

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS GÁSTRICAS

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Sistema de Estudios de Posgrado en
Cirugía General para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General

MARCELO MAINIERI BREEDY

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

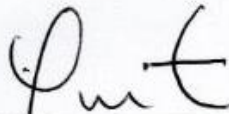
2022

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad Médica



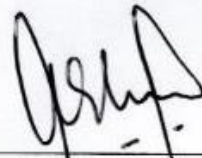
Tutor: Dr. José Alberto Ayi Wong

Médico Especialista en Cirugía General



Lector: Dr. Royner Montero Carvajal

Médico Especialista en Cirugía General



Dr. Alexander Sánchez Cabo

Médico Especialista en Cirugía General

Director Programa de Posgrado en Cirugía General



Marcelo Mainieri Breedy

Sustentante

San José, 11 de octubre 2022

Dr. Alexander Sánchez Cabo

Coordinador Académico

Posgrado de Cirugía General

Por este medio hago constar que el doctor Marcelo Mainieri Breedy, cédula de identidad numero 1-1465-0924, residente del Posgrado de Cirugía General, me presentó para revisión final su trabajo de graduación con título “ESTRATEGIAS EN EL MANEJO DE NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS GÁSTRICAS”. Una vez revisado y corregido doy por aprobado el mismo con el visto bueno para su presentación. Sin más por el momento se despide,



Tutor: Dr. José Alberto Ayi Wong

Médico Especialista en Cirugía General

Tabla de Contenidos

Resumen	v
Abstract.....	vi
Lista de cuadros	vii
Lista de figuras	viii
Lista de abreviaturas	ix
Introducción	1
Capítulo 1. Generalidades de neoplasias neuroendocrinas.	3
1.1. Neoplasias neuroendocrinas	3
1.2. Neoplasias neuroendocrinas del sistema digestivo	6
Intestino delgado	7
Páncreas	8
Esófago.....	8
Duodeno.....	9
Apéndice	9
Colon y Recto	10
1.3. Neoplasias neuroendocrinas gástricas	11
Capítulo 2. Epidemiología.	13
Capítulo 3: Clasificación y estratificación de riesgo	15
Capítulo 4. Presentación clínica y diagnóstico.	20
Capítulo 5. Estrategias de tratamiento.	25
Capítulo 6. Manejo quirúrgico	31
Capítulo 7. Pronóstico y seguimiento	35
Conclusiones	37
Bibliografía	39

Resumen

Las neoplasias neuroendocrinas gástricas son relativamente raras y la incidencia de estos tumores ha ido en aumento en los últimos años. Los carcinomas neuroendocrinos y otros tipos invasivos de estos tumores son de manejo quirúrgico fundamentalmente, sin embargo, algunos de los que son de manejo médico inicialmente pueden llegar a requerir resección quirúrgica según su curso clínico.

Esto está dado por características propias de los tumores que indiquen una probabilidad de malignidad elevada o por su comportamiento a lo largo de los periodos de observación. En este trabajo de revisión bibliográfica se describen los principales subtipos de tumores neuroendocrinos gástricos, su comportamiento clínico y las indicaciones actuales para el manejo quirúrgico.

Palabras clave: neoplasia tumores neuroendocrinos gástricos carcinoides

Abstract

Gastric neuroendocrine neoplasms are relatively rare, and their incidence has increased steadily in recent years. Neuroendocrine carcinoma and other invasive types are fundamentally treated with surgical excision, however, less invasive tumors which are given initial medical treatment may eventually require resection. Surgical indications are given by biological characteristics of tumors that are associated with higher risk of malignancy, and those that present suspicious clinical behavior during observation periods. In this review of literature, the main subtypes of gastric neuroendocrine tumors are described, their clinical characteristics and indications for surgical management.

Keywords: Gastric Neuroendocrine Neoplasms Carcinoid Tumors

Lista de cuadros

Cuadro 1. TNE funcionales y su localización principal	-----	4
Cuadro 2. Grado de neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales	-----	15
Cuadro 3. Características de TNE gástricos	-----	17
Cuadro 4. Clasificación TNM de neoplasias neuroendocrinas gástricas	-----	18

Lista de figuras

Figura 1. Distribución de la localización de neoplasias neuroendocrinas	-----	6
Figura 2. Fisiopatología de los TNE gástricos tipo I	-----	21
Figura 3. Características endoscópicas de los TNE gástricos	-----	23
Figura 4. Apariencia macroscópica de neoplasias neuroendocrinas gástricas.	-----	24
Figura 5. Algoritmo de diagnóstico y manejo de TNE gástricos.	-----	28

Lista de abreviaturas

TNE	Tumor neuroendocrino
NEM	Neoplasias endocrinas múltiples
VIP	Péptido intestinal vasoactivo

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) gastroenteropancreáticos son neoplasias raras que muchas veces se diagnostican de forma incidental y tienden a ser localizadas en el momento de su diagnóstico. La incidencia ha aumentado con el tiempo, ya sea por mayor volumen de diagnóstico o mayor reconocimiento de la entidad clínica, y en estómago ha presentado un aumento de hasta 15 veces desde 1973 hasta 2012 (Gluckman & Metz, 2019).

Los TNE gástricos por lo general se subdividen en tres tipos por su diferente comportamiento biológico y requieren diferentes estrategias en el manejo. El tipo I se asocia con gastritis atrófica autoinmune e hipoclorhidria, mientras que el tipo II en pacientes con gastrinoma, aumento de la secreción ácida gástrica, síndrome de Zollinger-Ellison y Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo I (NEM-I), y ambas tienden a tener un curso indolente y buen pronóstico. (Exarchou, 2022).

Los tumores tipo III son esporádicos y no se asocian con actividad de gastrina elevada, tienen un curso más agresivo y peor pronóstico. Algunos autores describen un cuarto tipo de tumores que se comporta como tipo II pero tienden a ser histológicamente menos diferenciados con mayor potencial invasor y metastásico (Exarchou, 2022).

Con respecto a los tumores tipo I y II se considera que si son pequeños pueden observarse ya que tienen poco potencial maligno y se asocian con buen pronóstico. El manejo de estos con antrectomía es controversial ya que no es efectivo en todos los pacientes y conlleva mayor riesgo de morbimortalidad. Los tumores tipo III son de manejo quirúrgico ya que tienen alto potencial invasivo, y los TNE gástricos tipo IV usualmente se someten a tratamiento con quimioterapia sistémica (Raphael, 2017).

A pesar de que algunos de los tipos más invasivos de tumores neuroendocrinos gástricos tienen indicación clara de manejo quirúrgico, algunos tumores de comportamiento menos agresivo pueden llegar a tener sintomatología refractaria a manejo médico óptimo por lo que se propone realizar antrectomía. El objetivo de la investigación es recopilar la experiencia obtenida en el manejo de estos tumores en literatura reciente para mejor definir su tratamiento.

Capítulo 1. Generalidades de neoplasias neuroendocrinas.

1.1. Neoplasias neuroendocrinas

El concepto de neoplasia neuroendocrina se refiere a una serie heterogénea de tumores que presentan células con características de células nerviosas y endocrinas, ya que en su interior se identifican gránulos densos similares a los de células nerviosas serotoninérgicas donde se almacenan monoaminas, y además tienen la característica endocrina de que producen y secretan estas hormonas. (Oronsky, 2017).

El sistema neuroendocrino se encuentra disperso a través del cuerpo y está compuesto por glándulas endocrinas, islotes de tejido endocrino dentro de otros tejidos glandulares, y células dispersas en los tractos respiratorio y gastrointestinal, también conocido como sistema endocrino difuso (Oronsky, 2017).

Las células neuroendocrinas tienen su origen embriológico en las células ectodérmicas de la cresta neural. Ellas componen el 1% de la mucosa entérica y 1-2% del parénquima pancreático, y tienen el objetivo de producir hormonas que influyen en la fisiología gastrointestinal. Los tumores que se originan de estas células pueden ser funcionales o no funcionales. Los funcionales presentan un “efecto de primer paso” cuando

las hormonas que se producen excesivamente se reabsorben en su primer paso por el hígado y no producen síntomas inicialmente.

