



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2019-2024

Epidemiological, clinical and treatment characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital in the period 2019-2024

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL
EN ENDOCRINOLOGÍA

AUTOR
ETHEL PINO NINA

ASESOR
ANITA ROCIO TARCO VIRTO

LIMA – PERÚ
2025

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

Feedback Studio - Avast Secure Browser
ev.turnitin.com/app/carta/es/?lang=es&u=1151562268&o=2567922591&ro=103&s=1

turnitin

1 de 174: ETHEL PINO NINA
Características epidemiológicas, clínicas y de tratamient...

Similitud 9% Marcas de alerta

UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA | Facultad de
MEDICINA

Características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2019-2024

Epidemiological, clinical and treatment characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital in the period 2019-2024

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN ENDOCRINOLOGÍA

AUTOR
ETHEL PINO NINA

ASESOR
ANITA ROCÍO TARCO VIRTO

LIMA – PERÚ
2025

Página 1 de 15 3350 palabras 143%

Informe estándar
Informe en inglés no disponible Más información

9% Similitud estándar Filtros

Fuentes
Mostrar las fuentes solapadas

- 1 Internet repositorio.upch.edu.pe 1%
4 bloques de texto 44 palabra que coinciden
- 2 Internet slidehtml5.com <1%
4 bloques de texto 34 palabra que coinciden
- 3 Internet repositorio.unsm.edu.pe <1%
2 bloques de texto 19 palabra que coinciden
- 4 Internet eprints.ucm.es <1%
1 bloques de bloques 17 palabra que coinciden
- 5 Internet

Mostrar escritorio

1. RESUMEN:

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo heterogéneo de tumores que se caracterizan por derivar del sistema neuroendocrino difuso, forman parte de un grupo mayor denominado neoplasias neuroendocrinas (NEN). Los TNE hacen referencia a tumores bien diferenciados en su mayoría y de comportamiento relativamente benigno. En los últimos 30 años se ha observado un incremento significativo en su incidencia, a expensas de todos los grados y estadios tumorales. Actualmente no existe data de las características epidemiológicas y clínicas de este grupo de tumores en América Latina ni en Perú, tan solo se cuenta con un reducido número de reportes de casos. En este estudio se pretende describir características clínicas, epidemiológicas y de tratamiento de los TNE-GEP en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2019 a 2024. Para el análisis estadístico las variables categóricas serán informadas en tablas de porcentajes y frecuencias y las variables cuantitativas mediante medidas de dispersión y de tendencia central. Se resalta la importancia del estudio ya que nos permitirá conocer datos locales, de una patología cuya incidencia ha ido en incremento en los últimos años y conocer posibles diferencias con lo reportado en otras latitudes.

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, clínica, epidemiológica.

2. INTRODUCCIÓN:

Se denomina Neoplasias Neuroendocrinas (NEN) a un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan del sistema neuroendocrino difuso. Las NEN gastroenteropancreáticas (NEN- GEP) son el sitio de presentación más frecuente, y representan entre el 50 a 70% del total de NEN (1,2).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la versión más reciente del 2022 divide a las NEN como: 1) Tumores Neuroendocrinos (TNE) 2) Carcinomas neuroendocrinos (CNE) y 3) Neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas (MiNEN). Los TNE harán referencia a tumores bien diferenciadas y los CNE muestran menor grado de diferenciación. Los TNE representan el 80% de casos de NEN y los CNE alrededor del 20% de casos (3). Los MiNEN por otro lado representan un diagnóstico extremadamente raro, cuya evidencia deriva de reportes de caso y series pequeñas y se describe una incidencia menor a 0.01/100 00 casos por año (4,5).

Las NEN se caracterizan en la histología por la presencia de gránulos secretores en su interior, estos contienen hormonas péptidas y aminas bioactivas, estas pueden identificarse mediante inmunohistoquímica y son considerados marcadores neuroendocrinos, las más importantes son la sinaptofisina y la cromogranina A (Cg A) (6).

