnicas de secuenciación, hibridación genética comparada (CGH), análisis de pérdida de heterocigosidad y análisis de microsátélites que, en su conjunto, han revelado la existencia de un amplio número de genes y aberraciones genéticas

¹⁵ Turaga, K. K. & Kvols, L. K. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011; 61, 113-132.

¹⁶ Corbo, V. et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries. *Ann Oncol* 2012; 23, 127-134.

¹⁷ Capurso, G. et al. Novel molecular targets for the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors: answers and unsolved problems. *Int J Mol Sci* 2012; 14, 30-45.

involucrados en la génesis y el desarrollo de los TNE-GEP2 . Aunque, como se verá a continuación, un 10 por ciento de los TEP aparecen asociados a ciertos síndromes genéticos familiares hereditarios, el 90 por ciento de los TEP y la gran mayoría de los TNE-GI se originan de manera esporádica, asociados a diversas aberraciones moleculares.

De hecho, bajo la denominación de TNE-GEP se agrupa a una familia de tumores heterogéneos caracterizados por la acumulación de múltiples cambios y defectos genéticos y/o moleculares cuyo número total por tumor parece estar asociado con el volumen del propio tumor y el estadio de la enfermedad. Asimismo, mediante análisis de polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), se ha demostrado que aproximadamente el 60 por ciento de los TEP presentan un alto grado de inestabilidad cromosómica definida como más de cuatro aberraciones cromosómicas. Sin embargo, solo un reducido número de alteraciones moleculares asociadas a pérdidas y/o ganancias cromosómicas y a mutaciones génicas puntuales aparecen como eventos iniciales en el desarrollo de estos tipos de tumores.

Con el objetivo de realizar un análisis conciso, pero comprensivo de los determinantes moleculares que actualmente se considera que contribuyen a la aparición, desarrollo y progresión de los TNE-GEP, a continuación se describen los principales genes/productos génicos cuyas aberraciones han sido asociadas al desarrollo y/o progresión de los TNE.

2.1 Determinantes moleculares asociados a síndromes genéticos familiares

Aproximadamente, un 10 por ciento de los TEP aparecen asociados a varios síndromes genéticos familiares hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1 (MEN1), el síndrome de Von Hippel–Lindau (VHL), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) o el síndrome de esclerosis tuberosa (TSC). Pero además, alteraciones moleculares en distintos genes asociados con estos síndromes (especialmente MEN1 y TSC, y en menor medida en NF1 y VHL) también parecen subyacer en la etiología de ciertos TNE esporádicos².

MEN1

El supresor tumoral MEN-1, cuyo producto

proteico es la menina, es sin duda el más y mejor estudiado de los factores moleculares involucrados en el desarrollo de TNE.

De hecho, se conocen más de 300 mutaciones germinales que producen una pérdida de función en la menina y que causan el denominado síndrome MEN-1. Aunque la función de la menina como supresor tumoral no se conoce aún con exactitud, se sabe que esta proteína está involucrada en la regulación de la transcripción génica, la estabilidad del genoma, la proliferación celular y/o la apoptosis. La importancia de MEN1 se refleja en que las mutaciones inactivantes en el gen MEN-1 ocasionan la formación de numerosos microadenomas que resultan, en su mayoría, en insulinomas, TEP no funcionales o TNE-GI duodenales.²

Además, en el 46 por ciento de los TEP espontáneos están presentes mutaciones o pérdidas de heterocigosidad en MEN-1 y su distribución subcelular está alterada en el 80 por ciento de los TEP, lo que sugiere que la pérdida de la funcionalidad de menina podría estar también relacionada con la iniciación de algunos TEP espontáneos. TSC El síndrome de esclerosis tuberosa se ha asociado a alteraciones en dos genes, TSC1 y TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Algunos estudios sugieren un papel de estas proteínas como supresores tumorales y, de hecho, se han encontrado mutaciones y pérdidas de heterocigosidad en estos genes en TEP.³ Además, los TEP representan el tipo de lesión pancreática más común entre los pacientes con TSC, lo que apoya la conexión entre alteraciones en los genes TSC y el desarrollo de TEP. Por el contrario, no se han encontrado alteraciones en estos marcadores en TNE-GI, lo que sugiere que TSC1 y TSC2 no contribuyen al el desarrollo de otros tipos de TNE. NF-1 El gen NF-1 codifica la neurofibromina, una proteína que actúa como supresor tumoral.

Como consecuencia de las aberraciones en este gen, los pacientes con NF-1 alterado presentan un riesgo de desarrollo de tumores entre 2 y 4 veces más alto que la población general. Al igual que en el caso anterior, se han encontrado mutaciones inactivantes de esta proteína en ciertos TEP como

somatostatinomas o insulinomas, pero también TNE-GI como TNE duodenales o gástricos⁴. VHL VHL también es un supresor tumoral que desempeña un papel importante durante la angiogénesis, ya que es un regulador negativo de la expresión de genes de respuesta a la hipoxia como el VEGF. Aunque los pacientes con síndrome VHL presentan una alta incidencia de TEP (11-60 por ciento dependiendo del estudio, la mayoría de ellos no funcionantes), no se han encontrado mutaciones en este gen en TNE espontáneos, lo que sugiere que VHL no está asociado a la génesis de dichos TNE².

2.2 Determinantes moleculares asociados a TNE esporádicos

A diferencia de lo que sucede con los TEP asociados a síndromes genéticos, en los que se conocen muchos de los mecanismos moleculares asociados a dichas patologías, se conoce muy poco aún acerca de las alteraciones moleculares que subyacen al desarrollo de los TNE esporádicos. Los estudios disponibles sugieren que en el desarrollo de TEP y de TNE-GI participan algunos mecanismos comunes, pero también otros diferentes, por lo que algunos autores han sugerido la necesidad de considerar estos tipos de tumores como entidades independientes. En general, los TNE-GEP no se caracterizan por alteraciones en la expresión de oncogenes clásicos tales como src, ras, myc, fos, jun o de genes supresores tumorales típicos (p53, retinoblastoma)⁵, si bien, algunos de estos marcadores si se han encontrado desregulados en ciertas formas atípicas de TNE-GEP.

En cambio, estudios recientes han demostrado la existencia de multitud de alteraciones moleculares (genes y aberraciones genéticas) con potencial relevancia en el desarrollo de TNE-GEP. Aunque algunos de los genes involucrados en el desarrollo de TNE-GEP de tipo familiar también pueden estar involucrados en el desarrollo de ciertos TNE-GEP esporádicos, el origen de la mayoría de los TNE-GEP esporádicos se ha asociado a alteraciones de uno o más de los genes incluidos en los siguientes grupos funcionales: Reguladores del ciclo celular El estudio de alteraciones en diversos genes reguladores del ciclo celular en TNE-GEP indica que, aunque algunas aberraciones en estos genes son comunes a otros tipos de neoplasias, un cierto número de ellas son únicas de los TNE.

Ciclina D1

La ciclina D1 es una proteína específica de la fase

G1/S del ciclo celular, cuya expresión y/o localización subcelular aparece alterada en un gran número de TNE6. De hecho, el papel de la ciclina D1 como oncogen se descubrió en adenomas paratiroideos. En el caso de los TEP esporádicos, la expresión de la ciclina D1 se encuentra elevada en el 65 por ciento de los tumores en comparación con tejido pancreático sano y su localización subcelular está alterada en el 43 por ciento de los PETs analizados.

Además, el hecho de que la sobreexpresión de la ciclina D1 se observa en los primeros estadios de la formación de los TNE sugiere una posible implicación en la iniciación de este tipo de tumores. p21/p27 p21 y p27 son dos proteínas inhibitoras del ciclo celular, cuya expresión se ha visto que está alterada en TNE, aunque parece que ambas juegan papeles totalmente opuestos en el desarrollo y evolución de la patología. De hecho, mientras los niveles de expresión de p21 se correlacionan directamente con la malignidad del tumor, los de p27 lo hacen inversamente. En concreto, p21 se sobreexpresa en el 17,1 por ciento de los TNE-GI benignos y en el 66,7 por ciento de los malignos, mientras que los niveles de p27 se correlacionan inversamente con la expresión de Ki67 (un marcador de proliferación tumoral)². Ruta de señalización de Wnt Beta-catenina La beta-catenina es un elemento clave en la ruta de señalización de la Wnt, donde actúa como activador de la transcripción. Algunos estudios sugieren que esta proteína podría desempeñar un papel importante en algunos tipos de TNE7. Así, se ha observado una activación de la beta-catenina (acumulación citoplásmica o nuclear) en un 79 por ciento de los carcinoides GI y se han identificado mutaciones en su gen en un 37 por ciento de este tipo de tumor, si bien, la falta de asociación entre el estadio tumoral y la expresión de beta-catenina sugiere que su activación podría ser un evento que ocurre en los estadios iniciales del desarrollo tumoral. Igualmente, dos estudios independientes no han identificado mutaciones de este gen en TEP.

APC APC es una proteína con una gran variedad de funciones. En la ruta del Wnt, actúa como inhibidor de la beta-catenina y, por lo tanto, es un potente supresor tumoral. De hecho, un gran número de mutaciones diferentes en el gen

APC se asocian al desarrollo y progresión de varios tipos tumorales. En el caso de los TNE, se han encontrado mutaciones en el gen APC en carcinomas (60 por ciento) y adenomas (63 por ciento) colorrectales. Además, el hecho de que estas mutaciones se encuentren en tumores de bajo grado de desarrollo y que la frecuencia de mutación se mantenga durante la progresión del tumor sugiere que algunas mutaciones en el gen APC podrían contribuir de modo sustancial al desarrollo inicial de algunos TNE.⁸ Además, este gen se ha encontrado hipermetilado en el 65 por ciento de los TNE analizados, lo que sugiere que la metilación aberrante del gen APC podría estar implicada en la tumorigénesis molecular de los TNE. Ruta de señalización del TGF-Beta TGFbR.² El receptor de TGFbeta tipo 2 (TGFbR2) es miembro de la familia de los receptores con actividad Ser/Thr kinasa y desempeña un papel relevante en la ruta de señalización del TGFbeta.

Tras la unión con TGFbeta, activa la fosforilación de proteínas de la familia Smad, que actúan como factores de transcripción promoviendo la expresión de genes involucrados en la proliferación celular. Se han observado mutaciones en este gen asociadas al desarrollo de varios tipos de tumores. En el caso de los TNE, se ha descrito que un alto porcentaje de ellos, especialmente los de colon, presenta mutaciones inactivantes del TGFbR2. En particular, es habitual encontrar la secuencia codificante del gen TNFbR2 mutada en tumores con alta inestabilidad de microsatelites⁹. Smad3 y Smad4 Las proteínas Smad son fosforiladas y activadas por receptores con actividad Ser/Thr kinasa en respuesta a TGFbeta. La activación de las proteínas Smad induce su translocación al núcleo donde actúan como reguladores de la transcripción génica. Se han descrito mutaciones y deleciones en sus genes asociadas a diferentes tipos de tumores.

