

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS  
DIAGNOSTICADOS EN EL HOSPITAL RAFAEL  
ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DURANTE EL  
PERIODO DEL 2010 AL 2016: ANÁLISIS DE LA  
CASUÍSTICA Y REVISIÓN DE LITERATURA**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión  
del Programa de Estudios de Posgrado en  
Gastroenterología para optar al grado y título de  
Especialista en Gastroenterología

**DANIEL ZÚÑIGA MONGE**

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2017

## **Dedicatoria**

A mis padres, quienes siempre me inculcaron la educación y el esfuerzo como pilares fundamentales para alcanzar las metas.

## **Agradecimientos**

Agradezco al tutor, Dr. Álvaro Villalobos, a los profesores de posgrado en los diferentes hospitales y al servicio de patología del Hospital Calderón Guardia, en especial a la Dra. Irene Quesada, jefa del servicio.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Gastroenterología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología.”



---

Dr. Álvaro Villalobos Garita

**Director de tesis**



---

Dr. José Pablo Cortés Navarrete

**Asesor**



---

Dr. Marlon Rojas Alvarado

**Asesor**



---

Dra. Marianella Madrigal Borloz

**Directora  
Programa de Posgrado en Gastroenterología**



---

Dr. Daniel Zúñiga Monge

**Candidato**

# Tabla de contenidos

Título	Página
Portada	i
Dedicatoria y agradecimientos	I
Hoja de aprobación	II
Resumen	IV
Lista de cuadros	V
Lista de gráficos	VI
Lista de algoritmos	VII
Lista de abreviaturas	VIII
Carta de revisión filológica	IX
Introducción	1
Marco teórico	5
Metodología	23
Análisis de resultados	24
Discusión	41
Conclusiones	52
Bibliografía	57
Anexos	63

# Resumen

Se analizan en este proyecto de tesis a 46 pacientes con tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) , diagnosticados durante un periodo de 7 años (2010 al 2016) en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. Se describe la tendencia de su diagnóstico respecto a los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal (TNE) y según el año de aparición. Se obtienen las características demográficas, clínicas, histopatológicas, endoscópicas y de manejo de cada uno de los pacientes.

Los TNEG fueron los TNE más comunes en el periodo de estudio, abarcando en promedio un 68% del total de los reportes. Además se notó una tendencia hacia el aumento en el número de casos conforme pasaron los años, de esta manera se diagnosticó en el 2016 más del doble de las neoplasias que en el 2010. El sexo femenino abarcó el 70% de la población, y predominó el rango de edad al diagnóstico entre los 50 y 59 años. El subtipo I fue el más común, representando un 74% de la población y el menos común fue el subtipo II, el cual se presentó en solamente dos de los pacientes (4%).

La localización más frecuente fue en la curvatura mayor del cuerpo gástrico, la gran mayoría de lesiones fueron solitarias. Sin embargo hubo un sesgo importante ya que en 10 reportes endoscópicos (todos subtipo I) no se documentó el número de lesiones,. En los subtipos III y IV todas fueron lesiones solitarias. El tamaño promedio de las lesiones según el subtipo fue de 5.4 mm, 8.5 mm, 27.3 mm, 50.8 mm, respectivamente.

La gran mayoría de las neoplasias (33 de 46 tumores) se confinaron a la mucosa, en especial los subtipo I y II, en los que un 91% y un 100% de los tumores no sobrepasaron la mucosa. En los subtipos III y IV hubo enfermedad metastásica en un 25% y un 50% de los pacientes respectivamente. Se encontraron tres tumores mixtos adenoneuroendocrino, todos con componente neuroendocrino poco diferenciado. Con respecto a la inmunohistoquímica, la cromogranina y sinaptofisina marcó en todos los subtipos, y en un 83% y un 94% del total de casos, respectivamente. La polipectomía se realizó en un 70% de los pacientes, especialmente en el subtipo I, dejando el tratamiento quirúrgico para un 24% de las neoplasias y la quimioterapia + tratamiento paliativo en un 6% de los casos.

# Lista de cuadros

Cuadro	Página
Cuadro 1. Clasificación de la OMS (2010) para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.	9
Cuadro 2. Distribución por año y origen de los TNE Gastrointestinales	24
Cuadro 3. Características demográficas y la clasificación de Rindi y cols (2014)	28
Cuadro 4. Características demográficas según el subtipo	29
Cuadro 5. Localización, número de lesiones y tamaño promedio según la clasificación de Rindi y cols (2014)	32
Cuadro 6. Nivel de invasión, grado histológico y características inmunohistoquímicas según la clasificación de Rindi y cols (2014)	35

# Lista de gráficos

Gráfico	Página
Gráfico 1. Distribución por año y origen de los TNE gastrointestinales	25
Gráfico 2. Distribución por año de los pacientes con reporte de TNE gástricos	26
Gráfico 3. Distribución por sexo de los pacientes con reporte de TNE gástricos	26
Gráfico 4. Distribución por grupo de edad de los pacientes con reporte de TNE gástricos	27
Gráfico 5. Distribución de la edad según la clasificación de Rindi y cols (2014)	30
Gráfico 6. Distribución según la clasificación de Rindi y cols (2014)	31
Gráfico 7. Localización endoscópica según la clasificación de Rindi y cols (2014)	33
Gráfico 8. Distribución del tamaño de las lesiones según la clasificación de Rindi y cols (2014)	34
Gráfico 9. Nivel de invasión según la clasificación de Rindi y cols (2014)	37
Gráfico 10. Características inmunohistoquímicas según la clasificación de Rindi y cols (2014)	39
Gráfico 11. Tratamiento aplicado según la clasificación de Rindi y cols (2014)	40

# Lista de algoritmos

Algoritmo	Página
Algoritmo 1. Manejo de los TNEG	55
Algoritmo 2. Manejo de los TNEG tipo I	56



# Lista de abreviaturas

TNE	Tumores neuroendocrinos
TNEG	Tumores neuroendocrinos gástricos
TNE-GEP	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
APUD	Amine Precursor Uptake Descarboxilase
IBP	Inhibidor de bomba de protones
ECL	Células similares a enterocromafines (siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
CNE	Carcinomas neuroendocrinos
MEN-1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindoleacético
TAC	Tomografía axial computada
RMN	Resonancia magnética nuclear
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones
IHQ	Inmunohistoquímica

San José, 26 de diciembre de 2017

Señores

Posgrado de Gastroenterología


Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Hago constar que he llevado a cabo la revisión filológica del trabajo final de graduación denominado "Tumores neuroendocrinos gástricos diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo del 2010 al 2016: análisis de la casuística y revisión de literatura", del doctor Daniel Zúñiga Monge, para optar al grado y al título de Especialista en Gastroenterología.

Se han corregido los aspectos relacionados a la redacción, ortografía, uso de mayúsculas, redundancias, cacofonías, entre otros. Asimismo se ha corroborado que las correcciones realizadas han sido incluidas en el documento mencionado.

  
Juan Carlos Iraheta Ruano

8051

Filólogo

Universidad de Costa Rica

Cc: archivo personal

## Introducción

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) son neoplasias malignas de estirpe epitelial vinculadas al sistema APUD (Amine Precursor Uptake Descarboxilase) que se originan de las células similares a enterocromafines gástricas. Presentan características del sistema endocrino difuso y elementos neurales; de ahí el origen de su nombre. Se ha presentado un incremento notable en el diagnóstico de los TNEG en las últimas décadas y la causa de este fenómeno no está clara aún. Desde la segunda mitad del siglo pasado se registró un aumento de 10 veces en la incidencia de estos tumores en los Estados Unidos, y hoy representan respecto al total de tumores gástricos 6 veces más de lo que representaron hace 50 años. Hay varias hipótesis del porqué de esta tendencia, entre ellas las mejoras en las estrategias del tamizaje para la población y el uso crónico de los inhibidores de bomba de protones. Ante esta problemática, es importante valorar el comportamiento de dichos tumores en nuestra población y contar con estudios a nivel nacional que analicen sus características demográficas, histopatológicas y endoscópicas más relevantes y, de esta forma, obtener esquemas de abordaje y manejo propios.

La clasificación de Rindi et al es la más utilizada y validada a nivel internacional, la cual divide los TNEG en cuatro subtipos, basado en características clínicas, endoscópicas e histológicas que comparten los pacientes de cada subgrupo. Representa una gran ayuda en la selección del abordaje y la terapia adecuada para cada neoplasia. El presente proyecto se encarga de estudiar a una población nacional con TNEG, de estratificar a cada paciente en subtipos según corresponda, y obtener ciertas características demográficas, endoscópicas e histopatológicas. Con estos datos se analizará la tendencia para cada variable y se concluirá si nuestros resultados concuerdan con las pautas internacionales. De los

estudios más grandes y recientes de características muy similares al nuestro destacan los realizados por Modlin et al, Maggard et al, Borch et al, entre otros.

El tratamiento de los TNEG comprende desde la resección endoscópica hasta el manejo paliativo. Según el subtipo, se espera un manejo similar para los pacientes en un mismo subgrupo. De esta manera, los TNEG tipo I y II son los menos agresivos y a los que se les realiza más frecuentemente la resección endoscópica con buenos resultados. Los TNEG tipo III y IV se comportan de forma agresiva y el manejo quirúrgico es la pauta si se cumplen los criterios para resección. En enfermedad avanzada y/o metastásica, la quimioterapia, radioterapia, bioterapia, terapia ablativa y la terapia molecular dirigida toman su importancia. Nuestro interés es analizar la terapia brindada a los pacientes de un mismo subtipo, así como su tendencia de manejo.

Por lo tanto, se desea brindar las conclusiones útiles para los futuros estudios a nivel nacional, y se busca establecer un esquema de manejo basado en subtipos que simplifique el abordaje de una enfermedad neoplásica que es cada día más frecuente.

De esta forma, se plantean las siguientes hipótesis:

1. Las características demográficas (edad y sexo), endoscópicas (tamaño, localización endoscópica y número de lesiones), histopatológicas (grado histológico, nivel de invasión tumoral e inmunohistoquímica) y la frecuencia de aparición con respecto a la clasificación propuesta por Rindi y cols (subtipos I, II, III y carcinoma neuroendocrino); de un subgrupo de los pacientes costarricenses con tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) concuerdan con los hallazgos de estudios internacionales, como los de Modlin et al, Maggard et al y Borch et al.

2. El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gástricos ha aumentado en los últimos años.
3. Los subtipos clínicos presentan características demográficas, endoscópicas e histopatológicas en común.
4. El manejo propuesto para estas lesiones es el indicado según las características endoscópicas e histopatológicas.

Se establecen de acuerdo con los antecedentes y las hipótesis planteadas, el objetivo general y los objetivos específicos:

**Objetivo general:**

Analizar las características demográficas, endoscópicas e histopatológicas de una serie de casos reportados como tumores neuroendocrinos gástricos en el HRACG durante el periodo del 2010 al 2016.

**Objetivos específicos:**

1. Establecer los grupos etarios y sexo más frecuente en la población estudiada, así como el número de pacientes diagnosticados por año.
2. Presentar la frecuencia de aparición de los tumores neuroendocrinos gástricos con respecto al total de TNE del tracto gastrointestinal según el año de diagnóstico.
3. Clasificar los casos en subtipos clínicos según la clasificación de Rindi y cols del 2014.
4. Obtener de acuerdo con el subtipo clínico la localización y número de lesiones más frecuentes de la población estudiada.
5. Establecer el tamaño promedio de las neoplasias según el subtipo clínico.
6. Analizar el nivel de invasión, grado histológico y características inmunohistoquímicas más comunes para cada subtipo clínico.

7. Valorar el tratamiento brindado a las neoplasias estudiadas.
8. Comparar los resultados del estudio con los establecidos por la literatura internacional.
9. Realizar una propuesta de manejo de estas lesiones.

## Marco teórico

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) representan un 7-8% de las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. Históricamente también se han llamado tumores carcinoides, sin embargo se reconoce este término como arcaico y ambiguo por lo que ha caído en desuso. Aunque se originan de un sistema endocrino, se utiliza el término neuroendocrino, pues comparten antígenos tanto de elementos neurales como de células del sistema endocrino difuso, como la enolasa neuroespecífica, cromogranina y sinaptofisina. Las células neuroendocrinas que conforman los TNEG son de estirpe epitelial, por lo cual se consideran tumores epiteliales <sup>1</sup>.

Los TNEG se diagnostican en la mayoría de los casos de forma incidental en los pacientes asintomáticos <sup>2</sup>. En los Estados Unidos en los últimos 35 años la incidencia de los TNEG ha aumentado 10 veces (35 casos/100.000 personas). Desde 1950, ha habido un aumento en la incidencia reportada de los TNEG, representando un 1.8% de los tumores gástricos en comparación con un 0.3% previo <sup>3</sup>. Las tasas de incidencia ajustado a la edad ha aumentado un 800% entre las mujeres caucásicas. Su diagnóstico se ha incrementado gracias a las estrategias del tamizaje en las regiones de alta incidencia y prevalencia del cáncer gástrico, a la disponibilidad de estudios endoscópicos para gran parte de la población, así como, según sugieren algunas teorías, al aumento en el uso crónico de los inhibidores de bomba de protones (IBP) <sup>4,5</sup>.

Se ha observado un aumento en la formación de los TNEG en estudios en ratas, debido a la supresión ácida asociada al uso de los IBP <sup>6</sup>.

El estudio de Nandy et al <sup>7</sup> del 2015 valora un caso de aparición de los TNEG después de ser tratado por 20 años con los IBP. Se determina una relación causa-efecto entre estas dos variables que insta a realizar los estudios más grandes y valorar la posibilidad de establecer estrategias del tamizaje entre los pacientes con uso crónico de los IBP. Otro estudio de Cavalcoli et al en 3 pacientes con uso crónico de IBP presenta datos sobre la existencia y relevancia epidemiológica entre el uso de los IBP y la aparición de los TNEG <sup>5</sup>.

Como se mencionó previamente, se originan en el sistema endocrino difuso y han sido designados históricamente como las células provenientes del sistema APUD (Amine Precursor Uptake Descarboxilase). A nivel gástrico las células pivote son las células similares a las enterocromafines. El sistema neuroendocrino difuso regula funciones importantes del sistema digestivo y pulmones a través de las secreciones autocrinas, paracrinas y endocrinas. Esto lleva a una subclasificación de los TNE gastroenteropancreáticos en los tumores del intestino anterior ( estómago y duodeno proximal), intestino medio (yeyuno, ileon, apéndice y colon proximal) e intestino posterior (colon distal y recto) <sup>1</sup>. Cada subgrupo presenta algunas características propias. Los TNE del intestino anterior marcan poco por sinaptofisina y serotonina, pero expresan otros marcadores específicos como VMAT -1 y - 2. Los tumores del intestino medio marcan por serotonina en un alto porcentaje y fosfatasa ácida prostática en un 20-40%. La fosfatasa ácida prostática también se eleva en los tumores del intestino posterior hasta en un 82% <sup>8</sup>.

A manera de introducción ( se desarrollará el tema a fondo más adelante en la revisión), los TNEG se dividen en 4 subtipos, del I al IV según la numeración romana. Las neoplasias de cada subgrupo comparten las las



características epidemiológicas, clínicas, endoscópicas e histopatológicas, y tanto su abordaje terapéutico como su pronóstico se asemejan considerablemente.

La fisiopatogenia de los TNEG no está completamente comprendida aún. Los subtipos 1 y 2 son dependientes de la gastrina. De forma fisiológica, el alimento estimula al nervio vago para iniciar la fase cefálica de secreción del ácido gástrico lo cual incluye la liberación de la gastrina por las células G antrales. En la fase gástrica se continúa la secreción de la gastrina y la estimulación vagal. La gastrina se une a los receptores de colecistoquinina B los cuales se encuentran en las células similares a las enterocromafines (ECL); esta unión estimula la secreción de la histamina por las células ECL. La histamina vía receptores H<sub>2</sub> propicia la liberación de ácido por las células parietales<sup>9</sup>.

En situaciones de hipo o acloridia se produce la hiperplasia de células G llevando a la hipergastrinemia. La hipergastrinemia estimula crónicamente las células ECL, dando como resultado la hiperplasia de estas células y posteriormente la transformación hacia las neoplasias neuroendocrinas. Los eventos moleculares y señalización que lleva a la hiperplasia de las ECL no está bien comprendido. Añadido a esto, hay estudios que relacionan el uso crónico de inhibidores de bomba de protones y la infección por H. Pylori (por sí solos e incluso como un sinergismo) con un estado de la hipergastrinemia y consecuentemente la aparición de los TNEG <sup>9</sup>. Cabe recalcar que los TNEG tipo III o esporádicos, no están asociados a la hipergastrinemia y su patogenia no está relacionada con el mecanismo que lleva a la hiperplasia de las células similares a las enterocromafines.