Las NEN en general son consideradas enfermedades raras, constituyen solo el 2% de todas las neoplasias; se ha reportado un incremento importante en su prevalencia en las últimas tres décadas, sobre todo en ciertas regiones del mundo como Norteamérica y Europa (2). El motivo del incremento de prevalencia es desconocido, pero se plantea

que sea producto de la masificación de estudios de imágenes y mejor reconocimiento del comportamiento tumoral (1). Todos los sitios y grados tumorales incrementaron su prevalencia, pero esto ha sido significativamente mayor en tumores de bajo grado, localizados, NEN de origen gástrico y rectal, esto por una mayor detección de lesiones pequeñas y asintomáticas; las NEN de intestino delgado por otro lado son poco detectables por procedimiento endoscópicos (1).

Para 2015 se describía una incidencia de NEN-GEP de 5.45 por cada 100 000 habitantes en Estados Unidos(1). La epidemiología en América Latina es poco conocida y la reportada en series de casos de Chile, Brasil, Argentina y México, no superan los 2000 casos en sumatoria durante los últimos 20 años, esto se explica por un posible sesgo de reporte (6). La epidemiología en Perú es desconocida.

Se describe cierta variabilidad regional, en Estados Unidos y Europa los NEN-GEP de intestino delgado son los que predominan (31%), seguidos de los de recto (26%) y páncreas (14%), en Asia se describe un predominio de NEN-GEP rectales sobre las otras localizaciones (7–9).

El 90% de TNE-GEP son esporádicos y un 10% pueden presentarse en contexto de un síndrome genético como neurofibromatosis tipo1 (NF1), Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), síndrome Von Hippel-Lindau (VHL) y esclerosis tuberosa (10).

Los TNE-GEP se presentan a cualquier edad, existe cierto predominio de TNE apendiculares en personas mayores de 50 años y los TNE asociados a síndromes genéticos a edades más tempranas (11).

Al ser tumores heterogéneos, los factores de riesgo son poco claros. No existe evidencia sólida de su relación con el tabaco, se conoce que los antecedentes familiares

incrementan el riesgo de TNE-GEP hasta 3.6 veces; además se ha descrito la relación de IMC elevado y diabetes con el desarrollo de TNE pancreáticos específicamente (1,12). También se reporta cierta diferencia racial, asociando los TNE-GEP de intestino medio con la raza blanca y los tumores rectales a raza afroamericana (1). Con respecto al género; mientras que el sexo femenino se asocia con TNE gástricos, de apéndice y ciego, el sexo masculino se asocia a los TNE de yeyuno/íleon, duodeno y recto; sin embargo, no está clara la relación causal (13). En las mujeres predominan los tumores de bajo grado, y se describe mejor tasa de supervivencia que en los hombres, esto es independiente del origen y estadio de enfermedad (14).

Existen varias formas de clasificar los TNE-GEP según sus características histológicas, origen embriológico y funcionalidad.

La clasificación de la OMS utiliza algunas características histológicas como la diferenciación del tumor y la actividad proliferativa, esta última medida por la tasa mitótica o el índice proliferativo Ki-67, y subdivide a los TNE-GEP según su grado tumoral como: 1) Grado 1: Tumores de < 2 mitosis/ 2mm^2 y/o Ki-67 $< 3\%$, siendo el menos agresivo, 2) Grado 2: Tumores de 2-20 mitosis/ 2mm^2 y/o Ki-67 3-20% y 3) Grado 3: Tumores de > 20 mitosis/ 2mm^2 y/o Ki-67 $> 20\%$ siendo el más agresivo (3).