II.2 Definición

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) constituyen un conjunto de neoplasias muy heterogéneas, desde distintos puntos de vista, pues varían desde su origen y localización hasta su actividad secretora y la naturaleza de la misma, o su grado de desarrollo y la presencia o no de metástasis. En realidad, bajo esta denominación se agrupan una gran variedad de tumores procedentes del sistema neuroendocrino difuso del tracto gastrointestinal, que incluyen los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE-GI), también conocidos como carcinoides gastrointestinales, y los tumores neuroendocrinos de páncreas (TEP).

Se trata de tumores raros, aunque tanto su incidencia como su prevalencia parecen haber aumentado en los últimos años (incidencia 5,1/100.000 por año y prevalencia 35/100.000). Esto ha hecho que en los últimos años se le preste una mayor atención al estudio de este tipo de patologías.

II.3 Clasificación

La clasificación más aceptada actualmente de los TNE-GEP se basa en la establecida en 2010 por la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO por sus siglas en inglés) mejorada por los criterios y directrices propuestos por la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Distingue de forma primaria entre los tumores bien diferenciados y los pobremente diferenciados, al objeto de facilitar una mejor estratificación pronóstica, para luego hacer una clasificación más precisa mediante un sistema de gradación (G1, G2, G3) en estadios, sirviéndose de marcadores de proliferación y criterios anatomopatológicos. Junto con los avances aportados por técnicas inmunohistoquímicas, bioquímicas, clínicas, de imagen, etc., el estudio de la biología celular y molecular de los TNE-GEP ha sido crucial para el progreso del conocimiento de estos tumores.

Así, análisis genéticos cada vez más precisos y refinados han permitido descubrir mutaciones y alteraciones en genes concretos relacionados con la génesis de estos tumores. Igualmente, estudios celulares y moleculares están

permitiendo esclarecer la contribución de distintos factores de crecimiento y señales hormonales, junto con sus receptores y rutas de segundos mensajeros asociados a la tumorigénesis de los TNE-GEP. A esta información sobre las propiedades y las causas de los TNE-GEP se unen estudios funcionales in vitro que evalúan la respuesta de células procedentes de tumores a nuevos fármacos, así como el establecimiento de modelos celulares y animales de experimentación. Todo ello, en conjunto, está proporcionado una mejor comprensión de los TNE-GEP que probablemente facilitará en el futuro mejores aproximaciones diagnósticas y terapéuticas a estas patologías. Este capítulo presenta una descripción de distintos aspectos de la biología celular y molecular de los TNE-GEP. En primer lugar, se tratan los principales determinantes moleculares implicados en la génesis de los TNE-GEP, tanto los asociados a síndromes genéticos familiares como los descritos en TNE esporádicos. A continuación, se detallan los marcadores moleculares considerados más útiles en el diagnóstico y/o tratamiento de los TNE-GEP, incluyendo la somatostatina y sus receptores, los relacionados con angiogénesis y distintas rutas de señalización (PI3K-Akt, MEK/ERK, RET, mTOR, etc.).

Finalmente, se describen algunas de las nuevas aproximaciones celulares y moleculares aplicadas al estudio de los TNE-GEP, desde las que tratan la relación entre las células tumorales y el estroma, hasta los datos recientes sobre la relevancia de las células madre o las alteraciones genéticas y epigenéticas en los TNE-GEP.

II.4 Fisiopatología

Particularidades de los tumores según su localización anatómica

1. Tumores neuroendocrinos de esófago

Los tumores neuroendocrinos de bajo grado (TNE G1) son muy infrecuentes en esta localización, representando el 0,02 por ciento de todos los cánceres de esófago¹⁹. Es en esta zona proximal del tubo digestivo en donde se dan con mayor frecuencia las formas de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado,

(TNE G3) sobre todo el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña²⁰. Todos ellos suelen localizarse en el tercio distal. Al microscopio electrónico incluso los menos diferenciados²¹ demuestran poseer vesículas de neurosecreción. Debido a que no suelen dar clínica hormonal, son silentes hasta que no causan obstrucción. Por ello, dos de cada tres ya tienen metástasis en el momento del diagnóstico. También se dan en esta localización tumores mixtos, de componente adeno y neuroendocrino (MANEC). No existe un sistema de estadificación TNM específico para estos tumores, por lo que se recomienda usar el mismo que para los carcinomas convencionales.

2. Tumores neuroendocrinos gástricos

Al contrario que en el esófago, en el estómago los tumores de bajo grado son los más frecuentes. La gastrina se ha demostrado como un potente agente trófico para las células neuroendocrinas gastrointestinales, habiéndose descrito morfológicamente una secuencia desde displasia a neoplasia como etapas de malignización en los pacientes con hipergastrinemia.

Los niveles elevados de gastrina se dan en las personas con gastritis atrófica autoinmune (A-CAG), en el síndrome de Zollinger-Ellinson (ZES) y en la neoplasia endocrina múltiple MEN 1 con ZES asociado. Pero parece que la gastrina por sí sola no es suficiente para producir tumores, como lo corroboran los casos de ZES esporádico. Es cuando el ZES se da en un contexto de MEN-1, que la frecuencia de carcinoides se eleva notablemente.

3. Tumores neuroendocrinos duodenales y de yeyuno proximal

Pueden presentarse a lo largo de todo el duodeno, pero tienen algunas localizaciones preferentes; se concentran en la 1ª y 2ª porción. En la ampolla de Vater constituyen el 2-3 por ciento de todos los tumores ampulares²⁵. Suelen ser pequeños. Los síntomas son precoces y debidos a la infiltración local, y en menor número de casos por los péptidos secretados. De estos últimos destacan los gastrinomas, que suelen ser de grado 2 (entre 2 y 20 de índice proliferativo), que aparecen esporádicamente o asociados a neoplasia endocrina múltiple

MEN I. Causan el síndrome de Zollinger-Ellinson. El 13 por ciento de los gastrinomas son duodenales, ya que la mayoría se dan en el antro gástrico. También se producen en el duodeno los somatostatinomas, de los que incluso los bien diferenciados son de comportamiento agresivo. Por ello, es especialmente importante identificar el tipo de secreción, para hacer un adecuado diagnóstico y correlación clínicopatológica. La identificación de estos últimos la facilita el hecho de que, al microscopio, los somatostatinomas suelen evidenciar microcalcosferitas o cuerpos de psamoma entre las células tumorales, muy infrecuente en otros tipos de secreción tumoral. Hay asociación de somatostatinomas (tumores de células D) con neurofibromatosis NF1 en un (50 por ciento). De especial interés son los tumores neuroendocrinos de la ampolla de Vater. Por su localización, suelen dar síntomas precoces, lo que no siempre garantiza un buen pronóstico, ya que en esta localización han sido descritos carcinomas neuroendocrinos que, descubiertos cuando aún tienen pequeño tamaño, ya tienen extensión regional en el momento del diagnóstico.

4. Tumores neuroendocrinos de hígado y páncreas

Aunque son extremadamente infrecuentes y siempre descartando metástasis de un primario extrahepático, se reconoce la existencia de tumores neuroendocrinos primarios de hígado, aproximadamente algo más de 50 casos en la literatura, probablemente de origen en ductos biliares intrahepáticos y dominando los de tipo morfológico 1 y 2 de la OMS. En páncreas, los TNE son poco frecuentes, representan un 1-2 por ciento de todos los tumores de páncreas. La clasificación de la OMS diferencia dos grandes grupos: los tumores funcionantes y los no funcionantes. Aunque un tumor libere cierta cantidad de hormona a sangre periférica o evidencie su marcaje inmunohistoquímico en estudios morfológicos, solo se denomina funcionante si el paciente tiene el síndrome clínico causado por la hipersecreción. El resto se consideran no funcionantes. Entre los funcionantes, los tipos de tumores más frecuentes son los productores de insulina, seguidos de los de glucagón, somatostatina, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y otros. La mayoría aparecen

como nódulos sólidos de bordes bien definidos y raramente son quísticos. Su diámetro oscila entre 1 y 5 centímetros. Los insulinomas suelen ser más pequeños y benignos. Suelen ser de grados I y II, siendo los carcinomas neuroendocrinos grado III de la OMS26 muy infrecuentes, menos del 2-3 por ciento . Los no funcionantes son un 30-40 por ciento de todas las neoplasias neuroendocrinas del páncreas. El tamaño de los no funcionantes suele ser mayor cuando se detectan. Los carcinomas neuroendocrinos de alto grado o III de la OMS son rarísimos en el páncreas.

5. Tumores neuroendocrinos de yeyuno distal e íleon

En los últimos años, en los que las estadísticas evidencian un descenso en el número de tumores neuroendocrinos de apéndice, la localización en íleon es la más frecuente del tracto gastrointestinal. Así ocurre en nuestro medio. Los de íleon constituyen el 70 por ciento de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado. Un 3 por ciento se dan en el divertículo de Meckel. En un 25-30 por ciento de los casos son múltiples y aparecen como nódulos profundos en la mucosa-submucosa que a veces infiltran toda la pared e incluso el peritoneo, y se estadifican como Tm. Es la zona del tubo digestivo que tiene más tumores secretores de serotonina, o de células EC, de los cuales un 5-7 por ciento dan síndrome carcinoide, invariablemente asociado a metástasis hepáticas. Otros producen sustancia P y otras taquikininas, como la neurokinina A. En esta localización, la estadificación T identifica como T1 los tumores menores de 1 cm, que no rebasan la submucosa, y T2 los que llegan a la muscular o son mayores de 1 cm, T 3 los que llegan a la subserosa y T4 los que alcanzan el peritoneo.

6. Tumores neuroendocrinos de apéndice cecal

Constituyen del 25 al 30 por ciento de todos los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. Se ven como hallazgo casual en un 3-9 por ciento de todas las apendicectomías, localizándose el 60-70 por ciento de ellos en la zona apical.

Según la última revisión de la SEER, la mayoría de los tumores de apéndice se detectan con un tamaño inferior a 1 cm. Y sabemos que son muy raras las metástasis en tumores menores de 2 cm²⁷, así que su presencia en la mayoría de los casos es anecdótica y no tiene trascendencia para el paciente.