Además, se han realizado los estudios genéticos entre los pacientes con los TNEG en vías de una mejor comprensión de la etiopatogenia de estas

neoplasias. El hallazgo más relevante es la pérdida de heterocigocidad en el locus del gen MEN-1 (11q13, *menin*), que ocurre en todos los pacientes con los TNEG tipo 2, en un 17-73% de los tipo 1 y un 25-50% de los tipo 3 <sup>10</sup>.

Con respecto a las características histopatológicas de los TNEG, microscópicamente estas neoplasias se componen de cordones, trabéculas y glándulas de células relativamente uniformes con un núcleo oval, cromatina granular y nucleolo inconspicuo. El citoplasma es generalmente pálido. Los marcadores inmunohistoquímicos son una herramienta útil para el diagnóstico de los TNEG. La cromogranina A se expresa en un 86-100%, la enolasa neuroespecífica en un 90-100%, la sinaptofisina en un 50% y la serotonina en un 33%. Otros marcadores que se expresan menos frecuentemente en estas neoplasias son el polipéptido pancreático, la histamina, la gastrina y el péptido intestinal vasoactivo o corticotropina <sup>10</sup>. Los TNEG tipo I y tipo II presentan tinciones argentafines y argirofilas. En comparación, los TNEG tipo III presentan tinciones argirofilas, pero no argentafines <sup>11</sup>.

En 1980 la organización Mundial de la Salud (OMS) establece la primera clasificación de los TNE y utilizó el término “carcinoide” para la mayoría de los TNE del tracto gastrointestinal menos las neoplasias pancreáticas. En el 2000 se clasifican los TNE gastroenteropancreáticos en los TNE bien diferenciados y los carcinomas neuroendocrinos (CNE) bien y mal diferenciados. En el 2010 se decide etiquetar a todas estas neoplasias como malignas y se clasifican en grado 1, grado 2 y grado 3/carcinoma neuroendocrino según el conteo mitótico y el índice Ki-67 (datos que se obtienen de las piezas patológicas) , de la siguiente forma <sup>12</sup>.

**Cuadro 1.** Clasificación de la OMS (2010) para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Índice	Grados		
	G1	G2	G3- CNE
<b>conteo mitótico</b>	< 2 mitosis/10 HPF	2-20 mitosis/ HPF	> 20 mitosis / HPF
<b>Ki-67</b>	≤ 2%	3-20%	> 20%

Además de los TNEG y del carcinoma neuroendocrino se describe otro estirpe conocido como tumor mixto adenoneuroendocrino. De la misma forma que los TNEG, la OMS en el 2010 estableció una clasificación basada en el grado de diferenciación celular, la actividad proliferativa y los siguientes dos criterios diagnósticos: 1. Existencia de un compromiso de al menos un 30% de cada componente. 2. Presencia de las características estructurales neuroendocrinas, así como los patrones bien diferenciados organoides, sólido o patrón de crecimiento difuso. Los tumores mixtos adenoneuroendocrinos son raros y su manejo se establece de acuerdo con el componente más agresivo: si se trata de TNE bien diferenciado y adenocarcinoma, se trata como el adenocarcinoma. Si presenta un componente de TNE pobremente diferenciado, se trata como tal <sup>13</sup>.

Como se mencionó previamente, el sistema de clasificación de los TNEG propuesto por Rindi et al<sup>14</sup> es el más aceptado y utilizado internacionalmente. Esta clasificación divide los TNEG en 4 subtipos. El tipo I es el más frecuente (70-80% de los TNEG). Es mas común entre las mujeres, se establece en el contexto de la gastritis atrófica autoinmune y la anemia perniciosa; y se asocia a la hipergastrinemia, así como a los niveles bajos de ácido gástrico. Endoscópicamente tienden a ser múltiples, menores a 1 cm, ubicados especialmente en el fondo y cuerpo

gástrico<sup>15</sup>. Generalmente se encuentran limitados a la mucosa o submucosa, no exhiben angioinvasión, por lo tanto tienen un comportamiento benigno<sup>16</sup>.

Un estudio del 2013 por Thomas et al<sup>17</sup> analiza a 111 pacientes con los TNEG tipo I por 76 meses. La media de número de lesiones y diámetro mayor fue de 3.6 lesiones y 8 mm, respectivamente. La mayoría de los TNEG tipo I fueron grado 1 (83%). Un total de 20 pacientes (18%) recibió un tratamiento quirúrgico con antrectomía y/o gastrectomía total.

Los TNE gástricos tipo II representan un 5-10% del total, son igualmente frecuentes en hombres y mujeres, se encuentran asociados a gastrinomas aislados, síndrome Zollinger Ellison aislado o como parte del síndrome MEN- 1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1). Se asocian a la hipergastrinemia y a niveles elevados de ácido gástrico. En su gran mayoría son grado I según la clasificación de la OMS. Endoscópicamente tienden a ser múltiples, menores de 1 cm, ubicados en fondo, cuerpo y ocasionalmente antro. Conllevan un peor pronóstico y mayor potencial metastásico que los tipo I. La infiltración local tiende a ocurrir a nivel de la mucosa y submucosa, y la enfermedad metastásica ocurre en aproximadamente un 12% de las lesiones<sup>17</sup>.

El gastrinoma se origina del páncreas, duodeno o los ganglios linfáticos y secreta tanto la gastrina como los precursores de gastrina (progastrinas), los cuales exhiben las mismas funciones que la gastrina secretada por las células G antrales<sup>18</sup>. El síndrome del gastrinoma, también llamado el síndrome de Zollinger-Ellison es raro, sin embargo representa el segundo TNE funcional de páncreas más común. El gastrinoma es ligeramente más común entre los hombres y durante la quinta década de vida. La presentación universal del gastrinoma es la úlcera péptica, presente hasta

en un 75% de los pacientes, y la diarrea puede ser el único síntoma en estos pacientes. En su mayoría se origina de forma esporádica o puede ser componente de MEN-1 en un 20-30% de los pacientes. Los gastrinomas en un 60%-70% de los casos son malignos y las tasas de supervivencia a 5 años son de un 62% a un 75% <sup>19</sup>.

Los TNEG tipo III representan de un 10% a un 15% de las neoplasias neuroendocrinas gástricas. Son más frecuentes entre los hombres, no ocurren en el contexto de alguna condición específica, ni la hipergastrinemia. Tienden a ser solitarios, de entre 2 a 5 cm de tamaño; se localizan en antro o cuerpo gástrico más comúnmente y presentan el mayor potencial maligno <sup>11</sup>. Este subtipo tiene una gran similitud con los carcinomas neuroendocrinos, su infiltración local generalmente es avanzada y una incidencia de metástasis de un 24% a un 55%, por lo cual su pronóstico es pobre. Incluso varios autores documentaron un 50%-100% de metástasis en estos pacientes al momento del diagnóstico<sup>17</sup>.

Además se menciona un subtipo IV, también llamado carcinoma neuroendocrino, el cual representa un 0.1-0.4% de los TNEG. Estos tumores son pobremente diferenciados con comportamiento altamente maligno. En la mayoría de los casos se diagnostica cuando la neoplasia es avanzada y presenta metástasis. Se presentan endoscópicamente como un adenocarcinoma gástrico, lo cual tiende a confundir su diagnóstico <sup>20</sup>.

Un estudio chino del 2016 <sup>21</sup> analiza las características clinicopatológicas de 132 pacientes con un carcinoma neuroendocrino gástrico. Presentan una predominancia de mujeres (56%) y mayores de 60 años (53%). Los tumores se localizan en su mayoría en un tercio proximal gástrico (49%) seguido de un tercio medio gástrico (27%). Con respecto a IHQ todos expresaron al

menos uno de los siguientes: la sinaptofisina en un 98%, la cromogranina en un 76% y CD 56 en un 64% de los pacientes. Un 75% se trató con una resección gástrica radical, mientras un 16% recibió una resección paliativa y un 7.5% solo la quimioterapia.

Con respecto a la evaluación diagnóstica, los marcadores tisulares y circulantes se utilizan tanto en el abordaje diagnóstico, como para valorar la respuesta al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad <sup>22</sup>. Hay marcadores generales, como la cromogranina A y la serotonina, y específicos como la gastrina y la insulina. Otros marcadores como los paneles de transcripción de ARN mensajero y células circulantes tumorales se vislumbran como las nuevas herramientas diagnósticas a futuro<sup>23</sup>.

La cromogranina A se utiliza en el diagnóstico de los TNE funcionales (secretan sustancias bioactivas) y no funcionales. Es una proteína soluble depositada y secretada por los TNE, la cual representa el marcador más útil en el diagnóstico, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Un metaanálisis mostró una sensibilidad de un 73% y especificidad de un 95% para el diagnóstico de los TNE <sup>24</sup>. La sensibilidad varía de acuerdo con la localización del tumor, obteniendo en los TNEG una sensibilidad de un 95%. La cromogranina A es de gran utilidad en los TNE grados 1 y 2 y puede presentar falsos positivos como en el caso de uso de los IBP y en insuficiencia renal <sup>25</sup>.

El ácido 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) en orina tiene un 90% de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de síndrome carcinoide. La serotonina secretada por el tumor se metaboliza como 5-HIAA, la cual se excreta en la orina y puede ser cuantificada. Los niveles elevados en la orina correlacionan con la probabilidad de enfermedad cardíaca asociada al tumor y las metástasis hepáticas <sup>26</sup>.

Los estudios de imágenes como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) caracterizan la extensión de la enfermedad y asisten tanto en el estadiaje como en el planeamiento quirúrgico. En particular, el TAC provee un mapa anatómico para las resecciones tanto curativas como citorreductoras. Los estudios de las imágenes funcionales, como el octreoscan o la tomografía por la emisión de positrones (PET-CT), demuestra la evidencia del comportamiento biológico de la neoplasia la cual indica el rol que pueden tener algunas terapias médicas específicas en el control de la enfermedad <sup>27</sup>. Los TNEG presentan una expresión aumentada de receptores de la somatostatina, especialmente los tipos 2 y 5. Se puede detectar esta expresión con el octreoscan haciendo uso de indio-111 pentetreótido o galio-68-DOTA-octreotate, siendo este último el más sensible <sup>28</sup>.

La utilidad diagnóstica y de estadiaje del ultrasonido endoscópico (USE) en los TNEG ha sido probada en varios estudios. En las lesiones superficiales gástricas el USE se ha utilizado para documentar el nivel de invasión y la presencia o ausencia de las adenopatías. Estas neoplasias se pueden presentar también como lesiones subepiteliales, bien definidas, levemente hipoeoicas o isoecoicas, proveniente de la segunda capa (muscular de la mucosa). Dos estudios han puesto en entredicho su capacidad diagnóstica en lesiones subepiteliales malignas como los TNEG, con una baja sensibilidad (50%-60%) y una especificidad de un 80% <sup>29</sup>. Otro estudio del 2016 por Figueroa et al <sup>30</sup> concluye que el USE es un excelente método para la exploración y diagnóstico de los TNE-GEP (gastroenteropancreáticos), especialmente en lesiones menores a 2 cm, con la ventaja de que se pueden tomar las biopsias de las lesiones. Con respecto al estadiaje el USE es más útil valorando la presencia de

infiltración ganglionar linfática que documentando el nivel de invasión neoplásica.

Las estrategias terapéuticas recomiendan el manejo según el subtipo. De forma general los TNEG mayores a 1 cm tienen una mayor probabilidad de diseminación linfática y metástasis a distancia y se ha visto una diferencia en sobrevida en tumores mayores a 2 cm <sup>31</sup>.

Un estudio coreano por Yoon hwan et al <sup>32</sup> analiza la eficacia del tratamiento endoscópico en 125 pacientes con los TNEG de diferentes subtipos, con un promedio de tamaño de 7 mm (rango 2-20 mm). La resección completa se logra en un 90% de los que se lleva a cabo submucosectomía y un 63% con mucosectomía. Las principales complicaciones fueron sangrado (19.4%) y perforación (1.9%). No hubo casos fatales. Durante 34 meses de seguimiento, un 6.5% de los pacientes recurrieron (en igual proporción para submucosectomía y mucosectomía).

De forma general, el tratamiento quirúrgico de los TNEG tipo I y II depende del número y el tamaño de las lesiones. La resección quirúrgica debe considerarse si se confirma: angioinvasión, grados histológicos G2 y G3, tamaño > 2 cm e infiltración a la capa muscular propia. Las opciones quirúrgicas son la antrectomía o la gastrectomía total con la linfadenectomía. La razón fisiopatológica por la cual se realiza la antrectomía es eliminar la producción de la gastrina, es decir, la remoción de las células G antrales, con lo cual disminuye la hipergastrinemia y consecuentemente la hiperplasia de ECL. Por otro lado, en los TNEG tipo III y IV se considera el tratamiento quirúrgico agresivo de primera entrada en la mayoría de los pacientes, con resección radical, disección de ganglios linfáticos y manejo de metástasis hepáticas <sup>33</sup>.



Los TNEG tipo I que sean menores a 1 cm se recomienda un control endoscópico anual, aunque algunos centros prefieren la polipectomía endoscópica. En los tumores mayores a 1 cm se deben realizar los estudios de imágenes para valorar la invasión más allá de la submucosa e infiltración ganglionar. Se prefiere inicialmente en estos casos el ultrasonido endoscópico a la tomografía abdominal o resonancia magnética. Si se corroboran estas características por estudios de imágenes, se debe considerar el tratamiento quirúrgico<sup>34</sup>.

Basuroy et al en 2014 <sup>20</sup> recomienda un tratamiento quirúrgico si el paciente presenta más de 6 lesiones; con 3 a 4 de estas mayores a 1 cm; o si una sola lesión es mayor de 2 cm. En este contexto, se favorece la antrectomía, ya que al eliminar las células G productoras de la gastrina hay evidencia que demuestra la regresión de hasta un 90% de las lesiones neoplásicas al resolver la hipergastrinemia. Si la lesión se confina a la mucosa o submucosa se recomienda realizar la mucosectomía o submucosectomía según sea el caso. Se recomienda un seguimiento endoscópico cada 6-12 meses y luego anual, posterior a la resección endoscópica <sup>35</sup>.

Un estudio del 2006 <sup>36</sup> analiza a 22 pacientes con TNEG tipo I. Un 67% son mujeres, con una media de edad al diagnóstico de 54 años. Según los resultados obtenidos, se recomiendan la polipectomía endoscópica para los pólipos pequeños solitarios, y la antrectomía laparoscópica para los tumores mayores a 10 mm, multicéntricos o en caso de recurrencia tumoral. Si no hay control de la enfermedad con esta última estrategia, se recomienda la gastrectomía.

Otro estudio del 2013 <sup>37</sup> evalúa los resultados a largo plazo (media de seguimiento de 7 años) de la resección endoscópica en 22 pacientes con

TNEG tipo I. Cuatro pacientes presentaron los pólipos mayores a 1 cm y 18 entre 0.5 y 1 cm. Además, cuatro pacientes presentaron una recurrencia de la enfermedad y requirieron de reintervención endoscópica. Se obtuvo una tasa de supervivencia libre de enfermedad de un 100%. Por lo tanto se concluyó que la resección endoscópica es una terapia efectiva en los TNEG tipo 1.

En los TNEG tipo II se recomienda la resección, ya sea por vía endoscópica (invasión limitada a la submucosa) o quirúrgica (enfermedad avanzada no metastásica), así como un control endoscópico anual post-resección. Igualmente se debe realizar un ultrasonido endoscópico y otro estudio de alta calidad (TAC, RMN) con el fin de valorar el nivel de infiltración y compromiso linfático. El octreoscan se recomienda por algunos autores para localizar los focos neoplásicos en otros sitios. Asimismo, se recomienda realizar los niveles séricos de la gastrina (usualmente niveles > 1000 pcg/ml) y el test genético por MEN-1. También se debe tamizar por otros tumores asociados en las glándulas paratiroides y pituitaria. En los TNEG tipo II la resección del gastrinoma y el control de las comorbilidades es de suma importancia para evitar la recurrencia de las lesiones. Si el gastrinoma no se logra resecar, se debe considerar el uso de altas dosis de los IBP o antagonistas séricos de serotonina <sup>38-40</sup>.

Los TNEG tipo III y IV presentan metástasis en 50-100% de los pacientes al momento del diagnóstico. Se debe realizar el estadiaje con los estudios de imágenes de alta calidad (RMN y TAC). Si la enfermedad no es resecable se debe considerar la quimioterapia. Clásicamente, la resección quirúrgica oncológica con la linfadenectomía es el tratamiento indicado para los carcinomas neuroendocrinos si no hay metástasis.<sup>41</sup>

Los TNEG tipo III tienen una característica única de síndrome carcinoide, ya que se secreta la histamina en lugar de la serotonina, y se manifiesta con

flushing cutáneo, prurito severo, broncoespasmo y lacrimo. Con respecto a los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados, un estudio del 2017 revela que los TNEG de la región cardial tienen peor pronóstico que los no cardiales. La cirugía presenta el mayor beneficio en sobrevida, sin un beneficio adicional con quimioterapia o radioterapia adyuvante <sup>42</sup>.