Cuando ya existen metástasis hepáticas y las hormonas en exceso penetran a la circulación sistémica se producen síntomas hormonales correspondientes. En el cuadro 1 se muestran los principales tipos de TNE funcionales y sus localizaciones (Bonds & Rocha, 2020).

Cuadro 1. TNE funcionales y su localización principal.

Tumor	Hormona producida	Localización principal
Carcinoide	Serotonina	Intestino delgado, apéndice, colon, recto, estómago, páncreas, ámpula de Vater, vía biliar extrahepática.
Insulinoma	Insulina	Páncreas
Glucagonoma	Glucagon	Páncreas
Gastrinoma	Gastrina	Estómago, intestino delgado, páncreas, ámpula de Vater
Somatostatina	Somatostatina	Intestino delgado, páncreas, ámpula de Vater.
VIPoma	Péptido vasoactivo intestinal	Páncreas

Adaptado de (Bonds & Rocha, 2020).

El uso del término “carcinoide” es generalmente aceptado sin embargo algunos autores desaconsejan su uso porque no todos los tumores neuroendocrinos presentan

síndrome carcinoide. Este término también puede provocar confusión respecto a su potencial maligno por lo que se prefiere “tumores neuroendocrinos” para aquellos que son grado 1 y 2, mientras que los tumores grado 3 se consideran carcinomas neuroendocrinos (Raphael, 2017).

En general las neoplasias neuroendocrinas se encuentran en el sistema digestivo y pulmón. Hasta un 10-20 % se presentan como carcinomas neuroendocrinos. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas deben tomar en consideración la tasa proliferativa, expresión de receptores de somatostatina, velocidad de crecimiento tumoral y extensión de la enfermedad (Pavel, 2020).

La clasificación de estos tumores es importante para distinguir los que tienen mayor potencial maligno y definir la mejor estrategia en su manejo. Estas clasificaciones han cambiado en los últimos 10 años para reflejar el aumento en la incidencia de este tipo de neoplasias, junto con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos de imagen funcionales, uso de marcadores bioquímicos y la aplicación de agentes para terapia médica hormonal además de los quimioterapéuticos. El manejo quirúrgico sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de la mayoría de estas lesiones e incluso está indicado en algunos casos en estadíos avanzados (Cives, 2018).

1.2. Neoplasias neuroendocrinas del sistema digestivo

Más de 70% de las neoplasias neuroendocrinas se encuentran en el sistema digestivo. Su incidencia ha demostrado un aumento progresivo de hasta 5% anual desde 1986 hasta 2015 (Liu, 2020).

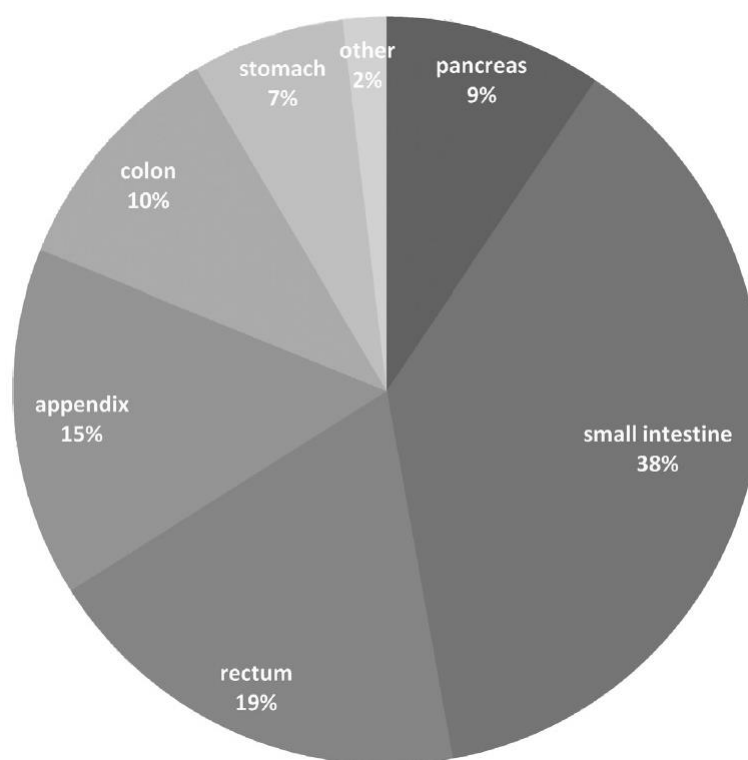


Figura 1. Distribución de la localización de neoplasias neuroendocrinas (Patel N. B., 2019).

Datos tomados de bases de datos de SEER y Organización Mundial de la Salud. El porcentaje de localización en apéndice cecal puede ser mayor ya que no siempre se reporta el hallazgo a la base de datos.

Los sitios más frecuentes de localización son el intestino delgado, apéndice cecal y recto. También se identifican en páncreas, estómago, duodeno y esófago en menor grado, pero a veces se presentan de manera agresiva y en etapas avanzadas por lo que se requiere un alto índice de sospecha para poder diagnosticarlas (Patel N. B., 2019).

Intestino delgado

Los tumores neuroendocrinos de intestino delgado han aumentado en incidencia tanto que ahora se consideran la malignidad primaria más común de intestino delgado. Los principales métodos diagnósticos son la tomografía axial, enteroscopia con doble balón y cápsula endoscópica, sin embargo, siguen siendo limitados en su capacidad de diagnosticarlos en sus etapas iniciales. Los estudios funcionales son de mayor utilidad ya que un alto porcentaje de estos tumores tienen alta expresión de receptores de somatostatina. (Howe JR, 2017)

El manejo de estos tumores incluye la resección quirúrgica independientemente del estadio junto con el uso de análogos de somatostatina en casos más avanzados. Las metástasis hepáticas y recurrencias tumorales también se consideran de manejo quirúrgico ya que la citorreducción en estos casos se ha demostrado mejorar la sobrevida. También se recomienda la colecistectomía concomitante con la resección primaria ya que el uso de análogos de somatostatina se asocia con colelitiasis (Scott A. T., 2020).

A pesar de las dificultades en el diagnóstico y presentación tardía de estos pacientes con enfermedad metastásica, se ha visto que estos pacientes pueden tener sobrevida incluso a largo plazo y pueden llegar a requerir múltiples intervenciones quirúrgicas y recurrencias tumorales (Howe JR, 2017).

Páncreas

Los TNE de páncreas corresponden a menos de 10% de los tumores neuroendocrinos. Al menos 70% son no funcionales, y de los funcionales el más frecuente es el insulinoma seguido del gastrinoma. La mayoría son esporádicos pero también pueden estar asociados con síndromes hereditarios, más comúnmente con NEM-I, pero además con Von Hippel-Lindau, complejo de esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1 y otros. (Scott A. T., 2019).

En casos de tumores localizados la resección puede ser curativa, e incluso en casos más avanzados se ha visto mejoría en control de síntomas y sobrevida posterior a citorreducción. Igualmente, las resecciones pancreáticas mayores conllevan morbilidad importante por lo que recientemente se han planteado opciones menos invasivas como eunucleación u observación con seguimiento estricto (Scott A. T., 2019).

Esófago

Los TNE en esófago tienen una incidencia de menos del 1%. En algunos casos pueden encontrarse como lesiones subepiteliales pequeñas, pero la gran mayoría (90%) se presentan como grandes masas infiltrativas en esófago distal o medio compatibles con carcinoma neuroendocrino de alto grado. El mejor pronóstico en estos casos está dado por el uso de neoadyuvancia y esofagectomía. La sobrevida global a 5 años de los pacientes con tumores neuroendocrinos de esófago es del 12%, y se ha visto que los tumores neuroendocrinos gástricos que se originan en el cardias y la unión gastroesofágica tienen

un comportamiento similar en cuanto a tamaño, potencial metastásico y sobrevida (Liu, 2020).

Duodeno

Los TNE duodenales incluyen gastrinomas (50-60%), somatostatinomas (15%), tumores no funcionales que contienen serotonina (20%), carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (<3%) y paragangliomas gangliocíticos (<2%) (Sato, 2016).