7. Tumores neuroendocrinos del colon

Son infrecuentes, aunque está aumentando la incidencia en el ciego. Suele aparecer de media en torno a los 66 años. No suelen dar síntomas precoces, por lo que el 50 % se diagnostican en estadio avanzado. Metastatizan a hígado, ganglios, mesenterio o peritoneo. Cuando se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal, suelen ser múltiples y de hallazgo incidental. Los de intestino medio (colon derecho y hasta mitad de colon transversal) suelen ser enterocromafines, (EC) o secretores de serotonina, mientras que los de colon distal, al igual que los de recto, son tipo células L (glucagón-like, PP y PPY) y tiende a crecer con un patrón más trabecular.

8. Tumores neuroendocrinos de recto y canal anal

Su incidencia va en aumento. Suelen ser tumores pequeños, polipoides. Acostumbran a tener glucagón y glicentina en vez de serotonina, por lo que rara vez dan síndrome carcinoide en tumores de esta localización. Se han identificado un importante número de tumores de células L con glucagón, glicentina y PP-PYY. Las formas tumorales pequeñas de tumores < 2 cm bien diferenciados rara vez metastatizan y se curan con excisión local. Al igual que sucede en el esófago, en esta localización pueden encontrarse también tumores poco diferenciados, tanto el carcinoma neuroendocrino de célula grande como el carcinoma neuroendocrino de célula pequeña³¹, con un mal pronóstico, ya que suelen ser metastáticos en un alto porcentaje al diagnóstico³². Dificultades diagnósticas en los tumores neuroendocrinos de alto grado Pueden tener un patrón dominante de célula grande, similar a los neuroendocrinos de célula grande del pulmón o también, aunque mucho menos frecuente, pueden ser similares al anaplásico de célula pequeña de pulmón. Se caracterizan por tener un crecimiento macro y microscópico más desordenado que los

neuroendocrinos de bajo grado, lo que dificulta especialmente su diagnóstico, ya que hay que detectar ciertos rasgos morfológicos (zonas focales de patrón trabecular, rosetoide o festoneado, cromatina finamente grumosa con escaso pleomorfismo nuclear, citoplasma levemente granuloso) para pensar en la posibilidad de que lo sean y hacer las técnicas inmunohistoquímicas que lo confirmen para diferenciarlos de los adenocarcinomas de alto grado. Todo ello es importante porque tienen peor pronóstico que éstos. En particular, los de célula pequeña, diagnosticados con frecuencia en estadio avanzado, tienen bajo índice de respuestas a la quimioterapia, si bien se han descrito series con respuestas similares a los del pulmón.

II.5 Tratamiento

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados debe realizarse de forma multidisciplinar, integrando todas las armas terapéuticas disponibles: la cirugía, los tratamientos locales no quirúrgicos, la quimioterapia, los análogos de la somatostatina (ASS) y los nuevos agentes biológicos, también llamados «tratamientos dirigidos». En muchos pacientes, especialmente si tienen metástasis, será necesario utilizar varios tratamientos a lo largo de la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico se realizará generalmente con intención curativa la mayoría de las veces, mientras que la quimioterapia y el resto de los tratamientos sistémicos actualmente tienen un papel paliativo y de control de síntomas, puesto que por sí mismos raramente consiguen la eliminación de la enfermedad. Los estudios en marcha tratarán de resolver múltiples cuestiones como el papel de los tratamientos sistémicos en la situación de adyuvancia o la actividad de la asociación y/o secuenciación de fármacos en el tratamiento de la enfermedad avanzada. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad primaria y metastásica La cirugía constituye el tratamiento principal de los TNE en distintas fases de la evolución de los mismos. En estadios iniciales, la resección completa del tumor se realiza con intención curativa; en casos más avanzados, la cirugía puede llevarse a cabo con intención citorreductora o de paliación de síntomas

Las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la enfermedad metastásica son múltiples e incluyen tratamientos con radionúclidos, tratamientos ablativos locorreccionales en pacientes con metástasis hepáticas, o diversos tratamientos médicos como los análogos de la somatostatina, el interferón, la quimioterapia o las nuevas terapias dirigidas.^{1,2,7}

Globalmente, la quimioterapia es más efectiva en los tumores de origen pancreático que en los de origen entérico, y en tumores pobremente diferenciados (NEC) o con alto índice proliferativo (Ki-67) que en aquellos con buena diferenciación histológica y bajo índice proliferativo. En general, la quimioterapia puede ser la primera opción de tratamiento en pacientes con NET pancreáticos G1-2 en los que se haya documentado progresión radiológica o que presenten gran volumen tumoral y/o síntomas derivados de ello, en NET G2 (Ki-67: 3-20 por ciento) de intestino anterior, o en NEC G3 (Ki-67 > 20 por ciento) de cualquier origen. Por último, los datos disponibles acerca de la eficacia de la quimioterapia en NET de intestino posterior son escasos, por lo que es difícil establecer recomendaciones en este contexto.

Más recientemente, la temozolamida (TMZ) ha demostrado efectos antitumorales prometedores en pNET [21-27].

La TMZ es un alquilante oral que, al igual que el DTIC, es convertido a su metabolito activo MTIC a través de un proceso de conversión química espontánea. La temozolamida ha sido ensayada en distintos esquemas de administración, sola o con otros compuestos. En monoterapia su actividad en pNET es modesta (tasa de respuesta (TR) del 8 por ciento).¹⁸ Los resultados parecen sustancialmente mejores en combinación con otros agentes como el bevacizumab (33 por ciento), el everolimus (35 por ciento) o la talidomida (45 por ciento)^{19, 20}

¹⁸ Grisendi, G. et al. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res* 2011; 1, 787-805.

¹⁹ Yauch, R. L. et al. A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 2008; 455, 406-410.

²⁰ Ostman, A. in *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment* (eds I. M. Modlin & K. Oberg) (Felsenstein C.C.C.P, 2009).

Pero los resultados más destacables han sido los observados en combinación con capecitabina, un profármaco del 5FU25. La TMZ y la capecitabina han demostrado ser sinérgicos en estudios in vitro en líneas celulares de tumor neuroendocrino.

Los motivos de esta sinergia no están claros, pero parece que la exposición a 5FU puede inducir una depleción de O6metilguanin DNA metiltransferasa (MGMT), lo cual aumentaría la sensibilidad celular a los efectos tóxicos de la TMZ (ver más adelante en la sección de biomarcadores). Con base en los resultados obtenidos en NET pancreáticos, la mayoría de estos estudios evaluaron distintas combinaciones de fármacos como la STZ, el 5FU, la DOX o la ciclofosfamida (CTX). En el primero de ellos, publicado por Moertel en 1978, se incluyeron 118 pacientes con tumores carcinoides metastásicos (7 pNET, 40 NET de intestino delgado, 17 NET pulmonares y 54 NET entéricos de otros orígenes), los cuales fueron randomizados a recibir STZ/5FU vs. STZ/CTX29. Ambas combinaciones demostraron similares tasas de respuesta (33 y 26 por ciento, respectivamente) y supervivencia (12 y 11 meses, respectivamente). Los NET de intestino delgado fueron más respondedores que los NET pulmonares o de primario desconocido (p. ej. la tasa de respuestas con STZ/FU: 44 por ciento vs. 12 por ciento). Sin embargo, la estimación de este efecto pudo ser poco precisa ya que, si bien todos los pacientes debían presentar un indicador medible de enfermedad maligna, la respuesta tumoral podía ser evaluada mediante una medida objetiva de las lesiones tumorales (regla o calibrador), medida clínica de la hepatomegalia (a la exploración física) o medida de los niveles urinarios de 5HIAA.

Terapias dirigidas

El arsenal terapéutico actual en los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) es amplio, incluyendo cirugía, tratamientos locorregionales hepáticos como embolización o radiofrecuencia, terapias con radionúclidos, así como tratamientos sistémicos, englobando terapia hormonal, inmunológica o citotóxica. A pesar de ello, existe un claro déficit en el tratamiento sistémico de estos tumores¹. Con las terapias hormonales e inmunológicas se consigue un elevado porcentaje de control de síntomas relacionados con los síndromes de secreción hormonal, pero el efecto antitumoral es limitado². Los agentes citotóxicos clásicos han demostrado, asimismo, limitada actividad en el control sistémico^{3,5} y ello podría estar relacionado con la biología propia de estos tumores. La eficacia limitada de estos fármacos clásicos ha llevado a la investigación de nuevos agentes terapéuticos que intentan explotar las características fenotípicas de los TNE-GEP.

Tratamiento con radionúclidos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originados de células endocrinas con capacidad de secretar aminas y polipéptidos hormonales. Su comportamiento clínico es muy variable: pueden ser hormonalmente activos o no funcionantes y pueden comportarse con un crecimiento muy lento o altamente agresivo. La cirugía es el único tratamiento curativo en los pacientes con TNE, pero en los pacientes con un tumor primario inoperable, enfermedad recurrente o metastásica existen pocas opciones terapéuticas. La terapia con análogos de la somatostatina (SST) marcados con elementos radiactivos, terapia radiometabólica (TRM), se ha mostrado como una opción prometedora¹. Se han utilizado diferentes radiofármacos para el tratamiento de los pacientes con TNE en las última décadas, unidos a distintos radionúclidos; primero el ¹¹¹In, que brindó un bajo índice de respuestas, y después el ⁹⁰Y y el ¹⁷⁷Lu, que por su emisión de partículas β resultaron más adecuados para el uso terapéutico. El ⁹⁰Y-DOTA, Tyr³octeotide obtuvo

mejores resultados que el ^{111}In -DTPA-octreotide. Posteriormente, el ^{177}Lu -DOTA, Tyr³octreotate mostró una mayor afinidad por los receptores SSTR₂, con una mayor dosis absorbida por el tumor². La menor penetración tisular del ^{177}Lu respecto al ^{90}Y lo hacía especialmente favorable frente a tumores pequeños. Cuando se compara el ^{177}Lu -octreotide con ^{177}Lu -octreotate, este duplica el tiempo de retención en el tumor, siendo por tanto el radiofármaco de elección³.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

III.1 HIPÓTESIS

1. La frecuencia de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter 2004-2014, es baja.
2. El manejo de pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter 2004-2014

