



**Universidad Nacional Autónoma de  
México**

**Facultad de Medicina**



**Facultad de Medicina**

**Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de  
tumores neuroendocrinos tratados en el Instituto Nacional  
de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**TESIS**

**Para obtener el título de:**

**Especialista en Endocrinología**

**PRESENTA**

**Dra. Arlette Enríquez Román**

**Director de Tesis**

**Dr. Alfredo Adolfo Reza Albarrán**

**Ciudad de México, Octubre 2019**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



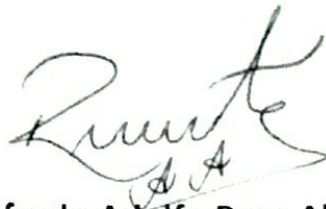
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.**



**Dr. Alfredo Adolfo Reza Albarrán**

Asesor Clínico

Especialidad en Medicina Interna

Especialidad en Endocrinología

Profesor Adjunto del Curso de Endocrinología

Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Enfermedad del Metabolismo Mineral




**Dr. Francisco Javier Gómez Pérez**

Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**Dr. Sergio Ponce De León Rosales**

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HIAA	Ácido 5-hidroxindol acético
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
EUA	Estados Unidos de América
GEP-NETs	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
IQR	Rango intercuartil
NEM1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
NEM2	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
PP	Poli péptido pancreático
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIADH,	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiuretica
TNE	Tumor neuroendocrino
TNM	Tumor, nódulos, metástasis
VIP	Peptido Intestinal Vasoactivo
WHO	World Health Organization

## ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	3
Índice.....	4
Resumen.....	5
Marco teórico.....	6
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Pregunta de investigación .....	16
Hipótesis.....	16
Objetivos.....	17
Material y métodos:.....	18
Resultados.....	21
Discusión.....	37
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo heterogéneo de tumores, que se originan de células con propiedades “neuro” y “endocrinas”. El sistema neuroendocrino incluye glándulas (hipófisis, paratiroides, suprarrenal, tiroides, páncreas) y células endocrinas de tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema nervioso, mama y sistema urogenital. Representan 0.5% de todos los nuevos cánceres, con una incidencia en incremento en todo el mundo. Pueden clasificarse en funcionales y no funcionales dependiendo de su capacidad de secretar hormonas y monoaminas. Los estudios epidemiológicos y de características clínicas de estos tumores neuroendocrinos funcionales son escasos en nuestro medio.

**Objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMNSZ en enero 1987 a junio 2019.

**Material y método:** Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retroprospectivo y descriptivo. Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales desde enero 1987 a junio 2019 en el INCMNSZ.

**Resultados:** Se identificaron 126 pacientes con diagnóstico de TNE funcionales, la mediana de seguimiento fue de 47.4 meses (0.03-533.23; IQR 10.8 a 93.7). 81 fueron mujeres (64.3%) y 45 hombres (35.7%). La media de edad al diagnóstico fue  $46.3 \pm 14.48$  años. El 59.5% fueron insulinomas, 12.7% tumores carcinoides que originaron síndrome carcinoide, 11.1% gastrinomas, 10.3% ACTHomas, 2.4% VIPomas, 2.4% glucagonomas y 1.6% Ppomas. El 15.1% se presentó con síndromes genéticos, principalmente NEM 1 (89.5%). El 8.7% presentaron otras neoplasias. El tiempo de inicio de los síntomas previo al diagnóstico tuvo una mediana de 24 meses (0.03 a 324 meses; IQR 7.75 a 48). La principal localización más frecuente fue 86.5% en el tracto gastrointestinal, 7.1% fuera del tracto gastrointestinal y 6.4% no se pudo localizar el tumor primario. Al diagnóstico 24.6% presentaban metástasis en total 29.3% presentaron metástasis en alguno momento de su evolución. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron hígado (86.5%), ganglios regionales (59.8% y óseas 13.5%.

**Conclusiones:** Las características clínicas de los TNE funcionales tratados en el INCMNSZ son similares a las reportadas en la literatura médica universal sobre este tipo de tumores.

## MARCO TEORICO

Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo heterogéneo de tumores. El término neuroendocrino se aplica a células ampliamente dispersas que tienen propiedades “neuro” y “endocrinas”. La propiedad “neuro” se basa en la identificación de gránulos de núcleo denso que son similares a los que presentan las neuronas serotoninérgicas, por su parte la propiedad “endocrina” se refiere a la síntesis y secreción de monoaminas (1).

El sistema neuroendocrino incluye glándulas como la hipófisis, paratiroides, suprarrenal, tiroides, páncreas y células endocrinas de tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema nervioso, mama y sistema urogenital (1).

Estos tumores representan 0.5% de todos los nuevos cánceres, con una incidencia en incremento en todo el mundo (1). La prevalencia en EUA se estima en 103, 312 casos. De acuerdo al SEER la incidencia en EUA ha incrementado en blancos y negros un 37 y 40% respectivamente. En la población noruega se ha incrementado un 73%. En la población francesa la incidencia entre 1976 y 1987 hombres fue 0.68/100, 000 y mujeres 0.20/100, 000, pero en el periodo de 1988 a 1999 fue de 1.01 y 0.9/100, 000 respectivamente. Por su parte en Canadá hubo un incremento de 1994 a 2009 de 2.48 a 5.86 pro 100, 000 por año (2). Se ha descrito una relación mujer: hombre de 2.5:1 (1), pero esto no se ha encontrado en todos los estudios (2). Debido a que estos tumores se consideran raros existe un importante retraso en el diagnóstico, en un estudio realizado en 1928 pacientes con TNE se reportó un retraso de 52 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, los pacientes vieron en promedio seis diferentes médicos antes de recibir el diagnóstico correcto (3, 4). En el estudio prospectivo de Ter-Minassian de 900 pacientes con TNE se reportó una media de duración de los síntomas al diagnóstico de 3.4 meses, 19.5% reportaron una duración entre 1 y 5 años, 2.5% de 5 a 10 años y 2% más de 2 años (5).

En general se considera que los sitios primarios más frecuentes son el tracto gastrointestinal (62-67%) y de pulmón (22-27%) (1), pero este varía dependiendo de la población estudiada. Por ejemplo, en Taiwan el sitio más frecuente es el recto (25%), Noruega el intestino delgado (26%), en EUA los blancos en pulmón (30%), afroamericanos y asiáticos recto (26 y 41% respectivamente) y en Ontario pulmón (25%) (2). Aproximadamente un 12 a 22% son metastásicos al diagnóstico, de los cuales 12% que se presentan como metastásicos no se logra determinar el primario (6).

Histológicamente los TNE bien diferenciados producen abundantes gránulos secretores con expresión intensa de marcadores neuroendocrinos como cromogranina A y sinaptofisina. Las células forman nidos, trabéculas o tienen crecimiento serpentiforme (1). Las células son pequeñas, redondas, uniformes con nucléolo ovoide y con cromatina en “sal y pimienta”. Por su parte los carcinomas neuroendocrinos forman patrón sólido, tienen núcleos irregulares, mitosis alta y menos gránulos secretores, por lo tanto tienen menos marcadores de inmunohistoquímica de TNE, hasta 40% tienen elementos de tumores no neuroendocrinos (1). Las dos principales características para determinar el grado histológico es el índice de Ki67, que mide el porcentaje de células positivas para Ki67 un marcador de proliferación, y el índice mitótico, que documenta el número de mitosis por 10 campos de alto poder microscópico. Según el programa SEER de EUA la supervivencia de pacientes con tumores grado 1, 2 y 3 es de 124, 64 y 10 meses respectivamente (3). Desgraciadamente con frecuencia el grado histológico no correlaciona con su comportamiento clínico (1).

Desde su descripción por Siegfried Oberndorfer el término ha sido ambiguo y se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación. En 1999 la clasificación de Travis-WHO dividió el espectro de tumores neuroendocrinos pulmonares y tímicos en cuatro subtipos: tumores carcinoides típicos de bajo grado y una larga expectativa de vida; tumores carcinoides atípicos con una diferenciación intermedia y un curso más agresivo, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas del pulmón con un alto grado y un mal pronóstico. En 2004 la clasificación de WHO en TNE pulmonares y de timo utilizando conteo de mitosis y necrosis en: Carcinoide G1 (< 2 mitosis por 10 campos de alto poder y sin necrosis), carcinoide atípico G2 (2-10 mitosis por 10 campos de alto poder con necrosis focal) y G3 carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (>10 mitosis por 10 campos de alto poder y con necrosis presente). En 2010 la clasificación de WHO utilizando el conteo de mitosis y el Ki67 clasificaron los tumores neuroendocrinos del sistema gastrointestinal en: G1 (< 2 mitosis por 10 campos de alto poder y Ki67 < 2%), G2 (2-20 mitosis por 10 campos de alto poder y Ki67 2-20%) y G3 (> 20 mitosis por 10 campos de alto poder y Ki67 > 20%) (1, 7).

La utilización del sistema de estadificación TNM en las neoplasias neuroendocrinas en páncreas es relativamente nueva, fue propuesta por primera vez en 2006 por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos. Más recientemente, la Union for Cancer Control desarrolló un sistema de TNM que posteriormente fue respaldado en 2010 por la



American Joint Cancer Committee and the World Health Organization (8). Para tumores neuroendocrinos pulmonares se utiliza el TNM del cáncer de pulmón de células pequeñas y no hay un TNM específico para tumores neuroendocrinos tímicos o urogenitales (1).

La mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos, pero hay síndromes hereditarios que tienen predisposición a su desarrollo como el NEM 1, NEM 2, síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis y esclerosis tuberosa. Estudios genéticos de tumores neuroendocrinos pancreáticos han encontrado mutaciones en genes de la vía mTOR en 15% de los pacientes (1). En los tumores neuroendocrinos pulmonares se han encontrado múltiples mutaciones que incluyen: NEC, KIT, PTEN, HNF1A y SMO en carcinomas atípicos y JAK3, NRAS, RB1 y VHL1 en carcinoma de células pequeñas de pulmón, y mutaciones en SMAD4 en carcinoides típicos (1). La predisposición a otros tumores se evaluó en el Registro Danés de Cáncer en más de 1,000 pacientes. El riesgo relativo no se incrementó, pero hubo un exceso de algunos tipos de tumores como cáncer de tiroides, tumores cerebrales y LNH (6).

Los tumores neuroendocrinos pueden clasificarse como funcionales si secretan hormonas biológicamente activas o no funcionales si no las secretan. La mayoría de los TNE son no funcionales. Ambos tipos suelen presentarse tarde con síntomas no específicos. Otra forma de clasificarlos es según el lugar de presentación en TNE gastroenteropancreáticos, del tracto genitourinario y pulmón (3).

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETs) se presentan entre los 50 y 60 años, pueden presentarse de forma asintomática, pero si presentan síntomas lo más frecuente es dolor abdominal usualmente vago y no específico, lo que retrasa el diagnóstico. Los GEP-NETs se dividen en: tumores carcinoides del tracto gastrointestinal y tumores neuroendocrinos pancreáticos. Por localización se pueden dividir en TNE del apéndice, gástricos, colorectales y pancreáticos (1).

Los TNE del apéndice, diagnosticado más frecuentemente en mujeres, normalmente son benignos, y la mayoría se diagnostican de forma posquirúrgica después de una apendicectomía. Solo el 1% presenta síndrome carcinoide. El TNE gástrico se clasifica en tres tipos: El tipo I se asocia a gastritis atrófica crónica con o sin anemia perniciosa. El tipo II se asocia a síndrome de Zollinger-Ellison y NEM 1. El tipo III son tumores esporádicos, grandes, solitarios e invasivos que ocasionalmente producen síndrome carcinoide atípico mediante la secreción de histamina y serotonina, a diferencia de las

típicas lesiones de síndrome carcinoide el flush de este tipo de tumor es en parches rojos, serpiginoso y muy pruriginoso. Los TNE colorectales tienen un curso agresivo y pobre pronóstico. Se subclasifica en: carcinoma de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado. Finalmente los TNE pancreáticos pueden o no producir hormonas y los tumores funcionales se asocian a síndromes clínicos muy característicos (1).

Los insulinosomas es el tipo más común de TNE gastrointestinal y puede ser parte de síndrome de NEM 1, produce una secreción excesiva de insulina que produce hipoglucemia e hipokalemia (1). Estos tumores tienen una incidencia de 1-4 personas por millón de la población general y representan 1-2% de todas las neoplasias pancreáticas. El 90% son benignos, 90% son solitarios, más de 90% son intrapancreáticos y 90% son menores a 2 cm. Los insulinosomas extrapancreáticos son extremadamente raros y tiene una incidencia menor al 2% (9).

Los gastrinomas son los segundos TNE gastrointestinales más comunes, se localizan usualmente en el páncreas y duodeno y producen síndrome de Zollinger-Ellison y enfermedad ulcero péptica severa debido a la hipersecreción de ácido clorhídrico por la sobreproducción de gastrina. Se estima que aproximadamente 0.1 a 3 personas por millón de habitantes desarrollan gastrinoma, la mayoría se diagnostica entre los 20 y 50 años (10). El 25% de los gastrinomas están asociados a NEM1. Aunque la mayoría de los gastrinomas tiene un crecimiento lento y su predisposición a metástasis es baja en tumores menores de 2 cm, al desarrollar enfermedad metastásica se empeora de forma significativa el pronóstico. Los gastrinomas esporádicos se comportan de forma más agresiva que los asociados a neoplasia endocrina múltiple. En los gastrinomas esporádicos entre un 40-70% de los pacientes ya tiene metástasis previo a la cirugía y de ellas 20-40% son irresecables en hígado.

Los Ppomas son el tercer TNE pancreático en frecuencia, no se asocia a ningún síndrome clínico y estos pacientes se suelen presentar con ictericia, pérdida de peso y dolor abdominal (1). Los VIPomas son raros, tienen una incidencia de 1 por 10 millones de persona año, se producen en 90% de los casos en el páncreas, produce diarrea, hipokalemia y aclorhidria síndrome descrito por Verner y Morrison en 1958, se asocia a NEM 1 (1). Al momento del diagnóstico el 50-60% de estos tumores presentan metástasis (11).

Los glucagonomas son extremadamente raros, producen una sobreproducción de glucagón, se estima una incidencia de 1 en 20 millones, se caracteriza por 4 Ds: diabetes, dermatitis (eritema necrolítico migratorio), trombosis venosa profunda y depresión (1). Los niveles de glucagón sérico se pueden elevar en otras condiciones además de en los glucagonomas, estas pueden ser quemaduras, diabetes mellitus, trauma agudo, bacteremia, cirrosis, falla renal o síndrome de Cushing, sin embargo, debemos considerar que esta elevación normalmente es menor a 500 pg/ml. Los glucagonomas normalmente son solitarios y de gran tamaño con una media de 6 cm. Casi siempre son intrapancreáticos y más del 60% se asocia a metástasis hepáticas al diagnóstico (12).

Finalmente los somatostatinos son los menos comunes de los TNE y se localizan en el páncreas y duodeno. La triada característica es: colelitiasis, hiperglicemia y esteatorrea. Un nivel de somatostatina > 10 ng/ml confirma el diagnóstico (1).

Las células de Kulchitsky o enterocromafines son parte de las células neuroendocrinas difusas del intestino y sintetizan serotonina del triptófano de la dieta. Cuando se producen TNE de estas células puede producirse el síndrome carcinoide (1). El desarrollo de síndrome carcinoide en tumores carcinoideos varía de un 1.7 a 18.7% de los casos dependiendo de la serie consultada (13). Halperin en un estudio de 9512 pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos el 19% (1786) presentó síndrome carcinoide. En esta serie se encontró un poco más frecuente en mujeres que en hombres (14). El pico de incidencia ocurre entre la sexta y séptima década de la vida.

El síndrome carcinoide clásicamente se presenta como diarrea acuosa, flushing, broncoespasmo, hipotensión y enfermedad cardíaca derecha. Debido a que las células subendocárdicas de las válvulas cardíacas expresan receptores de serotonina se puede producir enfermedad valvular (1). Se asocia principalmente a TNE del intestino medio con metástasis hepáticas, pero también puede estar presente en carcinoideos bronquiales y menos frecuentemente en TNE pancreáticos (Aneska 2017). Normalmente se requiere que existan metástasis hepáticas porque la serotonina del intestino delgado drena por la vena porta y se inactiva por las monoamino oxidasas del hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. El diagnóstico se realiza mediante medición de ácido 5-hidroxiindol acético (5-HIAA) y cromogranina A. Debido a que la producción de niacina depende de triptófano se pueden dar síntomas similares a pelagra (diarrea, dermatitis y demencia) por deficiencia de niacina (1). Estudios de cohorte retrospectivos reportan que el síndrome carcinoide se presenta en 6 a 13% de pacientes con TNE gastrointestinales y en menos

de 1% de pacientes con TNE pulmonares. Los tumores del intestino posterior (colon distal y recto) típicamente son hormonalmente silentes y no causan síndrome carcinoide. La enfermedad valvular se reporta en 8 a 56% de los pacientes con síndrome carcinoide en estudios de cohorte retrospectivo, de estos pacientes el 43% esta asintomático, por lo que es importante en estos pacientes realizar ecocardiograma para el diagnóstico (Raphael, 2017). El pronóstico de los TNE con síndrome carcinoide es menor en sobrevida global que los pacientes sin síndrome carcinoide (14).

Los TNE del tracto genitourinario son raros, ocurren en el riñón y vejiga, se presentan normalmente como dolor abdominal o en flancos, masa abdominal, pérdida de peso y hematuria. En el tracto genital femenino el sitio más frecuente de TNE es el cérvix, seguido de ovarios. Se han reportado casos de TNE en endometrio, vagina y vulva. En el tracto genitourinario de hombres es raro, el sitio más común es próstata. Otras localizaciones son testículos, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas en escroto, pene y uretra. Solo 10% de los casos produce hormonas o síndrome carcinoide (1).