Los no funcionales tienden a ser únicos, mientras que los gastrinomas asociados con NEM-I pueden ser múltiples. Presentan metástasis linfáticas en 40-60% de pacientes y metástasis hepáticas en aproximadamente 10%. La mayoría se encuentran en la primera o segunda porción duodenal, y 20% en la región periampular. Está indicada la resección endoscópica de tumores pequeños no funcionales en la región de la papila mayor, sin embargo, el resto generalmente requieren resección quirúrgica (Laird, 2020).

Apéndice

En el apéndice se encuentran en 1 de cada 300 especímenes de apendicectomías como hallazgo incidental trans o postoperatorio. Por lo general si son menores de 2cm usualmente no presentan enfermedad metastásica y se considera tratamiento adecuado la apendicetomía. En casos donde el tumor es mayor a 2cm se recomienda completar con hemicolectomía derecha. Los factores que se asocian con mal pronóstico en tumores entre 1 y 2cm de diámetro son la localización en la base apendicular, invasión linfovascular e

invasión extensa del mesoapéndice. En estos casos también se recomienda realizar la hemicolectomía derecha (Cives, 2018).

Colon y Recto

La mayoría de los tumores neuroendocrinos colorrectales se diagnostican incidentalmente en endoscopías digestivas bajas como lesiones subepiteliales y aquellas que son menores de 1cm se considera solo requieren resección endoscópica. Las lesiones mayores de 2cm se presentan con enfermedad estadio IV en más de 50% de los casos, su potencial metastásico está dado por el grado de invasión de la capa muscular propia. (Cives, 2018).

Los TNE de colon distal al ciego tienden a ser más agresivos y su histología frecuentemente es pobremente diferenciada por lo que la gran mayoría ameritan coelctomías segmentarias. Los TNE de recto menores de 2cm se pueden resear endoscópicamente, sin embargo, los más grandes pueden llegar a requerir resección anterior baja o abdominoperineal (Cives, 2018).

1.3. Neoplasias neuroendocrinas gástricas

Los TNE gástricos son poco frecuentes y se originan de las células similares a las enterocromafines que regulan la producción de ácido gástrico mediante histamina, por lo que se asocian con niveles elevados de gastrina y aclorhidria (Bonds & Rocha, 2020).

Algunas de estas neoplasias pueden asociarse con Síndrome de Zollinger-Ellison y Neoplasias Endocrinas Múltiples, sin embargo, la presentación típica es más indolente y a pesar de ser llamados carcinoides, el síndrome carcinoide típico no se produce en estadios iniciales (Gluckman & Metz, 2019).

A pesar de compartir características histológicas similares y el mismo origen en células similares a las neuroendocrinas, los TNE gástricos son un grupo heterogéneo y dependiendo del tipo de tumor pueden tener sintomatología, morfología, presentación clínica y pronóstico muy diferentes.

Tradicionalmente se han distinguido tres tipos principales de TNE gástricos. El tipo I, que se asocia con gastritis crónica atrófica autoinmune e hipoclorhidria pueden observarse cada 2 años o researse mediante polipectomía o disección mucosa endoscópica, tiene una tasa de progresión a adenocarcinoma de 2% por año y hasta 30% pueden llegar a requerir antrectomía (Chung, 2018).

Los TNE tipo II se presentan en pacientes con gastrinoma y NEM-I, generando aumento de la secreción ácida gástrica y síndrome de Zollinger-Ellison. En este caso el pronóstico está dado por el NEM-I subyacente y la indicación quirúrgica de antrectomía

depende de la localización y distribución de los tumores y la presencia de síntomas refractarios al manejo médico óptimo. Ambos tipos I y II tienen bajo potencial de malignidad y buen pronóstico (Gluckman & Metz, 2019).

El tipo III de TNE gástricos se presenta esporádicamente y no se asocia hipergastrinemia. Por lo general requieren manejo quirúrgico ya que se comportan de manera más agresiva y tienen un peor pronóstico.

Capítulo 2. Epidemiología.

Las neoplasias neuroendocrinas tienen una incidencia de 5.86/100.000 por año, son más frecuentes en mujeres (2.5:1), en personas raza negra, la mayoría son esporádicos, pero también pueden asociarse con NEM-I (Oronsky, 2017). Este grupo de neoplasias que se originan en pulmón y sistema digestivo tienen una incidencia que ha ido en aumento constante a través de los años, incluso aumentando 6 veces su valor de 1997 a 2012 (Pavel, 2020).

Con respecto a neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas se ha calculado una incidencia en Estados Unidos de 3.56/100.000 y en Europa de 1.33-2.33/100.000. Afecta un poco más frecuentemente a hombres que a mujeres y con peor pronóstico en el género masculino. La mayoría son bien diferenciadas y ocurren esporádicamente, sin embargo, pueden ser sindrómicas asociadas a NEM-I, von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. Estas usualmente se presentan como lesiones multifocales en estadios tempranos y la asociación con síndromes hereditarios se estima que se presenta en 5% de los casos (Pavel, 2020).

La incidencia de neoplasias neuroendocrinas gástricas ha presentado un aumento constante en los últimos 40 años. (Hu, 2020) Se estima un aumento de 5% de incidencia anual, aumentando 15 veces más su valor desde 1973 a 2012 (Grozinsky-Glasberg, 2018).

Se estima en estos casos una incidencia de 0.5/100.000 (Gluckman & Metz, 2019). Los TNE gástricos corresponden aproximadamente a 7% de todas las neoplasias neuroendocrinas digestivas, y menos de 1% de las neoplasias gástricas (Exarchou, 2022).

Capítulo 3: Clasificación y estratificación de riesgo

Los tumores neuroendocrinos en general se pueden clasificar como tumores bien diferenciados o pobremente diferenciados. Los pacientes con tumores pobremente diferenciados tienen mal pronóstico, mientras que en el caso de tumores bien diferenciados depende de su sitio de origen, estado funcional, asociación hereditaria, estadiaje clínico e índice proliferativo (Patel N. B., 2019).

Cuadro 2. Grado de neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales. Adaptado de (Grozinsky-Glasberg, 2018).

Grado (G)	Conteo mitótico (10 campos de alto poder)	Índice Ki-67 (%)
G1	<2	<3
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

Para realizar esta distinción se utiliza el índice proliferativo y conteo mitótico para determinar el grado histológico, como se muestra en el cuadro 2. Aquellos que cumplen criterios de grado 3 adquieren el nombre de carcinomas neuroendocrinos y su pronóstico es desfavorable, por lo que requieren manejo quirúrgico temprano agresivo (Grozinsky-Glasberg, 2018).

Los tumores neuroendocrinos gástricos, además de clasificarse según su grado, se dividen en 3 tipos o entidades clínicas diferentes según su presentación. La biología de estos tumores y su manejo difiere considerablemente entre uno y otro. En la mayoría de la literatura se encuentran tres tipos principales; sin embargo, algunos autores incluyen un cuarto tipo en esta clasificación.

Tipo I: Es el más frecuente y representa el 70-80% de estos tumores. Se originan en gastritis crónica atrófica autoinmune, que puede asociar deficiencia de factor intrínseco. Es más frecuente en mujeres y por lo general son multifocales.

Tipo II: Las lesiones tipo 2 se asocian con síndrome de Zollinger-Ellison y NEM tipo 1. Presentan metástasis en aproximadamente el 30% de los casos.

Tipo III: Es el más agresivo, se estima que 50-100% pueden tener metástasis y es más común en hombres. Se origina en mucosa gástrica normal y no se asocia con aumento de niveles de gastrina. Presentan metástasis en hasta 65% de los pacientes. (Patel N. B., 2019)

Tipo IV: Corresponde con carcinomas pobremente diferenciados que por lo general son irresecables y se tratan con quimioterapia sistémica (Bonds & Rocha, 2020).

En algunos casos la histología del tumor presenta componentes de carcinoma neuroendocrino en conjunto con adenocarcinoma. Los carcinomas mixtos adenoneuroendocrinos contienen al menos 30% de adenocarcinoma y 30% de carcinoma neuroendocrino, y usualmente tienen potencial maligno significativo. (Kim, 2017)

Cuadro 3. Características de TNE gástricos. Adaptado de (Gluckman & Metz, 2019).