III.2 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Característica demográfica	son información general sobre grupos de personas. Dependiendo de la finalidad, los datos pueden incluir atributos como la edad, el sexo y el lugar de residencia, así como características sociales como la ocupación, la situación familiar o los ingresos.	Social	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Fecha del diagnóstico e histopatológico	Tiempo exacto en que se estableció el diagnóstico histopatológico	Día calendario	Ordinal
Ubicación anatómica del tumor primario	Topografía anatómica en donde se encuentra la lesión	Sistema gastrointestinal	Nominal
Tamaño y profundidad	Dimensión y extensión de una enfermedad en cuestión	Masa tumoral	Ordinal
Diseminación local y a distancia	Capacidad de extensión y progresión	Cancer	Ordinal
Presencia de síndrome carcinoide	se caracteriza por eritema cutáneo, cólicos abdominales y diarrea. Después de varios años, puede desarrollarse una cardiopatía valvular derecha	Tumor neuroendocrino	Ordinal
Presencia de otra neoplasia concomitantes	segundo tumor primario	Cancer	Ordinal
Tipo de procedimiento quirúrgico	Técnica quirúrgica	Cirugia	Nominal
Radioterapia	Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la utilización y la aplicación de todo tipo de rayos, especialmente los rayos X	Procedimiento	Nominal

Quimioterapia	Tratamiento médico de algunas enfermedades que consiste en la aplicación de sustancias químicas al organismo.		Nominal
Recurrencia	Reaparición de los síntomas de una enfermedad tras un periodo de ausencia de los mismos.	Mismo órgano	Nominal
Manejo ambulatorio	Esta modalidad terapéutica está indicada para los casos de gravedad leve donde hay un corto recorrido de enfermedad y una buena predisposición al tratamiento además de un apoyo familiar estable o bien casos con historia de tratamientos terapéuticos previos	Modalidad	Nominal

III.3 MATERIAL Y MÉTODOS

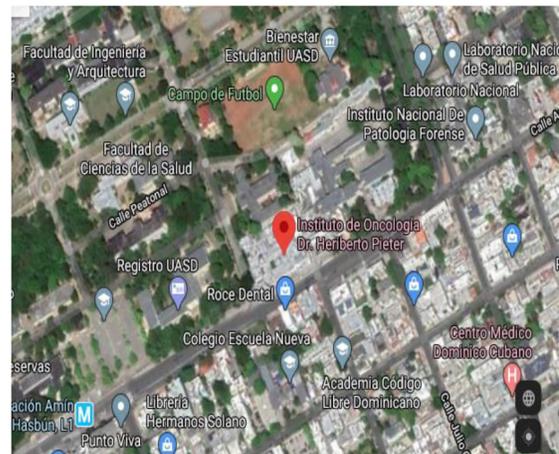
III.3.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo sobre la frecuencia y el manejo de los pacientes que cursaron con tumores neuroendocrinos de origen digestivo 2004-2014 (ver anexo IX.1 cronograma).

III.3.2 Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la zona universitaria, avenida Correa y Cidro número 1, dentro de los límites de la Universidad Autónoma de Santo Domingo, limitado al norte con la avenida José Contreras; al sur avenida Bernardo Correa y Cidro; al oeste, calle Rafael Ravelo y al este, avenida Santo Tomas de Aquino.

III.3.3 Mapa cartográfico y vista área



III.3.4 Universo

Todos los pacientes con cáncer del tubo digestivo que fueron asistidos en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, durante el periodo de realización del estudio.

III.3.4 Población

Todos los pacientes con tumores neuroendocrinos de origen digestivo, diagnosticados y tratados durante el periodo de estudio.

III.3.5 Muestra

Está constituida por los pacientes con tumores neuroendocrino de origen digestivo, durante el periodo de estudio

III.3.6 Criterios de inclusión

Todos los pacientes con tumores neuroendocrinos diagnosticados y tratados durante el periodo del estudio, que completaron su tratamiento en nuestra institución y cuyos expedientes estén completos.

III.3.7 De exclusión

Todos los pacientes que no contaban con expedientes completos, o tratado fuera de nuestra institución o cuyo tumor no sean de vías digestivas

III.3.8 Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de datos se elaboró un cuestionario con preguntas cerradas y abiertas. Dichas preguntas fueron elaboradas conforme a los objetivos, tanto los generales como los específicos.

El formulario está redactado en formato 8½ por 11 pulgadas y comprenderá rubros referentes sobre los datos generales del paciente, así como informaciones relacionadas con los tumores neuroendocrinos de origen digestivos, frecuencia y manejo (ver anexo).

III.3.9 Procedimiento

Para realización del estudio en dicho centro docente, se elaboró una carta de permiso la cual será expedida por el departamento de tesis y firmada por su director, luego llevarla al departamento de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, esperando así la aprobación de dicho permiso, la cual fue firmada por el jefe de enseñanza. Luego los datos obtenidos mediante la revisión de los expedientes seleccionados y confirmados en el archivo, y el llenado de los cuestionarios de recolección de datos.

El sustentante de la tesis se encargó de recopilar los datos, basados en el protocolo estandarizado descrito.

III.3.10 Tabulación

Los pacientes fueron elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

III.3.11 Plan de análisis

Se realizó con el método electrónico computarizado auxiliándonos en nuestro caso de Microsoft Word, Excel y Epi-info 7.

III.3.12 Análisis

Las informaciones obtenidas fueron estudiadas como hechos epidemiológicos, y calculadas las proporciones simples y se compararon resultados entre variables, se llevara a una base de datos en Epi – info 7, para su análisis y los resultados se presentaran en forma de por ciento simples y por cientos acumulados, para el análisis estadístico, se utilizó el por ciento para la distribución de frecuencia de las variables operacionalizadas.

III.3.13 Aspectos éticos

El interés de esta investigación es de carácter científico y no hay, por parte del investigador, ningún interés económico o político que motive la misma.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).² El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fue sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios 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 una 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 será 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 otras autores, fueron justificada por su llamada correspondiente.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS FINALES

IV.1 RESULTADOS

Frecuencia y manejo de los pacientes que cursaron con tumores naueoendocrinos de origen digestivo en el Instituto de Oncología "Dr. Heriberto pieter" en el período enero 2004 – dic. 2014.

Total expedientes	21	105%
Expedientes estudiados	14	70%
Expedientes fallecidos	4	20%
Expedientes no encontrados	3	15%

De acuerdo con este primer recuadro se muestra la cantidad de los expedientes estudiados y encontrado durante el periodo de estudio, 21 en total lo que representa un ciento cinco por cierto, de los cuales 14 fueron revisados de manera apropiada lo que corresponde a un sententa por ciento, cuatro expedientes que corresponden a pacientes fallecidos lo que representa un veite por ciento de los casos revisados, tres expedientes no encontrados lo que esto corresponde al quince por ceinto.

INFORMACIÓN RECABADA DE LOS EXPEDIENTES ESTUDIADOS

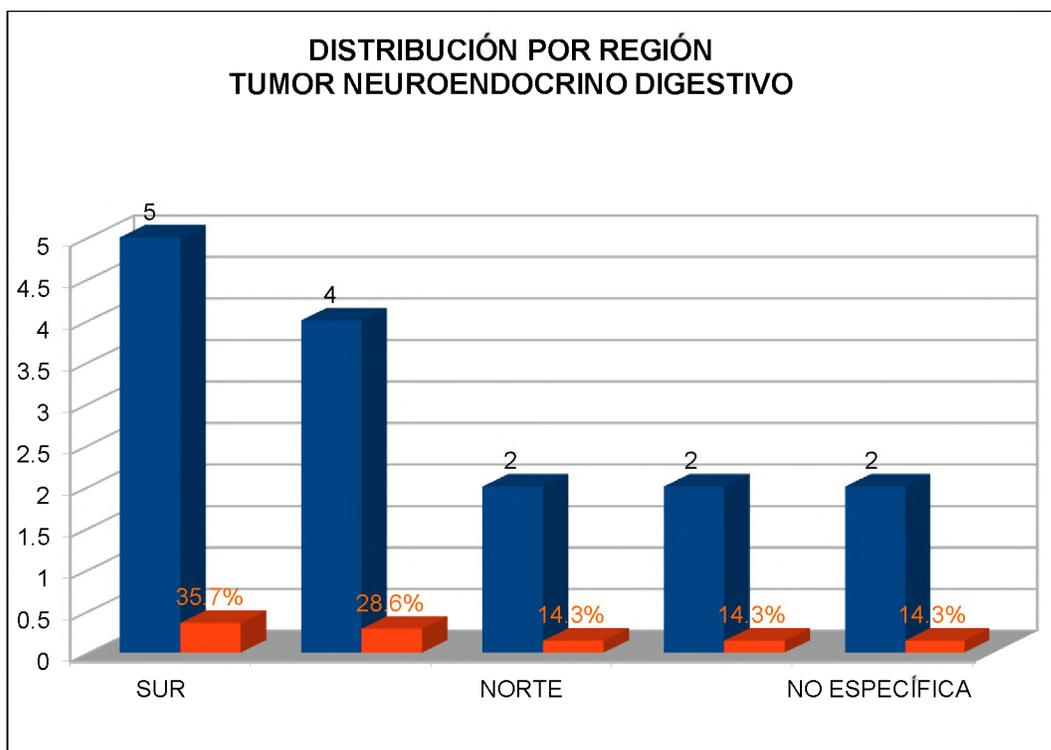
En este cuadro se puede apreciar datos de sumo interés en esta investigación, donde se evidencia la provincia de donde provenían los casos revisados, la edad, género, la ubicación anatomía de la lesión primaria, la realización de pruebas especiales que nos permitieron validar el diagnóstico, se incluye también estadiaje encontrado, la modalidad de tratamiento que estos recibieron, se evidencia además datos relativo a si se documento recurrencia y por ultimo si algunos de los casos en cuestión se manejaron de manera ambulatoria.

Provincia	Edad	Género	Ubicación primaria	IHQ	Tmn/estadio	Metástasis	Tx qx	Tx radio	Tx quimio	Recurrencia	Manejo amb.
San Cristóbal	28	Femenino	Páncreas	Si	t2n0m0 ec2	No	Si	No	No	No	Si
Monte Plata	55	Masculino	Hígado	Si		No	No	No	No	No	Si
Distrito Nacional	46	Femenino	Recto		ec2a	No esp.	No	No	No	No	No esp.
Higüey	29	Masculino	Páncreas	Si	t4n2m1 ec4	Si	No	No	No	No	No
No especifica	53	Femenino	Apéndice cecal	Si		No esp.	No	No	No	No	No esp.
Moca	73	Masculino	Estomago	Si		Si	No	No	No	No	No esp.
Distrito Nacional	44	Masculino	Colon	Si	ec3	Si	No	No	No	No	No
Barahona	51	Masculino	Páncreas	Si		Si	No	Si	Si	No	No esp.
Azua	68	Masculino	Estomago			No	No	No	Si	No	No
No especifica	65	Femenino	Antro gástrico	Si		No	No	No	No	No	No
Higüey	75	Masculino	Páncreas	No	ec4	Si	No	No	No	No	Si
Distrito Nacional	36	Masculino	Retroperitoneal	Si		No	No	No	No	No	Si

Ocoa	64	Masculino	Hígado	Si	ec4	No	No	No	No	No	Si
Distrito Nacional	35	Femenino	Páncreas			No esp.	No	No	No	No esp.	No esp.
San Juan de la Maguana	85	Masculino	Duodeno	Si		No	No	No	No	No	No
Edad promedio	54										

DISTRIBUCIÓN POR REGIÓN		
Región	Total	%
Sur	5	35.7%
D.n.	4	28.6%
Norte	2	14.3%
Este	2	14.3%

Este cuadro determina las regiones de nuestro país donde se registraron los casos, siendo la región sur la de mayor incidencia y porcentaje, que corresponde un treinta y cinco coma siete del universo estudiado, seguido del distrito nacional que ocupó un veinti ocho coma seis por ciento, en tanto las regiones norte y este del país les correspondió un cuatro por ciento respectivamente .



