

¹Rafael Medrano-Guzmán, ²Isabel Alvarado-Cabrero,
¹Domingo González-Rodríguez, ³Sergio César López-García,
⁴Francisco Páez-Agraz

¹Servicio de Sarcomas y Sistema Digestivo Alto

²Servicio de Patología

³Servicio de Colon y Recto

⁴Instituto para el Fortalecimiento de las Capacidades en Salud,
Focus Salud México S.C., Distrito Federal, México

Autores 1 a 3, Hospital de Oncología,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro
Social, Distrito Federal, México

Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático

Factores pronósticos quirúrgicos

Comunicación con: Rafael Medrano-Guzmán

Tel: (5255) 5627 6900, extensión 22680. Fax: (55) 5564 3149

Correo electrónico: drmedrano@gmail.com;

rafael.medrano@prodigy.net.mx

Resumen

Objetivo: determinar los factores pronósticos quirúrgicos de una cohorte retrospectiva de pacientes confirmados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Métodos: se incluyó a pacientes tratados por tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de enero de 1999 a diciembre de 2007 en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México. Se analizaron las variables demográficas, clínicas, periodo libre de enfermedad y supervivencia.

Resultados: se incluyó a 48 pacientes, 29 mujeres (60.4 %), con una mediana de edad de 54 años. El tiempo de supervivencia global fue de 43.7 meses y el periodo libre de enfermedad de 33 meses. Las variables independientes negativas para la supervivencia fueron los tipos histológicos 2 y 3, tamaño del tumor > 2 cm, metástasis y no resecabilidad del tumor. Únicamente el tipo histológico fue una variable de desenlace negativa para el periodo libre de enfermedad.

Conclusiones: los factores pronósticos significativos fueron el tipo histológico, el tamaño del tumor, la metástasis y la no resecabilidad.

Palabras clave

tracto gastrointestinal
tumores neuroendocrinos
metástasis de la neoplasia

Summary

Objective: to determine surgical prognostic variables from a retrospective cohort of histopathologically confirmed gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) in Mexican subjects.

Methods: consecutive patients treated for GEP-NET from 1999 through 2007 at Oncological Hospital were included. Demographic, clinical variables, disease-free survival were retrieved.

Results: forty-eight patients were included, 29 (60.4 %) female with a mean age of 54 years. Overall survival time was 43.7 months and disease-free survival was 33 months. Negative statistically significant overall survival time predictors were 2 and 3 histological types (HR 5.5, CI 2.0-21, $p = 0.0001$), tumor size > 2 cm (HR 8.8, CI 1.2-75, $p = 0.002$), the presence of metastasis (HR 2.4, CI 1.2-9.6, $p = 0.0001$) and tumor resectability (HR 9.8, CI 2.9-40.2, $p = 0.0001$). For the disease-free period, only the histological type (2 or 3) was a negative outcome variable.

Conclusions: histological type, tumor size, the presence of metastasis, and tumor non resectability were significant survival predictors.

Key words

gastrointestinal tract
neuroendocrine tumors
neoplasm metastasis

Si bien el tracto gastroenteropancreático es el sitio más común de los tumores neuroendocrinos (66 %), la incidencia de éstos es baja: 2.5 a 4.5 por cada 100 000 personas. Solamente 46 % es de naturaleza maligna.¹

Los tumores neuroendocrinos se originan a partir de células del sistema neuroendocrino difuso, así llamado debido a la expresión inmunofenotípica compartida de las proteínas con células neurales como la sinaptofisina, cromogranina A o enolasa neuronal específica, entre otras. Los tumores neuroen-

docrinos gastroenteropancreáticos (NET GEP) también expresan hormonas del sistema endocrino gastroenteropancreático (por lo menos 16 hormonas).^{2,3}

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2000 se enfocó en el término genérico de tumor neuroendocrino basándose en el tamaño, la tasa de proliferación, la localización, la diferenciación y la producción hormonal. Se diferencia de la clasificación tradicional de los tumores carcinoides por el origen embrionario. La distinción se hace entre tumores neuroen-

Cuadro I | Clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos conforme la Organización Mundial de la Salud⁶

Tipo	Características
1	Tumor endocrino bien diferenciado
2	Carcinoma endocrino bien diferenciado
3	Carcinoma endocrino poco diferenciado
	Tumores mixtos exocrino-endocrino
	Lesiones tipo tumoral

doctrinos bien diferenciados (comportamiento benigno o potencial maligno incierto), carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (malignidad de bajo grado) y carcinomas neuroendocrinos de alto grado de malignidad pobremente diferenciados (por lo general, células pequeñas). El término carcinoide no fue totalmente descartado y se usa como sinónimo de NET bien diferenciado.⁴ Aunque están surgiendo variantes en los sistemas de clasificación de los tumores neuroendocrinos,⁵ las publicaciones aún se basan en la propuesta de la Organización Mundial de la Salud del año 2000 (cuadro I).⁶