Los TNE de pulmón se clasifican en: tumores carcinoide típicos, carcinoide atípicos, carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. La presentación clínica depende de la localización anatómica y de la agresividad biológica del tumor. Los tumores carcinoide típicos son los más benignos, representan 2% de los TNE de pulmón, ocurren en pacientes más jóvenes (entre 45-50 años) sin predilección por género o historia de tabaquismo. Lo más frecuente es que se localicen centralmente y se presentan con infecciones recurrentes, dolor torácico, tos, sibilancias, disnea y neumonía; la minoría se localizan periféricamente y generalmente son asintomático. Son raros los síndromes paraneoplásicos como el síndrome de Cushing y el síndrome carcinoide se presenta casi exclusivamente en el contexto de metástasis pulmonares. Por su parte los carcinoide atípicos comprenden 0.2% de los TNE de pulmón, se asocian a tabaquismo y se presentan más en hombres, el promedio de edad de presentación es 10 años mayor que el carcinoide típico. Su localización es más comúnmente periférica y por la tanto presentan síntomas después y suelen tener más metástasis. Por otra parte, el carcinoma de células pequeñas de pulmón es el TNE de pulmón más común (13-20%) con una sobrevida típica de meses. Se asocia a tabaquismo y se presenta en hombres mayores (media de 65 años). Los síntomas más comunes de presentación son fatiga, tos, disnea, hiporexia, pérdida de peso, dolor y hemoptisis. Normalmente en la tomografía se observa crecimiento mediastinal y de los nódulos

linfáticos del hilio. Son muy frecuentes las metástasis al diagnóstico en hueso, cerebro, hígado y adrenales. Se han asociado a muchos síndromes paraneoplásicos: SIADH, síndrome de Cushing y síndromes paraneoplásicos neurológicos como neuropatías autoinmunes y encefalomiелitis. Los carcinomas neuroendocrinos de células grandes se presentan principalmente en hombres con una media de edad de 60 años, tiene una presentación e historia natural similar al carcinoma de células pequeñas de pulmón pero suelen presentarse más periféricamente y es más frecuente que se diagnostique en estadios menores, es raro que presenta síndromes paraneoplásicos (1).

Los biomarcadores más frecuentemente medidos en TNE incluyen cromogranina A en sangre y 5-HIAA en orina de 24 horas (1). La cromogranina A tiene una alta sensibilidad (53-91%) pero una baja especificidad (<50%). Las razones más frecuentes de falsos positivos incluyen inhibidores de bomba de protones, insuficiencia renal, adenocarcinomas e hipertensión arterial sistémica severa (3, 12) La cromogranina A es un buen marcador de respuesta al tratamiento (cromogranina A) (12). Por otra parte en TNE funcionales se mide insulina, proinsulina, gastrina, glucagón, somatostatina, VIP, hormona de crecimiento, ACTH, hormona estimulante de melanocitos, polipéptido pancreático, calcitonina, sustancia, p, etc (1).

Debido a que los estudios epidemiológicos estudian únicamente la supervivencia de los tumores malignos, se suele subestimar la supervivencia real. Aunque no es igual en todos los países, la media de supervivencia a 5 años va 38 a 61%. Se ha demostrado que existe una influencia en la supervivencia dependiendo del sitio anatómico del TNE: si se presenta en el páncreas la supervivencia relativa a 5 años es de 40, 39 y 49% en Reino Unido, Europa Occidental y Europa del Norte respectivamente; comparado con 86% en el apéndice, 76% en el recto y 71% en el intestino delgado (2). En el estudio de Ter-Minassian la supervivencia libre de enfermedad de los tumores resecados en intestino delgado y en páncreas fue de 5.8 y 4.1 años respectivamente. Por su parte, la supervivencia global de los TNE avanzados intestinales y pancreáticos fue 7.9 y 3.9 años respectivamente (5). La cromogranina A dos veces por encima del límite superior normal se asoció con una supervivencia más corta con un HR de 2.8 con p 0.001. Uno de los estudios más grandes con 35, 00 casos de NET de la base de datos de SEER reportó una media de supervivencia de 2 años en pacientes con TNE pancreático metastásico y de 4.7 años en pacientes con TNE de intestino delgado metastásico (5). Respecto a los TNE pulmonares el análisis retrospectivo 140 casos en Israel y revisión de 640 casos en la literatura encontró una supervivencia a 5 años en

pacientes con tumores carcinoides típicos de 89% y en carcinoides atípicos de 75%, la supervivencia a 10 años fue de 82 y 56% respectivamente (15). En nuestro país con escasa información sobre las características y epidemiológicas de los tumores neuroendocrinos en general y de los tumores neuroendocrinos funcionales en particular, por lo que este protocolo nos permitirá conocer las características de los pacientes adultos atendidos en un hospital de referencia de nuestro país.

## **PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de enfermedades que se desarrollan en el sistema neuroendocrino e incluye glándulas (hipófisis, paratiroides, suprarrenales, tiroides, páncreas) y células endocrinas de tracto gastrointestinal, sistema respiratorio, sistema nervioso, mama y sistema urogenital. Se consideran enfermedad raras y representan 0.5% de todos los cánceres. Estos tumores pueden clasificarse, según presenten secreción o no de hormonas y/o péptidos, en tumores neuroendocrinos funcionales y no funcionales. Los tumores neuroendocrinos funcionales producen síndromes característicos que pueden ser de utilidad para su diagnóstico. Sin embargo, el desconocimiento de estas patologías ha llevado a un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico que se ha reportado con una mediana de hasta 54 meses.

Aunque existen algunos estudios sobre tumores neuroendocrinos en nuestra población, la mayoría de ellos se clasifican de acuerdo a la localización de los mismos y no se han realizado estudios para determinar las características epidemiológicas y clínicas específicamente de los tumores neuroendocrinos funcionales en cualquier localización.

## **JUSTIFICACIÓN**

Existe poca información sobre las características epidemiológicas y clínicas de los tumores neuroendocrinos funcionales en nuestro país, lo cual condiciona un retraso en el diagnóstico por falta de sospecha de estas entidades, a pesar de que algunas de estas enfermedades presentan síndromes clínicos bien caracterizados. Por otra parte, aunque se consideran enfermedades raras en los últimos años se ha reportado aumento en la incidencia de las mismas hasta cinco veces con respecto a los años previos.

Es importante contar con las características propias de nuestra población porque sabemos que la prevalencia, incidencia, relación hombre-mujer, frecuencia de localización del tumor primario y pronóstico varían de un grupo poblacional a otro, por lo que no es posible extrapolar los resultados de otras poblaciones. El ignorar el grupo de edad al diagnóstico, la localización más frecuente de los tumores primarios, los síntomas de presentación y su asociación con síndromes genéticos u otras neoplasias, provoca como se ha mencionado un significativo retraso en el diagnóstico de hasta 54 meses y se estima que los pacientes acuden con un promedio de seis médicos antes de ser diagnosticados con tumores neuroendocrinos.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, por ser un hospital de referencia tanto de México como de América Latina, nos brinda la oportunidad de concentrar un número importante de pacientes con este grupo de enfermedades.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Las características clínicas de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales en el INCMNSZ son similares a los reportados en la literatura médica a nivel mundial?

## **HIPOTESIS**

- Las características clínicas de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales en el INCMNSZ son similares a los reportados en la literatura médica a nivel mundial.

## OBJETIVOS

### Objetivos principales

- Describir las características clínicas de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMSZ en enero 1987 a junio 2019.

### Objetivos específicos:

- Identificar a prevalencia de los diferentes tipos de tumores neuroendocrinos funcionales en los pacientes tratados en el INCMSZ de enero 1987 a junio 2019.
- Determinar la relación mujer:hombre de los pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMSZ de enero 1987 a junio 2019.
- Estimar el tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico histopatológico en pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales.
- Establecer los síntomas, localización y estadio clínicos según TNM al diagnóstico de los tumores neuroendocrinos funcionales en los pacientes tratados en el INCMSZ de enero 1987 a junio 2019.
- Determinar la prevalencia de síndromes genéticos (NEM1, NEM4, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau) en pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales en los pacientes tratados en el INCMSZ de enero 1987 a junio 2019.
- Describir los tipos de tratamiento que se han utilizado para el manejo de tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMSZ de enero 1987 a junio 2019.
- Correlacionar el grado histológico de los tumores neuroendocrinos funcionales con el desarrollo de metástasis, recurrencia y progresión de la enfermedad.

## **MATERIAL Y METODO**

### **Tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retroprospectivo y descriptivo.

### **Ubicación temporal y espacial**

La población de estudio está formada por los pacientes del INCMNSZ con diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales desde enero 1987 a junio 2019.

### **Criterios de selección**

#### **Inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes adultos vivos o muertos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales (insulinoma, gastrinoma, tumores carcinoides productores de síndrome carcinoide, VIPoma, ACTHoma, glucagonoma, PPoma y somatostatina) que han sido tratados en el INCMNSZ de enero 1987 a junio 2019. Para establecer el diagnóstico de tumor neuroendocrino funcional se revisará expediente clínico con diagnóstico confirmado con base a estudio histopatológico y/o los siguientes estudios de laboratorio:

- Insulinoma: Durante hipoglucemia (glucosa plasmática < 50 mg/dl) presencia de insulina mayor de 5 mIU/L, péptido C mayor a 0.6 ng/ml, relación insulina/péptido C < 1.0, proinsulina mayor a 20 pmol/L y ausencia de metabolitos de sulfoniureas en plasma y orina.
- Gastrinoma: Definitivo medición de gastrina en ayuno mayor de 1000 pg/ml después de 72 horas sin inhibidor de bomba de protones. Sugestivo valores mayores de 100 pg/ml.
- Tumor carcinoide productor de síndrome carcinoide: Elevación de serotonina sérica y/o 5-HIAA por encima del valor de referencia.