Este grafico representa los datos porcentuales descrito en el cuadro anterior de acuerdo a las regiones donde se registraron los casos.

DISTRIBUCIÓN POR GENERO		%
Masculino	10	71.4%
Femenino	5	35.7%

Este cuadro pone de relieve el sexo mas frecuentemente afectado por esta enfermedad, donde se registraron 10 casos en el sexo masculino lo que corresponde a un setanta y uno coma cuatro por ciento de los casos revisados y cinco del sexo femenino que corresponde a un treinta y cinco comosiete por ciento de los casos revisado en esta serie

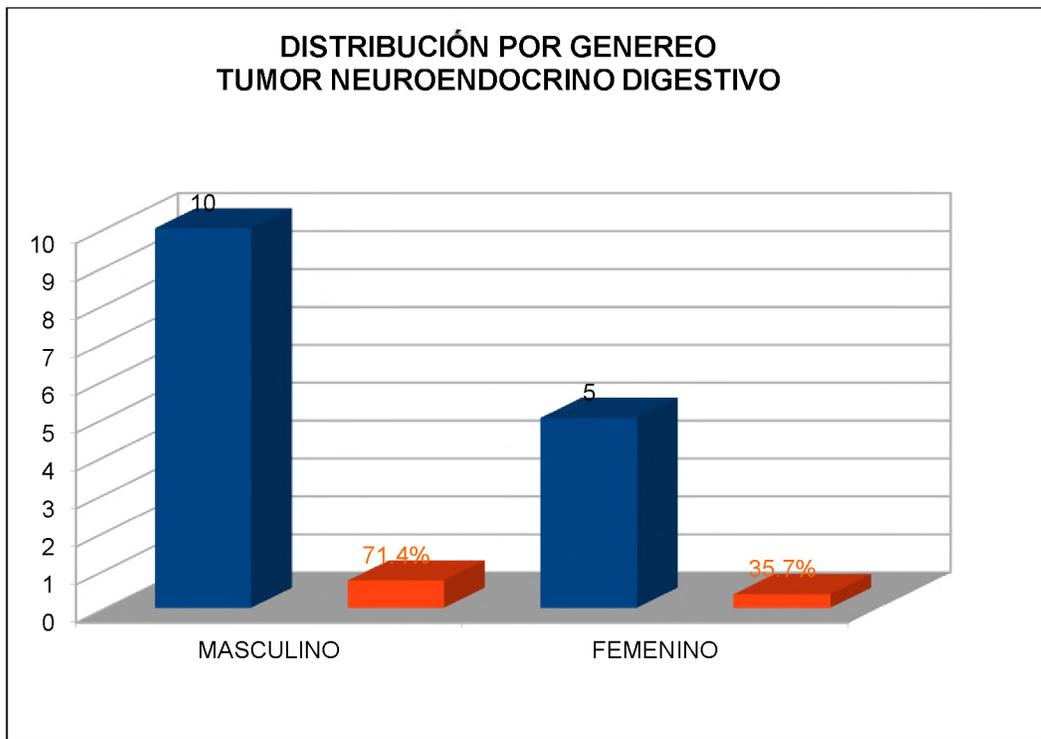
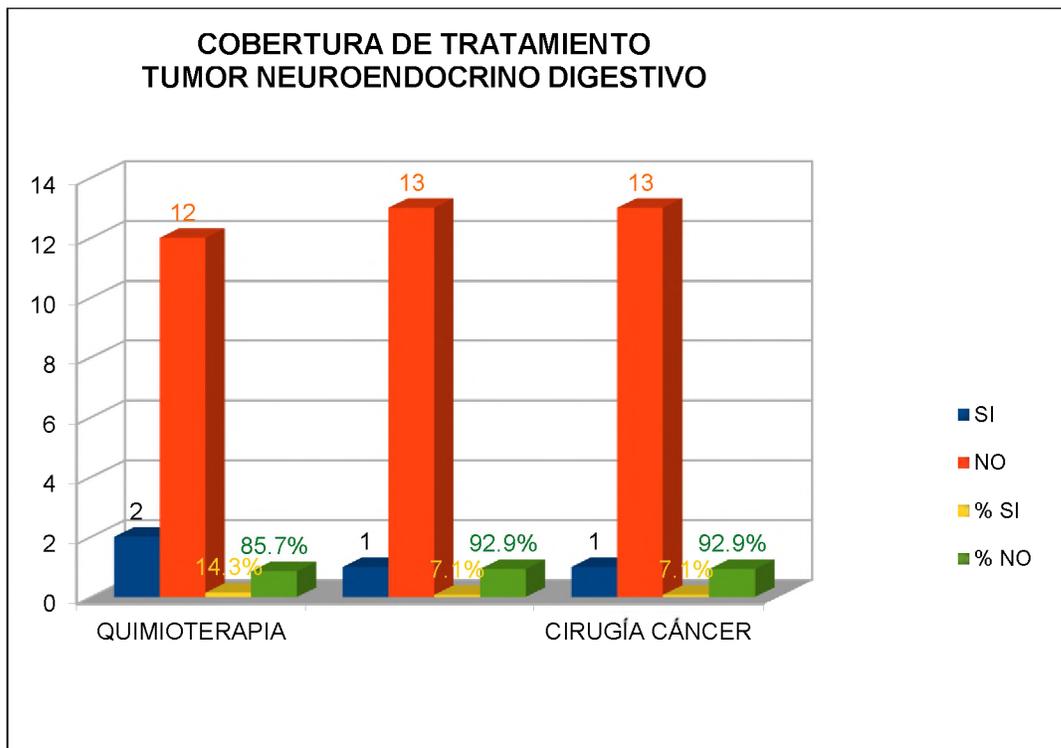


Grafico que representa el sexo mas afectado por la enfermedad , de acuerdo con los casos revisados

COBERTURA DE TRATAMIENTO				
TIPO TRATAMIENTO	SI	NO	% SI	% NO
QUIMIOTERAPIA	2	12	14.3%	85.7%
RADIOTERAPIA	1	13	7.1%	92.9%
CIRUGÍA CÁNCER	1	13	7.1%	92.9%

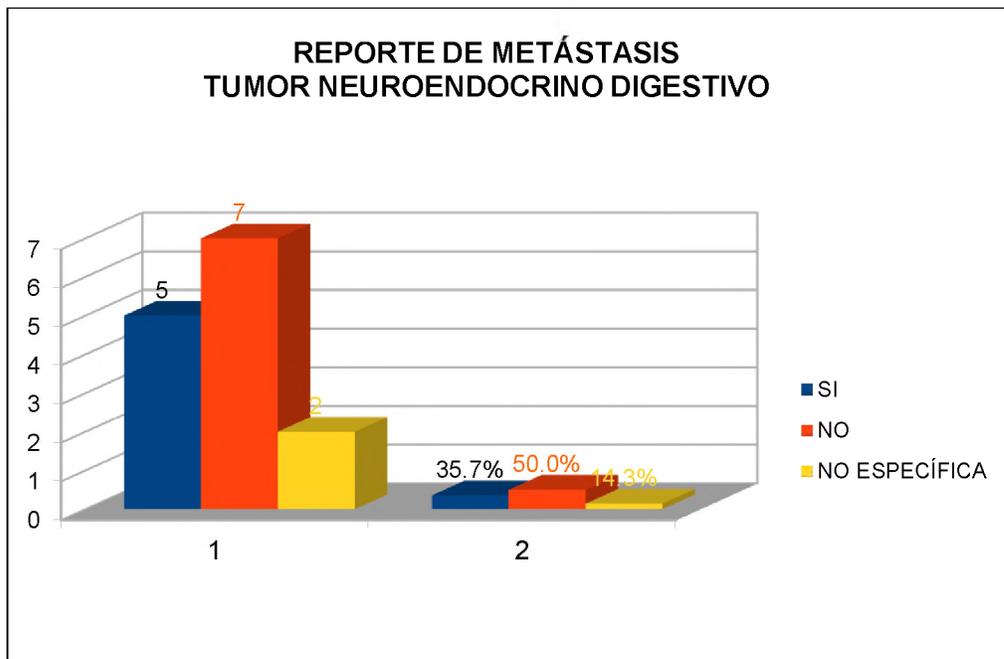
Este cuadro pone en evidencia la modalidad de tratamiento que los pacientes estudiados recibieron en ese momento , donde el uso de quimioterapia ocupo un catorce coma tres por ciento , y un siete coma un porciento corresponde aquellos casos que recibieron radioterapia y cirugía ambos con el mismo valor porcentual de acuerdo a los casos revisados.



El siguiente garfico representa las modalidad de tratamiento utilizada en los diferentes casos revisados

REPORTE DE METÁSTASIS		
SI	NO	NO ESPECÍFICA
5	7	2
35.7%	50.0%	14.3%

De acuerdo a este cuadro se pone en evidencia reportes que corresponden a lesiones metastasicas



Nota: Los sitios encontrados con metástasis fueron: páncreas, colon y estómago.