Los TNE gástricos (TNE-G) a su vez se clasifican en 3 subtipos, los de tipo 1 representan entre el 80 a 90% de todos los TNE-G, se asocian con gastritis atrófica, niveles de gastrina y pH gástrico elevado, suelen tener un tamaño $< 1\text{cm}$, ser multifocales, predominan en sexo femenino, con riesgo de metástasis de tan solo 1-3% y son de buen pronóstico, los de tipo 2, que representan entre 5-7% de TNE-G, se

asocian con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y NEM1, los niveles de gastrina suelen estar elevados, el pH gástrico bajo, tienen un tamaño <2cm, suelen ser multifocales, con igual prevalencia entre sexos, con riesgo de metástasis entre 10-30% y son de buen pronóstico, finalmente los TNE-G de tipo 3 que representan entre 10-15% de los casos, estos suelen ser de origen esporádico, sin asociación sindrómica, cursan con niveles de gastrina y pH gástrico dentro de normalidad, su tamaño supera los 2cm, son únicos, predominan en sexo masculino y tienen riesgo de metástasis entre 50 a 100%, son de mala pronóstico (15).

Según el origen embriológico los TNE-GEP pueden dividirse en tumores de intestino anterior, desde esófago hasta segunda porción duodenal, que a su vez comprenden tumores bronquiales y tímicos, de intestino medio que comprende tumores desde tercera porción de duodeno hasta colon transversal e incluye páncreas y tumores de intestino posterior que incluye tumores de colon descendente, sigmoideos y recto (6).

Según su funcionalidad los TNE-GEP pueden dividirse como funcionantes en un 20% de casos, y no funcionantes en el 80% restante (6). Los TNE-GEP funcionantes se caracterizan por la capacidad de secreción hormonal y el síndrome clínico resultante de la hipersecreción, son predominantemente de intestino medio, y pueden producir hormonas como insulina, gastrina, glucagón, etc.; por otro lado, los tumores de intestino posterior solo en raras ocasiones son funcionantes (1,11).

Dentro de los síndromes de hipersecreción hormonal de los TNE-GEP el síndrome carcinoide es el más frecuente, se origina por hipersecreción de serotonina, histamina y prostaglandinas. En los TNE de intestino medio, el síndrome carcinoide suele indicar presencia de metástasis hepáticas, ya que estas sustancias tienen metabolismo hepático.

El metabolito final es el 5-hidroxiindolacético, que se utiliza con fines diagnóstico. Los síntomas del síndrome carcinoide incluyen sofocos, diarrea, hipotensión y broncoespasmo (11). También tenemos a los gastrinomas con hipersecreción de gastrina, pueden manifestarse como úlceras gastrointestinales múltiples, diarrea, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal. Los glucagonomas se caracterizan por eritema migratorio e hiperglicemia. Los VIPomas causan diarrea acuosa, aclorhidria e hipocalcemia. Los somatostatatomas asociados a diabetes y colelitiasis (11,16). Los TNE-GEP también se pueden presentar como síndrome de Cushing, por secreción ectópica de ACTH, sobre todo en TNE pancreáticos, bronquiales y tímicos. Se han descrito también tumores secretores de GHRH y con menor frecuencia de GH dando la clínica de acromegalia. El término “no funcionante” es un tema en discusión ya que la mayoría de TNE secretan péptidos, pero no producen síndromes clínicos de hipersecreción (6).

En cuanto a la presentación clínica, el dolor abdominal estará presente en un 36 a 88% de casos, las náuseas y vómitos son comunes, podemos encontrar fatiga y debilidad en un 26 a 56% de pacientes. Se reporta flushing en el 24% de pacientes, diarrea en 36 al 75%, síntomas psiquiátricos como ansiedad, depresión, impulsividad y psicosis entre un 30 a 40%. La fibrosis cardiaca se objetiva hasta en un 20 a 50% de pacientes con síndrome carcinoide (16).

Se describen como tumores poco agresivos, sin embargo, la agresividad puede variar según el grado tumoral, el estadio clínico, el origen primario y la funcionalidad (1). El intestino delgado es la principal fuente de metástasis y el hígado el órgano más afectado (82%) (17). Al diagnóstico, 53% de pacientes tendrán una enfermedad localizada, el

20% enfermedad locoregional y 27% metástasis a distancia (1). Los TNE-GEP rectales y gástricos tienen menor riesgo de metástasis, pero de ser metastásicos, suelen ser rápidamente progresivos, por otro lado, los TNE de intestino delgado tienen mayor riesgo de ser metastásicos, pero con una progresión lenta post metástasis (18).