- ACTHoma: Síndrome de Cushing dependiente de ACTH descartando producción en hipofisaria y adrenal.
- VIPoma: Cuadro clínico compatible (diarrea acuosa, hipokalemia, hipoclorhidria, acidosis) y elevación del péptido intestinal vasoactivo por encima del intervalo de referencia.
- PPoma: Elevación de polipeptido pancreático por encima del valor de referencia y/o tinción de inmunohistoquímica positivo a PP.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron a todos los pacientes que tuvieron datos insuficientes en el expediente clínico para establecer el diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales.

#### **Calculo de la muestra:**

No fue necesario determinar un tamaño de muestra debido a que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMNSZ de enero 1987 a junio 2019.

#### **Reclutamiento y procedimiento:**

Se recolectaron los datos de los pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos funcionales dentro del registro del archivo del INCMNSZ de enero 1987 a junio 2019. Para la realización de la búsqueda de los casos probables se utilizaron los diagnósticos registrados en el archivo clínico de acuerdo al CIE10 como tumores endocrinos benignos, tumores endocrinos malignos, tumores gastrointestinales de comportamiento incierto, tumores pulmonares de comportamiento incierto, etc.

Se incluyeron los casos que cumplieron los criterios de inclusión y se excluyeron los casos con información incompleta en el expediente clínico.

La base de datos considero: datos generales del paciente como edad, genero, fecha de nacimiento; síntomas de presentación, tiempo de inicio de los síntomas hasta el

diagnóstico, localización de TNE, reporte histopatológico, inmunohistoquímica, presencia de metástasis, tratamiento, desenlaces como muerte, curación, recaída y progresión.

**Análisis estadístico:**

1. Los resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar.
2. Los resultados de las variables cuantitativas con distribución libre se presentan como mediana y percentiles (25-75%).
3. Los resultados de las variables categóricas se presentan como proporciones y porcentajes.

El análisis se realizó utilizando el software de análisis estadístico JMP 14.1.0 de SAS Institute Inc.

## RESULTADOS

Se identificaron y se recolecto los datos de 126 pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero 1987 a junio del 2019, la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 47.4 meses (0.03-533.23; IQR 10.8 a 93.7). De los 126 pacientes 81 fueron mujeres (64.3%) y 45 hombres (35.7%). La media de edad al diagnóstico fue de 46.3 años  $\pm$  14.48.

De acuerdo al tipo de tumor neuroendocrino funcional 75 fueron insulinosomas (59.5%), 16 tumores carcinoides que originaron síndrome carcinoide (12.7%), 14 gastrinomas (11.1%), 13 ACTHomas (10.3%), 3 VIPomas (2.4%), 3 glucagonomas (2.38%) y 2 Ppomas (1.6%). Figura 1.

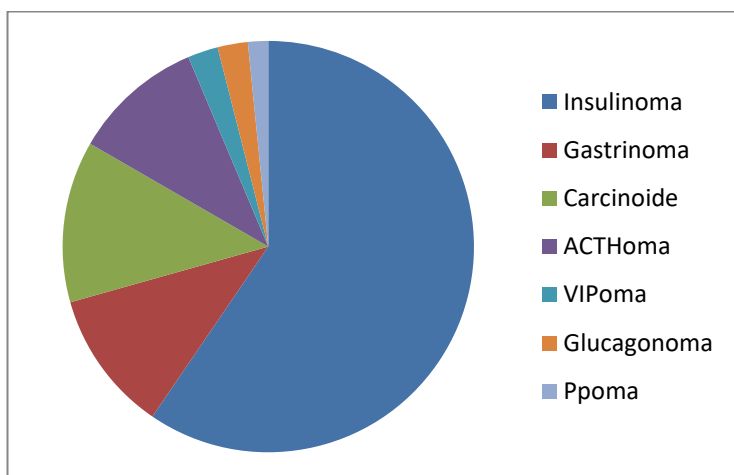


Fig. 1 Distribución de TNE funcionales.

Se encontró un 15.1% de los tumores neuroendocrinos funcionales asociados a síndromes genéticos, un total de 19 casos. Estos síndromes genéticos fueron neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (89.5%), enfermedad de Von Hippel-Lindau (5.25%) y neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (5.25%). De los pacientes con síndromes genéticos 16 presentaron hiperparatiroidismo primario (84.2%), 8 adenomas hipofisarios no funcionales (42.1%), 3 prolactinomas (15.8%), dos feocromocitomas (10.5%), dos TNE no funcionales (10.5%), dos adenomas suprarrenales (10.5%) y un paciente con un segundo TNE funcional (gastrinoma) (5.25%). La tabla 1 muestra las endocrinopatías asociadas a tumores neuroendocrinos funcionales de acuerdo a la presencia o no de un síndrome genético.

Tabla 1. Endocrinopatías asociadas a síndromes genéticos.

Endocrinopatías	NEM1 (%)	NEM 4 (%)	VHL (%)	Esporádicos (%)
<b>No. Pacientes</b>	17 (100)	1 (100)	1 (100)	107 (100)
<b>Hiperparatiroidismo primario</b>	16 (94.1)	1 (100)	0 (0)	1 (0.9)
<b>Adenoma hipofisario no productor</b>	8 (47)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
<b>Prolactinoma</b>	3 (17.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Freocromocitoma</b>	1 (5.9)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
<b>Otros TNE no funcionales</b>	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Adenoma suprarrenal</b>	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>TNE funcional</b>	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

En nuestra serie el 8.7% de los pacientes presentaron otras neoplasias (11 pacientes). De estos, 4 presentaron otros carcinoides tracto gastrointestinal (36.3%), dos cánceres de tiroides (18.18%) y se presentó un caso de cada uno de los siguientes cánceres: linfoma no Hodgkin, adenocarcinoma de pulmón, paraganglioma maligno, colangiocarcinoma y leucemia linfocítica crónica.

**Tabla 2. Otras neoplasias asociadas a TNE funcionales**

<b>Carcinoides de tracto gastrointestinal</b>	4
<b>Cáncer de tiroides</b>	2
<b>Linfoma no Hodgkin</b>	1
<b>Cáncer pulmón</b>	1
<b>Paraganglioma maligno</b>	1
<b>Colangiocarcinoma</b>	1
<b>Leucemia linfocítica crónica</b>	1

El tiempo de inicio de los síntomas previo al diagnóstico tuvo una mediana de 24 meses (0.03 a 324 meses; IQR 7.75 a 48). Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: triada de Whipple 59.5%, pérdida de peso 20.6%, diarrea 15.9% y dolor abdominal 15.1%. En la tabla 3 se presentan los síntomas de presentación de los tumores neuroendocrinos funcionales encontrados en nuestra institución.

Tabla 3. Signos y síntomas de presentación.

<b>Signo o síntoma</b>	<b>No. Pacientes (%)</b>
Triada de Whipple	75 (59.5)
Pérdida de peso	26 (20.6)
Diarrea	20 (15.9)
Dolor abdominal	19 (15.1)
Úlcera (esofágica, gástricas, duodenales)	12 (9.5)
Pirosis/dispepsia	11 (8.7)
Síndrome de Cushing	11 (8.7)
Aumento de peso	9 (7.1)
Hemorragia de tubo digestivo alto	8 (6.3)
Síndrome carcinoide	6 (4.7)
Insuficiencia valvular	4 (3.2)
Vomito	3 (2.4)
Eritema necrolítico migratorio	3 (2.4)
Anemia	3 (2.4)
Asintomático	2 (1.6)
Oclusión intestinal	2 (1.6)
Trombosis venosa	2 (1.6)
Perforación intestinal	1 (0.8)
Tos crónica	1 (0.8)
Ictericia	1 (0.8)
Colecistitis crónica	1 (0.8)

La principal localización de los tumores neuroendocrinos funcionales fue 86.5% (109) en el tracto gastrointestinal, 7.1% (9) se localizaron fuera del tracto gastrointestinal y 6.4% (8) no se pudo localizar el tumor primario. De los tumores localizados fuera de tracto gastrointestinal el 66.6% (6) se encontraban en pulmón y el resto en bazo, timo y cuello. De aquellos tumores localizados en páncreas 39.6% se encontraba en la cola, 29.7% en cabeza, 23.8% en cuerpo y 6.9% en cuello (tabla 4).



Tabla 4. Localización de tumores neuroendocrinos.

Localización	No. Pacientes (%)
Páncreas	93 (73.8)
Íleon	8 (6.3)
Desconocido	8 (6.3)
Pulmón	6 (4.8)
Duodeno	2 (1.6)
Esófago	1 (0.8)
Estomago	1 (0.8)
Yeyuno	1 (0.8)
Ciego	1 (0.8)
Recto	1 (0.8)
Apéndice	1 (0.8)
Timo	1 (0.8)
Bazo	1 (0.8)
Cabeza y cuello	1 (0.8)

Al diagnóstico 24.6 % (31) de los tumores neuroendocrinos funcionales ya presentaban metástasis regionales y a distancia y en total 29.3% (37) presentaron metástasis en alguno momento de su evolución. Los sitios más frecuentes de metástasis fueron hígado en 86.5%, ganglios regionales 59.8% y óseas 13.5%. La tabla 5 presenta los sitios de metástasis en los 37 pacientes que tuvieron enfermedad diseminada.