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Prevalencia (%)	70-80	5-10	15-20
Trasfondo	Gastritis crónica atrófica	Gastrinomas (Síndrome de Zollinger-Ellison)	Mucosa normal
Síndromes asociados	Síndrome autoinmune poliglandular	NEM-I	No se asocia
Número de lesiones	Múltiples	Múltiples	Única
Sitio del tumor	Fondo y cuerpo	Fondo y cuerpo	Fondo y cuerpo
Célula originaria	Células similares a las enterocromafines	Células similares a las enterocromafines	Células enterocromafines, células similares a las enterocromafines
Niveles séricos de gastrina	Elevados	Elevados	Normal
pH gástrico	Alto	Bajo	Normal
Mucosa subyacente	Atrófica	Hipertrófica	Normal
Tamaño usual de tumores	1-2cm	1cm	> 2cm
Invasión	Rara	Más común	Frecuente
Metástasis linfáticas	5-10%	10-20%	50-100%
Metástasis hepáticas	2-5%	10%	22-75%
Pronóstico	Excelente	Muy bueno	Similar a adenocarcinoma gástrico

El tratamiento de estas neoplasias es igual al adenocarcinoma gástrico por lo que no se incluyen como tipos de TNE y en algunos casos se ha descrito pronóstico aún más desfavorable que adenocarcinomas típicos (Ramos, 2021). La sobrevida global en el manejo

quirúrgico de neoplasias gástricas que contienen componentes de carcinoma neuroendocrino es peor que la de los adenocarcinomas gástricos puros (Chen, 2020).

Cuadro 4. Clasificación TNM de neoplasias neuroendocrinas gástricas. Adaptado de (Pavel, 2020).

Clasificación	Descripción
T	TX: no se puede evaluar tumor primario T0: no hay evidencia de tumor primario T1: tumor que invade lámina propia o submucosa de 1 cm o menos. T2: tumor que invade muscular propia o mide más de 1cm T3: invasión a tejido subseroso sin penetración al peritoneo visceral T4: invasión a serosa o tejidos y estructuras adyacentes
N	NX: no se puede evaluar extensión linfática regional N0: no evidencia de metástasis linfáticas regionales N1: presencia de metástasis linfáticas regionales
M	M0: no hay metástasis a distancia M1a: metástasis solamente a hígado M1b: metástasis solamente extrahepática en un sitio M1c: metástas hepática y extrahepática
Estadío clínico	I: T1 N0 M0 II: T2 y T3 N0 M0 III: T4 N0 M0 y cualquier T N1 M0 IV: cualquier M1

Además de la determinación de tipo, que va a ser de mucho valor en el abordaje terapéutico de estos casos, y la determinación del grado histológico, se debe realizar también estadiaje de la lesión. La clasificación del American Joint Committee on Cancer

corresponde al TNM, y en la nueva 8va edición se incluye la recomendación de medición de niveles de gastrina para clasificar el tumor en sus diferentes subtipos ya descritos (Waldum, 2018). Esta se ilustra en el cuadro 4 a continuación.

A pesar de que la clasificación TNM cataloga las metástasis linfáticas si están presentes como N1 o ausentes como N0, se ha demostrado que la cantidad de ganglios positivos es un factor pronóstico independiente y los pacientes con más de 6 ganglios positivos tienen peor supervivencia global, por lo que debería subdividirse en pN1 (1-6 ganglios positivos) y pN2 (>6 ganglios positivos) (Pak, 2019).

Capítulo 4. Presentación clínica y diagnóstico.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos como tos, dolor abdominal, distensión y pérdida de peso. Pocos pacientes presentan síndrome carcinoide clásico con eritema cutáneo, diarrea, cólicos y lesiones valvulares cardiacas. Se puede presentar de forma abrupta en una crisis carcinoide, caracterizada por enrojecimiento intenso, broncoespasmo y fluctuación rápida de presión arterial. Esto puede ser incitado por la inducción de anestesia o por la manipulación, ablación o embolización de un tumor neuroendocrino por lo que en estos casos está indicado el uso de análogos de somatostatina previo a cualquier procedimiento (Raphael, 2017)

La fisiopatología de los tres tipos diferentes de TNE difiere significativamente. Ambos tipos I y II se asocian con niveles de gastrina elevados sin embargo el mecanismo es diferente.

Normalmente, en respuesta a la alimentación, las células antrales G liberan gastrina, lo cual induce la producción de histamina por parte de las células similares a las enterocromafines. La histamina estimula células parietales del fondo gástrico que inducen producción y secreción de ácido. Existe un ciclo regulatorio en respuesta a la acidificación que estimula la liberación de somatostatina de las células D del antro gástrico, y esta inhibe la secreción de gastrina por parte de las células G. (Grozinsky-Glasberg, 2018)

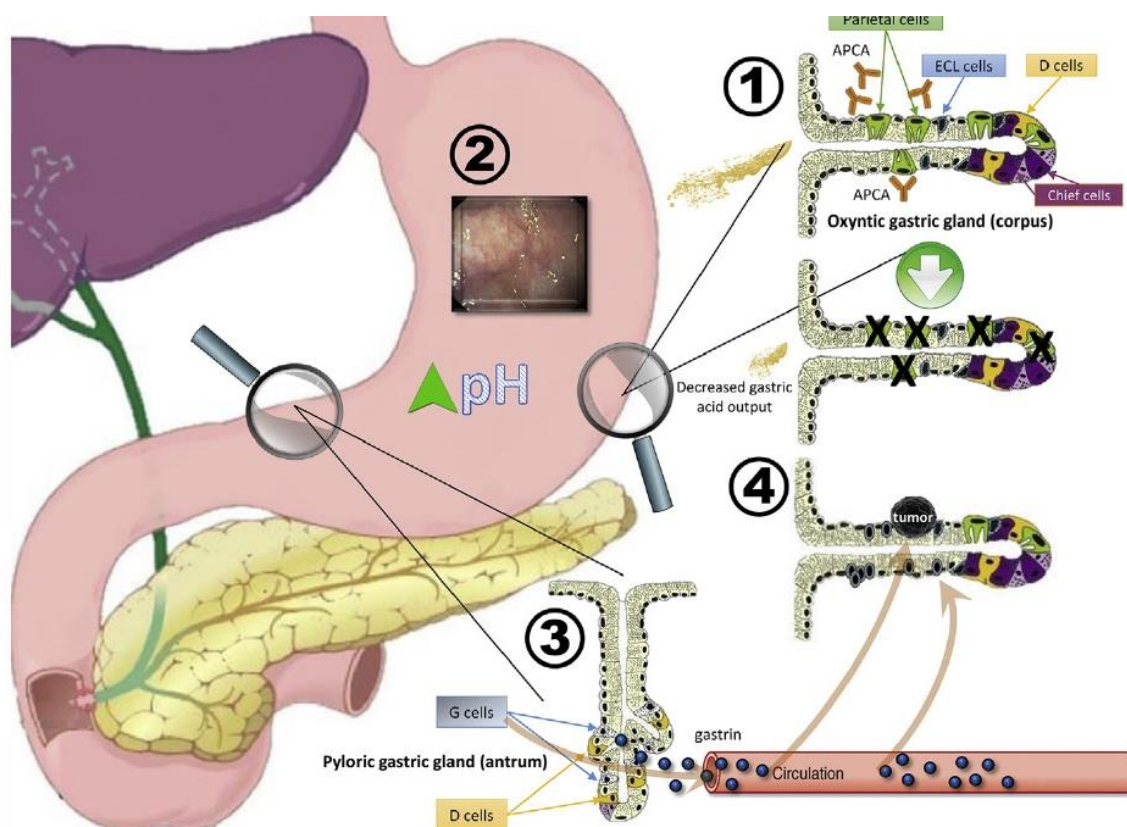


Figura 2. Fisiopatología de los TNE gástricos tipo I (Grozinsky-Glasberg, 2018).

1: Los anticuerpos anti células parietales provocan una disminución de secreción de ácido en el cuerpo gástrico. 2: La mucosa gástrica se atrofia. 3: El pH elevado estimula células G que aumentan la secreción de gastrina. 4: La gastrina en las glándulas del cuerpo provocan hiperplasia de células similares a la enterocromafines.