Para la correcta estratificación tumoral se utilizan métodos de imagen como la tomografía computarizada (TC), este es el mejor estudio para la evaluación de lesiones pulmonares, sin embargo, puede pasar por alto ganglios de menos de 1cm, algunas metástasis peritoneales y óseas (19). La resonancia magnética (RM) por otro lado, es más sensible para detección de tumores hepáticos y pancreáticos, además de que se obtienen mejores imágenes de cerebro y hueso. La ecoendoscopia (EUS) se puede utilizar para la mejor valoración de lesiones pancreáticas (19). Gran parte de los TNE muestran alta tasa de receptores de somatostatina (RSSA), estos son el objetivo de radiofármacos unidos a análogos de somatostatina (ASS), que se utilizan tanto en terapia como en diagnóstico. La mayoría de TNE-GEP captarán bien el [68Ga] Ga-DOTA, y aquellos con baja expresión de RSSA, es decir tumores con mayor grado tumoral pueden captar mejor [18F]F-DOPA, mientras que el [18F]F-FDG se reserva para los CNE(20). La tomografía por emisión de positrones (PET) marcados con ASS en combinación con TC (PET-CT), muestra una alta sensibilidad y debe formar parte de estudio de estratificación inicial, así como del seguimiento terapéutico, este estudio tiene mejor sensibilidad para detección de lesiones linfáticas óseas y peritoneales, así como para la evaluación de tumores primarios desconocidos. Si no se dispone de PET-CT, se puede optar por la gammagrafía con [¹¹¹In]In-pentetreotida (Octreoscan), pero es menos sensible (19).

El tratamiento inicial de los TNE-GEP idealmente es el quirúrgico o la resección endoscópica, se plantea uso de terapia medica en tumores irresecables, progresivos o con metástasis al diagnóstico (21).

La cirugía dependerá de factores como tipo de tumor y de su ubicación. En los TNE pancreáticos no funcionantes menores a 1 cm se recomienda resección o enucleación, en tumores entre 1-2 cm resección con linfadenectomía y tumores mayores a 2 cm se indica pancreatectomía con linfadenectomía; existe una corriente que plantea posibilidad de seguimiento imagenológico cada 6 a 12 meses a tumores <2cm sin evidencia de invasión o metástasis y en ausencia de factores de riesgo de progresión como edad mayor a 55 años o tumores G3 (10). En el caso de los TNE-GEP funcionante, los gastrinomas, glucagonomas, somatostatatomas, VIPomas, etc., se asumen con alto potencial maligno, por lo que se recomienda resección más linfadenectomía; a diferencia de los de insulinosomas donde se prefiere un enfoque mínimamente invasivo, el enfoque radical se reserva solo para insulinosomas malignos (22). El tratamiento de TNE gástricos depende de su subtipo, en el caso de los de tipo 1, que suelen ser tumores limitados a la mucosa, la vigilancia con endoscopia está indicada, pero se puede plantear resección endoscópica en tumores mayores a 5 mm; en el caso de los de tumores de tipo 2, que suelen ser múltiples, el tratamiento incluye resección o vigilancia endoscópica y en casos de mayor riesgo cirugía; en el caso de los tumores de tipo 3, se debe completar el estudio con una ecografía endoscópica para valorar la profundidad de la lesión y en muchos casos estudios de imágenes como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o gammagrafía con receptores de somatostatina (GRS) para estratificación tumoral, esto por su alto riesgo