Tabla 5. Sitios de metástasis de TNE.

Localización	No. Pacientes (%)
Hígado	32 (86.5)
Ganglios regionales	21 (56.8)
Óseo	5 (13.5)
Estomago	4 (10.8)
Riñón	3 (8.1)
Glándulas suprarrenales	3 (8.1)
Mediastino	3 (8.1)
Intestino delgado	3 (8.1)
Pulmón	2 (5.4)
Bazo	2 (5.4)
Diafragma	2 (5.4)
Colón	1 (2.7)
Grandes vasos	1 (2.7)
Mama	1 (2.7)
Útero	1 (2.7)

Al clasificar los tumores neuroendocrinos funcionales pancreáticos (93) según la clasificación de TNM de tumores neuroendocrinos pancreáticos de la AJCC se encontró que al diagnóstico 79 (84.9%) se encontraban en etapa clínica I, 1 (1.1%) en etapa clínica II, 0 (0%) en etapa clínica III y 13 (14%) en etapa clínica IV. Por su parte el único paciente con TNE gástrico se encontraba en estadio clínico I según la clasificación por TNM. También se clasificaron los tumores neuroendocrinos funcionales utilizando la clasificación de WHO del 2010 en G1, G2 y G3 de acuerdo con el conteo de mitosis y Ki67, se tuvo suficiente información en los reportes histopatológicos para hacer la clasificación en 80 pacientes (63.5%). De estos 80 pacientes el 71.25% se encontraba en G1 (57), el 27.5% (22) en G2 y 1.25% (1) en G3. Si consideramos únicamente los TNE gastrointestinales, se contaba con suficiente información para clasificar 70 casos, encontrando que 50 casos (71.4%) correspondía a tumores G1, 20 casos (28.6%) a G2 y ningún caso se presentó en G3. Por otra parte, de los siete TNE pulmonares y de timo, todos ellos ACTHomas, solamente cuatro tenían suficiente información en su reporte de patología para hacer la clasificación según la WHO de 2004, todos los cuales correspondían a TNE carcinoide G1.

La tabla 6 presenta los tumores neuroendocrinos que presentaron metástasis en algún momento de su enfermedad de acuerdo a su clasificación según WHO 2010, en esta se tomaron en cuenta 80 tumores neuroendocrinos que contaban con Ki67 y/o mitosis en su reporte histopatológico.

Tabla 6. Desarrollo de metástasis de acuerdo a grado histológico.

Metástasis	G1	G2	G3	Total
Total %				
Columna %				
No	45 (56.25) (78.95)	11 (13.75) (50)	0 (0) (0)	56 (70)
Si	12 (15) (21.05)	11 (13.75) (50)	1 (1.25) (100)	24 (30)
Total	57 (71.25)	22 (27.5)	1 (1.25)	80

En estos 126 pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales el tratamiento fue con resección endoscópica en tres pacientes (2.4%), 110 pacientes requirió tratamiento quirúrgico (87.3%); de estos 110 pacientes 15 (13.6%) requirieron dos o más cirugías. Se dio tratamiento médico con análogos del receptor de somatostatina a 23 pacientes (18.3%), 14 pacientes requirieron quimioterapia citotóxica (11.1%), 7 quimioembolización transarterial (5.56%) a metástasis hepáticas, 3 (2.4%) radioterapia selectiva, 2 (1.6%) ablación con radiofrecuencia, 2 (1.6%) terapia con péptido marcado con radionucleotido [177 Lu-DOTA0, Tyr3] Octreotato. En cuatro casos (3.2%) se mantuvo vigilancia sin tratamiento. Tabla 6.

Tabla 7. Tratamiento TNE funcionales

Tratamiento	No. Pacientes (%)
<b>Quirúrgico</b>	110 ( 87.3)
<b>Análogos de receptor de somatostatina</b>	23 (18.3)
<b>Quimioterapia citotóxica</b>	14 (11.1)
<b>Quimioembolización transarterial</b>	7 (5.56)
<b>Vigilancia/ conservador</b>	4 (3.2)
<b>Resección endoscópica</b>	3 (2.4)
<b>Radioterapia selectiva</b>	3 (2.4)
<b>Ablación con radiofrecuencia</b>	2 (1.6)
<b>[177 Lu-DOTA0, Tyr3] Octreotato</b>	2 (1.6)

De la población total de tumores neuroendocrinos funcionales el 73% (92) alcanzó remisión completa de la enfermedad, de estos pacientes 14.1% (13) presentó recurrencia en una mediana de 50.7 meses (10.5-146.6, IQR 15.4 a 97.6). De los 34 casos (27%) que no alcanzaron remisión completa 22 (64.7%) presentaron progresión de la enfermedad en una mediana de 14.85 meses (4.8-129.6; IQR 10 a 38.9). Finalmente, de las 9 muertes que se presentaron, 6 (66.6%) estuvieron relacionadas con el tumor neuroendocrino funcional. En la tabla 8 se presenta la distribución de los pacientes que recayeron de acuerdo con la clasificación de WHO 2010 considerando 79 pacientes a los cuales se pudo clasificar. Por su parte, la tabla muestra la distribución de los pacientes que progresaron de acuerdo al grado histológico en los 80 pacientes que se pudo realizar la clasificación.

Tabla 8. Recaídas de acuerdo al grado histológico del TNE funcional.

Recaída	G1	G2	G3	Total
Total (%)				
Columna (%)				
No	52 (65.82) (92.86)	18 (22.78) (81.82)	1 (1.27) (100)	71 (89.87)
Si	4 (5.06) (7.14)	4 (5.06) (18.18)	0 (0) (0)	8 (10.13)
Total	56 (70.89)	22 (27.85)	1 (1.27)	79 (100)

Tabla 9. Progresión de acuerdo al grado histológico del TNE funcional.

Progresión	G1	G2	G3	Total
Total (%)				
Columna (%)				
No	52 (65) (91.23)	14 (17.5) (63.64)	0 (0) (0)	66 (82.5)
Si	5 (6.25) (8.77)	8 (10) (36.36)	1 (1.25) (100)	14 (175)
Total	57 (71.25)	22 (27.5)	1 (1.25)	80 (100)

### Insulinomas

De los 75 paciente con insulinomas 50 fueron mujeres (66.7%) y 25 hombres (33.3%). La edad al diagnóstico tuvo una media de edad de  $43.7 \pm 15.1$  años. De estos casos, 12 estaban asociados a síndromes genéticos (16%), 10 a NEM 1, uno a NEM 4 y otro a enfermedad de Von Hippel Lindau. De los TNE asociados a NEM 1 el 45.4% fueron insulinomas, de los asociados a NEM 4 fueron el 100% y de los asociados a enfermedad de Von Hippel Lindau 33.3%.

Clínicamente se presentó el 100% con triada de Whipple, 8% aumento de peso, 6.7% con pérdida de peso, 2.6% diarrea y 1.3% con dolor abdominal. Para su diagnóstico a 60 pacientes se les realizó prueba de ayuno y 8 presentaron hipoglucemia espontánea sin prueba de ayuno donde se tomaron niveles de insulina, proinsulina y péptido C. Al diagnóstico la mediana de glucosa fue de 38 mg/dl (10-107; IQR 30 a 44.5), la mediana de insulina en 70 pacientes fue 26.1  $\mu$ U/ml (4.2-123.25; IQR 12.3 a 42.75) que representa una elevación con una mediana 1.2 veces el rango de referencia (0.16-5.35; IQR 0.6 a 1.9). El péptido C se determinó en 47 pacientes con una mediana 4.21 ng/ml (0.5-12.7; IQR 2.46 a 5.7) que representaba una elevación de 1.06 veces del intervalo de referencia (0.16-4.1; IQR 0.6 a 1.8). Por su parte, en 31 pacientes se determinó niveles de proinsulina con una mediana de 39.2 pmol/L (2.39-368.6; IQR 13.7 a 122.4) que representaba una mediana de 4.9 veces el intervalo de referencia (0.5-19.6; IQR 2 a 9.72). En la tabla 10 se representan estos resultados.

Tabla 10. Estudios de laboratorio al diagnóstico de insulinomas.

Estudios de laboratorio	Medición
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	38 (10-107; IQR 30 a 44.5)
<b>Insulina (<math>\mu</math>U/ml)</b>	26.1 (4.2-123.25; IQR 12.3 a 42.75)
<b>Péptido C (ng/ml)</b>	4.21 (0.5-12.7; IQR 2.46 a 5.7)
<b>Proinsulina (pmol/L)</b>	39.2 (2.39-368.6; IQR 13.7 a 122.4)

La mediana de tamaño al diagnóstico de los insulinomas fue de 2 cm (0.5-11; IQR 1.4 a 3.0) La localización más frecuente fue páncreas en 73 casos (97.3%) y dos casos se presentaron en localizaciones extrapancreáticas, uno en el bazo y otro en cuello. De los insulinomas localizados en páncreas 34.2% se localizaron en cola, 32.9% en cabeza, 25% en cuerpo y 7.9% en cuello de páncreas. A su diagnóstico el 96% (72) se encontraban en estadio clínico I según TNM y 4% (3) se encontraba en estadio clínico IV. De los 75 pacientes 4 presentaron metástasis en algún momento en su evolución (5.3%).