UBICACIÓN PRIMARIA	TOTAL	%
Recto	1	7.14%
Apéndice	1	7.14%
Colon	1	7.14%
Antro gástrico	1	7.14%
Retroperitoneo	1	7.14%
Duodeno	1	7.14%
Hígado	2	14.29%
Estomago	2	14.29%
Páncreas	5	35.71%

En este cuadro se documentan la ubicación exacta de la lesión primaria, donde la lesión a nivel del páncreas fue de la mayor incidencia, cinco casos en total registrado lo que representa un treinta y cinco coma setenta y un por ciento, y un catorce coma vietinueve por ciento correspondieron al hígado y estomago respectivamente, ya el porcentaje restante fue de áreas anatómicas variadas y menos frecuentes

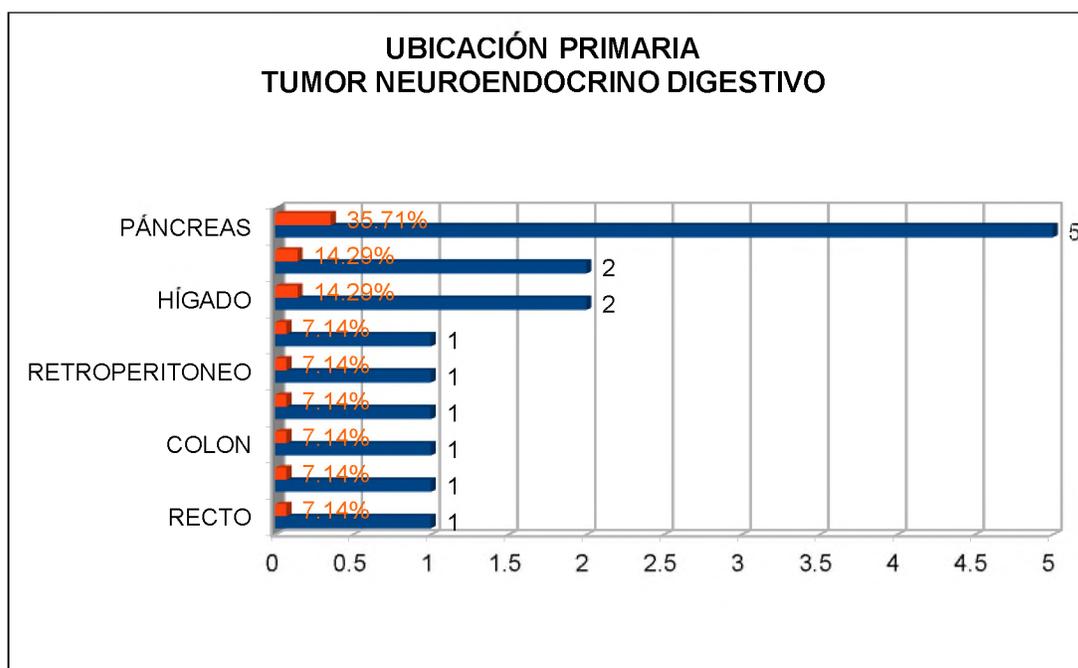
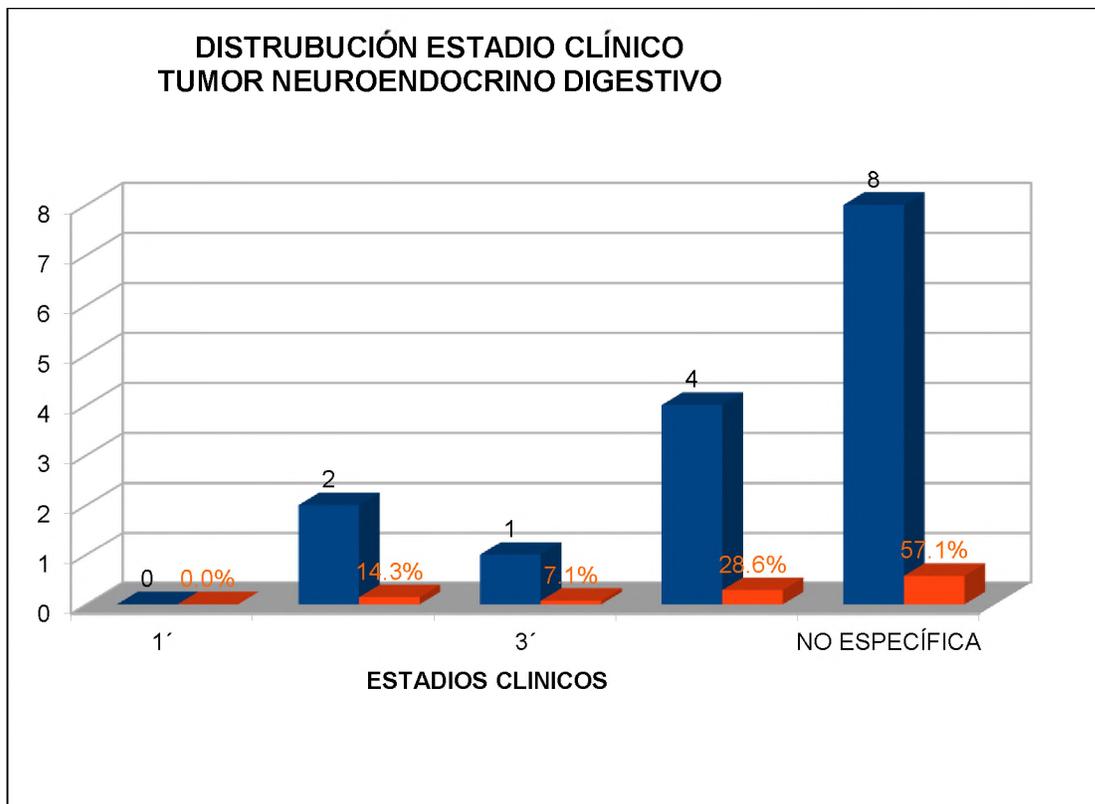


Grafico que representa las ubicacióne anatómicas mas frecuentes para lesiones primarias

DISTRIBUCIÓN ESTADIO CLÍNICO		
ESTADIO	TOTAL	%
1	0	0.0%
2	2	14.3%
3	1	7.1%
4	4	28.6%
No específica	8	57.1%

En este cuadro se registra la distribución de los estadios clínicos , de los casos revisados en esta serie.



Representación grafica de los estadios clínicos de los casos revisados

UNIVERSO DE CASOS PERIODO 2004 – 2014											
AÑO	Casos registrados		Cáncer gástrico	Total neuroendocrinos			%	Neuroendocrin o digestivo		%	
2004'	2,170		216	1			0.0%	1		0.0%	
2005'	2,466		264	3			0.1%	2		0.1%	
2006'	2,330		237	1			0.0%	1		0.0%	
2007'	2,030		238	1			0.0%	1		0.0%	
2008'	2,314		255	1			0.0%	1		0.0%	
2009'	2,360		281	4			0.2%	3		0.1%	
2010'	2,597		296	3			0.1%	1		0.0%	
2011'	2,666		321	1			0.0%	1		0.0%	
2012'	2,706		378	6			0.2%	4		0.1%	
2013'	2,615		375	7			0.3%	4		0.2%	
Año	2004'	2005'	2006'	2007'	2008'	2009'	2010'	2011'	2012'	2013'	2014'
Total de cáncer	2,170	2,446	2,330	2,030	2,314	2,360	2,597	2,666	2,706	2,615	2597
Total cáncer gástrico	216	264	237	238	255	281	296	321	378	375	399
Total neuroendocrino	1	3	1	1	1	4	3	1	6	7	4
Neuroendocrin o digestivo	1	2	1	1	1	3	1	1	4	4	1

Este cuadro recoge en sentido general los datos que corresponde a cada años revisados de acuerdo a los años en estudios, lo que representa además el universo en cuestión.

Representación grafica del universo total de los casos revisados.

IV.2 CONCLUSIONES

El conjunto de la información revisada hasta este momento indica que los avances logrados en los últimos años acerca de los mecanismos celulares y moleculares implicados en el desarrollo, diferenciación y progresión de los TNEGEP están permitiendo un conocimiento mucho más preciso y potencialmente útil de este heterogéneo grupo de tumores.

La aplicación de estas aproximaciones celulares y moleculares en estudios cada vez más profundos y detallados puede ayudar a identificar moléculas con valor diagnóstico, pronóstico y/o terapéutico, así como facilitar una verdadera clasificación molecular de los TNE-GEP.

Los avances tecnológicos y conceptuales recientes nos acercan progresivamente al conocimiento individualizado de los perfiles de expresión y alteración génica de los pacientes con TNE-GEP y, lo que puede ser aún más importante, la tipificación molecular detallada (genética y epigenética) del tumor y de las células del estroma tumoral, una información que puede resultar clave para ayudar a seleccionar la terapia personalizada más adecuada y eficiente para el paciente que posee un tumor específico con unas características moleculares concretas.

IV.3 REFERENCIAS

1. Yao, J. C. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26, 3063-3072.
2. Zikusoka, M. N., Kidd, M., Eick, G., Latich, I. & Modlin, I. M. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005; 104, 2292-2309. Disponible en:

www.monografias.com/trabajos88/tumores-neuroendocrinos-gastrointestinales/tumores-neuroendocrinos-gastrointestinales.
3. Dworakowska, D. & Grossman, A. B. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-related cancer* 2009; 16, 45-58.
4. Lodish, M. B. & Stratakis, C. A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best practice & research* 2010; 24, 439-449.
5. Perren, A., Anlauf, M. & Komminoth, P. Molecular profiles of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 451 Suppl 2007; 1, S39-46.
6. Chung, J. H. et al. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Human molecular genetics* 2006; 15, 2553-2559.
7. Duerr, E. M. & Chung, D. C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best practice & research* 2007; 21, 1-14.
8. Arnold, C. N., Sosnowski, A. & Blum, H. E. Analysis of molecular pathways in neuroendocrine cancers of the gastroenteropancreatic system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014, 218-219.

9. Shima, K. et al. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PLoS one* 2011; 6, e25062.
10. Lai, C. H. et al. The significance of CD44 expression in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2005; 52, 1071-1076.
11. Oberg, K. & Castellano, D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 2011; 1, 3-7.
12. Culler, M. D. et al. Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 2011; 1, 9-17.
13. Asa, S. L. Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 Suppl 2, S66-77.
14. Ganetsky, A. & Bhatt, V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: update on therapeutics. *Ann Pharmacother* 2012; 46, 851-862.
15. Turaga, K. K. & Kvols, L. K. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011; 61, 113-132.
16. Corbo, V. et al. Pancreatic endocrine tumours: mutational and immunohistochemical survey of protein kinases reveals alterations in targetable kinases in cancer cell lines and rare primaries. *Ann Oncol* 2012; 23, 127-134.
17. Capurso, G. et al. Novel molecular targets for the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors: answers and unsolved problems. *Int J Mol Sci* 2012; 14, 30-45.
18. Oberg, K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol* 2012; 24, 433-440.

19. Zarebczan, B. & Chen, H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39, 801-810.
20. Cingarlini, S., Bonomi, M., Corbo, V., Scarpa, A. & Tortora, G. Profiling mTOR pathway in neuroendocrine tumors. *Target Oncol* 2012; 7, 183-188.
21. Grisendi, G. et al. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. *Am J Cancer Res* 2011; 1, 787-805.
22. Yauch, R. L. et al. A paracrine requirement for hedgehog signalling in cancer. *Nature* 2008; 455, 406-410.
23. Olive, K. P. et al. Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324, 1457-1461.
24. Ostman, A. in *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment* (eds I. M. Modlin & K. Oberg) (Felsenstein C.C.C.P, 2009).
25. Hurwitz, H. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350, 2335-2342. 2
26. Kindler, H. L. et al. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23, 8033-8040.
27. Gaur, P. et al. Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 2011; 141, 1728-1737.
28. Grande, E., Capdevila, J., Barriuso, J., Anton-Aparicio, L. & Castellano, D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cancer stem cells: do they exist? *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31, 47-53.