metastásico, en estos casos la cirugía radical como gastrectomía subtotal o total asociada a linfadenectomía está indicada, son contadas las ocasiones donde se opta por resección endoscópica(10). En el caso de TNE de intestino delgado el tratamiento estándar suele ser resección intestinal linfadenectomía y resección de tejido mesentérico; todos los TNE apendiculares deberían operarse, la apendicetomía se realiza en tumores de menos de 10 mm, en tumores de más de 20 mm se realiza hemicolectomía derecha y en tumores entre 10-20 mm se pueden optar por alguna de las 2 alternativas, dependiente del grado tumoral, invasión mesentérica, invasión vascular o su localización en la base. Para los TNE colónicos la hemicolectomía más linfadenectomía es el tratamiento preferido, en el caso de los TNE rectales se debe realizar estratificación inicial con ecoendoscopia, RM pélvica y GRS; para tumores superficiales y menores a 1 cm se puede realizar resección endoscópica de mucosa y submucosa, para tumores de mayor dimensión o con compromiso de la musculares se debería realizar una resección anterior baja o resección abdominal (10,22).

La cirugía también tiene papel en la enfermedad metastásica, es conocido que la resección de tumor primario reducirá el riesgo de mortalidad, sin embargo, aún está en discusión si la resección quirúrgica de las metástasis tiene algún papel en la supervivencia; además se sabe que la conducta quirúrgica podría reducir el riesgo de complicaciones como isquemia y obstrucción (22,23). No serán quirúrgicos los casos donde exista metástasis fuera del abdomen, donde el número de metástasis sea mayor a las vistas por imágenes o en aquellas donde existe pobre posibilidad de resección curativa (22).

La terapia médica, tiene como objetivo el control sintomático y control de crecimiento tumoral. Los ASS como lanreotide y octreotide son los fármacos de elección, estos se unen a las células neuroendocrinas que expresan RSSA (19).

El octreotide LAR demostró en su estudio PROMID una supervivencia libre de progresión (SLP) de 14.3 meses frente 6 meses de placebo para tumores de intestino medio. Por otro lado, lanreotide en su estudio CLARINET mostró SLP de 32 meses versus 18 meses para placebo, para tumores de TNE de intestino medio, pancreáticos, con alto volumen metastásico hepático, así como TNE de origen desconocido (24). Los ASS no se recomiendan en caso volumen tumoral alto y Ki-67 >10% (19).

En el tratamiento con receptores peptídicos de radionúclidos (PRRT) se combina los SSA con un radionúclido para así emitir radiación sobre los tumores, su efectividad quedo probada en el ensayo NETTER 1 en paciente con TNE de intestino medio bien diferenciados que habían mostrado progresión con octreotide (24). Así también se han investigado nuevas terapias contra el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) como sunitinib que actualmente se encuentra aprobado para TNE pancreáticos avanzados. El everolimus, que es un inhibidor de mTOR se ha estudiado para pacientes con TNE-GEP y pulmonares no funcionantes, alcanzando una SLP mayor que el placebo. También se encuentran en estudio el uso de inhibidores de puntos de control, sobre todo para TNE de alto grado (10).

No existen trabajos que describan las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de TNE-GEP en el Perú, será importante la realización de este estudio debido al creciente incremento de prevalencia de esta enfermedad, y de esta manera tener mejor panorama del comportamiento tumoral y así optimizar la terapéutica, estos

pacientes son tratados en su mayoría en centros de referencia como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin (HNERM).

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de TNE-GEP en el HNERM en el período del 2019 al 2024.

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de TNE-GEP en el HNERM.
- Determinar las características epidemiológicas de pacientes TNE-GEP en el HNERM: Sexo, edad, procedencia.
- Identificar comorbilidades asociadas a los TNE-GEP en el HNERM.
- Establecer la localización anatómica de TNE-GEP en pacientes atendidos en el HNERM.
- Describir los síntomas y signos de presentación más frecuentes en los pacientes con TNE-GEP atendidos en el HNERM.
- Determinar el grado tumoral y extensión de enfermedad en pacientes con TNE-GEP del HNERM.
- Determinar la funcionalidad de TNE-GEP en pacientes atendidos en HNERM.