En el TNE gástrico tipo I existe la asociación con gastritis crónica atrófica, y en casos que presentan anticuerpos anti-células parietales y/o anticuerpos contra factor intrínseco se conoce como anemia perniciosa. Las células parietales se van perdiendo y eso lleva a aclorhidria, supresión de células D e hipergastrinemia secundaria a hiperplasia de células G. En este caso los niveles elevados de gastrina inducen hipertrofia e hiperplasia de células similares a las enterocromafines lo cual resulta en TNE. (Exarchou, 2022)

En el caso de tipo II, la hipergastrinemia se debe a hiperproducción ectópica por parte de una neoplasia de células G productora de gastrina también llamado gastrinoma, que usualmente se localiza en el duodeno o páncreas. En este caso se le llama hipergastrinemia inapropiada ya que se presenta independiente del ciclo de retroalimentación inhibitoria en el contexto de síndrome de Zollinger-Ellison, y asociación con NEM-I. (Grozinsky-Glasberg, 2018)

Los tumores tipo III presentan niveles de gastrina y producción de ácido normal. Las células originarias, enterocromafines o similares a las enterocromafines, no participan en los ciclos regulatorios del ácido gástrico, y su aparición es esporádica.

Los tipo IV se asocian con hipergastrinemia apropiada secundaria a incapacidad de células parietales en la secreción de ácido de causa no clara, y no está bien definido si es un subtipo o una entidad clínica aparte de los TNE gástricos. Otra entidad clínica descrita es la aclorhidria secundaria a uso de inhibidores de secreción ácida, que se ha demostrado en modelos animales pero no está claro que se puedan presentar carcinoides macroscópicamente en humanos a través de este mecanismo. (Gluckman & Metz, 2019)

Los marcadores bioquímicos típicamente utilizados son las sustancias que secretan estos tumores, y como algunos son biológicamente más activos que otros no siempre van a estar alterados. La cromogranina A, que es un componente de los gránulos secretorios, puede estar elevada por hipersecreción de un tumor independientemente de su tamaño o localización, y se ha visto una sensibilidad de 60-90% con especificidad de 50%.

La medición de gastrina no siempre va a ser útil en los TNE gástricos ya que los tipos más agresivos no tienden a elevarla, y se utiliza más que todo en el manejo médico y seguimiento del gastrinoma. La presencia de aminas en residuo urinario, específicamente el ácido 5-hidroxiindolacético no siempre va a estar alterado, especialmente en los tumores que no tienen secreción elevada de serotonina, o en los estadios tempranos donde ésta no se secreta en grandes cantidades a la circulación sistémica.

En respuesta a las limitaciones de los marcadores bioquímicos actuales se ha intentado desarrollar otros métodos diagnósticos enfocados en análisis sanguíneos multigenéticos sin embargo no son ampliamente disponibles aun (Modlin & Matar, 2018).



Figura 3. Características endoscópicas de los TNE gástricos (Chung, 2018).

A: Superficie mucosal hiperémica con luz blanca. B: Decoloración café de la parte central del tumor polipoide. C: Depresión central con ausencia de fositas, vasos subepiteliales café oscuro con patrón capilar de sacacorchos (magnificación con imágenes de banda estrecha).

Una presentación característica de los TNE es el hallazgo incidental en endoscopías, y las características endoscópicas son importantes para definir extensión, tamaño, resecabilidad y otros factores. Un alto índice de sospecha es requerido cuando se

encuentran este tipo de lesiones. Algunas de sus características se muestran en la figura 3 (Chung, 2018).

Para el diagnóstico patológico de TNE se evalúa morfología, grado y tinción inmunohistoquímica por cromogranina A y sinaptofisina. La realización de tinciones específicas para hormonas peptídicas y aminas además de marcadores moleculares, es opcional y depende de los requerimientos clínicos específicos del caso (Pavel, 2020).

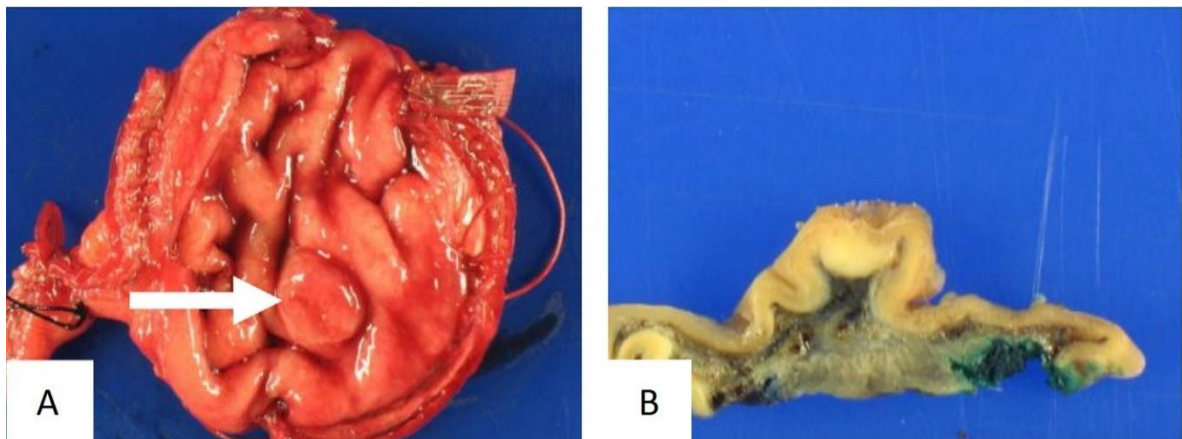


Figura 4. Apariencia macroscópica de neoplasias neuroendocrinas gástricas (Patel N. B., 2019)

A: Gastrectomía parcial con pólipo submucoso. B: Corte de pliegues que demuestra tumor limitado a la submucosa.

Capítulo 5. Estrategias de tratamiento.

En el abordaje inicial se recomienda evaluar marcadores bioquímicos y características histológicas. Se toman niveles basales de gastrina, cromogranina A, pruebas de función tiroidea, anticuerpos anti tiroideos, anticuerpos contra células parietales y niveles de vitamina B12. Las características histológicas que se evalúan son la expresión de marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina), índice mitótico, Ki67, e hiperplasia de células similares a las enterocromafines (Dias, 2017).

A partir de este punto se puede asignar grado al tumor y se distingue el tipo de TNE gástrico, por lo que se manejan de manera diferente. (Chung, 2018)

Cuando se trata de TNE gástricos tipo I se realiza estratificación de riesgo basado en las características del tumor y de la gastritis crónica atrófica concomitante. Los tumores menores de 1cm, únicos o menos de 5 lesiones, de grado 1 se consideran de bajo riesgo y está indicada la polipectomía o resección mucosa endoscópica seguido por seguimiento a 12 meses. Los TNE gástricos tipo I de riesgo intermedio son los de grado 1 que miden entre 1 y 2 cm y cuando presentan múltiples lesiones. (Chung, 2018)

Cuando se identifica una lesión única se realiza ultrasonido endoscópico para valorar profundidad de invasión. En estos casos, si se considera invasor ya sea por profundidad o por la cantidad de lesiones, está indicado realizar antrectomía y resección local de la lesión, con seguimiento endoscópico a 6 meses. (Dias, 2017)

En caso contrario se manejan igual que los tumores de bajo riesgo. Cuando está indicado el manejo quirúrgico pero los pacientes no son candidatos a cirugía se puede considerar el uso de análogos de somatostatina. También se recomienda en los casos que presentan recurrencia endoscópica. En estos casos se debe reestratificar el riesgo para decidir la nueva conducta terapéutica ya sea endoscópica o quirúrgica (Chung, 2018).

Los TNE gástricos tipo I de alto riesgo son aquellos que miden más de 2cm, con extensión directa a las capas musculares, invasión angiolinfática, lesiones grado 2 o TNM estadio II en adelante. En estos casos se debe realizar gastrectomía total o parcial con disección ganglionar y seguimiento endoscópico a 6 meses, con la adición de análogos de somatostatina en caso de recurrencia o estadiaje postquirúrgico avanzado (Chin, 2021).