Las guías modernas para el manejo de los NET GEP ya han sido publicadas,^{7,8} sin embargo, las posibilidades de aplicarlas adecuadamente dependen de la disponibilidad de los métodos diagnósticos y tratamiento para seguir las recomendaciones. Asimismo, dichas posibilidades varían de acuerdo con el diseño regional o nacional del sistema de salud, sus prioridades y recursos con que opera. Se han publicado pocas series de casos de NET GEP, particularmente de países en desarrollo. A pesar de que pueda haber limitaciones de manejo, éste es el primer informe de una evaluación de predictores de resultados en una muestra retrospectiva de pacientes mexicanos con NET GEP desde enero de 1999 a diciembre de 2007.

A pesar de los puntos mencionados, nuestro objetivo es determinar las variables de pronóstico de resultado quirúrgico en una cohorte retrospectiva de sujetos con NET GEP confirmada histopatológicamente en México, con el fin de contribuir a la evidencia internacional, base para el diseño de estrategias de manejo más certeras para los NET GEP.

Métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, consecutivo y de registro, que incluyó a pacientes diagnosticados consecutiva e histopatológicamente para NET GEP, con tumores originados en el estómago, duodeno, intestino delgado y páncreas. Fueron tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que depende del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal, entre enero 1 de 1999 y septiembre 30 de 2007. Para ser incluidos debieron tener

registros clínicos precisos y no haber abandonado el estudio durante los periodos de seguimiento.

Las variables evaluadas fueron edad, sexo, localización del tumor, tipo del tumor de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (los tipo 2 y 3 se analizaron como un solo grupo), grado histológico, tamaño del tumor, metástasis, resecabilidad del tumor primario, tiempo de supervivencia (la muerte como criterio de evaluación) y supervivencia libre de enfermedad (recurrencia como criterio de evaluación). Se consideraron como datos basales los establecidos a partir del momento en que el paciente fue sometido a un proceso quirúrgico (no necesariamente el tumor primario) o recibió un tratamiento médico relacionado con NET GEP.

Análisis estadístico

Se usaron medianas y porcentajes para describir las variables. Se elaboró curva de Kaplan-Meier para ilustrar la evolución de la supervivencia global a partir de variables en las que se hallaron diferencias estadísticas. Se aplicó Anova de una sola variable para variables continuas y χ^2 para comparaciones categóricas. Se llevó a cabo análisis de regresión de Cox para predecir la mediana de supervivencia global. Se estableció un valor alfa de 0.05 con intervalos de confianza de 95 %. La principal variable dependiente fue la supervivencia global. Las variables independientes incluidas fueron edad, sexo, tamaño del tumor primario y su resecabilidad, metástasis y tipo histológico.

Cuadro II | Características generales de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Variable	Pacientes	
	n	%
Tumor primario		
Gástrico	29	60.4
Intestinal	6	12.5
Pancreático	11	22.9
Duodenal	2	4.2
Grado histológico		
1	34	70.8
2 y 3	14	29.2
Tamaño (cm)		
0 a 2	18	37.5
> 2.1	30	62.5
Metástasis		
Sí	15	31.3
No	33	68.7
Resecable		
Sí	32	66.6
No	16	33.4

Cuadro III | Supervivencia global a través de las variables, de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Variable	Total de casos (n = 48)	Muertes		Supervivencia global (meses)		
		n	%	Mediana	IC	p
Tumor primario						
Gástrico	29	7	24.1	119.7	96.3-143.1	0.0082
Intestinal	6	3	50.0	89.5	51.4-127.6	
Pancreático	11	4	36.4	50.0	30.9-69	
Duodenal	2	1	50.0	60.0	10.1-109	
Grado histológico						
1	34	5	14.7	119.6	94-147	0.0001
2 y 3	14	10	71.0	33.8	18-48	
Tamaño (cm)						
0 a 2	18	1	147.7	147.7	132-163	0.0005
> 2.1	30	14	71.3	71.3	51-91	
Metástasis						
Sí	15	9	60.0	60.0	31-88	0.0001
No	33	6	129.0	129.0	109-48	
Resecable						
Sí	32	4	12.5	125.0	98-152	0.0001
No	16	11	68.5	33.0	17-49	

IC= intervalo de confianza

Resultados

Se incluyeron 48 pacientes. La mediana de edad fue de 54 años al inicio del estudio; 29 pacientes (60.4 %) fueron mujeres y 19 (39.6 %) hombres.