4. MATERIALES Y MÉTODOS:

a) Diseño del estudio:

Este es un estudio descriptivo, modelo retrospectivo y de corte transversal.

b) Población:

Unidad de estudio: Se incluirá la totalidad de historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico de TNE-GEP que fueron atendidos en el HNEM en el período 2019-2024.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes atendidos en el HNERM.
- Pacientes de todas las edades.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de TNE-GEP.
- Pacientes con historia clínica que contenga información completa.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de TNE-GEP con historias que no contengan información completa.
- Pacientes seguidos fuera del HNERM.

c) Muestra:

Se utilizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, ya que se desconoce la incidencia nacional de TNE-GEP, se planea abarcar todos los pacientes con dicho diagnóstico que cumplan en totalidad los criterios de inclusión.

d) Definición operacional de variables: Anexo 1

e) Procedimientos y técnicas:

Técnica: Revisión de historias clínicas.

Instrumentos: Ficha de recolección de datos (Anexo 2) e historias clínicas.

Estrategia de recolección de data: Este protocolo se presentará con jefatura de departamento de Enfermedades Sistémicas y jefatura de servicio de Endocrinología, para obtener permiso de acceso a las historias clínicas.

Para identificar a los pacientes con TNE-GEP se solicitará acceso a los informes de anatomía patología codificados con este diagnóstico, para así obtener su código de asegurado y posteriormente proceder con la revisión de su historia clínica.

La revisión se realizará con el fin de completar la ficha de recolección de datos, que contiene las variables de interés del estudio, después de ello se procederá a transferir la ficha de recolección en la base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel.

Recursos:

- Humanos: La autora, Ethel Pino Nina.
- Materiales: Ficha de recolección de data, computadoras y útiles de escritorio.
- Económicos: El presente estudio será autofinanciado.

f) Aspectos éticos del estudio:

El estudio se realizará previa autorización de los comités de Ética del HNERM y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. La recolección de datos se realizará asignando códigos a las historias clínicas revisadas, para preservar el anonimato de los pacientes.

g) Plan de análisis:

Posterior al llenado de la ficha de recolección de datos, se registrará la información en la hoja de cálculo del programa Excel 2020. Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS 22.

Las variables cuantitativas se informarán con medidas de dispersión como desviación estándar y rango intercuartil, y medidas de tendencia central como promedio. Las variables categóricas se informarán en tablas de porcentajes y frecuencias. De requerir análisis bivariado, se utilizará la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y

la prueba de T de Student en el caso de las variables cuantitativas y se considerará data con significancia estadística aquella con una $p < 0.05$.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):471–87.
2. Tan B, Zhang B, Chen H. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: epidemiology, genetics, and treatment. Vol. 15, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA; 2024.
3. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. Vol. 33, *Endocrine Pathology*. Springer; 2022. p. 115–54.
4. Song H, Yang S, Zhang Y, Hua Y, Kleeff J, Liu Q, et al. Comprehensive analysis of mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): A SEER database analysis of 767 cases. *Front Oncol*. 2023 Jan 9;12.
5. Frizziero M, Chakrabarty B, Nagy B, Lamarca A, Hubner RA, Valle JW, et al. Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms: A systematic review of a controversial and underestimated diagnosis. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.
6. Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A, Marrero-Rodríguez D, Taniguchi-Ponciano K, Melgar-Manzanilla V, Mercado M. An Update on Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: From Mysteries to Paradigm Shifts. Vol. 51, *Archives of Medical Research*. Elsevier Inc.; 2020. p. 765–76.
7. Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated with Overall Survival for Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 23;4(9).
8. Thiis-Evensen E, Boyar Cetinkaya R. Incidence and prevalence of neuroendocrine neoplasms in Norway 1993–2021. *J Neuroendocrinol*. 2023 Apr 1;35(4).
9. Zheng R, Zhao H, An L, Zhang S, Chen R, Wang S, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasms in China with comparison to the United States. *Chin Med J (Engl)*. 2023 May 20;136(10):1216–24.
10. Yin F, Wu ZH, Lai JP. New insights in diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Vol. 28, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2022. p. 1751–67.
11. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. Vol. 30, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 21–48.
12. Bogaards M, May AM, Hassan FA, Valk GD, Van Leeuwen RS. Lifestyle Factors and Development and Natural Course of Gastroenteropancreatic