La misma estrategia terapéutica es válida para los TNE gástricos tipo II, con la diferencia importante de que se debe realizar un abordaje diagnóstico cuidadoso para localizar el gastrinoma y brindar tratamiento específico en caso de presentar estas lesiones en páncreas o duodeno. En estos pacientes coexisten otros elementos del síndrome de NEM-I por lo que el manejo de las lesiones gástricas no siempre va a ser prioritario, especialmente tomando en cuenta que por lo general no tienen potencial maligno elevado. (Chung, 2018)

De igual manera se puede estratificar el riesgo de las lesiones usando los mismos criterios y debe sopesarse el riesgo quirúrgico y la morbimortalidad de la antrectomía o gastrectomía tomando en cuenta la severidad de las manifestaciones clínicas y el caso específico de cada paciente (Howe JR, 2017).

Con respecto a los TNE gástricos esporádicos o tipo III la indicación debe ser researlos por su alto riesgo de malignidad y comportamiento agresivo. Los que miden más de 2cm o tienen características infiltrativas deben someterse a manejo quirúrgico mientras que en las menores de 2cm no infiltrativas existe la posibilidad de realizar resección endoscópica. El uso de análogos de somatostatina en conjunto con manejo quirúrgico está recomendado en estadios más avanzados junto con el uso de quimioterapia sistémica a base de platino (Chung, 2018).

Los que se catalogan como tipo IV que son más invasores y frecuentemente metastásicos tienden a ser manejados solamente con tratamiento hormonal y quimioterapia, sin embargo, pueden ser candidatos a resección del tumor primario o de las metástasis ya que se ha visto mejoría discreta en la sobrevida de los pacientes manejados quirúrgicamente incluso en estadios avanzados (Cives, 2018).

De este modo se pueden definir las principales opciones de tratamiento según la clasificación, comportamiento e individualización de cada caso particular. Los procedimientos más frecuentemente realizados son la ablación y polipectomía en lesiones pequeñas con bajo potencial maligna y aquellas que son múltiples y la resección mucosa endoscópica para tumores con bajo riesgo de malignidad, pero de mayor tamaño. (Chung, 2018)

Los abordajes quirúrgicos utilizados son en el caso de tumores con bajo potencial maligno, pero sintomatología refractaria, la resección local y antrectomía. La gastrectomía parcial y total con disección ganglionar se reserva para los tumores con mayor posibilidad de malignidad, y en casos avanzados está indicado el abordaje quirúrgico y la citorreducción para control de la enfermedad y síntomas (Pavel, 2020).

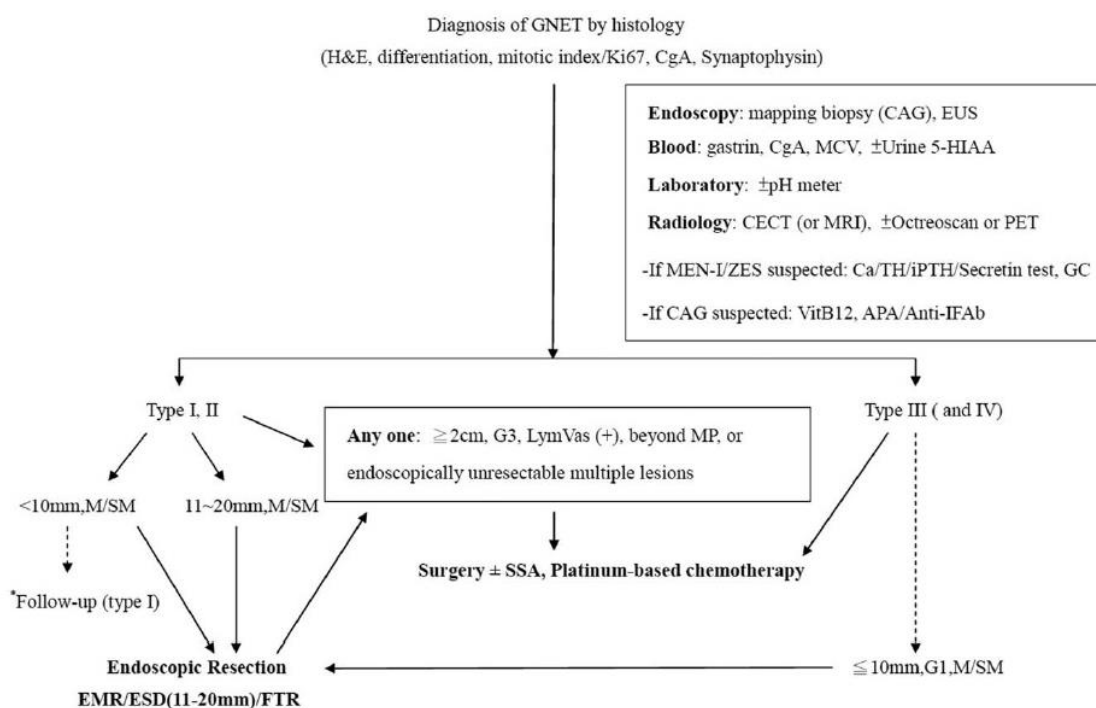


Figura 5. Algoritmo de diagnóstico y manejo de TNE gástricos (Chung, 2018).

Las líneas punteadas denotan estrategias alternas de manejo. *Endoscopia de control cada 6 a 12 meses. APA: anticuerpos anti células parietales. Anti-IFab: anticuerpos anti factor intrínseco. CAG: gastritis crónica atrófica. CgA: cromogranina A. CECT: tomografía axial con medio de contraste. EUS: ultrasonido endoscópico. ESD: disección submucosa endoscópica. EMR: resección mucosa endoscópica. FTR: resección de espesor total. GC: consejo genético. GNET: tumor neuroendocrino gástrico. 5-HIAA: ácido 5-hidroxiindolacético. H&E: tinción de hematoxilina y eosina. iPTH: hormona paratiroidea intacta. LymVas: invasión linfovascular.

M: mucosa. MCV: volumen corpuscular medio. MEN-1: neoplasias endocrinas múltiples tipo 1. MP: muscular propia. MRI: resonancia magnética nuclear. NET: tumor neuroendocrino. PET: tomografía por emisión de positrones. SSA: análogos de somatostatina. SM: submucosa. TH: hormona tiroidea. ZES: síndrome de Zollinger-Ellison.

En el cuadro 5 se resume el abordaje de los TNE gástricos. Inicialmente se enfoca en el trabajo diagnóstico, caracterizado por marcadores bioquímicos, estudios de imagen, endoscópicos y métodos para descartar otras neoplasias o síndromes concomitantes. Posteriormente se dividen en tipos I y II, de bajo potencial maligno, y tipo III y IV con mayor riesgo de malignidad. Los primeros son candidatos a observación solamente cuando las lesiones son menores de 10mm, con endoscopías a 6 y 12 meses. (Bonds & Rocha, 2020)

En este grupo, las lesiones de 1-2cm se pueden resear endoscópicamente a menos que superen los 2cm, sean de alto grado, invadan mas allá de la muscular propia, o que técnicamente sean irresecables endoscópicamente ya sea por morfología, ubicación o cantidad de lesiones. En estos casos y en la mayoría de las lesiones tipo III y IV está indicada la resección quirúrgica, uso de análogos de somatostatina, y quimioterapia sistémica.

La resección completa de las metástasis hepáticas de los tumores neuroendocrinos en general está indicada siempre que sea técnicamente posible, y se ha visto que esto reduce los síntomas hormonales como el síndrome carcinoide. Frecuentemente estas lesiones son difusas y no se pueden resear completamente preservando la función hepática adecuada. En estos casos se ha visto que se puede mejorar la sobrevida mediante citorreducción de al menos 70% del tejido metastásico (Bonds & Rocha, 2020).

Los quimioterapéuticos sistémicos utilizados en casos más avanzados pueden ayudar a reducir el crecimiento tumoral, pero deben ser combinados con tratamientos hormonales para mitigar los efectos de la hipersecreción de sustancias que presentan estos tumores. Mediante el uso de análogos de somatostatina e inhibidores de bomba de protones se ha logrado el control de los síntomas de los TNE gástricos funcionales, a pesar de que se ha descrito el desarrollo de resistencia a la somatostatina a largo plazo. (Tetsuhide, 2016).

En el manejo de neoplasias avanzadas también se ha propuesto la terapia con radionúclidos receptores de péptidos que ha demostrado respuesta en hasta en 35% de los tumores. Consiste en una forma de radionúclido en conjunto con el análogo de somatostatina que actúa directamente sobre el tejido neuroendocrino (Rindi, 2020).