El tratamiento en los insulinomas fue quirúrgico en 74 casos (98.7%), 4 de ellos requirieron una segunda cirugía (5.4%) por recurrencia de la enfermedad, un paciente no candidato a cirugía por enfermedad metastásica recibió tratamiento con análogo de

somatostatina y quimioterapia. Se alcanzó remisión completa en 72 casos (96%) con este diagnóstico, cuatro de estos pacientes presentaron recurrencia (5.5%) en una mediana de 40.5 meses (11.3-100.3; IQR 15.9 a 87.9). De los pacientes que no alcanzaron remisión completa el 100% (3 casos) progresó con una mediana de 20.8 meses (14-129.6; IQR 14 a 129.6). La mediana de seguimiento de los pacientes con insulinoma en nuestro estudio fue de 45 meses (0.36-533.2; IQR 8.3 a 97.85). Al finalizar el estudio tres pacientes con insulinoma habían fallecido (4%) dos de los cuales fue por consecuencia de su insulinoma.

### **Tumores carcinoides productores de síndrome carcinoide**

Se lograron identificar 16 casos de tumores carcinoides que producían síndrome carcinoide, estos tumores se presentaron en 10 mujeres (62.5%) y 6 hombres (37.5%). La mediana de edad de diagnóstico fue de 60 años (42-76; IQR 48 a 66). No se encontró estos tumores en el contexto de algún síndrome genético. Los síntomas que se presentaron más frecuentemente al diagnóstico fueron dolor abdominal (68.75%), pérdida de peso (68.7%), diarrea (68.75%) y flushing (37.5%). Se diagnosticó insuficiencia valvular en 4 pacientes (25%) como parte del síndrome carcinoide. Al diagnóstico, de 14 pacientes a los cuales se les realizó medición de 5-HIAA urinario, la mediana era de 41.68 mg/24 horas (6-298.4, IQR 12.1 a 114.85). Este valor representa un mediana de 7.35 veces (1.33-49.7; IQR 1.97 a 13.3) el valor normal de referencia. Por su parte el valor de la mediana de cromogranina A fue 66 nmol/L (6.6-500; IQR 33.9 a 149) que representa una mediana de 19.66 veces (0.44-166; IQR 2.7 a 49.6) el valor de referencia (Tabla 11).

Tabla 11. Estudios de laboratorio al diagnóstico de tumores carcinoides

<b>Estudios de laboratorio</b>	<b>Mediana</b>
<b>5-HIAA (mg/24 horas)</b>	41.68 (6-298.4, IQR 12.1 a 114.85).
<b>Cromogranina A (nmol/L)</b>	66 (6.6-500; IQR 33.9 a 149)

La mediana de tamaño al diagnóstico de estos tumores fue de 2 cm (0.3-3.9; IQR 2 a 3). La localización más frecuente de tumores que producen síndrome carcinoide fue íleon en 8 casos (50%), seguido 3 casos en páncreas (18.75%), un caso en yeyuno (6.25%) y un caso en recto (6.25%), en tres casos (18.75%) no fue posible determinar el tumor

primario. De los 3 casos de tumor en páncreas dos se presentaron en cabeza y uno en cola de páncreas. De estos 16 casos de se contaba con suficiente información para clasificar 14 casos según clasificación de TNM, a su diagnóstico de los tumores productores de síndrome carcinoide un caso (7.1%) se encontraba en estadio clínico I, otro caso (7.1%) en estadio clínico III y 12 (85.7%) se encontraba en estadio clínico IV al diagnóstico. El 100% de estos pacientes presentaron metástasis a distancia durante su evolución.

El tratamiento de los tumores carcinoideos fue quirúrgico en 9 casos (56.25%), de los cuales 6 (66.6%) requirieron dos o más cirugías. Se trató a 9 pacientes (56.25%) con análogos de receptor de somatostatina, 4 (25%) con quimioterapia citotóxica, 2 únicamente vigilancia (12.5%). 2 con quimioembolización transarterial (12.5%), 2 ablación con radiofrecuencia (12.5%) y un caso con radioterapia selectiva (6.25%). El seguimiento de este tipo de tumores en nuestro estudio tuvo una mediana de 32.8 meses (0.4-166.1; IQR 9.78 a 82.1). Durante el seguimiento únicamente 3 (18.75%) presentaron remisión completa y de estos 2 (66.6%) presentó recurrencia en una mediana de 124 meses (101.4-146.6). De los 13 que no alcanzaron remisión completa el 61.5% (8 casos) presentó progresión de la enfermedad en una mediana de 13 meses (4.8-31.1; IQR 8 a 23.95). Al finalizar el seguimiento 2 pacientes habían fallecido como consecuencia del tumor carcinoide.

### **Gastrinomas**

Reportamos 14 gastrinomas de los cuales 8 (57.1%) se presentaron en mujeres y 6 (42.9%) en hombres. La mediana de edad al diagnóstico fue 46.5 años (31-82; IQR 38 a 56.5). De estos casos solo uno (7.1%) se encontró en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Los signos y síntomas más frecuentes de presentación fue 100% pirosis/dispepsia, 78.6% úlceras gastrointestinales (esófago, gástricas y duodeno), 35.7% dolor abdominal, 35.7% pérdida de peso, 28.6% hemorragia de tubo digestivo alto y 21.4% diarrea. Al diagnóstico en 12 pacientes se realizó medición de niveles de gastrina y en 8 pacientes de cromogranina A. La mediana de gastrina fue 1052 pmol/L (116-293 150; IQR 291 a 1755) que representa una mediana de 10.5 veces el limite normal alto (1.16-2932; IQR 2.53 a 60.2), mientras que la mediana de cromogranina A fue 20.4 nmol/L (8.9-218; IQR 12.8 a 131) que representa una mediana de 6.7 veces el limite normal alto (2.9-14.5; IQR 4.25 a 8.75). Tabla 12.



Tabla 12. Estudios de laboratorio al diagnóstico de gastrinomas

Estudios de laboratorio	Mediana
<b>Gastrina (pmol/L)</b>	1052 (116-293 150; IQR 291 a 1755)
<b>Cromogranina A (nmol/L)</b>	20.4 (8.9-218; IQR 12.8 a 131)

La mediana de tamaño al diagnóstico de estos tumores fue de 2 cm (0.6 a 2.5; IQR 0.8 a 2.45). La localización más frecuente de los gastrinomas fue páncreas en 8 casos (57.4%), seguido de duodeno 2 (14.3%), se encontró un caso en cada una de las siguientes localizaciones: esófago, estómago y recto, en un caso no se pudo determinar el primario. De los gastrinomas de páncreas 60% se presentaron en cola, 20% en cabeza y 20% en cuerpo de páncreas. De los 14 casos de gastrinomas se contaba con suficiente información para clasificar 13 casos según TNM, encontrando que a su diagnóstico 9 (69.2%) se encontraban en estadio clínico I y 4 (30.8%) se en estadio clínico IV.

El tratamiento de los gastrinomas fue quirúrgico en 9 casos (64.29%), de los cuales uno requirió una segunda cirugía. Se realizó resección endoscópica en 3 casos (21.4%), 4 (28.6%) se trataron con análogos del receptor de somatostatina, 2 con quimioterapia citotóxica (14.3%), uno radioterapia selectiva (7.14%), uno ablación con radiofrecuencia (7.14%), uno [177Lu-DOTAO, Try3] ocreotat (7.14%) y uno se mantuvo únicamente en vigilancia (7.14%). De estos pacientes únicamente 6 (42.9%) alcanzaron remisión completa y 3 de ellos (50%) presentó recurrencia en una mediana de 14.9 meses (10.5-94.9). De los 8 pacientes que no alcanzaron remisión completa el 50% (4) presentó progresión en una mediana de 33.6 meses (5.6-71.5; IQR 7.5 a 67.1). La mediana de seguimiento de los pacientes con gastrinomas en nuestro estudio fue de 82.25 meses (2.6 a 178.2; IQR 24.5 a 95.36), durante este seguimiento el 42.8% (6) de los pacientes presentaron metástasis a distancia. Al final del seguimiento uno de los pacientes había fallecido por una causa independiente a su diagnóstico de tumor neuroendocrino.

### **ACTHoma**

Se encontraron 13 casos de ACTHoma de los cuales 10 se presentaron en mujeres (77%) y 3 en hombres (23%). La mediana de edad de diagnóstico fue de 47 años (26-61; IQR 37.5 a 48.5). Ninguno de los casos se presentó en el contexto de un síndrome genético.

Los signos y síntomas más frecuentes al diagnóstico fue síndrome de Cushing (74%), debilidad proximal (30.7%), pérdida de peso (23%) y aumento de peso (23%). Se realizó medición de ACTH en 12 de los 13 pacientes, la mediana del nivel de ACTH fue de 222.5 pg/ml (52-2260; 167.5 a 952.5) que representa 2.2 veces el rango de referencia (0.52-22.6; IQR 1.67 a 9.52). La mediana de cortisol sérico matutino fue de 36.91 µg/dl (14.99-114.98; IQR 27.38 a 78.43) que representaba 1.82 veces el intervalo de referencia (1.09-5.11; IQR 1.25 a 3.58), la mediana de cortisol urinario de 24 horas fue 1042 µg/24 horas (264-4771; IQR 486 a 2922). Se realizó prueba de infusión de dexametasona de 7 mg en 2 pacientes uno de los cuales se comportó durante la prueba como enfermedad de Cushing y el otro como síndrome de Cushing de origen adrenal, el primero de ellos correspondió a un carcinoide de apéndice encontrado en un estadio clínico I y el segundo de ellos a un TNE de páncreas en estadio clínico IV.