En los pacientes con una enfermedad avanzada o localmente avanzada el tratamiento médico incluye los análogos de la somatostatina, el interferón alfa, la terapia ablativa con radionuclides, la quimioterapia y, más recientemente, las terapias moleculares dirigidas. La terapia médica en los TNEG se basa en disminuir los síntomas hormonales causados por el tumor y/o controlar el crecimiento tumoral. Los tratamientos sistémicos se dividen en la bioterapia, la quimioterapia y los llamados agentes moleculares dirigidos. La bioterapia comprende a los análogos de la somatostatina e interferón alfa <sup>43</sup>.

La somatostatina inhibe la liberación de las hormonas gastrointestinales, entre ellas la gastrina, la insulina y el glucagón. Además reduce la secreción pancreática y la exocrina. En 1998 se aprueba su uso para los síndromes hormonales como el síndrome carcinoide. Las formulaciones más utilizadas en la práctica diaria son octreótido LAR y lanreótido autogel las cuales se colocan de forma subcutánea cada 4 semanas. Además está aprobado su uso para la diarrea secretora causada por el síndrome de Verner Morrison (VI Poma) y en casos de eritema necrolítico migratorio asociado a la glucagonoma. La evidencia sobre la eficacia del interferón alfa en los TNEG es limitada, debido a la baja tolerabilidad y efectos adversos, no corresponde una terapia de primera línea para los TNEG <sup>44-46</sup>.

Los antagonistas de la gastrina han sido probados con el fin de modular el efecto en la producción del ácido gástrico. El netazepide (YF476), un

inhibidor de la colecistoquinina tipo B (CCK-B) periférico, ha mostrado ser un potente inhibidor de la secreción del ácido gástrico de inicio rápido y de duración prolongada. Este produce una inhibición potente de las células similares a enterocromafines y de la hiperplasia de las células G inducida por la hipergastrinemia. Se requieren más estudios para validar su eficacia como tratamiento de los TNEG asociados a la hipergastrinemia (tipo I y II).<sup>47</sup>

Con respecto a la terapia molecular, se ha observado un beneficio modesto con los inhibidores de mTOR rapamicina y everolimus. El bloqueo de la señal mTOR disminuye por varios mecanismos el crecimiento y proliferación tumoral. El rol de sunitinib en los TNEG tiene poca evidencia, no obstante se ha observado la respuesta en los estudios fase II<sup>48</sup>. La quimioterapia citotóxica se utiliza en los pacientes refractarios a análogos de la somatostatina o inhibidores mTOR. La estreptozocina en combinación con 5-fluorouracilo o doxorubicina tienen actividad contra los TNE. La combinación de la capecitabina y temozolomida muestra una efectividad modesta en los TNE metastásicos, con una tasa de respuesta global de un 43%<sup>49</sup>.

La radioterapia de receptores peptídicos utiliza análogos de la somatostatina marcados, como por ejemplo 90Y-DOTA y 177Lu-DOTATATE. Un estudio comparó este último radioisótopo vs octreótido a altas dosis en los pacientes con los TNE de intestino medio recidivante que recibieron las dosis estándar de octreótido. Se obtuvo una mejoría sintomática (65% vs 18%) y una mejor tasa de respuesta (18% vs 3%) con 177 Lu-DOTA.<sup>50</sup>

El manejo de la enfermedad metastásica depende del sitio de la metástasis, los síntomas y la viabilidad para realizar la resección quirúrgica. El sitio más común de metástasis es el hígado. Los pacientes con

metástasis hepática sin compromiso bilobar ni enfermedad extrahepática y una buena función hepática se pueden someter a una cirugía citorreductora, con sobrevividas a 5 años de un 74% <sup>51</sup>. El rol de de la resección del TNE primario en enfermedad metastásica es controversial. Si el paciente se encuentra sintomático o se trata de un TNE del intestino medio, se recomienda reseca el tumor primario <sup>52</sup>.

La ablación por radiofrecuencia se utiliza en pacientes asintomáticos con metástasis hepáticas, como complemento a la resección quirúrgica o en casos de recurrencia local post-hepatectomía. La embolización de la arteria hepática se recomienda en los pacientes no candidatos a cirugía. Se puede utilizar gelfoam, drogas quimioterapéuticas o isótopos radioactivos como yttrium-90, con tasas de respuesta de un 30-89% <sup>53</sup>.

El síndrome carcinoide es causado por la liberación de la serotonina no metabolizada por el hígado, junto a otras sustancias, como las taquiquininas, prostaglandinas y bradiquininas. Algunos TNEG producen histamina. Se presenta en los pacientes con una enfermedad avanzada en el contexto de la metástasis hepática y se caracteriza clásicamente por flushing, diarrea, broncoconstricción, falla cardiaca derecha y otras manifestaciones menos frecuentes como pelagra <sup>54</sup>.

El manejo médico del síndrome carcinoide incluye análogos de la somatostatina, tanto para los candidatos a cirugía como en los tumores irresecales. La taquifilaxia se puede observar de 6 a 18 meses, luego del inicio del octreótido para lo cual se recomienda cambiar de análogo de la somatostatina. La combinación de octreótido con interferón alfa se utiliza para inhibir la secreción hormonal y estabilizar la enfermedad. El telotristat (inhibidor de la hidroxilasa de triptofano) se utilizó en combinación con el

octreótido para controlar la diarrea por síndrome carcinoide, con una buena respuesta<sup>55</sup>.

A nivel internacional, un estudio de gran importancia y el de mayor muestra es el realizado en el 2003 por Modlin et al <sup>56</sup> , un análisis de 5 décadas de 13.715 tumores neuroendocrinos, utilizando la base de datos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos. Se trata de un estudio que abarca todas las neoplasias neuroendocrinas, se dividen según la región anatómica y se logran obtener los datos epidemiológicos, clínicos y de comportamiento de un total de 562 neoplasias endocrinas gástricas. Se concluye que los TNEG representan un 8.7% del total de los TNE del tracto gastrointestinal, es más frecuente en mujeres (64.5%) y presentan una sobrevida global a 5 años de un 63%.

El estudio presentado por Maggard et al <sup>57</sup> en el 2004 analiza 11.427 casos de tumores neuroendocrinos de 1973 a 1997, de los cuales un 54.5% se encontraron en el tracto gastrointestinal, y de estos últimos un 7.2% se localizaron en el estómago. Añadido a lo anterior, hubo un aumento en la frecuencia de aparición de los TNEG, de un 3.8% en la década de 1970 a un 8.9% en la década de 1990. Además, de los TNEG, la edad promedio del diagnóstico fue de 63.6 años, donde un 63,5% fueron mujeres, un 71% presentaron solo infiltración local (sin infiltración regional o a distancia) y la sobrevida promedio fue de un 75%.

El ensayo clínico realizado por Borch et al <sup>58</sup> en el 2005, analizó 65 pacientes con los TNEG y obtuvo datos con respecto al tipo, tamaño, número de lesiones, invasión tumoral y tratamiento. De los resultados más significativos se documentó que en los subtipos 1 la sobrevida fue de un 96% a los 5 años y un 73.9% para los 10 años, mientras que para los tipo 4 fue de un 33% y un 22%, respectivamente. Se concluye que la clasificación

en subtipos es de importancia para predecir un potencial maligno y sobrevida, así como una guía al tratamiento.

Un estudio italiano por La Rosa et al <sup>59</sup> analiza a 209 pacientes con los TNEG. En el cual se concluye que el tipo más frecuente fue el tipo 1, hubo predominancia de mujeres en tipo 1 (68%) y de hombres en tipo 3 (68%). La mediana de tamaño fue de 4 mm en los tipo I, 9 mm en los tipo II, 20 mm en los tipo III, 55 mm en los tipo IV y 60 mm en los tumores adenoneuroendocrinos mixtos. Los pacientes con los TNE grado 1 con invasión mucosa o submucosa superficial se manejaron de forma conservadora, adoptando terapias más agresivas para los tumores con mayor invasión o las neoplasias grados 2 o 3.

Otro estudio francés del 2015 <sup>60</sup> analizó 181 TNEG. Se documenta que la población masculina representó un 35% de los TNEG tipo I y va aumentando su porcentaje hasta un 74% en los TNEG tipo IV. La edad media del diagnóstico en los 4 subtipos varió de los 50 a los 61 años. La media de tamaño fue de 11, 30, 34 y 62 mm para cada subtipo respectivamente. La enfermedad local fue característica de un 94% y un 100% de los TNEG tipo 1 y 2. No obstante, un 52% y un 71% de los TNEG tipo III y IV presentaron una enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La terapia endoscópica se llevó a cabo en un 76% , un 60 % y un 28% de los tipos I, II y III, a los tipo IV no se les practicó resección endoscópica. Un 33% y un 26% de los TNEG tipo III y IV requirieron de cirugía y un 37% de los TNEG tipo IV requirió de quimioterapia. La sobrevida a 5 años obtenida para cada subtipo en este estudio fue de un 98%, un 100%, un 63% y un 31%.

A nivel latinoamericano un estudio chileno de Lazarte et al <sup>61</sup> en el 2002 analizó la presentación clínica, endoscópica y las alternativas de tratamiento

en 11 casos de neoplasias neuroendocrinas gástricas. Se concluyó que el dolor abdominal fue la presentación clínica más frecuente en los pacientes estudiados, la localización más frecuente fue en el fondo gástrico y que ya sea el tratamiento quirúrgico o endoscópico mostró buenos resultados. Otro estudio peruano del 2002 por Sánchez Lihón Juvenal <sup>62</sup>, analizó a 27 pacientes con los TNEG. El rango de edad al diagnóstico osciló entre los 23-87 años, con una mayor frecuencia entre 51-60 años. En un 14.8% de los pacientes se encontraron múltiples lesiones y no se presentó un síndrome carcinoide en ninguno de estos.



## Metodología

Se obtuvo una muestra inicial de 68 reportes de patología con un diagnóstico de los TNEG entre los años 2010 al 2016 inclusive, derivados de la base de datos del servicio de patología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. De estos 68 reportes, 18 fueron controles de los pacientes que ya presentaron un diagnóstico previo de los TNEG. De estos reportes control, no fue posible determinar con certeza si correspondieron a una recidiva tumoral o a una nueva neoplasia, por lo que se decidió separarlos del análisis. Se realizó la búsqueda de los expedientes clínicos de los restantes 50 reportes (un reporte por paciente, es decir, 50 pacientes) en el servicio de archivo del centro hospitalario y no se lograron encontrar 4 de ellos, por lo tanto ante la probable falta de información requerida en el estudio, se deciden excluir también de la investigación. Finalmente se delimitó la población del presente proyecto a 46 pacientes con un reporte patológico de los TNEG, diagnosticados en el hospital Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo del 2010 al 2016. Se obtuvieron de cada uno de ellos, y haciendo uso del expediente clínico, los reportes endoscópicos y los reportes de patología, las características clínicas, histopatológicas, endoscópicas y de manejo requeridas según las variables planteadas. Se tabularon los datos en una hoja de recolección diseñada para este fin (véase anexo) y se analizó esa información de acuerdo con el objetivo general y los específicos.

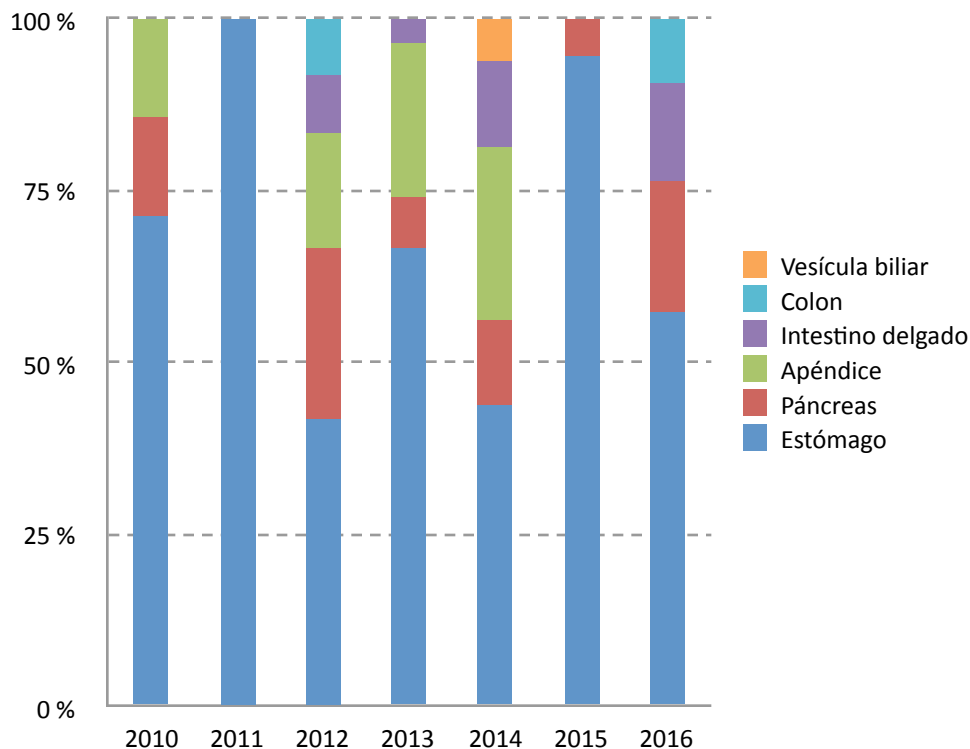
## Análisis de resultados

El cuadro 2 y gráfico 1 corresponden a la distribución por año y origen de los TNE. Se tomó en cuenta los reportes de los TNE de los siguientes órganos: estómago, intestino delgado, colon, apéndice, vesícula biliar y páncreas; en el periodo de nuestro estudio (2010-2016). El estómago es el órgano con mayor número de casos con 68, seguido del páncreas con 13, apéndice con 13, Intestino delgado con 7, colon con 3 y vesícula biliar con 1 solo caso, para un total de 105 casos en el periodo del análisis. El 2013 fue el año con mayor número de casos reportados, con un total de 27, seguido del 2016 con 21 y el 2015 con 18. En el 2010 un 70% de los casos reportados fueron gástricos y en el 2011 el representaron un 100% de los reportes. Los TNEG son las únicas neoplasias que se diagnostican en todos los años del periodo comprendido, seguido por páncreas en 4 de los 7 años y apéndice en 5 años. El 2014 fue el año en que se diagnosticaron una mayor variedad de los TNE, en este año se establece el hallazgo del TNE de vesícula biliar.

**Cuadro 2.** Distribución por año y origen de los TNE gastrointestinales, en los pacientes con reporte de estos tumores. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. 2010 - 2016.

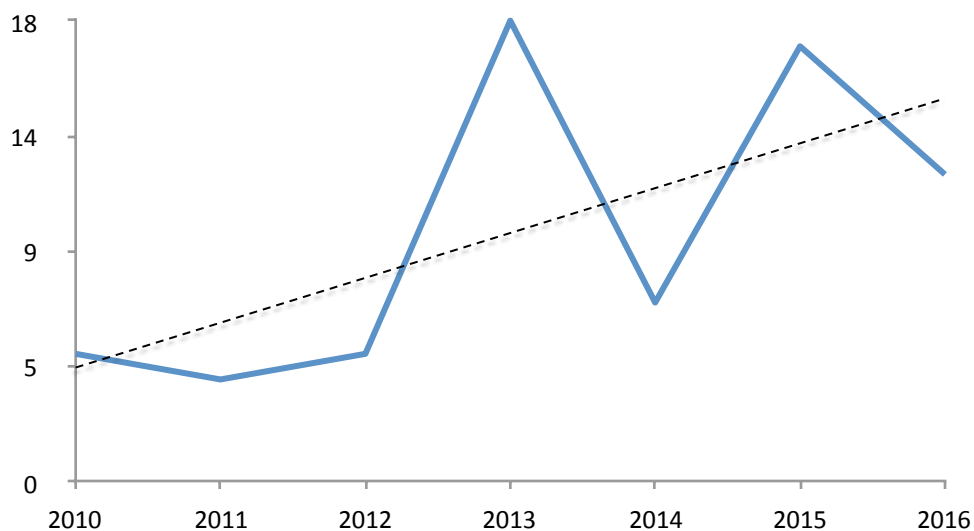
Año / órgano	Estómago	Páncreas	Apéndice	Intestino delgado	Colon	Vesícula biliar	Total
<b>2010</b>	5	1	1	0	0	0	<b>7</b>
<b>2011</b>	4	0	0	0	0	0	<b>4</b>
<b>2012</b>	5	3	2	1	1	0	<b>12</b>
<b>2013</b>	18	2	6	1	0	0	<b>27</b>
<b>2014</b>	7	2	4	2	0	1	<b>16</b>
<b>2015</b>	17	1	0	0	0	0	<b>18</b>
<b>2016</b>	12	4	0	3	2	0	<b>21</b>
<b>Total</b>	<b>68</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>105</b>

**Gráfico 1.** Distribución por año y origen de los TNE gastrointestinales, en los pacientes con reporte de estos tumores. Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia. 2010 - 2016.