El cuadro II describe las características clínicas de los pacientes. El tamaño promedio del tumor fue de 2.3 cm; la mediana del tiempo de supervivencia global promedio fue de 43.7 meses y la supervivencia libre de enfermedad promedio fue de 33 meses.

Hubo 15 muertes (31.3 %), todas con actividad tumoral. Veintitrés pacientes (68.8 %) siguieron vivos durante el tiempo que duró el estudio. De ellos, 23 (47.9 %) estaban libres de actividad tumoral y 10 (20.8 %) tenían actividad tumoral expresada como metástasis. La localización de la recurrencia de todas las metástasis fue hepática (seis pacientes, 19 %). Además, 15 pacientes (31.3 %) presentaron metástasis, dos carcinomatosis (4.2 %) y 13 hepáticas (27.1 %).

Para el análisis estadístico se analizaron los tumores de tipo histológico 2 y 3 como un solo grupo debido a que su curso clínico fue muy similar. Treinta y tres pacientes (68.8 %) seguían vivos al momento del estudio, 47.9 % (23 pacientes) aún sin actividad tumoral y 20.8 % (10 pacientes) seguía vivo

Cuadro IV | Recurrencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Factor pronóstico	Casos <i>n</i> = 31	Recurrencia		<i>p</i>
		<i>n</i>	%	
Tumor primario				
Gástrico	22	3	13.6	0.087
Intestinal	4	2	50.0	
Pancreático	4	1	25.0	
Duodenal	1	0	00.0	
Grado histológico				
1	26	2	07.6	0.001
2 y 3	5	4	80.0	
Tamaño (cm)				
0 a 2	18	2	11.1	0.043
> 2.1	13	4	30.7	

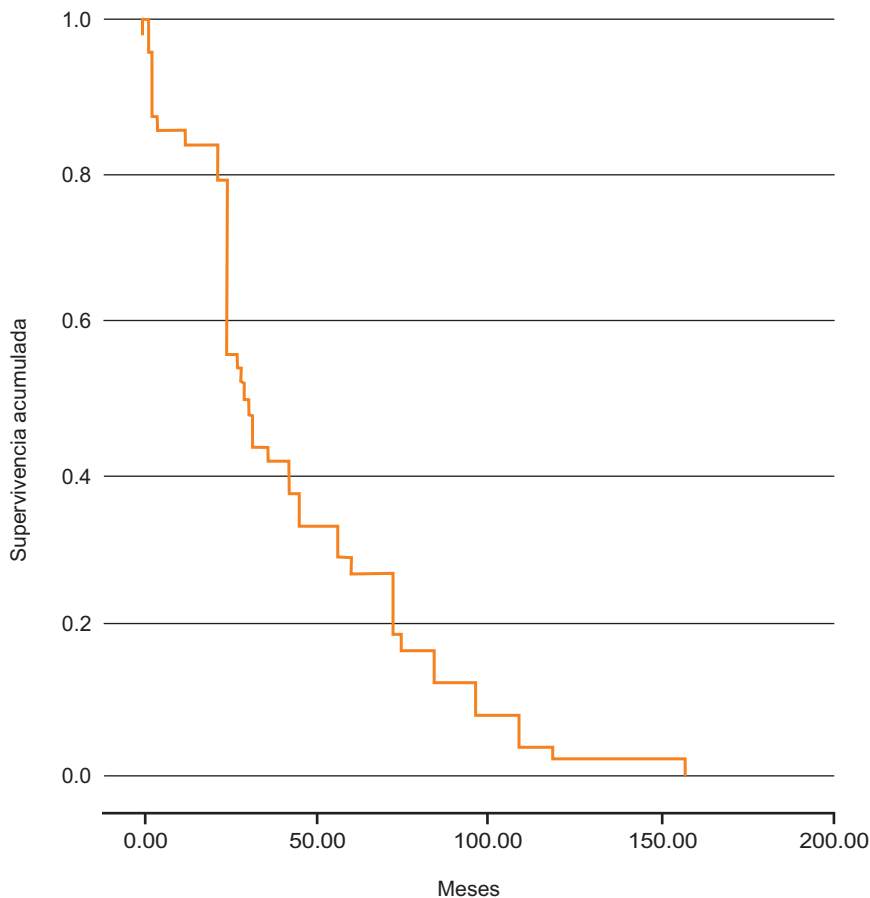


Figura 1 | Curva de supervivencia general de Kaplan-Meier, en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Cuadro V Factores pronóstico para la supervivencia con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, mediante el modelo multivariado de Cox

Factor pronóstico	RR	IC 95 %	p
Tamaño (cm)			
0 a 2	1.00	–	< 0.0002
> 2	8.80	1.29-75.0	
Metástasis			
Sí	2.40	1.2-9.6	< 0.0001
No	1.00	0.1-0.8	
Tipo histológico			
1	1.00	0.04-0.49	< 0.0001
2 y 3	5.50	2.0-21.00	
Resecabilidad			
Sí	1.00	0.02-0.34	< 0.0001
No	9.80	2.9-40.2	

RR = riesgo relativo, IC = intervalo de confianza

sin actividad tumoral metastásica. La localización de la recurrencia en todos los casos fue hepática.