29. Elsassner, S. J., Allis, C. D. & Lewis, P. W. Cancer. New epigenetic drivers of cancers. *Science* 2011; 331, 1145- 1146.
30. You, J. S. & Jones, P. A. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell* 2012; 22, 9-20.
31. Kelly, T. K., De Carvalho, D. D. & Jones, P. A. Epigenetic modifications as therapeutic targets. *Nat Biotechnol* 2010; 28, 1069-1078.
32. Wang, J. & Sen, S. MicroRNA functional network in pancreatic cancer: from biology to biomarkers of disease. *J Biosci* 2011; 36, 481-491.

CAPÍTULO V
ANEXOS

V.1 TABLAS

Tabla 1

Principales síndromes genéticos con TEGEP

Síndrome	Localización del gen	Proteína	Incidencia	Tipo y localización del tumor
MEN 1	11q3	Menin	80-100 %	Tumores múltiples en páncreas y duodeno NF > gastrinoma > insulinoma
VHL	3p25.5	VHL	12-17 %	Páncreas Todos NF
VR (NF-1)	17q11,2	Neurofibromin	6 %	Páncreas Somatostatinooma
ET	9q34 (T1) 16p13.3 (T2)	Hamartin, tuberin	< 5 %	Páncreas NF o F

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN 1: neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1; VHL: enfermedad de Von Hippel-Lindau; VR (NF-1): Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo 1); ET: Esclerosis tuberosa; NF: Tumor no funcionante; F: Funcionante.

Tabla 2

Expresión de TEGEP en MEN

Tabla 5
Relación fenotipo-genotipo en la enfermedad de Von Hippel-Lindau

Subtipo VHL	Fenotipo	Genotipo
1	Bajo riesgo de feocromocitoma Hemangioblastoma, riesgo alto de C renal Tumores y quistes pancreáticos	Delecciones, proteína truncada
2	Alto riesgo de feocromocitoma	
2A	Hemangioblastomas, riesgo bajo de C renal Sin sentido Feocromocitoma	Sin sentido
2B	Hemangioblastomas, riesgo alto de C renal Sin sentido Feocromocitoma	Sin sentido
2C	Tumores y quistes pancreáticos Únicamente feocromocitoma	Sin sentido

Tabla 6

Criterios diagnósticos de la neurofibromatosis tipo 1

Se precisan 2 o más criterios para el diagnóstico:
- 6 o más manchas café con leche > 5 mm en niños o > 15 mm en adultos.
- 2 o más neurofibromas o 1 neurofibroma plexiforme.
- Eférides axilares o inguinales.
- 2 o más nódulos de Lisch (hamartomas del iris).
- Glioma del nervio óptico.
- Una lesión ósea característica como displasia del ala del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos con o sin pseudoartrosis.
- Un familiar de primer grado con NF1.

Tabla 7

Criterios diagnósticos de la esclerosis tuberosa

Criterios mayores:	Criterios menores:
- Angiofibromas faciales.	- Múltiples lesiones distribuidas al azar en el esmalte dental.
- Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos.	- Pólipos hamartomatosos rectales.
- 3 o más máculas hipopigmentadas.	- Quistes óseos.
- Placas de Shagreen (nevus del tejido conectivo).	- Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral.
- Hamartomas retinianos nodulares múltiples.	- Fibromas gingivales.
- Tuberosidades corticales.	- Hamartoma no renal.
- Nódulos subependimarios.	- Placas acrónicas en la retina.
- Tumor de células gigantes subependimario.	- Múltiples máculas hipomelanocíticas de 1-2 mm (lesiones «en confeti»).
- Rabdomioma cardíaco.	- Quistes renales simples múltiples.
- Linfangioleiomiomatosis.	
- Angiolipoma renal.	

Tabla 8

TEGEP en MEN 1 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, 1985-2007

Familias	Mutaciones	Pacientes totales / sintomáticos	HI*T	Hipófisis	TEGEP	otros
16	16	82/57	57 (70,4%)	22 (27,5%)	18 (22,5%) 10 gastrinomas 4 insulinomas 3 no funcionantes 1 VIPoma	T. Suprarrenal: 4 T. Tiroideo: 4 Carcinoides bronquial: 1

TEGEP: tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

MEN1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1

Tabla 1Clasificación OMS TNM de tumores pancreáticos⁷

T -Tumor primario	
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No hay indicio de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, incluye PanIN-3
T1	Tumor limitado al páncreas, ≤ 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor limitado al páncreas, > 2 cm en su mayor dimensión
T3	El tumor se extiende más allá del páncreas
T4	El tumor afecta al tronco celiaco o la arteria mesentérica superior
N – Nódulos linfáticos regionales	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a los ganglios linfáticos regionales
M – Metástasis distantes	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Adaptado de Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System. IARC, Lyon, 2010.

Estadio			
Estadio	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 2OMS 2010. Sistema de gradación de tumores neuroendocrinos pancreáticos⁸

	Criterios
Bajo grado TNE G1	Mitosis < 2/10 CGA y/o índice Ki-67 ≤ 2 %
Grado intermedio TNE G2	Mitosis 2-20/10 CGA y/o índice Ki-67 3-20 %
Alto grado TNE G3	Mitosis > 20/10 CGA y/o índice Ki-67 > 20 %

CGA: campos de gran aumento

Tabla 3Estadificación TNM modificada de ENETS según criterios clínicos, radiológicos y patológicos⁹

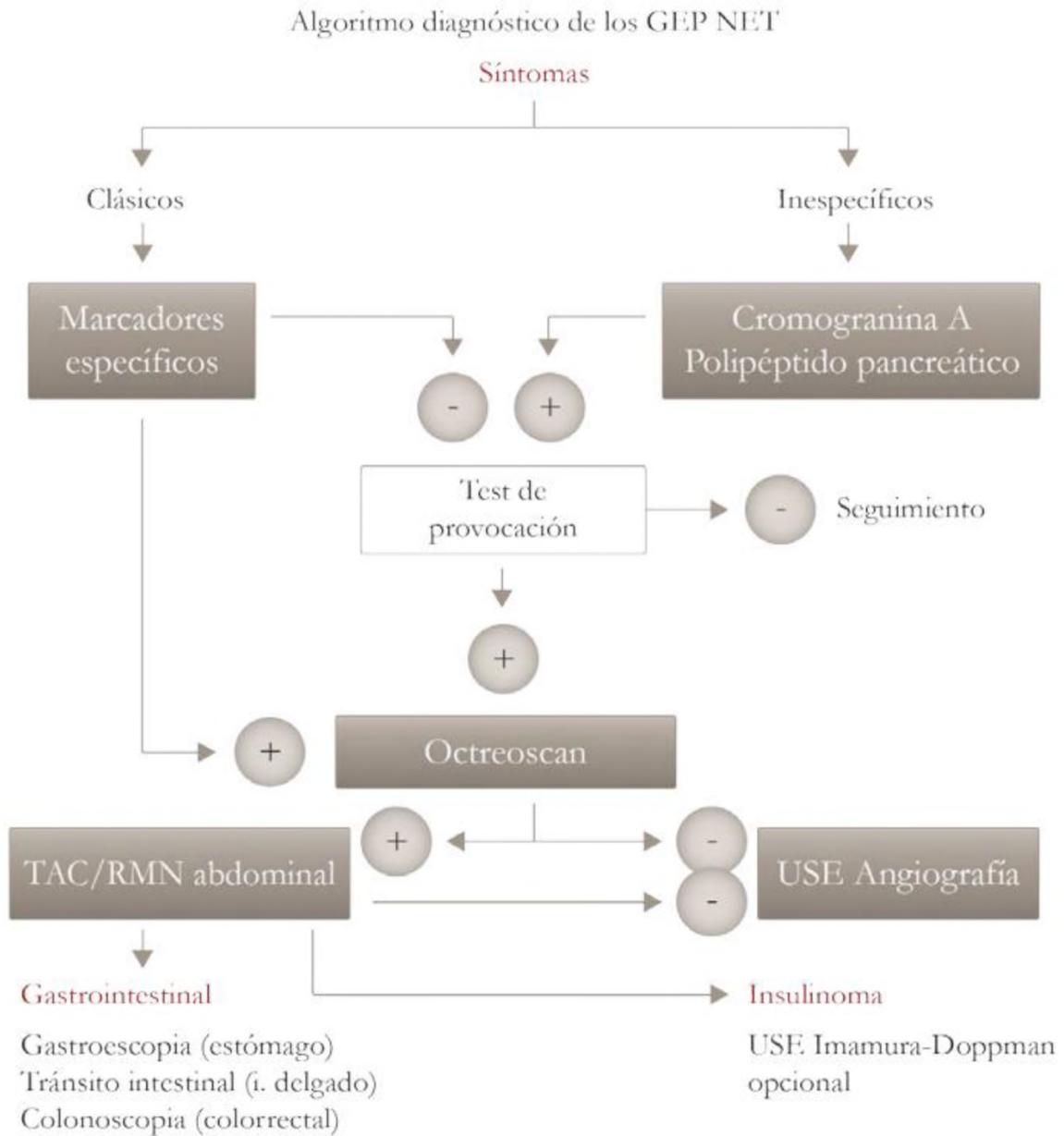
Estadio	T	N	M
I	T1 o T2	N0-NX	M0
II	T3	N0-NX	M0
III	T4 Cualquier T	N0-NX N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