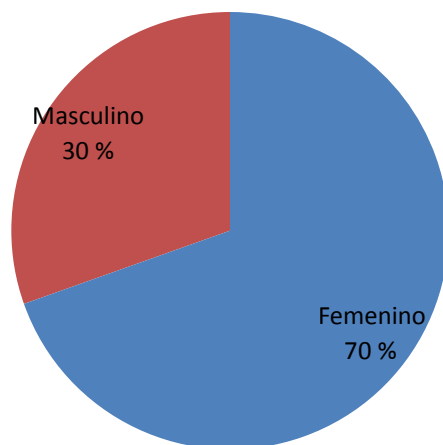
El gráfico 2 describe el número de casos según el año del diagnóstico. Además se señala la línea de tendencia, la cual demuestra de forma clara la propensión hacia el aumento en el número de casos diagnosticados a lo largo del tiempo analizado. En el 2013 se establece el mayor número de casos con un total de 18, con un segundo pico de frecuencia en el 2015 con 17 y seguido del 2016 con 12 casos. En el 2011 se reportaron el menor número de casos con 4.

**Gráfico 2.** Distribución por año de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



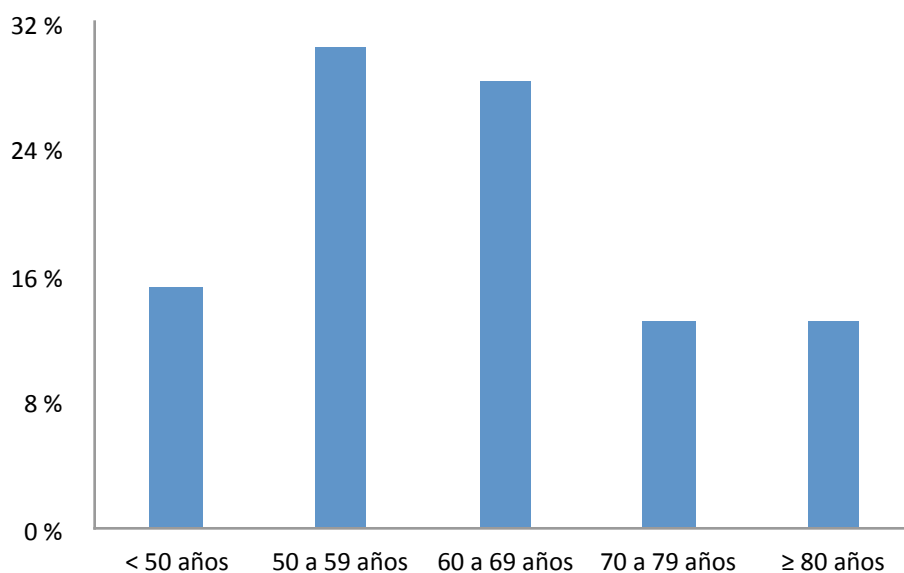
La distribución por sexo de los TNEG analizados en el presente estudio se describe en el gráfico 3. Un 70% corresponde a población femenina, mientras el restante 30% son hombres, estableciendo una relación Mujer:Hombre de 2,3:1 en nuestra investigación.

**Gráfico 3.** Distribución por sexo de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



De los 50 a los 59 años de edad se encuentra un 30% de los pacientes analizados, seguido de cerca por el grupo de 60 a 69 años de edad con un 28% de los pacientes, según lo demuestra el gráfico 4. El grupo con menos pacientes corresponde a los mayores de 80 años de edad con un 13% de la población total. La mediana de edad según anota el cuadro 3 es de 61,5 años, con un intervalo intercuartílico entre los 52,5-69,8 años.

**Gráfico 4.** Distribución por grupo de edad de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



**Cuadro 3.** Características demográficas y la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.

Variable	Cantidad (n=46)	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	32	70%
Masculino	14	30%
<b>Mediana de edad en años (IQR)</b>	61,5	(52,5 - 69,8)
<b>Grupo de edad</b>		
< 50 años	7	15%
50 a 59 años	14	30%
60 a 69 años	13	28%
70 a 79 años	6	13%
≥ 80 años	6	13%
<b>Clasificación TNE según Rindi y cols</b>		
I	34	74%
II	2	4%
III	4	9%
IV	6	13%

El cuadro 4 muestra la distribución de los pacientes estudiados según el sexo y la edad para cada subtipo. Con respecto al sexo, 25 de 34 pacientes son mujeres en el subtipo I, representando la gran mayoría. De los casos en el subtipo II, uno fue mujer y otro hombre. Todos los pacientes en el subtipo III fueron mujeres y en el subtipo IV se inclina la balanza hacia el sexo masculino, con 4 hombres y 2 mujeres. Según el grupo etario en la población estudiada, solo 7 pacientes tenían una edad menor a los 50 años, siendo todos subtipo I. En el subtipo I la mayoría de casos se concentran entre los 50 a 69 años, con un total de 22, de los 70 a 79 años hubo 2

pacientes y mayores de 80 años se presentaron 3 casos. En el subtipo II todos los pacientes se concentraron entre los 50-59 años. Los pacientes en el subtipo III presentaron 60 años o más, 1 de ellos entre los 60 y 69 años, 2 entre los 70-79 años y 1 paciente mayor de 80 años. Finalmente en el subtipo IV hubo una distribución homogénea en los grupos etarios entre 60-69 años , 70-79 años y mayores de 80 años con dos pacientes cada uno.

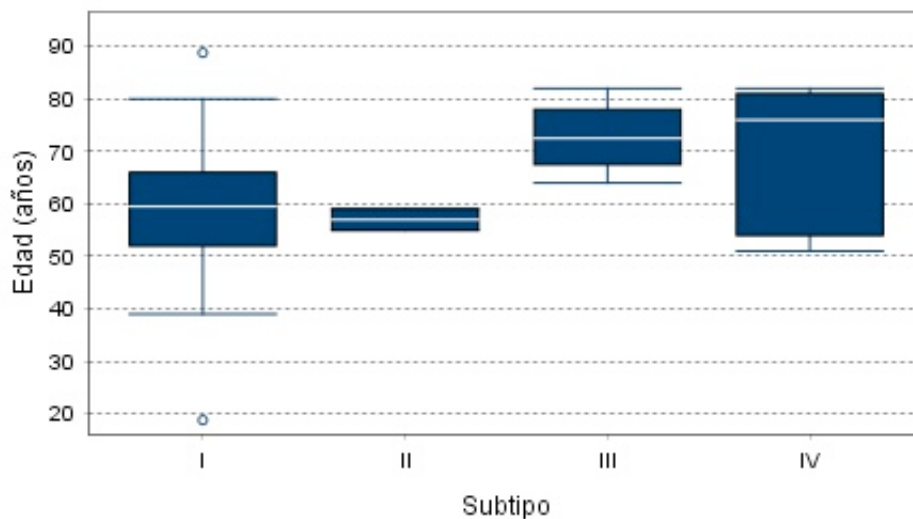
**Cuadro 4.** Características demográficas según el subtipo, de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.

Variable	Subtipo			
	I (n=34)	II (n=2)	III (n=4)	IV (n=6)
<b>Sexo</b>				
Femenino	25	1	4	2
Masculino	9	1	0	4
<b>Mediana de edad en años (IQR)</b>	60 (52 - 67)	57 (55 - 59)	73 (66 - 80)	76 (53 - 81)
<b>Grupo de edad</b>				
< 50 años	7	0	0	0
50 a 59 años	10	2	0	2
60 a 69 años	12	0	1	0
70 a 79 años	2	0	2	2
≥ 80 años	3	0	1	2

El gráfico 5 presenta la distribución de edad de los pacientes según el subtipo. El subtipo I presenta los valores atípicos hacia los dos extremos y mantiene un intervalo intercuartílico (IQC) entre los 50-65 años. La mediana es de 60 años. La mediana en los subtipo II es similar a los tipo 1 (57 años), en los subtipos III y IV aumenta la edad de diagnóstico (en estos

casos sin valores atípicos). Para los tipo III se obtiene una media de 73 años y de 76 años para los tipo IV.

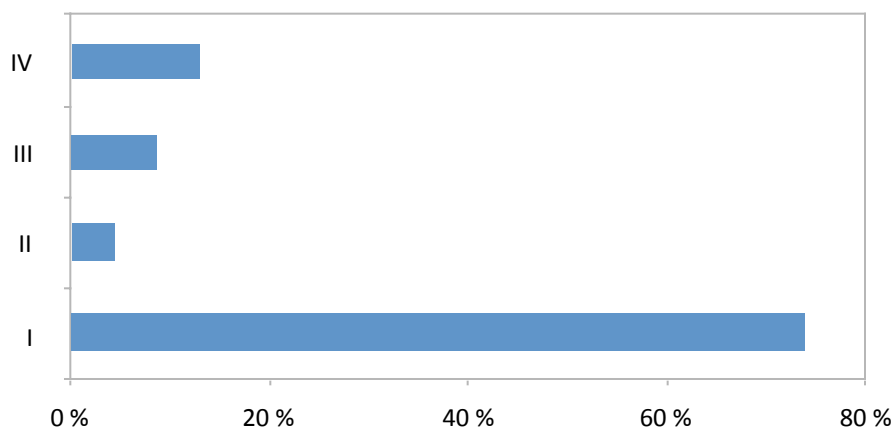
**Gráfico 5.** Distribución de la edad según la clasificación de Rindi y cols (2014), en los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



En el cuadro 3 y gráfico 6 se analiza la frecuencia de los TNEG según el subtipo. El más frecuente es el subtipo 1, el cual abarca un 74% de la población estudiada ( 34 casos), seguido por el tipo IV con 6 casos (13%) y el tipo III con 4 casos (9%). El subtipo menos frecuente fue el II con 2 casos para un 4% del total.



**Gráfico 6.** Distribución según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



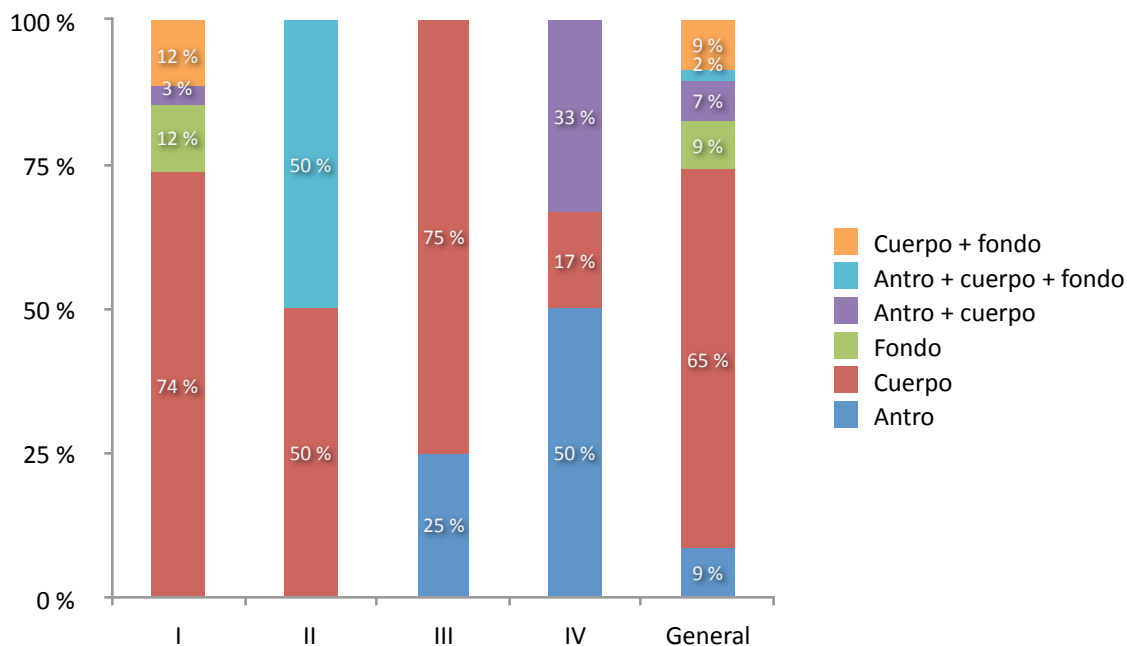
El cuadro 5 especifica la localización y número de lesiones según el subtipo de los TNEG. La localización se describe tal como aparece en los reportes histológicos, de ahí el porqué hay varias denominaciones para una misma región gástrica. El gráfico 7 ilustra la distribución porcentual de estas localizaciones según el subtipo. De forma general, la localización más reportada fue en la curvatura mayor del cuerpo gástrico, con un total de 14 pacientes, seguido del cuerpo (sin más especificación) en 7 pacientes. Posteriormente, el fondo gástrico, la curvatura menor y la cara posterior del cuerpo y antro se reportaron en 4 pacientes cada uno. Con respecto a cada subtipo, el cuerpo gástrico es la localización más frecuente del tipo I, representando un 74% del total, según muestra el gráfico 7. Solamente se documentó 1 reporte del antro gástrico (3%) y 4 del fondo gástrico aislado (12%). En el tipo II de los dos pacientes, uno de ellos presentó un TNEG que abarcó desde el fondo hasta el antro gástrico, mientras el otro se localizó en el cuerpo gástrico. En el subtipo III, un 75% se localizó en el cuerpo gástrico hacia la curvatura mayor ( 3 pacientes) y un 25% en el antro gástrico ( 1 paciente). Por último, en los tipo IV la mayoría se localizaron en

el antro gástrico (3 de 6 en total) y dos se localizaron tanto en el cuerpo como en el antro.

**Cuadro 5.** Localización, número de lesiones y tamaño promedio según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.

Variable	Subtipo				Total (n=46)
	I (n=34)	II (n=2)	III (n=4)	IV (n=6)	
<b>Localización</b>					
Antro	0	0	1	3	4
Antro / cuerpo	1	0	0	0	1
Antro / cuerpo (curvatura menor)	0	0	0	2	2
Cuerpo	6	0	0	1	7
Cuerpo (cara posterior)	4	0	0	0	4
Cuerpo (curvatura mayor / cara anterior)	1	0	0	0	1
Cuerpo (curvatura mayor)	10	1	3	0	14
Cuerpo (curvatura menor)	4	0	0	0	4
Fondo	4	0	0	0	4
Fondo / cuerpo	3	0	0	0	3
Fondo / cuerpo (cara anterior)	1	0	0	0	1
Fondo / cuerpo / antro	0	1	0	0	1
<b>Número de lesiones</b>					
1	14	1	4	6	25
2 a 5	7	0	0	0	7
6 y más	3	1	0	0	4
No descrito	10	0	0	0	10
<b>Tamaño promedio en mm de las lesiones</b>	5,4	8,5	27,3	50,8	13,5

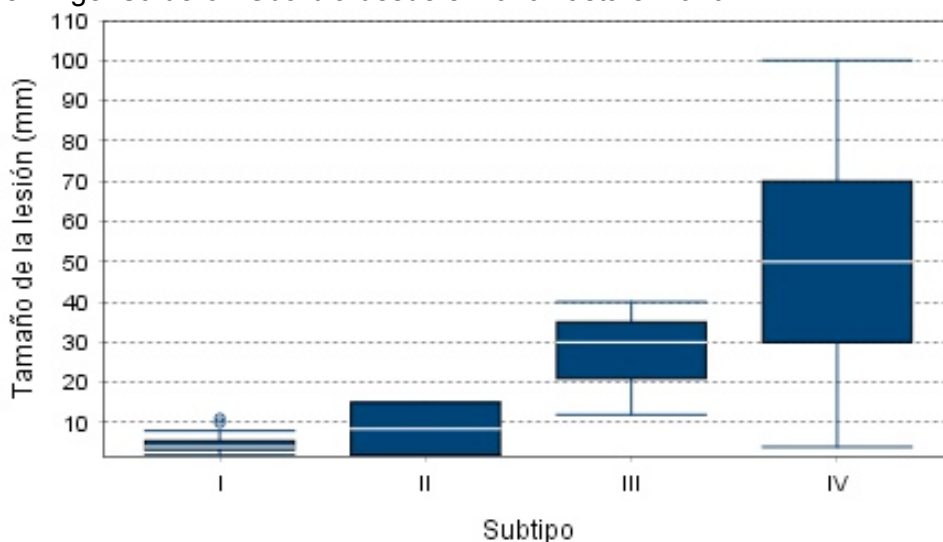
**Gráfico 7.** Localización endoscópica según la clasificación de Rindi y cols (2014), en los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



Otro aspecto importante que nos describe el cuadro 5 es el número de lesiones descritas en los reportes endoscópicos según su subtipo. Un dato importante a resaltar es que en 10 reportes de gastroscopía no se describió el número de lesiones, lo cual produce un sesgo en el estudio y puede llegar incluso a modificar las decisiones terapéuticas en estos pacientes. De forma general en 25 casos se encontró una única lesión, representado un 54%, en 7 casos se contabilizaron de 2 a 5 lesiones y en 4 reportes se observaron 6 lesiones y más. Con respecto al subtipo, el tipo I en 14/34 pacientes se encontró una sola lesión, en 7 pacientes de 2 a 5 lesiones y, por último, 3 pacientes con 6 lesiones y más. En el subtipo II a un paciente se le encontró una sola lesión y al otro paciente 6 lesiones y más. En cuanto al tipo III y IV en todos los casos se trató de lesiones únicas.