Tabla 13. Estudios de laboratorio al diagnóstico de ACTHoma

Estudios de laboratorio	Mediana
<b>ACTH (pg/ml)</b>	222.5 (52-2260; 167.5 a 952.5)
<b>Cortisol sérico matutino (µg/dl)</b>	36.91 (14.99-114.98; IQR 27.38 a 78.43)
<b>Cortisol urinario (µg/24 horas)</b>	1042 (264-4771; IQR 486 a 2922)

La mediana de tamaño al diagnóstico de estos tumores fue de 2.5 cm (0.5-7.8; IQR 1.62 a 6.7). La localización más frecuente de los ACTHoma fue pulmón con 6 casos (46.15%), seguido de 2 casos en páncreas (15.4%) ambos localizados en la cola del mismo, un caso en apéndice (7.7%) y otro en timo (7.7%), en 3 casos (23.1%) no se pudo determinar el primario. Al diagnóstico 8 tumores (61.5%) se encontraban en estadio clínico I y 5 (38.5%) se encontraban en estadio clínico IV. Solo fue posible determinar la clasificación de WHO 2004 en 4 pacientes con ACTHoma en pulmón los cuales el 100% correspondía a un carcinoide típico G1. De los tumores gastrointestinales clasificados por WHO 2010 se encontró un ACTHoma pancreático G2 y uno en apéndice que correspondía a un G1.

El tratamiento de los ACTHoma fue quirúrgico en el 100% de los casos. De los 13 pacientes a 3 pacientes (23%) se les realizó cirugía transesfenoidal previo al diagnóstico ante la sospecha de enfermedad de Cushing, 7 requirieron adrenalectomía bilateral (53.8%), 3 previo al diagnóstico de secreción ectópica de ACTH y 4 en el contexto de

ACTHoma estadio clínico IV. Tres pacientes se trataron con quimioterapia (23.1%), uno con radioterapia (7.69%) y uno con ocreotide (7.69%).

De estos pacientes 7 alcanzaron remisión completa (53.85%), ninguno presentó recaída durante el seguimiento. El seguimiento de estos pacientes en nuestro estudio tuvo una media de 37 meses (4.9-209.3; IQR 14.5 a 95.05). De los 6 pacientes que no alcanzaron remisión completa el 50% (3) presentó progresión en una mediana de 7.8 meses (6.0-13.6). Al finaliza el seguimiento dos pacientes murieron como consecuencia de complicaciones por el ACTHoma.

### **VIPoma**

Se encontraron 3 casos de VIPoma de los cuales dos se presentaron en mujeres (66.6%) y uno en hombres (33.3%), ninguno en el contexto de algún síndrome genético. La mediana de edad de diagnóstico fue de 42 años (37-44).

El síntoma más frecuente al diagnóstico fue diarrea (66.6%), seguido de dolor abdominal (33.3%) y hemorragia de tubo digestivo alto (33.3%). Al diagnóstico se determinó en dos pacientes péptido intestinal vasoactivo que tuvo una mediana de 160.05 pmol/L (93-227), que representa una mediana de 4.2 veces el intervalo de referencia (3.1-5.4). Se midió cromogranina A en el 100% de los pacientes, con una mediana de 84 nmol/L (6.9-100) que representa una mediana de 5.6 veces el intervalo de referencia (2.3-6.6).

Tabla 10. Estudios de laboratorio al diagnóstico de VIPoma

<b>Estudios de laboratorio</b>	<b>Mediana</b>
<b>VIP (pmol/L)</b>	160.05 (93-227),
<b>Cromogranina A (nmol/L)</b>	84 nmol/L (6.9-100)

De los tres casos, dos se presentaron en el páncreas (66.6%), uno en cuello y otro en cuerpo y cola de páncreas. En un caso no fue posible determinar la localización del tumor primario. Solo se determinó el tamaño de uno de los tumores que midió 6 cm. Al diagnóstico según la clasificación TNM un caso se encontraba en estadio clínico II (33.3%) y dos caso en estadio clínico IV (66.6%).

El tratamiento de los VIPomas fue quirúrgico en un caso (33.3%), el cual requirió una segunda cirugía para resección de un implante. Uno de los casos que no fue quirúrgico se

trató con análogo de somatostatina y lutencio, el otro caso se trató con análogo de somatostatina y quimioterapia. La media de seguimiento de estos pacientes fue de 51.2 meses (3-82.7). El caso que se sometió a tratamiento quirúrgico presentó remisión completa y posteriormente recurrencia a los 55 meses. De los dos pacientes que no alcanzaron remisión completa uno presentó progresión de la enfermedad a los 15.7 meses, el otro se mantuvo con enfermedad estable. Al finalizar el seguimiento uno de los pacientes (33.3%) había muerto por una causa independiente a su tumor neuroendocrino.

### **Glucagonomas**

En nuestra serie encontramos 3 casos de glucagonomas de los cuales dos se presentaron en hombres (66.6%) y uno en mujeres (33.3%), no relacionados a síndromes genéticos. La mediana de edad de diagnóstico fue de 48 años (47-54). El síntoma más frecuente al diagnóstico fue eritema necrolítico migratorio (100%), seguido de diarrea (66.6%) y pérdida de peso (66.6%). Solo se encontró medición de glucagón en uno de los casos que se encontraba en 490 pg/ml, que corresponde a una elevación de 2.63 veces el límite superior de referencia.

De los tres casos en 100% se encontró el tumor primario en páncreas, el 33.3% se encontró en cuerpo y el 100% en cola de páncreas, solo en uno de los tumores fue posible determinar el tamaño que correspondió a 6.8 cm. Al diagnóstico de acuerdo con la clasificación TNM un caso se encontraba en estadio clínico I (33.3%) y dos casos en estadio clínico IV (66.6%). Durante su seguimiento el 100% presentó metástasis a distancia.

El tratamiento de los glucagonomas fue quirúrgico en 100% de los casos. Además los tres pacientes recibieron análogos de receptor de somatostatina (100%), dos quimioterapia citotóxica (66.6%) y dos quimioembolización transarterial (66.6%). La mediana de seguimiento de estos tumores fue de 121.9 meses (55-206.7). Dos pacientes (66.6%) presentaron remisión completa, pero ambos presentaron recaída con una mediana de 33.5 meses (16-51). Dos de los tres pacientes (66.6%) presentaron progresión de la enfermedad en los siguientes 30.9 meses (18-44). Al finalizar el seguimiento ninguno de los pacientes había muerto.

## **PPoma**

En nuestra serie encontramos dos casos de tumores productores de polipeptido pancreático, ambos casos se presentaron en hombres, con una mediana de edad de 34.5 años (22-47) al diagnóstico. Ambos casos en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Uno de los casos se debutó con síndrome icterico (50%) y el otro se presentó asintomático (50%). La medición de polipeptido pancreático en estos pacientes tuvo una mediana de 744 pg/ml (221-1267) que corresponde a una elevación de 2.68 (2.21-3.16) veces el límite superior de referencia.

Ambos casos se presentaron en páncreas, uno en cabeza y otro en cuerpo y cola de páncreas. Solo en uno de los tumores se determinó el tamaño y fue de 4.5 cm. Además, ambos casos se encontraban en un estadio clínico I de acuerdo con la clasificación TNM.

El tratamiento de estos PPoma fue quirúrgico en uno de los casos (50%) con remisión completa, pero con recurrencia a los 17.5 meses y posteriormente progresión de la enfermedad a los 24 meses. El segundo caso se mantiene en vigilancia al presentarse asintomático y actualmente se encuentra con enfermedad estable. La mediana de seguimiento de estos dos pacientes fue de 26.75 meses (12.5-41), ambos se encontraban vivos al finalizar el estudio.

## DISCUSIÓN

Al comparar los hallazgos de nuestra serie con los reportes de la literatura encontramos que en tumores neuroendocrinos funcionales de nuestra institución la relación mujer: hombre fue de 1.8:1, ligeramente menor al compararlo con lo reportado por 2.5:1 encontrado en la literatura (12).

El tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico reportado por Raphael et. al fue de 52 meses (3) que es mayor al encontrado en nuestro estudio que fue tuvo una mediana de 24 meses, aunque significativamente mayor a lo reportado por Ter- Minassian que reportó una media de 3.4 meses de duración de los síntomas previo al diagnóstico (5).

Al igual que lo reportado en la literatura los sitios primarios más frecuentes los encontramos en el tracto gastrointestinal, nuestro porcentaje de TNE funcionales del tractogastrointestinal fue de 86.5%, mayor que lo reportado por Oronshy et. al de 62-67% (1), esto se puede explicar porque en nuestra serie se excluyó a los tumores neuroendocrinos no funcionales. Al diagnóstico en nuestros paciente 24.6% eran metastasicos, lo cual es similar a lo reportado por Taal que va de 12 a 22%. Por otra parte, fue menor el porcentaje de tumores neuroendocrinos funcionales que no se pudo determinar el primario, en nuestro caso encontramos 6.4%, comparado con 12 % reportado por Taal (6).