Dentro de las opciones de manejo médico se encuentra el uso de Octreótido, el cual es más efectivo en pacientes que ya se les realizó resección de su tumor primario y lo que tienen bajo volumen de enfermedad hepática. El Everolimus también se ha demostrado que reduce la progresión de la enfermedad y mejora la sobrevida global. La terapia de radionucleidos con receptor de péptidos es una estrategia que se ha demostrado mejora la sobrevida de los pacientes y se puede predecir su efectividad mediante el uso de tomografía por emisión de positrones con análogos de somatostatina marcados (Bonds & Rocha, 2020).

Capítulo 6. Manejo quirúrgico

Las actualizaciones en la clasificación y estadiaje de los TNE gástricos han permitido brindar manejo quirúrgico individualizado y más preciso para los pacientes. Se considera el manejo endoscópico para los tumores tipo I y la resección del gastrinoma en los tipo II, mientras que el tipo III requiere consideración del tamaño, profundidad de invasión y diseminación linfática. Los carcinomas neuroendocrinos localmente avanzados requieren manejo quirúrgico agresivo como si se tratara de un adenocarcinoma gástrico. (Wang & Zhou, 2021)

En algunos estudios de paciente con TNE gástricos tipo I se plantea la opción de realizar antrectomía para reducir las recurrencias y mejorar la calidad de vida, sin embargo, hay evidencia contradictoria y sigue siendo controversial. En el caso de tipo II esto no se considera ya que las células G del antro no son las implicadas en su patogenia. Las lesiones tipo III y los tumores de más alto grado requieren de manejo radical y la técnica quirúrgica se considera igual que en el manejo de otras malignidades gástricas. (H, T, & M., 2021)

En el manejo endoscópico de los TNE gástricos, la presencia de metástasis linfáticas se ve directamente correlacionada con el tamaño, profundidad de invasión y grado de diferenciación. Los TNE tipo III, a pesar de su mayor potencial metastásico, se pueden

considerar candidatos a manejo endoscópico cuando son iguales o menores a 10mm de tamaño, confinados a las capas mucosa y submucosa, y tumores grado 1. (Hirasawa, Yamamoto, & Sano, 2021)

En el caso de carcinomas neuroendocrinos cuando su estadiaje es T1, pueden manejarse endoscópicamente pero cuando son más grandes se recomiendan resecciones locales. El factor de riesgo más significativo para metástasis en estos casos es el tamaño de las lesiones mayor o igual a 2cm, y en estos casos no se recomienda el tratamiento endoscópico. (Ye, Yuan, Chen, & Zheng, 2022)

El grado de diferenciación es un predictor importante de la presencia de enfermedad linfática y metastásica a distancia en estos tumores. Por lo general los tumores grado 1 no tienen metástasis linfáticas mientras que es casi siempre presente en los que son grado 3. Los tumores pequeños, de bajo grado, que se encuentran en la submucosa y no presentan ulceración superficial pueden ser candidatos a resección endoscópica siempre y cuando no invadan la capa muscular. Con respecto a los tumores de grado 3 se recomienda la resección quirúrgica radical, independientemente de su tamaño. (Ryu, y otros, 2022)

Cuando está indicado el manejo quirúrgico, se realiza la resección abierta o laparoscópica con linfadenectomía D2. Cuando se trata de tumores proximales o histología más desfavorable se realiza gastrectomía total con esófago yeyuno anastomosis y reconstrucción en Y de Roux, mientras que los tumores distales en los que se puede obtener un margen de al menos 5cm se benefician de gastrectomía subtotal. Las técnicas mínimamente invasivas pueden implementarse siempre y cuando no comprometan la calidad oncológica de la resección realizada. (Griffin, y otros, 2021)

En un estudio de 2164 pacientes con neoplasias gástricas malignas se identificaron 39 carcinomas neuroendocrinos. Estos pacientes eran de mayor edad, con tumores más proximales, presencia de invasión venosa y menor incidencia de compromiso neural, más frecuentemente hombres, en mayor grado se asocian con realización de gastrectomías totales y la presencia de enfermedad metastásica. La proporción de enfermedad metastásica en estaciones linfáticas D2 era la mitad en carcinomas neuroendocrinos con respecto a los adenocarcinomas. Aun así, presentaron mayor proporción de recurrencias hematógenas y linfáticas, por lo que se considera que la disección D2 es menos efectiva en carcinomas neuroendocrinos que en otros tipos de neoplasias gástricas malignas. (Yamagata, 2021)

Las resecciones gástricas por patología maligna en los últimos 30 años han presentado un descenso en la tasa de complicaciones de 42 a 35% y las más graves de 16 a 4%, un descenso en la estancia hospitalaria hasta 8 días en promedio y la mortalidad de 4 a 1%. Esto se ha logrado gracias al aumento en la detección temprana, la adopción de estrategias de manejo multimodal y la implementación de modelos de recuperación postoperatoria mejorados. Cabe destacar que en este modelo también se reporta un descenso en la proporción de pacientes tratados con gastrectomía total inicialmente de 70% hasta aproximadamente el 40% en las cohortes más recientes. (Griffin, y otros, 2021)

Más de la mitad de los pacientes con carcinoma neuroendocrino presentan una sobrevida global corta menor a 12 meses con un periodo de supervivencia en promedio de 9.5 a 15 meses. Esto se da porque en la mayoría de los casos existen metástasis linfáticas y a distancia desde el momento del diagnóstico. Aquellos en los cuales se realiza manejo quirúrgico tienen un pronóstico más favorable comparable incluso con otros tipos de malignidad gástrica, reportando tasas de supervivencia de hasta 68.7 meses, sobrevida a 5 años de 75% y supervivencia libre de enfermedad en 61.5%. Esto demuestra la importancia

de brindar manejo quirúrgico agresivo siempre que sea posible para mejorar los resultados en estos pacientes. (Iwasaki, Barroga, & Enomoto, 2022)

Capítulo 7. Pronóstico y seguimiento

Los resultados en el manejo de TNE gástricos está dado por el tipo, grado y estadio de los tumores, además del entorno clínico en el que se presentan. Aquellos que son tipo I y II tienden a ser de bajo grado y se obtienen mejores resultados en que el manejo de los tipo III. La supervivencia de pacientes con tumores tipo I se ha demostrado ser tan alta como el 100% y los que son tipo II tienen una mortalidad baja del 10%; sin embargo, cuando se incluyen junto con los TNE gástricos tipo III, la supervivencia a 5 años baja a un 49% (Laird, 2020).

Las neoplasias neuroendocrinas tipo I que se resecan tienden a presentar recurrencia a largo plazo por lo que ameritan seguimiento endoscópico y con el biomarcador s-gastrina. A pesar de esto los TNE tipo I y II tienen bajo potencial metastásico y rara vez se asocian con mortalidad (Daskalakis, 2019).

El seguimiento en estos pacientes se puede dar endoscópicamente a 6 meses o un año, y dependiendo del entorno clínico específico de los pacientes, edad y comportamiento demostrado a través del tiempo, se pueden extender los periodos de observación hasta 2 o 3 años (Howe JR, 2017)

En un estudio de 79 pacientes sometidos a manejo quirúrgico por TNE gástricos se encontró que era más frecuente la realización de gastrectomía en los tipos II y IV, mientras que los I y III más frecuentemente se sometían a resecciones locales. En esta serie de casos se encontró que los pacientes sometidos a gastrectomía tenían peor sobrevida global, por lo que se concluyó que la biología del tumor es el principal contribuyente en la sobrevida de los pacientes y no así el tipo resección (Bonds & Rocha, 2020).

Los pacientes con neoplasias neuroendocrinas gástricas pobremente diferenciadas por lo general tienen mal pronóstico, y este empeora cuando el diámetro del tumor es mayor a 5cm, cuando son lesiones múltiples y con tumores estadio IV. (Han, 2021)

El tamaño y grado del tumor son predictores de recurrencia y supervivencia independientemente del tipo. (Hanna, 2021)

Conclusiones

Las neoplasias neuroendocrinas gástricas son un grupo heterogéneo de tumores con presentación clínica muy variable, inespecífica, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. El manejo quirúrgico sigue siendo la piedra angular en el manejo de estos tumores cuando se presentan con características invasoras o comportamiento clínico agresor. Dado que según el tipo de tumor así varía el abordaje diagnóstico y terapéutico, resulta de mayor utilidad abordar cada uno de los principales tres tipos de TNE individualmente según su entorno clínico.