Otro aspecto importante a considerar en el cuadro 5 y que se ilustra en el gráfico 8, es el tamaño promedio y la distribución del tamaño según el subtipo. El tamaño promedio en los tipo I es de 5,4 mm, el menor de todos los subtipos, con una variación que no supera los 10 mm en ningún caso. El promedio en los tipo II es de 8,5 mm. El tamaño aumenta considerablemente en los tipo III con 27.3 mm en promedio de estas lesiones. El intervalo intercuartílico oscila entre los 20 y 32 mm. El tamaño de los tipo IV es de 50.8 mm promedio, con un intervalo intercuartílico que se encuentra entre los 30 y los 70 mm. En este subtipo hay una variación del tamaño que va desde los 4 mm hasta los 70 mm.

**Gráfico 8.** Distribución del tamaño de las lesiones según la clasificación de Rindi y cols (2014), en los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



Las características histopatológicas estudiadas en cada uno de los pacientes según su subtipo se demuestran en el cuadro 6. Primero se describe el nivel de invasión, una variable que también se ilustra en la gráfica 9. De forma general, la gran mayoría de tumores se encontraron confinados a la mucosa gástrica ( 33 de 46 paciente). Los demás casos se

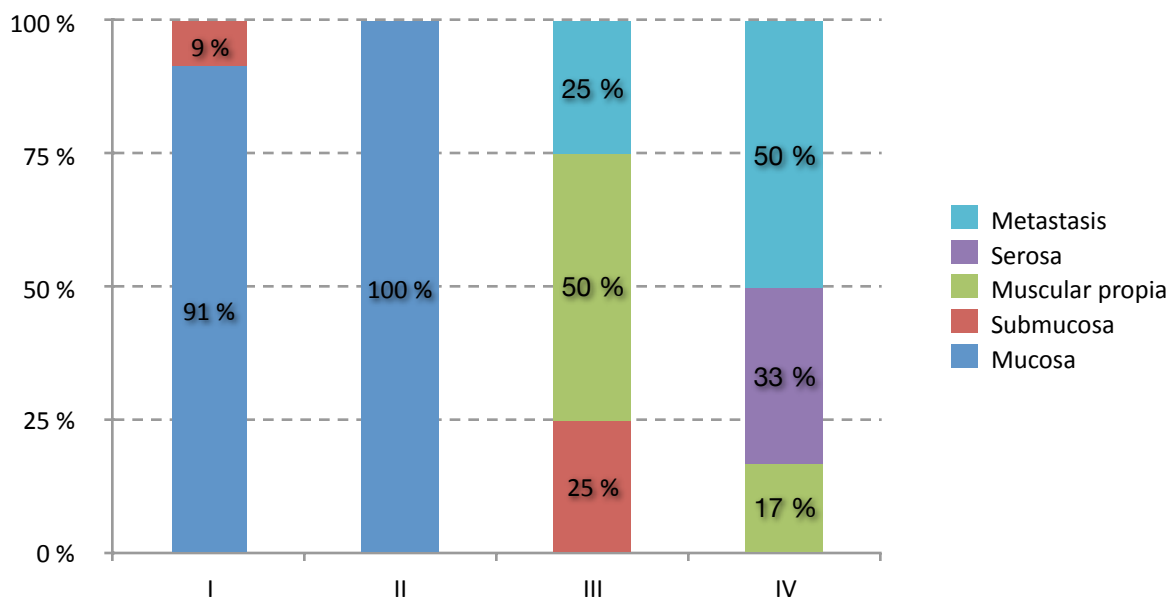
distribuyen casi uniformemente, comprometiendo la submucosa en 4 de ellos, muscular propia en 3 y serosa en 2 casos. La enfermedad metastásica se presentó en 4 pacientes. Si se divide por subtipo, un 91% de los TNEG tipo I no sobrepasaron la mucosa (31 de 34 pacientes), mientras que los restante 3, un 9%, infiltraron la submucosa sin sobrepasarla. En los dos casos del subtipo II, ambos se encontraron confinados a la mucosa gástrica. En el subtipo III todas las neoplasias sobrepasaron la mucosa, la mayoría invadieron hasta la muscular propia (2 de 4 casos), y uno presentó la enfermedad metastásica. Del subtipo IV, la mitad de los pacientes presentaron la enfermedad metastásica (3 de 6 casos), dos invadieron hasta la serosa y uno se limitó a la muscular propia.

**Cuadro 6.** Nivel de invasión, grado histológico y características inmunohistoquímicas según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.

Variable	Subtipo				Total (n=46)
	I (n=34)	II (n=2)	III (n=4)	IV (n=6)	
<b>Nivel de invasión</b>					
Mucosa	31	2	0	0	33
Submucosa	3	0	1	0	4
Muscular propia	0	0	2	1	3
Serosa	0	0	0	2	2
Metástasis	0	0	1	3	4
<b>Grado histológico</b>					
1	30	2	3	0	35
2	4	0	1	0	5
3/ Carcinoma neuroendocrino	0	0	0	3	3
Carcinoma adenoneuroendocrino mixto	0	0	0	3	3
<b>Inmunohistoquímica</b>					

Citoqueratina / CD 56	0	0	0	1	1
Citoqueratina / sinaptofisina / cromogranina	1	0	0	0	1
Citoqueratina / sinaptofisina / cromogranina / CD 56	0	0	0	1	1
Citoqueratina / sinaptofisina	0	0	1	0	1
Cromogranina / sinaptofisina	22	2	2	2	28
Cromogranina / sinaptofisina / CD 56	1	0	0	0	1
Enolasa neuroespecífica	2	0	0	0	2
Pancitoqueratina / cromogranina / sinaptofisina	1	0	0	1	2
Pancitoqueratina / cromogranina / sinaptofisina / CD 56	1	0	0	0	1
Pancitoqueratina / cromogranina / sinaptofisina / enolasa neuroespecífica	0	0	1	0	1
Sinaptofisina	1	0	0	0	1
Sinaptofisina / cromogranina / enolasa neuroespecífica / citoqueratina.	1	0	0	0	1
Sinaptofisina / cromogranina / enolasa neuroespecífica.	1	0	0	0	1
Sinaptofisina / cromogranina / somatostatina.	3	0	0	0	3
Sinaptofisina / pancitoqueratina	0	0	0	1	1

**Gráfico 9.** Nivel de invasión según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



El grado histológico según la OMS se clasificó de acuerdo con el subtipo. Se añade a esta clasificación el carcinoma adenoneuroendocrino mixto como neoplasia que tiene al menos un 30% de carcinoma neuroendocrino. De manera general la mayor parte de los reportes histológicos establecieron las neoplasias como grado 1 (35 de 46 reportes). Se reportaron además un total de cinco tumores grado 2 y 3 tumores grado 3 (el cual corresponde al carcinoma neuroendocrino según la nueva clasificación). El carcinoma adenoneuroendocrino mixto se diagnosticó en 3 pacientes. Los TNEG tipo I se caracterizaron por ser en su gran mayoría grado 1 (30 reportes) y los restantes 4 tumores tipo I fueron grado 2. Los dos reportes de pacientes clasificados como tipo II fueron grado II. De forma interesante, los 3 TNEG tipo III fueron grado 1 y los restantes fueron grado 2. De los TNEG tipo IV, se estableció en tres de ellos el grado 3 y los restantes tres presentaron el carcinoma adenoneuroendocrino mixto.

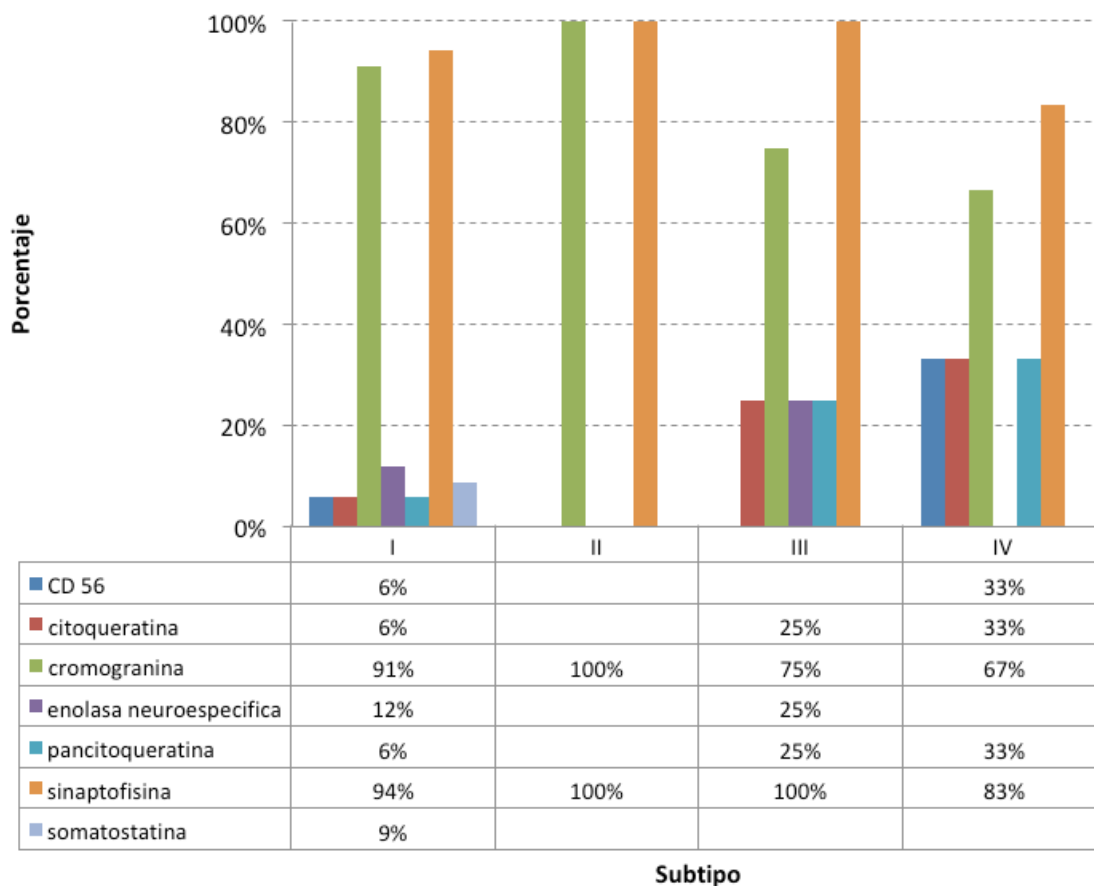
La inmunohistoquímica (IHQ) en las piezas histopatológicas se obtuvo para valorar las tinciones positivas en cada tumor. Se estratificó según el subtipo y según los marcadores presentes tal y como se describen en los reportes de la IHQ. De forma general, la combinación cromogranina/sinaptofisina se reportó en la mayoría de los tumores, específicamente en 28 de 46 casos. Posteriormente hay una tendencia variable de los marcadores de la IHQ que promedia 1 a 3 casos en las diferentes combinaciones, siendo la segunda más frecuente la expresión de sinaptofisina/cromogranina/somatostatina en 3 reportes. Con dos casos se encuentran las combinaciones pancitoqueratina/cromogranina/sinaptofisina y enolasa neuroespecífica. El resto de combinaciones presentan un caso cada una.

El gráfico 10 ilustra la disposición porcentual de la inmunohistoquímica según el subtipo. Dos aspectos importantes a considerar son que la cromogranina y la sinaptofisina se presentaron en todos los subtipos y son las que se encuentran en la gran mayoría de los casos. Un 91% de los tipo I, un 100% de los tipo II, un 75% de los tipo III y un 67% de los tipo IV marcaron positivo por cromogranina. La sinaptofisina positivizó en un 94% de los tipo I, un 100% de los tipo II, un 100% de los tipo III y un 83% de los tipo IV. En promedio, la cromogranina fue positiva en un 83% y la sinaptofisina en un 94% de todos los casos. En el subtipo I, además de la cromogranina y sinaptofisina, la enolasa neuroespecífica se encontró en un 12% de los reportes, la somatostatina en un 9% de estos y se determinó una positividad casi homogénea por CD 56, la citoqueratina y la pancitoqueratina (6%). El subtipo II solo marcó por cromogranina y sinaptofisina. En el subtipo III en un 25% de los pacientes se determinó positividad por la pancitoqueratina, la citoqueratina y la enolasa



neuroespecífica. Por último, en el subtipo IV en un 33% de los casos se encontró la pancitoqueratina, la citoqueratina y CD 56.

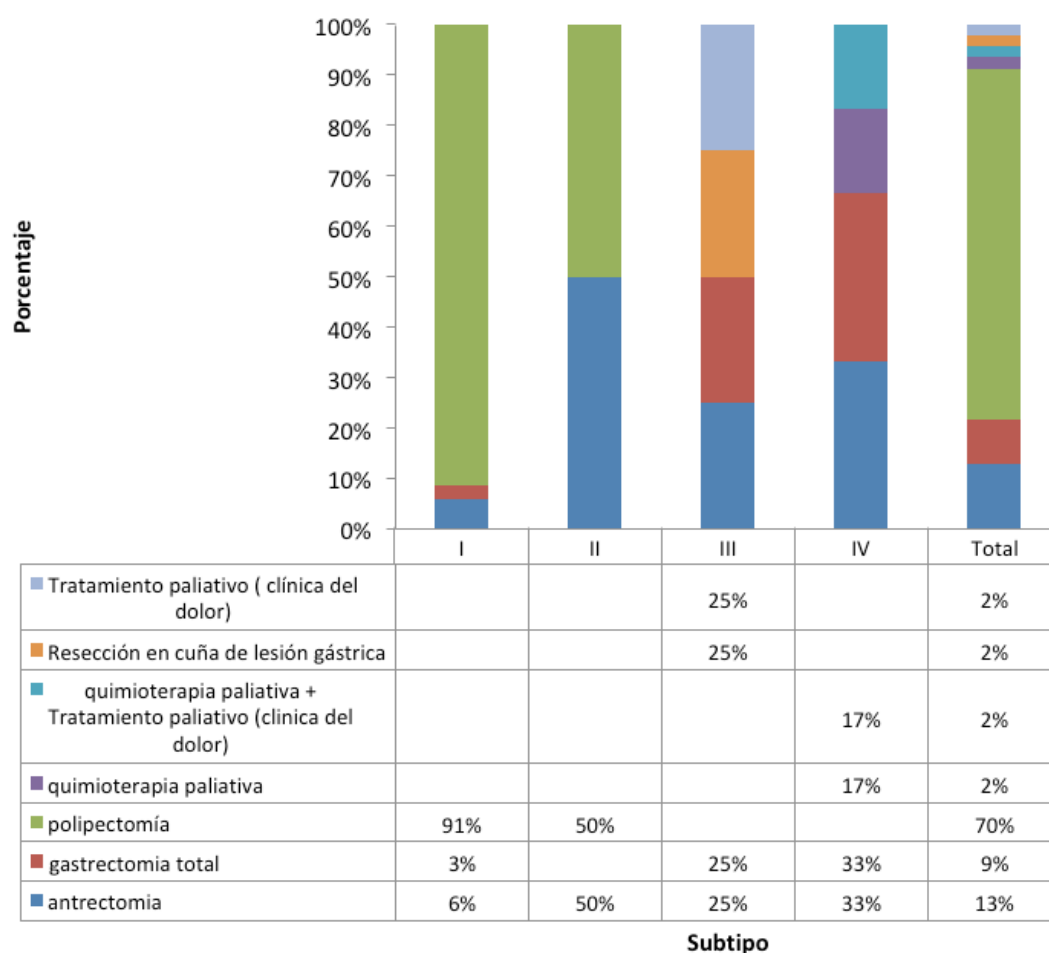
**Gráfico 10.** Características inmunohistoquímicas según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



La última variable a estudiar y la cual se analiza en la gráfica 11 es el tratamiento aplicado a cada caso y según el subtipo. De manera general un 70% de los pacientes recibieron resección endoscópica de la neoplasia, seguido por la antrectomía en un 13% de los casos y la gastrectomía total en un 9% de los pacientes. En el subtipo I un 91% de los pacientes se trataron desde el punto de vista endoscópico. Del restante 9%, un 6% (dos pacientes) recibió antrectomía y un 3% (un paciente) una gastrectomía

total. De los dos pacientes clasificados en el subtipo II, uno recibió la terapia endoscópica del tumor y al otro se le realizó la antrectomía. De los pacientes en los subtipos III y IV, ninguno fue tributario a una resección endoscópica. En el subtipo III, el tratamiento se repartió de forma equitativa entre el manejo paliativo, la resección en cuña de la lesión gástrica, la gastrectomía y la antrectomía. Asimismo, del subtipo IV ningún paciente recibió un tratamiento endoscópico. En un 33% (2 pacientes) se dio la quimioterapia paliativa, uno de ellos en conjunto con la clínica del dolor. Al otro 33% se le realizó la gastrectomía total + linfadenectomía y al restante 33% la antrectomía.