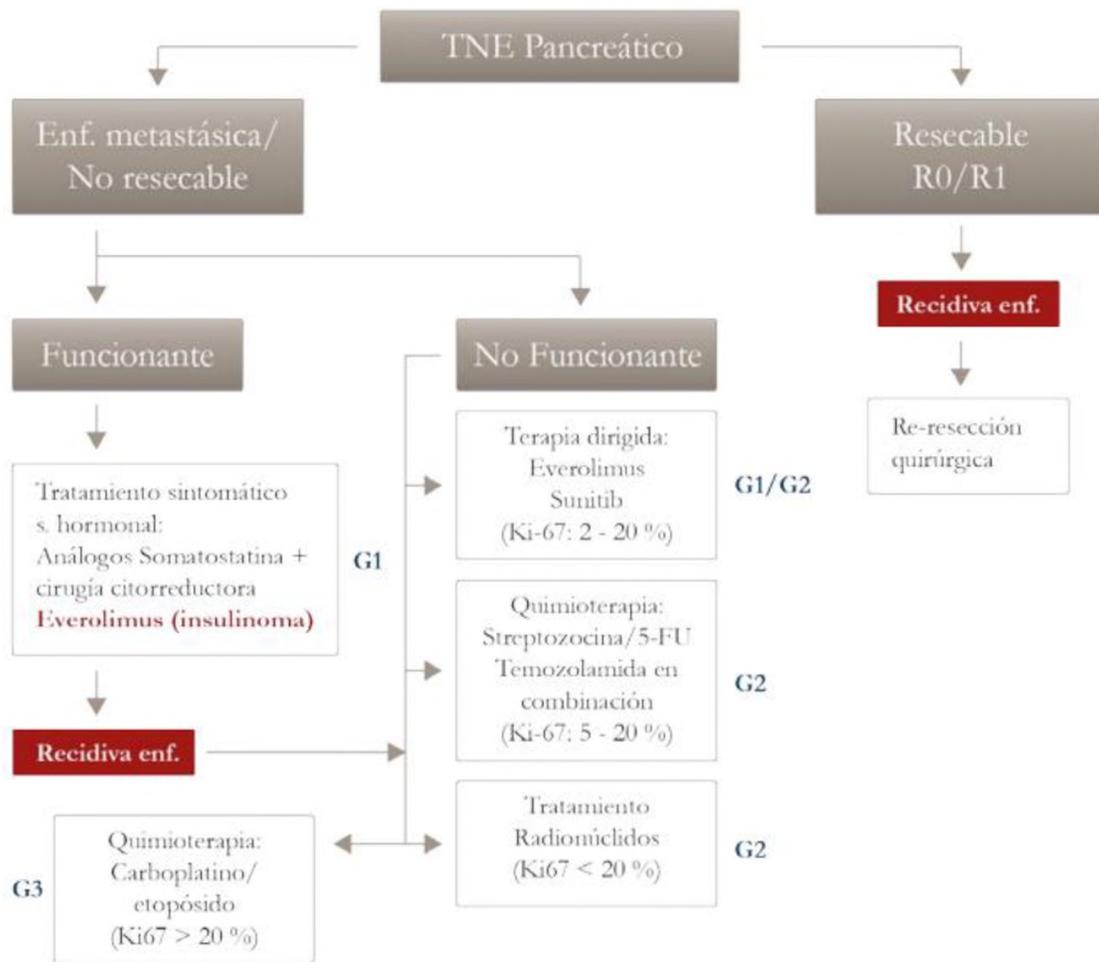
Tabla 4

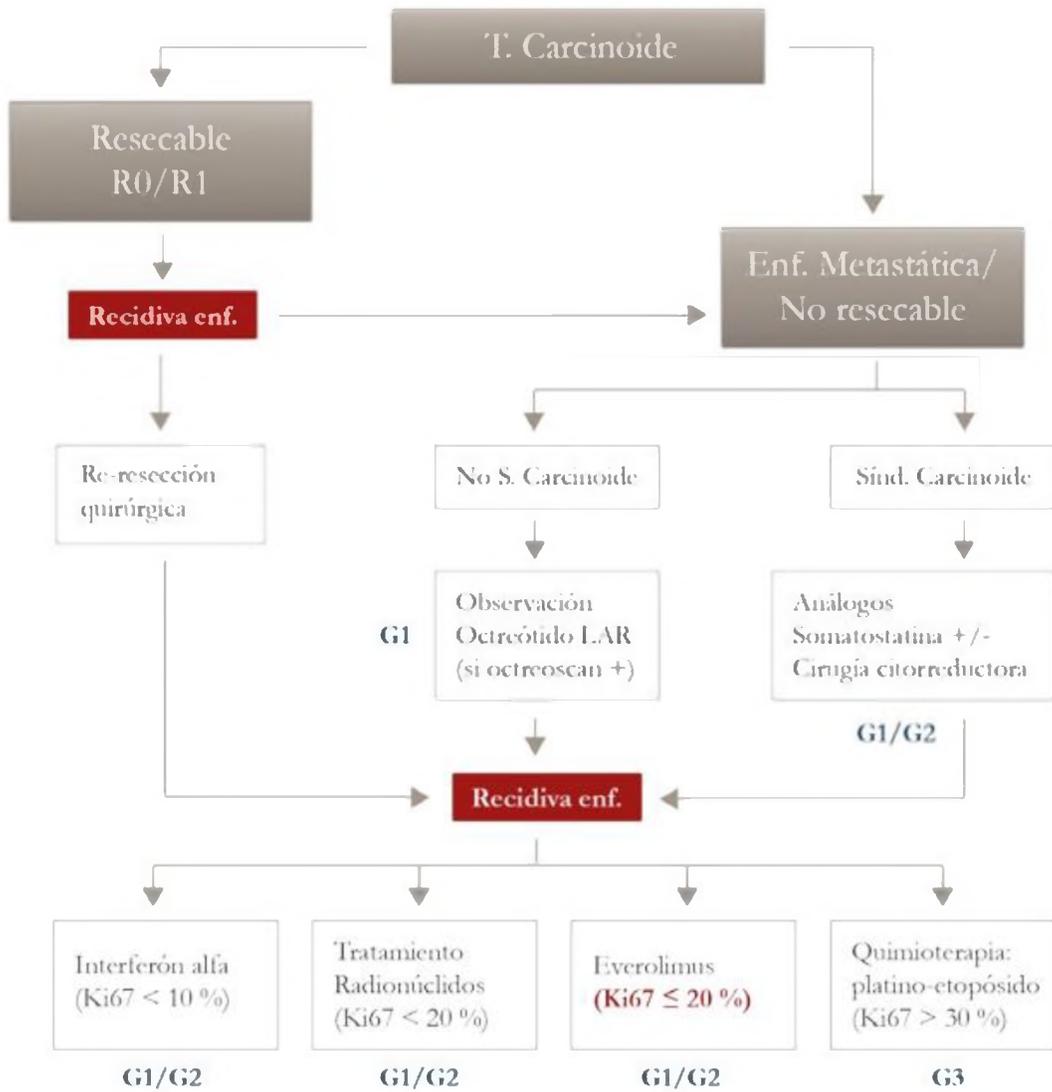
Marcadores de TNE

Carcinoides	5-HIAA orina Cromogranina A
Pan NET	Cromogranina A
Gastrinoma	Gastrina
Insulinoma	Proinsulina Cociente Insulina/Glucosa Péptido C
VIPoma	VIP
Glucagonoma	Glucagón Glucosa CBC
Otros tumores pancreáticos	Somatostatina Polipéptido pancreático Calcitonina PTH péptido relacionada

V.2 ESQUEMAS





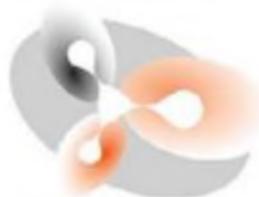




SeAP-IAP

[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

SEEN



Sociedad Española de
Endocrinología y Nutrición

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

seram

Sociedad Española de Radiología Médica

V.3 CRONOGRAMA

Variables	Tiempo: 2004 - 2014		
Selección del tema	2014	Agosto	
Búsqueda de referencias		Agosto-diciembre	
Elaboración del anteproyecto		Octubre	
Sometimiento y aprobación		2015	Enero
Ejecución de las encuestas			Febrero
Tabulación y análisis de la información			Marzo
Redacción del informe			Abril
Revisión del informe			Mayo
Encuadernación			Junio
			Julio
Presentación			

V.4 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

FRECUENCIA Y MANEJO DE LOS PACIENTE QUE CURSARON CON
TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ORIGEN DIGESTIVO EN EL
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DOCTOR HERIBERTO PIETER 2004 – 2014.

Formulario No: _____

Características demográficas: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino / Femenino

Fecha del diagnóstico e histopatológico: _____

Ubicación anatómica del tumor primario: _____

Tamaño y profundidad: _____

Diseminación local y a distancia: SI / No

Presencia de síndrome carcinoide: SI / No

Presencia de otra neoplasia concomitantes: Si / No

Tipo de procedimiento quirúrgico: _____

Recibió Radioterapia: Si / No

Recibió quimioterapia especificar tipo: Si / No

Recurrencia: Si / No

Manejo ambulatorio especificar: Si / No:

V.5. COSTOS Y RECURSOS

IX.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
IX.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas		240.00
Papel Mistique	1 resmas	80.00	540.00
Lápices	2 unidades	180.00	36.00
Borras	2 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	4.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB		3.00	
RAM;			
20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital			
data	2 unidades		1,200.00
proyector	2 unidades		150.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D		600.00	
Calculadoras		75.00	
1IX3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
IX.3.4. Económicos*			

Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
			Total
			\$11,824.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

CERTIFICADO DE ANTIPLAGIO

10/3/2020

The Plagiarism Checker (premium)

THE PLAGIARISM CHECKER PREMIUM

The plagiarism detector has analyzed the following text segments, and did not find any instances of plagiarism:

Text being analyzed	Result
tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo ...	OK
recientemente, la temozolamida (TMZ) ha demostrado efectos antit...	OK
asociación de somatostatínomas (tumores de células D) con neurofi...	OK
cómputo general, los tumores gastrointestinales son más frecuentes...	OK
tumores gastrointestinales son los más frecuentes, aunque existen ...	OK
resultados parecen sustancialmente mejores en combinación con ot...	OK
Todos los pacientes con tumores neuroendocrinos diagnosticados y...	OK
tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciad...	OK
shtml]particular de crecimiento lento, secretores de aminas biogénic...	OK
informaciones obtenidas fueron estudiadas como hechos epidemiol...	OK
podemos comprobar que existen diferencias entre países fundamen...	OK
únicos factores que parecían correlacionarse eran la existencia de a...	OK
arsenal terapéutico actual en los tumores neuroendocrinos gastroen...	OK
tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) con...	OK
Posteriormente el propio Oberndorfer fue reconociendo el potencial...	OK
avances tecnológicos y conceptuales recientes nos acercan progres...	OK
tumores gastrointestinales son los más frecuentes, aunque existen ...	OK
Todos los pacientes con tumores neuroendocrinos de origen digesti...	OK
estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por per...	OK
Determinantes moleculares asociados a síndromes genéticos famili...	OK

Results: No plagiarism suspected

[Download Plagiarism Report PDF](#)

Word count: 9174

[Go Back](#)

© 2002–2019 by Brian Klug - [Contact](#) - [Manage Account](#)

Used 7 of 50 queries since 2020-02-28.