En nuestra serie 8.7% de los pacientes presentaron otras neoplasias (11 pacientes). De estos 4 presentaron otros carcinoides tracto gastrointestinal (36.3%), dos cánceres de tiroides (18.18%) y se presentó un caso de cada uno de los siguientes canceres: linfoma no Hodgkin, adenocarcinoma de pulmón, paraganglioma maligno, colangiocarcinoma y leucemia linfocítica crónica. Taal et. al. que evaluó la predisposición a otros tumores encontró un exceso de algunos tumores como cáncer de tiroides y LNH, encontrando dos de estos tumores en nuestra serie (6).

El tumor neuroendocrino funcional más frecuente en nuestra serie fue el insulinoma (59.5%) lo que coincide con lo reportado en la literatura (9). Sabemos que el 90% tienen menos de 2 cm de diámetro, lo que coincide con nuestros pacientes donde la mediana de tamaño fue de 2 cm (0.5-11; IQR 1.4 a 3.0). Por otra parte 90% son intrapancreaticos, en nuestra serie se presentó el 97.3% en páncreas. Aunque los tumores extrapancreaticos son muy raros, en nuestra serie encontramos dos casos, uno en bazo y otro en cuello. Al

igual que lo reportado en la literatura, menos del 10% de nuestros pacientes presentaron metástasis al diagnóstico (11), encontrando estas en 4% de los casos.

El segundo tipo de tumor neuroendocrino funcional más frecuente fueron los tumores carcinoides que correspondió al 12.7% de los casos, que coincide con el 6 a 13% reportado en la literatura (1). De estos representó 11.9% de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales funcionales. En nuestro caso el sitio más frecuente, como era esperado, fue el íleon con 50% de los casos, seguido del páncreas con 18.75%. Esta prevalencia de síndrome carcinoide en tumores neuroendocrinos pancreáticos no corresponde a lo hábilmente mencionado en la literatura (16) que se considera raro. El pico de incidencia reportado en la literatura es en la sexta y séptima década de la vida, lo cual se confirma en nuestra serie que tuvo una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (42-76; IQR 48 a 66).

En nuestra serie encontramos enfermedad valvular en el 25% de los pacientes, que coincide con lo reportado por Raphael et. al que reporta presencia de enfermedad valvular en 8 a 56% de los pacientes (3). A diferencia del 90% de flushing reportado por Ferrari et. al (16), en nuestros pacientes fue más frecuente la diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal (68.75%) que el desarrollo de flushing (37.5%). Los pacientes con síndrome carcinoide tienen elevados la serotonina u otros peptidos vasoactivos, la serotonina y su metabolito urinario 5-HIAA esta elevada en 84% de los pacientes, la 5-HAA urinaria sola tiene una sensibilidad de 73% y una especificidad del 100% (17). Por otra parte, de acuerdo con lo reportado por Halperin (14), sobre el peor pronóstico de los tumores neuroendocrinos que desarrollan síndrome carcinoide, en nuestra serie el 100% de los pacientes desarrollaron metástasis durante su seguimiento.

En los gastrinomas esperábamos encontrar una mayor asociación con síndromes genéticos, ya que se estima que el 25% están asociados a NEM1. En nuestro caso únicamente encontramos un caso asociado a NEM1 que representó el 7.4% de los paciente. En nuestros pacientes encontramos una mediana de edad al diagnóstico 46.5 años (31-82; IQR 38 a 56.5), que coincide con lo reportado en la literatura que indica la edad de diagnóstico es entre los 20 y 50 años. La localización más frecuente coincidió con los reportados en la literatura con 57.4% en páncreas en 14.3% en duodeno. Al diagnóstico 30.8% de los casos presentaban metástasis, que es menor a lo reportado en la literatura de 70 a 80% (11).

En nuestra serie encontramos tres casos de VIPoma, al compararlo con lo reportado por Peng en su serie de 31 casos en China, la edad al diagnóstico que coincidió en nuestro instituto con lo reportado por estos investigadores, ellos encontraron una mediana de 47.9 años (26-73), mientras que nosotros encontramos una mediana de 46.5 años (31-82; IQR 38 a 57.5) al diagnóstico (18). Sobre el sitio más frecuente de localización que encontramos coincide con lo reportado en la literatura universal, en nuestro caso encontramos 100% en páncreas, mientras que lo reportado en la literatura es en páncreas 75-84%, 16% tumores neuroendocrinos y el resto se ha encontrado en colon, pulmón, esófago, yeyuno, hígado y riñón. A diferencia de lo reportado por Peng et. al en su serie de 31 pacientes con VIPoma donde el sitio de páncreas más frecuente de localización del tumor fue la cabeza del mismo en nuestros tres casos el sitio más frecuente fue cola de páncreas (18). En todos los casos reportados por Peng el tamaño del tumor fue mayor a 2 cm, que coincide con el único de nuestros casos con medición histopatológica del tumor que midió 6 cm. Se estima que entre el 50-60% de los VIPoma presenta metástasis al momento de su diagnóstico (11), lo cual coincide con nuestra serie donde encontramos metástasis en 66.6% de los casos al diagnóstico. Reportamos metástasis hepáticas en 66.6% de los pacientes, un poco mayor que lo reportado por Peng de 29% de los pacientes (18).

En nuestra serie encontramos tres casos de glucagonomas que tienen características muy similares a las reportadas en la literatura, como la localización principalmente pancreática, en nuestro caso se presentó el 100% en páncreas. Por otra parte, la media reportada por Vikin de tamaño del tumor en glucagonoma es de 6 cm, que coincide con la medida de 6.8 cm que presentó el único paciente con glucagonoma del que tenemos medición del tumor (12). Respecto a la presencia de metástasis fue similar a lo reportado por Hanna et. al diagnóstico de 80%, en nuestros pacientes al diagnóstico 66.6% tenían metástasis y el 100% presentó metástasis durante su seguimiento (11).



## CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos en un grupo heterogéneo de neoplasias que se desarrollan a partir de células con propiedades neuro y endocrinas. La propiedad neuro se basa en la identificación de gránulos de núcleo denso que son similares a los que se encuentran en las neuronas serotoninérgicas y la propiedad endocrina se refiere a la síntesis y secreción de monoaminas, Estos tumores se presenta como tumores neuroendocrinos funcionales o no funcionales. En este trabajo describimos las características de 126 pacientes con tumores neuroendocrinos funcionales.

Las características de los tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMNSZ de enero 1989 a junio del 2019 son similares a las reportadas en la literatura universal. Al igual que como ocurre en otras series los sitios primarios más frecuentes se encontraron en el tracto gastrointestinal. El insulinoma fue el tipo de TNE funcional más frecuente. Las edades de presentación, los síntomas y los sitios de localización también coincidieron tanto en insulinomas, tumores carcinoides productores de síndrome carcinoide, gastrinomas, glucagonoma, VIPoma y PPoma, no encontramos ningún caso de somatostatina.

Las principales diferencias fueron el menor predominio de mujeres comparado con otros estudios (relación 1.8:1 vs 2.5:1), mayor frecuencia de insulinomas extra pancreáticos, menos presencia de flushing en el síndrome carcinoide, menor asociación de gastrinomas con NEM1. Los VIPoma, glucagonoma y PPoma se presentaron con poca frecuencia por lo que es difícil generalizar sus características a toda la población de estos tumores.

Llama la atención en los ACTHoma la dificultad del diagnóstico ya que un 25% de los pacientes fueron sometidos a hipofisectomía por sospecha de enfermedad de Cushing y 53.8% de los pacientes se sometieron a adrenalectomía bilateral.

En conclusión, salvo pequeñas diferencias los tumores neuroendocrinos funcionales tratados en el INCMNSZ se comportan de forma similar a lo reportado en la literatura universal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Oronsky B, Ma P, Morgensztern D, Carter C. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
2. Huguet I, Grossman A, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2015;104(2):105-111.
3. Raphael M, Chan D, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Canadian Medical Association Journal*. 2017;189(10):E398-E404.
4. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T et al. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *Journal of Global Oncology*. 2016;3(1):43-53.
5. Ter-Minassian M, Chan J, Hooshmand S, Brais L, Daskalova A, Heafield R et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocrine-Related Cancer*. 2013;20(2):187-196.
6. Taal B, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(1):3-7.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, and Theise ND. *World Health, Organization (WHO) Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010.
8. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler M et al. TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(10):764-777.
9. Okabayashi T. Diagnosis and management of insulinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(6):829.
10. Epelboym I, Mazeh H. Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies. *The Oncologist*. 2013;19(1):44-50.
11. Hanna L, Crosby T, Macbeth F. *Practical clinical oncology*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2015.
12. Vinik A, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(1):21-48.

13. Ito T, Lee L, Jensen R. Carcinoid-syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2018; 25(1):22-35.
14. Halperin D, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(4):525-534.
15. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001; 119 (6):1647-51.
16. Ferrari A, Glasberg J, Riechelmann R. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics*. 2018;73(Suppl 1).
17. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med*. 1986; 81(6B):41-48.
18. Peng S, Li J, Liu Y, Fang H, Wu Y, Peng C et al. Diagnosis and Treatment of VIPoma in China. *Pancreas*. 2004;28(1):93-97.