**Gráfico 11.** Tratamiento aplicado según la clasificación de Rindi y cols (2014), de los pacientes con reporte de los TNE gástricos, diagnosticados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia desde el 2010 hasta el 2016.



## DISCUSIÓN

Se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia de los TNEG a nivel mundial en los últimos años, más aún en un país como el nuestro donde las estrategias del tamizaje en cáncer gástrico son vitales para el sistema de salud y la gastroscopía es casi mandatoria para toda la población. Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman esta tendencia, tal como ha sucedido en los Estados Unidos.

Nuestro proyecto demuestra al TNEG como la neoplasia neuroendocrina del tracto gastrointestinal más diagnosticada en el periodo estudiado, contabilizando 68 casos en 7 años, lo cual representa un 65% del total de los TNE del tracto gastrointestinal, páncreas y vesícula biliar. Este valor sobrepasa de forma contundente un 7%- 8% que señala la literatura internacional. Muy por debajo se encuentran los TNE del páncreas y apéndice, con 13 reportes cada uno, y 7 para el intestino delgado, localización que se mostraba según varios autores como la más frecuente en aparición de los TNE del tracto gastrointestinal. En el colon, tomando en cuenta el recto, el cual se mostraba también como un sitio frecuente de aparición de los TNE, se contabilizaron solamente 3 casos.

Se debe tomar en cuenta que en los sitios como el intestino delgado es más difícil su valoración por los métodos endoscópicos, pues la enteroscopia hasta en los últimos años se está empezando a implementar en los grandes hospitales del país (no se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales periféricos) y es técnicamente más difícil que la gastroscopía. La cápsula endoscópica igualmente no es un estudio rutinario y no se encuentra disponible en muchos de los hospitales periféricos. Además pierde la sensibilidad y especificidad si la lesión es muy pequeña.

Con respecto a los casos de los TNEG se observa claramente que hay una tendencia al aumento en el número de casos conforme pasa el tiempo. Hay dos picos en el 2013 y 2015, pero se mantiene la tendencia hacia el aumento. Nuestra hipótesis en este apartado se mantiene principalmente con respecto a la mejora en las estrategias del tamizaje a nivel nacional. Varios autores y estudios a nivel internacional demuestran la relación entre el incremento en el uso crónico de IBP y la aparición de los TNEG. Aunque no es un objetivo del estudio, se debe considerar este punto para futuras investigaciones de los TNEG a nivel nacional, especialmente si se toma en cuenta que la mayoría de los TNE fueron subtipo I, el cual está asociado a la gastritis atrófica, y teóricamente se ha visto una relación entre el uso crónico de IBP y el riesgo de presentar la atrofia gástrica.

En nuestra investigación la población femenina predominó representando un 70% del total. Este dato concuerda con tres estudios recientes, dos estadounidenses y uno francés, los cuales presentan una frecuencia de sexo femenino en los TNEG de un 63.5% a un 67% (véase marco teórico). De acuerdo con el subtipo, los pacientes en el tipo I se dividen en 25 mujeres (73%) y 9 hombres, lo cual se espera en este grupo de neoplasias. De hecho un estudio reciente que analiza 109 TNEG encontró un 75% de mujeres en el subtipo I. De igual forma concuerdan los datos de nuestro estudio con respecto a los TNEG tipo II, en los cuales hay igual frecuencia hombre-mujer.

De manera distinta se comportó la distribución del sexo para los subtipos III y IV. Se señala una predominancia en hombres para los tipo III y en mujeres para tipo IV en dos estudios recientes. En nuestra investigación se invierten los papeles, ya que predominan las mujeres en el tipo III y los

hombres en el tipo IV. Se deben hacer estudios más grandes, multicéntricos y con mayor número de pacientes para comprobar estos hallazgos.

El estudio de Maggard et al concuerda con nuestro estudio respecto a la edad media de diagnóstico de los TNEG. En esta investigación se valoraron 45 TNEG y se obtuvo una edad media de 63 años; en nuestra investigación fue de 61,5 años. Asimismo se confirma con varios proyectos de investigación que la mayoría de los casos se concentra en el grupo etario de los 50 a los 59 años. Además se demuestra en nuestro trabajo, y los resultados de otros autores lo secundan, que la edad de diagnóstico tiende a aumentar según el subtipo, detectando los tipo I en pacientes más jóvenes y los tipo IV en pacientes más añosos.

Las características endoscópicas son parte vital en nuestro estudio, pues están directamente relacionadas con el quehacer del gastroenterólogo. La localización de las neoplasias es trascendental en la toma de decisiones terapéuticas e incluso para el pronóstico del paciente, por lo tanto debe ser lo más precisa posible y se deben utilizar las referencias anatómicas con las que se cuenten. Cabe resaltar que en el cuadro 4 se observa en los reportes analizados una gran variedad de descripciones en cuanto a la localización endoscópica, unos más específicos que otros. Es decir, en algunos reportes solo se menciona el cuerpo gástrico como el sitio tumoral mientras que otros se anota, como ejemplo, cuerpo medio- curvatura mayor. Es esencial homogenizar el lenguaje del endoscopista, y hacer una descripción tomando todas las referencias anatómicas disponibles, ya que mejora considerablemente el abordaje tanto endoscópico como quirúrgico.

Con respecto a la localización según el subtipo, nuestra investigación encuentra una predominancia de los TNEG tipo I en el cuerpo gástrico,

correspondiente a un 74%, secundado por el fondo gástrico en un 13% de los pacientes. Esta tendencia es confirmada por la literatura internacional. De manera importante, el sitio en cuerpo gástrico donde más se encontraron los TNEG tipo I fue hacia la curvatura mayor. En los TNEG tipo II se observa una tendencia hacia localizarse en el cuerpo gástrico, aunque también hubo un compromiso del fondo y el cuerpo. El estudio de Kidd et al en el 2013 se refiere a la localización de este subtipo en el cuerpo y fondo gástrico de forma predominante y ocasionalmente en el antro. Este estudio presenta además a los subtipos III y IV de predominancia antral y corporal. Nuestro estudio obtuvo que un 67% de los tipo III se encuentran en el antro y cuerpo; mientras que un 74% de los TNEG tipo IV lo hicieron para la misma localización. Un estudio chino del 2016 valoró 209 carcinomas neuroendocrinos y encontró un mayor número de los TNEG tipo IV hacia tercio proximal y medio gástrico, no así en nuestra investigación en la cual un 50% se localizaron en el antro gástrico. En nuestro caso se trata de un número de pacientes mucho menor (6 carcinomas neuroendocrinos) y se están incluyendo tres carcinomas adenoneuroendocrinos mixtos, los cuales tienen un comportamiento diferente.

El número de lesiones es de gran relevancia para establecer la estrategia terapéutica adecuada. Uno de los aspectos más importantes a resaltar en este apartado es su ausencia en los reportes endoscópicos analizados. En 10 de los pacientes estudiados, es decir, un 22% de la población, no se especificó el número de lesiones, sino que se utilizaron palabras como “varios”, “algunos” y “múltiples”. Otro problema radica en que algunos autores plantean estrategias terapéuticas según el número de lesiones, y si no se objetiviza esta variable se puede caer en errores de manejo y seguimiento.

Llama la atención que la mayoría de los TNEG tipo I fueron lesiones solitarias, aunque no es posible afirmar con certeza este hallazgo, pues los pacientes en que no se describió el número de lesiones fueron exclusivamente tipo I. De esta manera, si se es estricto con la información obtenida, se puede asegurar que los 10 pacientes sin número de lesiones descritas presentaron más de un foco neoplásico, por lo cual el número de pacientes con lesiones múltiples serían la mayoría. Además, se obtuvieron 3 pacientes con más de 5 lesiones, quienes son fuertes candidatos a un tratamiento quirúrgico si se trata de focos neoplásicos multicéntricos o si al menos 3 lesiones se acercan a los 10 mm de tamaño. En nuestro estudio de los dos pacientes con los TNEG subtipo II, uno de ellos tuvo más de 5 lesiones, lo cual es esperable para este subgrupo. Todos los pacientes del subtipo III y IV presentaron lesiones únicas de gran tamaño, lo cual concuerda con los estudios analizados.

Con respecto al tamaño promedio de las neoplasias, según el subtipo, hay un aumento marcado del tamaño conforme avanza el subgrupo. Las lesiones más pequeñas siguen siendo del subtipo I, con un promedio de 5.4 mm. En ningún caso sobrepasa los 10 mm de tamaño. Dos estudios recientes con los TNEG tipo I describen promedios de tamaño de 4 y 11 mm. Para el tipo II, se espera un tamaño menor a 10 mm. En nuestra investigación se obtuvo un tamaño promedio de 8.5 mm. Un estudio estadounidense reciente presenta un promedio en TNE tipo II de 9 mm, sin embargo otro estudio francés documentó una mediana de 30 mm, ambos con una población similar ( 209 vs 181, respectivamente).

El tamaño promedio en los TNEG subtipo III fue de 27,3 mm, considerablemente mayor que en el subtipo II y con alguna diferencia de los resultados con respecto a los estudios mencionados previamente, en los

cuales se obtuvieron tamaños promedio de 20 mm y 34 mm. Es importante recalcar que, según este promedio de tamaño (sobrepasa los 20 mm), la recomendación es un abordaje quirúrgico y no endoscópico. Los TNEG tipo IV presentan en nuestro estudio el mayor promedio de tamaño con 50,8 mm, aunque menor con respecto a los promedios del estudio estadounidense y francés en los cuales se documentaron 60 y 62 mm, respectivamente. Cabe recalcar que en nuestro proyecto hubo una gran variación en el tamaño individual de las neoplasias, desde lesiones milimétricas de 4 mm hasta una lesión de 100 mm; esto demuestra la gran agresividad que presentan los carcinomas neuroendocrinos.

Se revisaron tres características histopatológicas; cada una de ellas relevantes para tomar las decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico del paciente. Se establece el nivel de invasión neoplásica según el subtipo. Los TNEG tipo I se limitaron a la mucosa en un 91%, y un 9% comprometió la submucosa sin llegar a traspasarla. Esto corrobora el hecho de que la mayoría de las neoplasias en este subgrupo son tributarias a un tratamiento endoscópico, con una sobrevida libre de enfermedad de un 100%, según un estudio del 2013 de seguimiento a largo plazo de los TNEG tipo I, pospolipectomía. No hubo una enfermedad metastásica en ningún caso de nuestro análisis, lo cual confirma el hecho de que raramente estas neoplasias debutan con metástasis linfática o a distancia.

Aunque se definen a los TNEG tipo II más agresivos que los tipo I, las dos neoplasias tipo II en nuestra investigación no sobrepasaron la mucosa, ni hubo metástasis. La sobrevida a 5 años en algunas series llega a un 100%.

Los TNEG tipo III presentan una evolución agresiva y mal pronóstico por su potencial maligno, con una probabilidad de un 25% a un 50% de debutar con enfermedad metastásica y una sobrevida a 5 años de un 63%. En



nuestro estudio toda neoplasia sobrepasó la mucosa, y una de ellas (es decir un 25%) presentó la enfermedad metastásica. Comparando el tipo III con el carcinoma neuroendocrino (tipo IV), este subgrupo tuvo un comportamiento mucho más agresivo, con un 50% de los pacientes presentando la enfermedad metastásica, y además, un 100% de estas neoplasias sobrepasó la submucosa. La sobrevida de los TNEG tipo IV ronda un 30% a los 5 años y un 20% a los 10 años.

El grado histológico en los TNEG se relaciona con cada subtipo. A mayor grado histológico mayor agresividad y potencial maligno. Previamente la OMS estableció los grados según su diferenciación: bien diferenciados y mal diferenciados, posteriormente se establece en el 2010 la clasificación y se añadió otra estirpe: el carcinoma adenoneuroendocrino. En estas neoplasias, su manejo es el mismo al del carcinoma neuroendocrino si predomina el componente neuroendocrino mal diferenciado. Los TNEG subtipo I en su mayoría son grado I, llegando a representar un 83% en este subgrupo en los ensayos clínicos. En nuestro estudio 30 de 34 reportes histológicos (un 88%) clasificaron las neoplasias como grado I. En los pacientes tipo II analizados, ambos se clasificaron como grado I, tal como se describe en la literatura.

De forma importante, las neoplasias tipo III en su mayoría fueron grado I, con solo 1 reporte de tumor grado 2; y ningún paciente se clasificó como grado 3. Es decir, aunque se trata de tumores grandes y de comportamiento agresivo, presentaron un componente histopatológico bien diferenciado. No sucedió así en los TNEG tipo IV, los cuales se reportaron como grado III, y se obtuvieron tres carcinomas adenoneuroendocrinos mixtos. Vale la pena recalcar que los pacientes con carcinomas adenoneuroendocrinos mixtos fueron diagnosticados endoscópicamente de forma inicial como

adenocarcinomas gástricos avanzados, por lo tanto ante una sospecha de un adenocarcinoma gástrico avanzado, se debe tomar en cuenta el carcinoma adenoneuroenocrino mixto como diagnóstico diferencial, ya que endoscópicamente presentan gran similitud.

La IHQ es un complemento importante para el diagnóstico de los TNEG en nuestro estudio. La cromogranina y sinaptofisina se expresaron en todos los subtipos y en más de un 80% y un 90% del total de casos, respectivamente. La frecuencia de sinaptofisina supera el promedio de otros ensayos clínicos que especifican un 50% de positividad para este marcador. Aunque la enolasa neuroespecífica se espera encontrar en un 90-100% de los casos, en nuestro estudio positivizó para los subtipos I y II en un 12% y 25%. Hay que tomar en cuenta que el panel de la IHQ para los TNEG incluye en su mayoría solamente la cromogranina y la sinaptofisina, por lo cual puede haber un sesgo con los demás marcadores. Se necesita un estudio con mayor población para corroborar los hallazgos obtenidos.

Es importante mencionar que la citoqueratina y la pancitoqueratina son marcadores de células epiteliales y no son específicos para los TNE, sin embargo algunos marcadores como la citoqueratina 7 se expresan característicamente en los TNEG. Además el CD 56 se encontró positivo predominantemente en los TNEG tipo IV, en un 33% de las piezas histológicas. Este hallazgo también se describió en el estudio de Xie et al del 2016, en el cual se analizaron 132 carcinomas neuroendocrinos gástricos y se obtuvo un CD-56 positivo en un 64% de las neoplasias.

El tratamiento es una variable fundamental para nuestro proyecto de investigación. El manejo de los TNEG tipo I se correlaciona con los hallazgos endoscópicos e histopatológicos, ya que casi todas las neoplasias

(91%) se resecaron endoscópicamente. En dos casos se indicó la antrectomía como el tratamiento definitivo, pues en uno se presentaron lesiones multifocales y en otro la enfermedad recidivó. En un paciente se realizó la gastrectomía total debido a lesiones difusas tanto en estómago proximal como distal. La terapia endoscópica supera las expectativas y los datos obtenidos en otras series, como el estudio francés CARGAS, en el que se realiza la terapia endoscópica en un 76% de los pacientes con TNEG tipo I.

En los TNEG tipo II se indica la terapia endoscópica en un 60% de los pacientes según el estudio previo. En nuestro caso un paciente requiere terapia endoscópica y el otro requiere la antrectomía. Es importante recordar que estos TNEG se relacionan con tumores productores de la gastrina y, además, de tratar el TNEG se debe dar manejo quirúrgico y/o médico al posible gastrinoma. Aunque los dos pacientes de este subgrupo presentaron invasión limitada a la mucosa, uno de ellos presentó focos neoplásicos múltiples por lo cual se decidió la antrectomía.