Los TNE tipo I son los más frecuentes y se caracterizan por presentarse concomitantemente con gastritis crónica atrófica. Por lo general se presentan lesiones múltiples, de bajo grado y frecuentemente son candidatos a tratamiento endoscópico. Tienen una baja probabilidad de malignizarse y rara vez asocian mortalidad, sin embargo, la recurrencia es frecuente por lo que el seguimiento endoscópico cada 6 a 12 meses es importante. La indicación de resección quirúrgica en estos casos se da cuando las lesiones superan los 2cm, cuando el grado histológico es mayor a grado 1, o cuando por la cantidad de lesiones el tratamiento endoscópico no está indicado.

Los TNE tipo II se asocian con la presencia de gastrinomas, NEM-I y síndrome de Zollinger-Ellison. Morfológicamente son similares a tipo I y también tienen bajo potencial

de malignizarse. El riesgo de potencial maligno se estratifica de la misma manera que los tipo I sin embargo para la indicación quirúrgica debe considerarse la ubicación y posibilidad de resección del gastrinoma subyacente. Además, el pronóstico y curso clínico está dado por la presencia de otras entidades de NEM-I y el manejo es multidisciplinario e individualizado al caso de cada paciente.

Los TNE tipo III son esporádicos, se presentan como lesiones únicas, localizadas y no se asocian con síndromes clínicos ni hereditarios. Estos son invasores y tienen alto potencial maligno, por lo que se considera deben tratarse de manera agresiva. Por lo general tienen mal pronóstico y pueden llegar a tener metástasis hepáticas extensas, las cuales en caso de ser técnicamente posible se recomienda su resección o citorreducción para mejorar la sobrevida de los pacientes. Algunos autores describen un cuarto tipo, sin embargo, no está claramente definida su etiología y se comporta como tipo III por lo que el manejo también debe ser agresivo.

Las neoplasias neuroendocrinas gástricas han ido aumentando su incidencia progresivamente por lo que, a pesar de ser muy raras, cada vez se ven más en la práctica clínica. Por este motivo es importante conocer los diferentes tipos de presentación clínica y tomar en cuenta el potencial maligno que pueden tener para manejarlas temprana y agresivamente y dar adecuado seguimiento a los pacientes.

Bibliografía

- Bonds, M., & Rocha, F. (2020). Neuroendocrine Tumors of the Pancreatobiliary and Gastrointestinal Tracts. *Surgical Clinics of North America*, 100(3), 635–48.
- Chen, J. W. (2020). Comparison of overall survival of gastric neoplasms containing neuroendocrine carcinoma components with gastric adenocarcinoma: a propensity score matching study. *BMC cancer*, 777.
- Chin, J. L. (2021). Selective Resection of Type 1 Gastric Neuroendocrine Neoplasms and the Risk of Progression in an Endoscopic Surveillance Programme. *Digestive surgery*, 38(1), 38–45.
- Chung, C. S. (2018). Clinical features and outcomes of gastric neuroendocrine tumors after endoscopic diagnosis and treatment: A Digestive Endoscopy Society of Tawian (DEST). *Medicine*, e12101.
- Cives, M. S. (2018). Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 471–487.
- Daskalakis, K. T. (2019). Recurrence and metastatic potential in Type 1 gastric neuroendocrine neoplasms. *Clinical endocrinology*, 534–543.
- Dias, A. R. (2017). GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, 30(2), 150–154.
- Exarchou, K. S. (2022). New Developments in Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Rep*, 77-88.
- Gluckman, C. R., & Metz, D. C. (2019). Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current gastroenterology reports*, 21(4), 13. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0684-7>
- Griffin, S. M., Kamarajah, S. K., Navidi, M., Wahed, S., Immanuel, A., Hayes, N., & Phillips, A. W. (2021). Evolution of gastrectomy for cancer over 30-years: Changes in presentation, management, and outcomes. *Surgery*, 170(1), 2-10.
- Grozinsky-Glasberg, S. A. (2018). Gastric Carcinoids. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 47(3), 645–660.
- H, K., T, D., & M., S. (2021). Gastric neuroendocrine neoplasms: A review. . *World J Clin Cases*, 9(27):7973-7985.
- Han, D. L. (2021). Clinicopathological characteristics and prognosis of 232 patients with poorly differentiated gastric neuroendocrine neoplasms. *World journal of gastroenterology*, 2895–2909.
- Hanna, A. K.-K. (2021). Gastric Neuroendocrine Tumors: Reappraisal of Type in Predicting Outcome. *Annals of surgical oncology*, 28(13), 8838–8846.

- Hirasawa, T., Yamamoto, N., & Sano, T. (2021). Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 408-417.
- Howe JR, C. K. (2017). The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). *Pancreas*, 46(6), 715–731. doi:10.1097/MPA.0000000000000846
- Hu, P. B. (2020). Trends of incidence and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a study based on SEER and our multicenter research. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 591–599.
- Iwasaki, K., Barroga, E., & Enomoto, M. (2022). Long-term surgical outcomes of gastric neuroendocrine carcinoma and mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. *World J Surg Onc*, 165.
- Kim, J. Y. (2017). Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of diagnostic pathology*, 11–16.
- Laird, A. M. (2020). Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surgical oncology clinics of North America*, 29(2), 253–266.
- Liu, M. P. (2020). Clinicopathological Features of Gastroesophageal Neuroendocrine Neoplasms. *Current gastroenterology reports*, 22(10), 50.
- Modlin, I. M., & Matar, S. C.-M. (2018). The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 47(3), 485–504. doi:10.1016/j.ecl.2018.05.002
- Oronsky, B. M. (2017). Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*, 19, 991–1002.
- Pak, L. M. (2019). Further Classification for Node-Positive Gastric Neuroendocrine Neoplasms. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 720–729.
- Patel, N. B. (2019). Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Surgical Pathology Clinics*, 1021–1044.
- Patel, N. B. (2019). Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas. *Surgical pathology clinics*, 1021 – 1044.
- Pavel, M. Ö. (2020). Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(7), 844–860.

- Ramos, M. P. (2021). Gastric Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasms: A Western Center Case Series. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 47.
- Raphael, M. J. (2017). Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *CMAJ*, 189, E398-404. doi:10.1503/cmaj.160771
- Rindi, G. W. (2020). Neuroendocrine neoplasia of the gastrointestinal tract revisited: towards precision medicine. *Nature Reviews Endocrinology.*, 16(10), 590–607.
- Ryu, D. G., Kim, S. J., Choi, C. W., Kang, D. H., Kim, H. W., Park, S. B., . . . Hwang, S. H. (2022). Clinical outcomes of gastroduodenal neuroendocrine tumors according to their WHO grade: A single-institutional retrospective analysis. *Medicine*, e30397.
- Sato, Y. H.-i. (2016). Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol*, 22(30), 6817-6828.
- Scott, A. T. (2019). Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Surgical clinics of North America*, 99(4), 793–814. doi:10.1016/j.suc.2019.04.014
- Scott, A. T. (2020). Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Surgical oncology clinics of North America*, 223–241.
- Tetsuhide, I. L. (2016). Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2191-2205. doi:10.1080/14656566.2016.1236916
- Waldum, H. L. (2018). Types of Gastric Carcinomas. *International journal of molecular sciences*, 4109.
- Wang, W., & Zhou, Z. W. (2021). [Surgical treatment of gastric neuroendocrine neoplasms]. *Chinese journal of gastrointestinal surgery*, 24(10), 849–853.
- Yamagata, Y. Y. (2021). Is lymph node dissection for neuroendocrine carcinoma of the stomach effective as it is for adenocarcinoma? *European journal of surgical oncology*, 2004-2009.
- Ye, H., Yuan, Y., Chen, P., & Zheng, Q. (2022). Risk factors for metastasis and survival of patients with T1 gastric neuroendocrine carcinoma treated with endoscopic therapy versus surgical resection. *Surg Endosc*, 6162-6169.