- Neuroendocrine Tumors: A Review of the Literature. Vol. 113, Neuroendocrinology. S. Karger AG; 2023. p. 381–94.
13. Ruggeri RM, Altieri B, Razzore P, Retta F, Sperti E, Scotto G, et al. Gender-related differences in patients with carcinoid syndrome: new insights from an Italian multicenter cohort study. *J Endocrinol Invest.* 2024 Apr 1;47(4):959–71.
 14. Jann H, Krieg S, Krieg A, Eschrich J, Luedde T, Kostev K, et al. Analyses of sex-based clinicopathological differences among patients with gastrointestinal neuroendocrine neoplasms in Europe. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Aug 1;149(10):7557–63.
 15. Sok C, Ajay PS, Tsagkalidis V, Kooby DA, Shah MM. Management of Gastric Neuroendocrine Tumors: A Review. Vol. 31, *Annals of Surgical Oncology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 1509–18.
 16. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Kent A, Srirajaskanthan R. Presenting Symptoms and Delay in Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology.* 2018 Jul 1;107(1):42–9.
 17. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016 Dec 15;139(12):2679–86.
 18. Li X, Fan Y, Tong J, Lou M. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for distant metastases in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15.
 19. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2020 Jul 1;31(7):844–60.
 20. Fortunati E, Bonazzi N, Zanoni L, Fanti S, Ambrosini V. Molecular imaging Theranostics of Neuroendocrine Tumors. Vol. 53, *Seminars in Nuclear Medicine.* W.B. Saunders; 2023. p. 539–54.
 21. Yoo C, Oh CR, Kim ST, Bae WK, Choi HJ, Oh DY, et al. Systemic Treatment of Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in Korea: Literature Review and Expert Opinion. Vol. 53, *Cancer Research and Treatment.* Korean Cancer Association; 2021. p. 291–300.
 22. Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, Osamura RY, Sakurai A, et al. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol.* 2021 Nov 1;56(11):1033–44.
 23. KOHNO S. Diagnosis and Surgical Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Literature Review. *Cancer Diagnosis & Prognosis.* 2022 Mar 3;2(2):115–25.
 24. Perez K, Chan J. Medical management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. Vol. 29, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 219–24.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a) Presupuesto

Recursos Humanos	
Bioestadístico	S/. 300
Investigadora y asesora	S/. 0.00
Recursos Materiales	
Laptop MacBook Air	S/. 4000
USB 16 GV	S/.20
Lapiceros	S/. 20
Un millar de hojas bond A4	S/. 20
Archivadores de fichas	S/. 40
Transporte	S/. 150
Copias e impresiones	S/. 100
TOTAL	S/. 4650

b) Fuente de financiamiento: Propio

c) Cronograma

ACTIVIDADES	2024						2025		
	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Elección de tema	X								
Revisión de bibliografía		X	X	X					
Elaboración de protocolo				X	X				
Presentación y aprobación por jefatura y comité de Ética						X			
Recolección y procesamiento de datos						X	X		
Análisis e interpretación de datos							X	X	
Elaboración de informe final								X	X
Entrega de informe final									X

7. ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
DEPENDIENTE				
TNE-GEP	Diagnóstico de TNE- GEP con confirmación histológica	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico histopatológico de TNE- GEP
INDEPENDIENTES				
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a persona como varón o mujer	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino
Edad	Edad cronológica al diagnóstico	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> - <18 años - 18-49 años - 50-60 años - 61 a 70 años - > 70 años
Lugar de procedencia	Área geográfica de donde viene el paciente	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Urbana - Rural
Sitio de origen	Órgano del tumor primario	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Esófago - Estómago - Duodeno - Yeyuno - Íleon - Páncreas - Apéndice - Colon - Recto - Timo
Origen embriológico	Origen embriológico de órgano afectado.	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Intestino anterior - Intestino medio