Los TNEG tipo III en nuestro estudio requirieron un tratamiento quirúrgico o médico paliativo, lo cual confirma su potencial maligno. A ningún paciente se le realizó la terapia endoscópica, siendo esta decisión acertada ya que, además de su gran tamaño. Todas estas neoplasias menos una sobrepasaron la submucosa. En este último caso se decidió realizar la resección en cuña de la lesión. En el paciente con metástasis a distancia se le inició el manejo por la clínica del dolor, ya que no cumplió los criterios para el tratamiento quirúrgico o la quimioterapia. No se documenta en el expediente clínico el uso de la bioterapia o terapia molecular dirigida. En estos casos los análogos de la somatostatina son beneficiosos, pues disminuyen la carga tumoral y aminoran la sintomatología de un posible

síndrome carcinoide. A otro paciente se le realizó la gastrectomía total con la linfadenectomía como una resección curativa y un paciente cumplió los criterios para realizarle la antrectomía.

Los pacientes con los TNEG tipo IV debutan con la enfermedad metastásica en un 50% en nuestro estudio (3 de 6 pacientes). En dos de ellos (un 34%) la enfermedad es irresecable, por lo cual reciben un tratamiento inicial con la quimioterapia paliativa. Este porcentaje se acerca al obtenido por el estudio CARGAS (un 36.8 de los TNEG tipo IV requiere de la quimioterapia). Ambos reciben un esquema de cisplatino + etopósido, sin embargo un paciente no lo tolera y continúa el manejo únicamente por la clínica del dolor. Al tercer paciente según se consigna en el expediente se le realiza únicamente la gastrectomía total sin alguna otra intervención al momento de la recolección de los datos. Los restantes tres pacientes con enfermedad local avanzada, pero sin metástasis, se les realiza la gastrectomía total + linfadenectomía en un caso y la antrectomía con una resección linfática en dos casos. Aunque dadas las características del estudio no se le da un seguimiento a estos pacientes, el pronóstico es malo con una sobrevida a 5 años de un 30%. Ningún paciente recibió la bioterapia, la radioterapia, la terapia ablativa ni las terapias moleculares dirigidas.

Si se analizan los resultados anteriores, nuestro estudio define a: Los TNEG tipo I como las neoplasias neuroendocrinas gástricas más frecuentes, de predominio entre las mujeres entre los 50-70 años. Se caracterizan por ser unas neoplasias diminutas menores a 1 cm, probablemente múltiples, de predominio fúndico y corporal, en su gran mayoría grado I, limitadas a la mucosa y en más de un 90% tributarias a la terapia endoscópica.

Los TNEG tipo II son las neoplasias endocrinas gástricas menos comunes, de igual frecuencia en cuanto al sexo, con edades de diagnóstico entre los 50 y 60 años y caracterizadas por ser unas neoplasias menores a 1 cm, tanto solitarias como múltiples, localizadas principalmente en el cuerpo gástrico, de forma frecuente son grado 1 y se limitan a la mucosa. Presentan igual frecuencia de tratamiento quirúrgico y endoscópico.

Los TNEG tipo III de predominio entre las mujeres mayores de 60 años, caracterizados por ser tumores mayores a 2 cm, solitarios, localizados más comúnmente en el cuerpo y antro gástrico, principalmente grado 1, con un compromiso más allá de la submucosa y enfermedad metastásica como presentación inicial en un 25% de los pacientes. En su mayoría requirieron de la quimioterapia y/o la resección quirúrgica.

Los TNEG tipo IV o carcinomas neuroendocrinos, de predominio en los hombres mayores de 70 años, descritos como las neoplasias solitarias con un tamaño promedio de 5 cm, localizados principalmente en el antro gástrico, en su totalidad grado 3 o de componente mixto adenoneuroendocrino, con un compromiso más allá de la muscular propia y la enfermedad metastásica en un 50% de los casos, tributarios a la quimioterapia paliativa y/o la gastrectomía parcial o total.

## CONCLUSIONES

1. El diagnóstico de los TNEG fue más frecuente en el grupo etario de los 50 a los 59 años. El sexo femenino predominó representando un 70% de los casos. El número de casos por año se estableció de la siguiente manera:
  - a. 2010      5 casos.
  - b. 2011      4 casos.
  - c. 2012      5 casos.
  - d. 2013      18 casos.
  - e. 2014      7 casos
  - f. 2015      17 casos.
  - g. 2016      12 casos.
  
2. Se establece el porcentaje de los TNEG según el total de los TNE del tracto gastrointestinal, el páncreas y la vesícula biliar según el año de diagnóstico, de la siguiente forma:
  - a. 2010      71%
  - b. 2011      100%
  - c. 2012      42%
  - d. 2013      67%
  - e. 2014      44%
  - f. 2015      95%
  - g. 2016      57%
  
3. Se clasificaron los casos en estudio de acuerdo con el subtipo según la clasificación de Rindi et al, según corresponde: tipo I con 34 pacientes, tipo II con 2 pacientes, tipo III con 4 pacientes y tipo IV con 6 pacientes.
  
4. Se obtiene la localización más común y el número de lesiones según el subtipo, de la siguiente forma:

- a. Tipo I: Más frecuente en cuerpo (curvatura mayor). No se logra concluir con respecto al número de lesiones (29% de reportes endoscópicos incompletos).
- b. Tipo II: Más frecuente en el cuerpo. Igual frecuencia de lesiones solitarias y múltiples.
- c. Tipo III: más frecuente en el cuerpo. Todas las lesiones fueron solitarias.
- d. Tipo IV: Predominio antral y un 100% de lesiones solitarias.

5. Se establece el tamaño promedio de las neoplasias según el subtipo: para los tipo I un promedio de 5.4 mm, tipo II de 8.5 mm, tipo III de 27.3 mm y tipo IV de 50.8 mm.

6. Se determina el nivel de invasión, el grado histológico y las características inmunohistoquímicas de la población en estudio según el subtipo y se concluye lo siguiente:

- a. Los TNEG tipo I presentaron una invasión casi exclusiva de la mucosa gástrica, en su gran mayoría son grado I y marcaron en un 94% por la sinaptofisina, un 91% por la cromogranina y un 12% por la enolasa neuroespecífica.
- b. Los TNEG tipo II invadieron exclusivamente la mucosa, se clasificaron como grado I y todos los casos marcaron por la cromogranina y sinaptofisina.
- c. Los TNEG tipo III presentaron un compromiso de la submucosa y más profundo, con un caso de enfermedad metastásica al diagnóstico, en su mayoría clasificados como grado I y positivizaron en un 100% por la sinaptofisina y un 75% por la cromogranina.

- d. Los TNEG tipo IV invadieron la muscular propia y más profundo, con tres casos (50%) de enfermedad metastásica, todos fueron grado III o componente mixto adenoneuroendocrino, y marcaron positivo en un 33% por CD 56, en un 67% por la cromogranina y un 83% por la sinaptofisina.

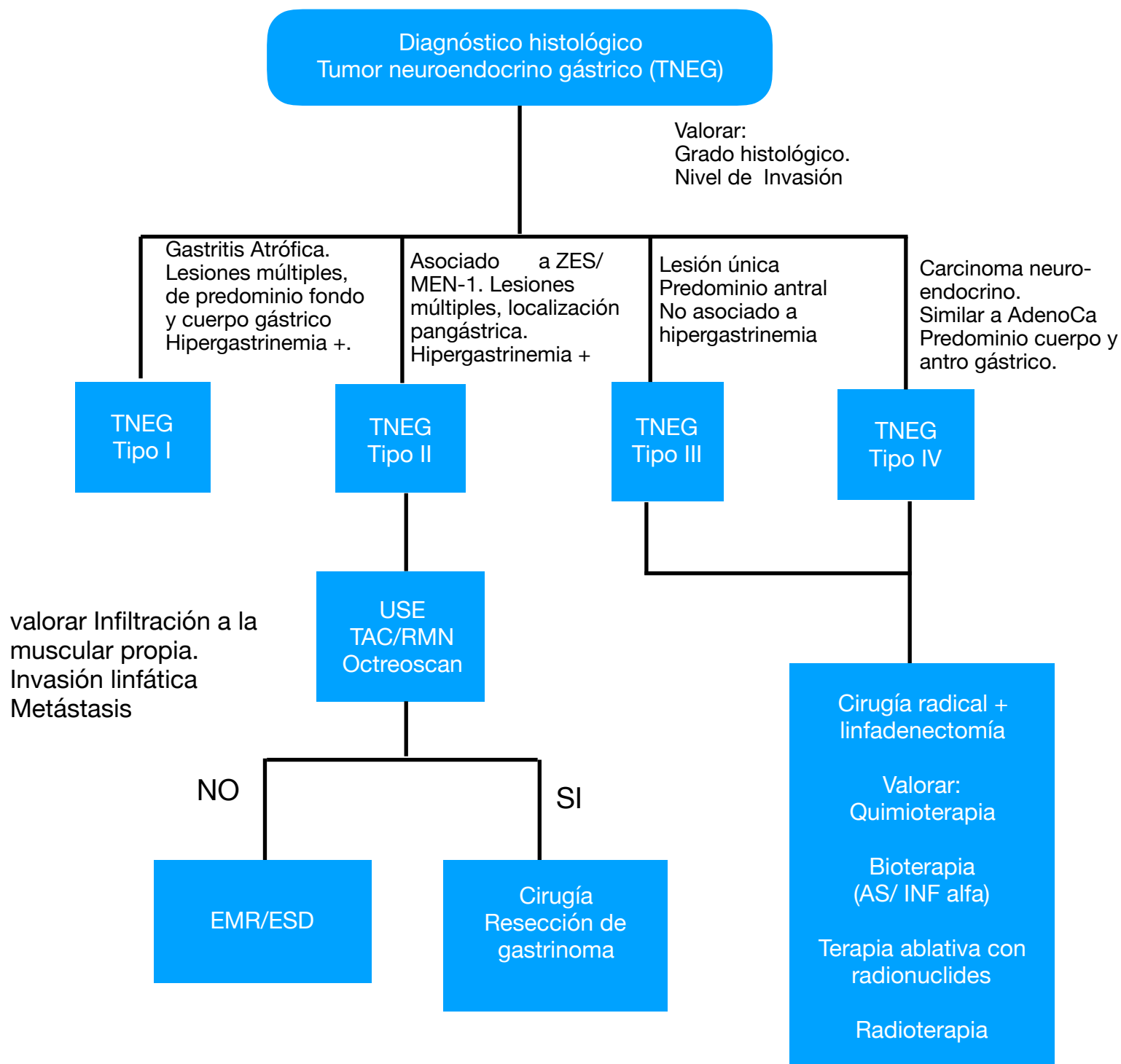
7. Según el tratamiento brindado a cada caso se concluyó que: la terapia más frecuente para todos los TNEG es la resección endoscópica. La mayoría de TNEG tipo I se les realizó una resección endoscópica con buenos resultados, los TNEG tipo II son las neoplasias más agresivas que las tipo I, pero se lograron manejar tanto con la terapia endoscópica como la quirúrgica, los TNEG tipo III no fueron tributarios a manejo endoscópico y según la invasión se requirió de la terapia quirúrgica y/o médica. Los TNEG tipo IV fueron los más agresivos y requirieron de cirugía y/o quimioterapia paliativa con seguimiento en la clínica del dolor.

8. Aunque la mayoría de las características demográficas, endoscópicas e histopatológicas fueron equivalentes a las establecidas en la literatura internacional, se documentaron algunos puntos divergentes en nuestro estudio:

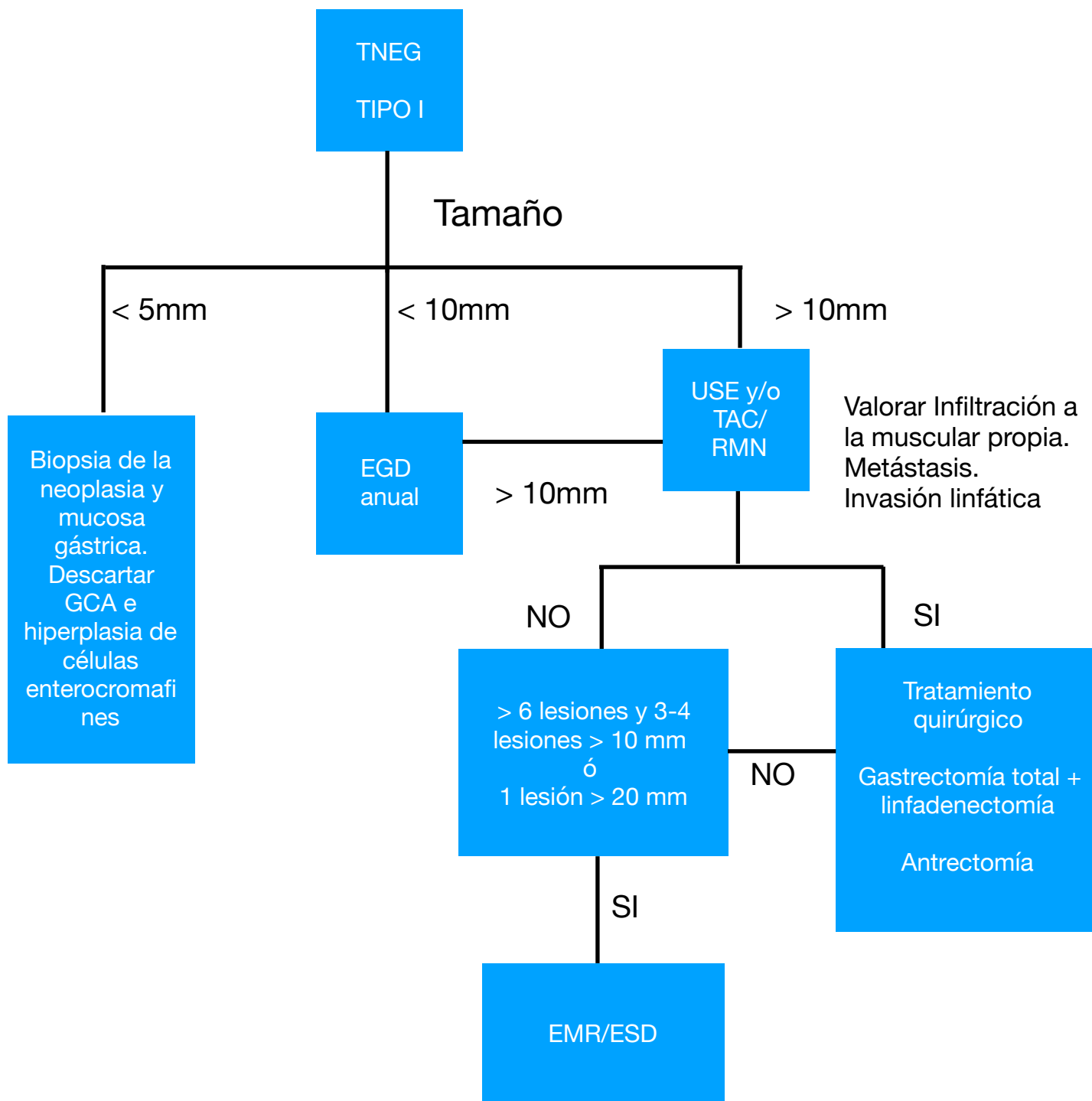
- La frecuencia de los TNEG con respecto a los tumores gastroenteropancreáticos fue mucho mayor en nuestro trabajo, llegando a representar en promedio un 68%.
- Aunque hubo un sesgo importante en los reportes endoscópicos, muchos de los TNEG tipo I fueron las lesiones solitarias.
- La sinaptofisina en general positivizó más de lo esperado (94%).
- Las neoplasias tipo III surgieron solo entre las mujeres, se localizaron principalmente en el cuerpo y en su mayoría fueron grado I.