De los 48 pacientes incluidos, 16 fueron no resecables (33.3 %), ya fuera por un tumor avanzado o por una metástasis no resecable. La presentación clínica de las ocurrencias fue metástasis hepática; seis (19 %) y 25 (81 %) permanecieron libres de actividad tumoral hasta el final de la observación.

Las comparaciones de una sola variable para la mediana de supervivencia global y recurrencia para las variables clínicas se presentan en los cuadros III y IV, respectivamente. La curva de Kaplan-Meier de supervivencia general se muestra en la figura 1. Finalmente, el cuadro V se refiere al modelo de regresión de Cox para la mediana de supervivencia global y el cuadro VI a la supervivencia actuarial.

Discusión

En esta serie, las variables con significación estadística para el pronóstico de la mediana de supervivencia global fueron la localización del tumor, su tamaño < 2.5 cm, su tipo histológico (1 *adversus* 2 y 3), la no resecabilidad y la presencia de metástasis.

Para la Organización Mundial de la Salud, las variables de pronóstico de los NET GEP son edad, localización del tumor y su tamaño (2.5 %), así como la necesidad de cirugía radical, metástasis y CgA y Ki67 o MIB1 (2 %).¹ Debemos establecer las diferencias: las variables de la Organización Mundial de la

Salud se usan para identificar un mal pronóstico. En este estudio, diseñado para predecir la supervivencia, no se recolectaron CgA, Ki67 ni MIB1, y no se trabajó la supervivencia libre de enfermedad con las curvas de Kaplan-Meier. Debe tomarse en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo de ocho años con intervención de tratamiento como medida inicial. El uso de marcadores de pronóstico podría no estar disponible y después de un tratamiento iniciado su uso clínico no fue de ninguna utilidad.⁹

Sin embargo, todos los predictores de la Organización Mundial de la Salud estuvieron significativamente asociados con una mediana de supervivencia global más larga en esta muestra, salvo por la edad. Este hecho puede explicarse fácilmente por el tamaño de nuestra muestra, que es mucho menor que las series de documentos que la Organización Mundial de la Salud usa para determinar sus recomendaciones.¹

El predominio de pacientes del sexo masculino no concuerda con el informado para las mujeres,⁹ pero el tamaño de la muestra no permite establecer si se trata de un hallazgo sistemático en la población mexicana o aleatorio. La evolución global de los NET GEP en México fue similar a la informada para otros países; un buen pronóstico se asoció con las guías de pronóstico de la Organización Mundial de la Salud. Una limitación importante fue la falta de información sobre características específicas de los tumores (sustancias secretadas) y de una descripción más amplia del tratamiento médico (agonistas de la somatostatina, agentes de quimioterapia o radioterapia). Es importante, sin embargo, que la información longitudinal de los países en desarrollo se reporte para contribuir a la evidencia internacional sobre enfermedades de baja incidencia.¹⁰

Conclusiones

Con base en nuestro análisis retrospectivo consecutivo, concluimos que el tamaño del tumor, la resecabilidad del tumor primario, los tipos histológicos 2 y 3 y las metástasis, son las principales variables de resultado negativo para la supervivencia y las condiciones clínicas más relevantes por considerar en el manejo más efectivo de los NET GEP.

Cuadro VI Supervivencia actuarial en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Tiempo (años)	n	Frecuencia %
5	35	72.9
10	12	25.0
15	1	2.1
Total	48	100.0

Referencias

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker UV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
2. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001;22(4):309-339.
3. Lee CS, Kaestner KH. Clinical endocrinology and metabolism. Development of gut endocrine cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(4):453-462.
4. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. New York: Springer; 2000.
5. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456(6): 595-597.
6. Öberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5): v223-227.
7. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. On behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54(Suppl 4):iv1-iv16. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1867801/pdf/v054p00iv1.pdf>
8. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care for Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Disponible en http://www.neuroendocrine.net/guidelines_tnm_classifications.html&OPEN=menue,14
9. Portela-Gomes GM, Hacker GW, Weitgasser R. Neuroendocrine cell markers for pancreatic islets and tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12(3):183-192.
10. Medrano-Guzmán R, Ochoa-Carrillo FJ, Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Brom-Valladares RC, Cravioto-Villanueva A, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Patología* 2009;47(3):220-228.