				- Intestino posterior
Comorbilidades	Condiciones médicas adicionales que un paciente con TNE-GEP	Cualitativa	Nominal	- Diabetes - Hipertensión arterial - Obesidad - Sobrepeso - Dislipidemia - Tabaquismo
Síndrome genético	Síndrome cuya clínica se debe a una mutación genética	Cualitativa	Nominal	- NEM1 - VHL - Esclerosis tuberosa - Otros.
Grado de OMS	Clasificación de la diferenciación tumoral establecido por la OMS	Cualitativa	Ordinal	- G1 - G2 - G3
Tipos TNE-G	Clasificación de TNE-G según su comportamiento y características histológicas.	Cualitativa	Nominal	- TNE-G tipo 1 - TNE-G tipo 2 - TNE-G tipo 3
Funcionalidad de tumor	Clínica de hipersecreción hormonal.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	- Funcional - No funcional
Síndrome de hipersecreción hormonal	Características clínicas resultantes de la producción excesiva de alguna hormona.	Cualitativa	Nominal	- No funcionantes - Síndrome carcinoide - Síndrome de Zollinger-Ellison - Insulinoma - Glucagonoma - Somatostatino ma - VIPoma - Síndrome de Cushing

				<ul style="list-style-type: none"> - Acromegalia - Otros.
Síntomas	Manifestaciones clínicas debidas a la proliferación tumoral o la hipersecreción hormonal	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor abdominal - Hemorragia gastrointestinal - Diarrea - Pérdida de peso - Constipación - Hipoglicemia - Astenia - Síntomas psiquiátricos - Otros
Diámetro de tumor	Diámetro mayor del tumor primario	Cuantitativa	Razón	<ul style="list-style-type: none"> - <2cm - 2-4 cm - >4 cm
Metástasis al diagnóstico	Presencia de células tumorales en sitios distintos al tumor primario	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia - Presencia
Órgano Metástasis a distancia	Órgano al que se ha diseminado la enfermedad	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Hígado - Pulmones - Mediastino - Óseo - Otros
Tratamiento inicial	Tipo de terapia recibida el diagnóstico	Cualitativa	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Médico - Quirúrgico
Tratamiento médico	Tipo de tratamiento no quirúrgico recibido	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Análogos de somatostatina - PPRT - Quimioterapia - Otros

ANEXO 2

Ficha de recolección de datos

Código de paciente:

Sexo: Masculino Femenino

Edad actual:

Edad al diagnóstico:

Lugar de procedencia: Urbano Rural

Tumor primario: De intestino anterior Medio Posterior

- Esófago

- Estómago Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3

- Duodeno

- Yeyuno

- Íleon

- Páncreas

- Apéndice

- Colon

- Recto

- Timo

Comorbilidad: Diabetes Hipertensión Obesidad Sobrepeso

Dislipidemias Tabaquismo Otros Mencione _____

Síndrome genético: NO SI Especifique _____

Grado OMS: G1 G2 G3

Funcionalidad de tumor: NO SI

Síndrome de Hipersecreción hormonal:

- Síndrome carcinoide:

- Síndrome de Zollinger-Ellison

- Insulinoma

- Gastrinomas

- VIPomas

- Síndrome de Cushing

- Acromegalia

- Glucagonomas

- Otros: Mencione: _____

Síntomas al diagnóstico:

- Dolor abdominal

- Hemorragia gastrointestinal

- Diarrea

- Pérdida de peso

- Constipación

- Hipoglicemia

- Astenia

- Síntomas psiquiátricos

- Otros Mencione: _____

Metástasis al diagnóstico: NO SI

Órgano de metástasis: Hígado Pulmones Ganglios

Mediastino Otro Mencione: _____

Tratamiento inicial: Médico Quirúrgico

Tratamiento médico: Análogos de somatostatina PRRT

Quimioterapia Otros Mencione: _____