9. El manejo propuesto se describe en los algoritmos 1 y 2.





**Algoritmo 1.** Manejo de los TNEG. ZES: Síndrome Zollinger Ellison/ MEN-1: Neoplasia endocrina múltiple / USE: ultrasonido endoscópico/ TAC: tomografía axial computada / RMN: Resonancia magnética nuclear/ AS: Análogos de somatostatina/ INF: interferon. / EMR: mucosectomía. / ESD: submucosectomía



**Algoritmo 2.** Manejo de los TNEG tipo I . GCA: Gastritis crónica atrófica. EGD: esofagogastroduodenoscopia/ USE: ultrasonido endoscópico/ TAC: tomografía axial computada / RMN: Resonancia magnética nuclear / EMR: mucosectomía. / ESD: submucosectomía

## Bibliografía

1. Anlauf M., Kloppel G., Grabowski P. Neuroendocrine Tumours: Clasification and pathological categorization. Institute for pathology. Campus Kiel. 2015.
2. Duk Jung Y. et al. Gastric neuroendocrine tumor mimicking early gastric cancer. *gastrointestinal endoscopy Journal*. 2017, volume 86 No. 4 p. 741.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd MA. 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?. *American Journal of Gastroenterology* 2004;99:23–32.
4. Corey B, Chen H. Neuroendocrine Tumours of the Stomach. *Surgical Clinics North America*. 2017. 97: 333-343.
5. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrina neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence?. *Scandinavian Journal of gastroenterology*. 2015, 50: 1397-1403.
6. Ono M, Sato H, Kazumori H, Yuki M, Rumi MA, Ortega-Cava CF, et al. Effect of a gastrin/cholecystokinin B receptor antagonist, S-0509, on the omeprazole-induced proliferation of gastric mucosa in rats. *J Lab Clin Med* 2003;142:364–371.
7. Nandy N, Hanson J, Strickland R, McCarthy D. SOLitary Gastric Carcinoid Tumor Associated with long term use of omeprazole: A case report and review of the literature. *Digestive disease Science journal*. 2015. DOI 10.1007/s10620-015-4014-0
8. Moreira R, Washington K. Pathology of gastrointetsinal neuroendocrine tumors: An update. *Surgical Pathology* 3. 2010 327–347
9. Sundaresan S, Kang A, Merchant J. Pathophysiology of gastric NETs: Role of gastrin and menin. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017. 19:32
10. D’Adda T, Keller G, Bordi C, Hofler H. Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Lab Investig*. 1999;79(6):671–677.
11. Modlin IM, Kidd M, Lye KD. Biology and management of gastric carcinoid tumours: a review. *Eur J Surg* 2002;168:669–83.

12. Joo Young K, Seung-Mo H, Jae Y. . Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of Diagnostic Pathology* 29. 2017. 11–16
13. Koshy R., Allam H. Gastric mixed adeno-neuroendocrine carcinoma (MANEC) A case and review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014. Volume 40. Issue 11. Page s156.
14. Rindi G, Petroni G, Inzani F. 25 years of neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Endocr pathol* 2014, 25: 59-64.
15. Zhang L, Ozao J, Warner R, et al. Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of type I gastric carcinoid tumor. *World J Surg* 2011;35(8):1880
16. Kidd M, Gustafsson B, Modlin IM. Gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms). *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:381–97.
17. Thomas D. Long-term follow up of a large series of patients with Type I gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *European Journal of Endocrinology* (2013) 168 185–193
18. Gibril F , Jensen R. T . Zollinger-Ellison syndrome revisited: diagnosis, biologic markers, associated inherited disorders, and acid hypersecretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:454–463
19. Run Y. Neuroendocrine Tumor syndromes. *Multisystem endocrine dysorders*. Part 15. Chapter 150. 2017. 2606-2614.
20. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1071–84.
21. J.-W. Xie. et al. Evaluation of clinicopathological factors related to the prognosis of gastric neuroendocrine carcinomas. *EJSO* 42. 2016. 1464-1470.
22. Basuroy R, Sarker D, Quaglia A, et al. Personalized medicine for gastroentero- pancreatic neuroendocrine tumors: a distant dream? *Int J Endocr Oncol* 2015; 2(3):201–15.
23. Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;43(5):839–51.

24. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124884.
25. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1): 111–34, viii.
26. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol* 2004;35(12):1440–51.
27. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011;2(1):28–43.
28. Cavallaro et al. The role of 68-GA-DOTATOC CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment experience: A case report. *International Journal of Surgery* 12 .2014. 225- 231
29. Karaca C, Turner B, Cizginer S, et al. Accuracy of EUS in the evaluation of small gastric subepithelial lesions. *Gastrointest Endosc* 2010;71:722-727.
30. Figueroa O, Membrillo A, Gonzalez B., Hernandez O. Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos: diagnóstico y evaluación por ultrasonido endoscópico; análisis de 5 años en el servicio de endoscopia del hospital de especialidades CMN siglo XXI. *Asociación mexicana de Endoscopia gastrointestinal*. 2016; 28(3): 114-118.
31. Bloom-Feshbach K, Martin J, Yoon J, Wisnivesky J, Kim M. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Size as an Indicator of Lymph Node and Distant Metastasis and Survival. *AGA journal*. 2017. volume 152, issue 5, supplement1, page s669.
32. Yoon H. Endoscopic and oncologic outcomes of gastroduodenal neuroendocrine tumors: A single center, large scale, retrospective study *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl\_3): iii13-iii136.
33. Tamburrino D. Surgical management of neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (2016) 93-102
34. Chen WC, Warner RRP, Ward SC, et al. Management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumors: the Mount Sinai experience. *Dig Dis Sci* 2015;60:996–1003.

35. Hirschowitz BI. Clinical aspects of ECL-cell abnormalities. *Yale J Biol Med* 1998; 71(3–4):303–10.
36. Dakin G. Presentation, Treatment, and Outcome of Type I Gastric Carcinoid Tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:368–372.
37. Uygun A. Long-term results of endoscopic Resection for type I Gastric Neuroendocrine tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:71–74 .
38. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 1998;243(6):477–88.
39. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995;46:395–411.
40. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, et al. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg* 2004;28(7): 652–8.
41. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(3):338–52.
42. Gray K. Predicting Survival and Response to Treatment in Poorly-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Esophagus and Stomach. 2017. *jam coll surg*. ISSN 1072-7515/17
43. Rinke A., Krug S. Neuroendocrine tumours- Medical therapy: biological. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 30 (2016) 79- 91
44. Eriksson B, Oberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl. 2):S31-8.
45. Zhou Y, Wang S, Gobl A, et al. Interferon alpha induction of Stat1 and Stat2 and their prognostic significance in carcinoid tumors. *Oncology* 2001;60:330- 338.
46. Wang S, Tying SK, Townsend CM, et al. Interferon-mediated activation of the STAT signaling pathway in a human carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 1998;5:642-649.

47. O'toole D., Delle G., Jensen R. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 26 (2012) 719–735
48. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol,etal. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J ClinOncol.* 2008;26:3403–3410.
49. Fine RL, Gulati AP, Tsushima D et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM)for progressive, moderately, and well-differentiated meta- static neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2014(suppl3);32: Abstract 179..
50. Strosberg JR ,El-Haddad G, Wolin EM ,et al. Phase 3 trial of177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *NEngl JMed .*2017;376:125–135.
51. Pasricha G., Parikshit P., Nour D., Dulabh K. M. Management of well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETs): A review. *Clin Ther.*2017; 39:2146–2157
52. Holzheimer RG, Mannick J. Surgical treatment: evidence– based and problem oriented Munich. Germany: Zuckschwerdt; 2001.
53. Paprottka PM,Hoffman RT, Haug A, et al. Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol .*2012;35:334–342.
54. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, et al. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5377–5384.
55. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol .* 35:14-23.
56. Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade Analysis of 13715 carcinoid Tumors. *American Cancer Society* 2003; 97:934-959.
57. Maggard M., O'connell J, Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Annals of surgery.* 2004. Volume 240. Number 1.
58. Borch K. Gastric Carcinoids: Biologic Behavior and Prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of Surgery* 2005; 242: 64-73.
59. La Rosa S., Inzani F., Vanoli A. et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Human Pathology* (2011) 42, 1373–1384

60. Manfredi S., Walter T., Cadiot G. Baudin E. et al. Gastric neuroendocrine tumors (NETs): Data from the national French cohort of the Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE), CARGAS study. 2015. Volume 51, supplement 3, P. S409.
61. Lazarte R. Tumores neuroendocrinos gástricos: presentación clínica, endoscópica y alternativas de tratamiento. Revista médica de Chile. 2002. v130 n.9: 985-992.
62. Sanchez Lihón, J. Tumor carcinoide del estomago. Correlación clínico patológica. Lesiones precursoras. Instituto de enfermedades neoplásicas. Acta cancerológica de Perú. 2002. 5-15



## Anexos ( Hoja de extracción de datos)

# Hoja de extracción de datos

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión *	Grado **	IHQ***	
1	7/12/2010	I	f	59	No descrito	cuerpo/curvatura mayor	1	M	1	enolasa neuroespecifica	polipectomía.
2	30/7/2010	III	f	74	No descrito	cuerpo/curvatura mayor	1	Mets.	1	sinaptofisina y cromogranina	Tratamiento paliativo. (clínica del dolor)
3	13/10/2010	I	m	80	No descrito	Fondo	1	M	2	Enolasa neuroespecifica.	polipectomía
4	1/9/2010	I	f	44	1 pólipo de 10 mm. 10 pólipos de 3 mm	cuerpo	11	M	2	cromogranina, sinaptofisina.	Gastrectomía total
5	18/1/2011	IV	f	51	4 mm	antro	1	MP	3 (Carcinoma neuroendocrino)	cromogranina y sinaptofisina	Antrectomía
6	21/11/2011	I	f	52	3 mm	cuerpo y antro	No descrito	M	2	Sinaptofisina y cromogranina.	polipectomía

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)**	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión*	Grado**	IHQ***	
7	4/6/2012	I	f	88	No descrito	cuerpo/curvatura menor	no descrito	M	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
8	22/6/12	III	f	64	12 mm	cuerpo / curvatura mayor	1	MP	1	cromogranina y sinaptofisina	Gastrectomía total
9	20/12/2012	I	f	52	8	cuerpo/curvatura menor	1	M	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
10	1/3/2013	IV	f	77	30 mm	antro	1	Mets	carcinoma adenoneuroendocrino mixto.	sinaptofisina, cromogranina	gastrectomía total
11	7/2/2013	III	f	82	40 mm	antro	1	Sm	2	pancitoqueratina, cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuroespecifica.	Antrectomía
12	14/3/2013	I	f	46	5 mm	cuerpo/cara posterior	1	M	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
13	24/4/2013	IV	m	81	100 mm	antro y cuerpo, curvatura	1	S	3	sinaptofisina y pancitoqueratina	gastrectomía total.

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)**	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión*	Grado**	IHQ***	
						menor					
14	16/4/2013	II	f	55	2 mm	fondo, cuerpo y antro gástrico	12	M	1	sinaptofisina y cromogranina	Antrectomía
15	23/4/2013	I	m	54	10 mm	cuerpo/curvatura mayor cara anterior	3	M	1	sinaptofisina y cromogranina, somatostatina.	polipectomía.
16	23/5/2013	I	f	62	5 mm	fondo y cuerpo/cara anterior	6	M	1	sinaptofisina y cromogranina, somatostatina.	polipectomía
17	24/5/2013	IV	m	82	70 mm	Cuerpo.	1	Mets.	Carcinoma adenoneuroendocrino (mixto)	citoqueratina +, sinaptofisina no concluyente, cromogranina -, cd 56 +.	quimioterapia paliativa (no culmina por baja tolerancia) + Tratamiento paliativo (clínica del dolor)
18	11/7/2013	I	f	62	10 mm.	cuerpo / curvatura mayor	1	M	1	sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuroespecífica y citoqueratina.	polipectomía

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)**	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión*	Grado**	IHQ***	
19	1/8/2013	I	m	65	5 mm	fondo	2	Sm	1	Sinaptofisina, cromogranina, CD 56, pancitoqueratina.	polipectomía
20	14/8/2013	I	f	51	6 mm	cuerpo, cara posterior	1	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
21	30/8/2013	I	f	54	5 mm	cuerpo	1	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
22	8/10/2013	I	f	62	4 mm	cuerpo	1	M	1	sinaptofisina , cromogranina.	polipectomía
23	21/10/2013	I	m	75	4 mm	cuerpo	3	Sm	1	sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuroespecifica.	polipectomía.
24	13/11/2013	I	f	48	5 mm	cuerpo/ curvatura mayor	2	M	1	sinaptofisina, cromogranina, somatostatina.	polipectomía
25	4/4/2014	I	m	66	2 mm	cuerpo	no descrito	M	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
26	4/8/2014	I	m	80	no descrito	cuerpo/ curvatura menor	1	M	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
27	13/8/2014	I	f	70	3 mm	Fondo y cuerpo	no descrito	M	1	cromogranina y sinaptofisina.	polipectomía

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión *	Grado **	IHQ***	
28	13/11/2014	I	m	69	8 mm	cuerpo, curvatura mayor	1	M	1	sinaptofisina, cromogranina	polipectomía
29	19/11/2014	I	f	18	5 mm	fondo	no descrito	M	1	sinaptofisina, cromogranina y citoqueratina.	polipectomía
30	5/12/2014	I	m	52	no descrito	cuerpo/curvatura menor	2	M	1	cromogranina y sinaptofisina.	polipectomía
31	25/6/2015	I	f	39	3 mm	cuerpo / curvatura mayor	3	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
32	20/2/2015	IV	m	75	50 mm	antro	1	S.	carcinoma adenoneuroendocrino (mixto)	Cromogranina y Sinaptofisina. Citoqueratina 7 y CD 56	Antrectomía
33	23/4/2015	I	f	62	4 mm	cuerpo/curvatura mayor	no descrito	M	1	cromogranina y sinaptofisina	polipectomía
34	25/5/2015	I	f	56	10 mm	fondo y cuerpo	no descrito	M	1	cromogranina y sinaptofisina	Antrectomía.
35	19/10/2015	I	f	54	4 mm	cuerpo/curvatura	2	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina.	polipectomía

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)**	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión*	Grado**	IHQ***	
						mayor				CD 56	
36	9/6/2015	I	f	61	3 mm	cuerpo / curvatura mayor	6	Sm	1	sinaptofisina y cromogranina	polipectomía
37	20/10/2015	I	f	65	12 mm	cuerpo / curvatura mayor	1	M	2	Cromogranina y sinaptofisina	antrectomía
38	30/11/2015	III	f	71	30 mm	cuerpo/ curvatura mayor	1	MP	1	citoqueratina y sinaptofisina	Resección en cuña de lesión gástrica
39	4/12/2015	I	f	47	no descrita	cuerpo/ cara posterior	1	M	1	pancitoqueratina, cromogranina, sinaptofisina,	polipectomía
40	19/1/2016	IV	m	54	no descrito	cuerpo/ curvatura menor y Antro.	1	mets.	3 (Carcinoma neuroendocrino)	pancitoqueratina, cromogranina, sinaptofisina.	quimioterapia paliativa. (etopósido + cisplatino.)
41	22/4/2016	II	m	59	15 mm	cuerpo / curvatura mayor	1	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
42	22/4/2016	I	f	69	4 mm	cuerpo/ curvatura mayor	1	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía

Número de paciente	Fecha del procedimiento	Clasificación (subtipo)**	Características demográficas		características endoscópicas			características histopatológicas			Tratamiento
			sexo	edad	Tamaño (mm)	Localización	Número de lesiones	Nivel de Invasión*	Grado**	IHQ***	
43	16/6/2016	I	f	40	4 mm	fondo	no descrito	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
44	12/8/2016	I	m	68	2 mm	cuerpo/cara posterior	1	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía
45	23/9/2016	I	f	60	3 mm	cuerpo	no descrito	M	1	sinaptofisina	polipectomía
46	15/9/2016	I	f	56	no descrito	fondo y cuerpo	no descrito	M	1	Cromogranina y Sinaptofisina	polipectomía

\*\* Clasificación según Rindi y cols (2014) en tipos I, II, III y IV.

\* Nivel de invasión según sea: mucosa (M), submucosa (Sm), muscular propia (MP), serosa (S). metástasis (Mets)

\*\* Grado histológico según OMS (2010): Grado 1, 2, 3. Como grupo aparte el Carcinoma adenoneuroendocrino mixto.

\*\*\* Inmunohistoquímica. Positividad por sinaptofisina, cromogranina, enolasa neuroespecífica, pancitoqueratina, CD 56, somatostatina.



Número de reportes Histopatológicos de Tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal, páncreas y vesícula biliar por año y órgano afectado en el HRACG durante el periodo del 2010 al 2016

<b>Año / órgano</b>	<b>estomago</b>	<b>Intestino delgado</b>	<b>Colon</b>	<b>apéndice</b>	<b>páncreas</b>	<b>vesícula biliar</b>	<b>total</b>
<b>2010</b>	5	0	0	1	1	0	7
<b>2011</b>	4	0	0	0	0	0	4
<b>2012</b>	5	1	1	2	3	0	12
<b>2013</b>	18	1	0	6	2	0	27
<b>2014</b>	7	2	0	4	2	1	16
<b>2015</b>	17	0	0	0	1	0	18
<b>2016</b>	12	3	2	0	4	0	21
<b>total</b>	68	7	3	13	13	1	105