

**Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias
neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá -
Colombia (2008-2020)**

Luisana Molina-Pimienta

Especialista en formación en Oncología Clínica

Mireya Tapiero-García

Especialista en Endocrinología

Andrés Cuéllar-Cuéllar

Especialista en Endocrinología

Alfredo Ernesto Romero-Rojas

Especialista en Patología

Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Especialista en Oncología Clínica

Instituto Nacional de Cancerología - Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Especialización en Oncología Clínica Bogotá, Colombia

**Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias
neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá -
Colombia (2008-2020)**

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo
Sánchez-Castillo

**Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias
neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá -
Colombia (2008-2020)**

Luisana Molina-Pimienta

Investigación posgrado para optar por el título de oncólogo clínico

Asesores clínicos:

Mireya Tapiero-García

Andrés Cuéllar-Cuéllar

Alfredo Ernesto Romero-Rojas

Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Asesores metodológicos:

Miguel Zamir Torres Ibarguen

Lina María Prieto-Garzón

Asesores estadísticos:

Sergio Andrés Cabrera Miranda

Universidad el Bosque
VICERRECTORÍA ACADÉMICA
División de postgrados y formación avanzada
Facultad de Medicina
Especialización en Oncología Clínica
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá D.C Colombia
2024

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Página de aprobación

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Agradecimientos

Agradecimiento especial a nuestras familias, a nuestros pacientes y a los miembros de la Junta de tumores neuroendocrinos del Instituto Nacional de Cancerología por su entrega y compromiso desde su instauración.

**Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias
neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá -
Colombia (2008-2020)**

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo
Sánchez-Castillo

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| Resumen | 7 |
| Abstract | 8 |
| Introducción | 9 |
| Marco teórico y estado del arte | 10 |
| Planteamiento del problema y pregunta de investigación | 14 |
| Justificación | 16 |
| Objetivos | 17 |
| Aspectos metodológicos | 18 |
| Aspectos éticos | 25 |
| Cronograma | 26 |
| Presupuesto | 27 |
| Resultados | 29 |
| Discusión | 35 |
| Referencias bibliográficas | 39 |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Resumen

Introducción: Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son tumores raros y heterogéneos originados en el sistema neuroendocrino difuso, con comportamiento biológico y clínico variable. Representan el 0,5% de todas neoplasias recién diagnosticadas. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NEN) representan una proporción significativa de los NEN. Nuestro objetivo es establecer los factores clínicos y patológicos asociados a supervivencia de los pacientes con diagnóstico de GEP-NEN.

Métodos: Observacional analítico tipo cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes atendidos entre el 1 de enero de 20 y el 1 de enero de 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia.

Resultados: Un total de 204 pacientes fueron incluidos. La mediana de edad fue de 55 años (rango: 46-64) y el 61,3% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes (95,6%) tenían tumores neuroendocrinos (TNE) gastroenteropancreáticos y el 55,9% tenía enfermedad en estadio IV. Además, el 30,9% tenía un tumor funcional. La mediana de seguimiento fue de 8,7 años (rango: 5,5 a 11,6 años). Aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia general. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según la puntuación de Krenning ($p = 0,023$), el compromiso metastásico ($p < 0,0001$), el grado del tumor ($p = 0,0093$) y entre los pacientes sometidos a cirugía y los que no ($p < 0,0001$).

Conclusiones: En esta cohorte, los resultados de supervivencia fueron mayores que los informados anteriormente en México. Este estudio proporciona información valiosa sobre las GEP-NEN en un entorno de un país de ingresos medianos.

Palabras claves: Supervivencia, Neoplasias neuroendocrinas, Epidemiología Clínica.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Abstract

Background

Neuroendocrine neoplasms (NEN) are rare and heterogeneous tumors originating in the diffuse neuroendocrine system, with variable biological and clinical behavior, representing about 0.5% of all newly diagnosed neoplasms globally. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NEN) account for a significant proportion of NENs. This study aimed to establish the clinical and pathological factors associated with survival in patients diagnosed with GEP-NEN.

Methods:

This was an observational, retrospective cohort study. Patients diagnosed and treated between January 1, 2020, and January 1, 2021, at the National Cancer Institute in Bogotá, Colombia, were included.

Results:

A total of 204 patients were included. The median age was 55 years (range: 46-64), and 61.3% of patients were women. Most patients (95.6%) had GEP-NEN, and 55.9% had stage IV disease. Additionally, 30.9% had a functional tumor. The median follow-up was 8.7 years (range: 5.5–11.6 years). The median overall survival has not yet been reached. A statistically significant difference in survival was found by Krenning score ($p=0.023$), metastatic involvement ($p<0.0001$), tumor grade ($p=0.00093$) and between patients who underwent surgery at the primary site and those who did not ($p<0.0001$).

Conclusions:

In this cohort, survival outcomes were higher than those previously reported in Mexico. This study provides valuable information about GEP-NEN in a middle-income country setting.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Keywords (MeSH): Neuroendocrine Tumors, Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, Survival, Surgery, Prognosis

Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) son tumores raros y heterogéneos originados en el sistema neuroendocrino difuso (1). Representan el 0,5% de todas neoplasias recién diagnosticadas (2). Con una incidencia de NEN en aumento, en Inglaterra en 1995 fue 2.5 casos por 100.000 y para 2018 fue 8.8 por 100.000. Lo anterior, corresponde a un aumento absoluto de 371% durante el periodo de tiempo (3).

En 2022, la Organización Mundial de Salud (OMS) clasificó las NEN según el grado de diferenciación, en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) y carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (NEC) (4).

Los NET son la mayoría de las NEN, frecuentemente se originan en el tracto gastrointestinal (5). Hay escasez de reportes en Latinoamérica sobre pacientes con NEN, con cinco estudios observacionales retrospectivos, incluido un reporte colombiano con los datos de la cohorte NET de intestino delgado del Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre 2004 y 2014 con 48 casos, 50% tenía síndrome carcinoide, 64.5% tenía compromiso metastásico y una mediana de OS de 56 meses (6–9).

Los NEC corresponden al 10-20% de las NEN, con un menor número de publicaciones debido a las dificultades con la clasificación y la menor frecuencia de la enfermedad. Los NEC GEP corresponden al 7-21% de las NEN. El compromiso metastásico al diagnóstico se encuentra en 50 a 70%, en relación con el diagnóstico tardío y agresividad de la enfermedad (10). Con una mediana de OS de 16 meses según el reporte de un centro de Francia en 2002 y 2015 (11).

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Marco teórico y estado del arte

Las NEN suelen presentarse a cualquier edad, con mayor frecuencia en los mayores de 50 años, con una mayor frecuencia en hombres (12). La clasificación de las NEN se basa inicialmente en la morfología, inmunohistoquímica y grado de diferenciación, las células de los NET bien diferenciadas producen abundantes gránulos secretores con expresión intensa de marcadores neuroendocrinos como sinaptofisina y cromogranina A. Adicionalmente, las células tumorales son pequeñas con núcleos redondos a ovalados relativamente uniformes, nucléolos discretos y un patrón de cromatina granular fino a grueso que a menudo se describe como “sal y pimienta”. Por el contrario, NEC pobremente diferenciado muestra una proliferación sólida "en forma de lámina" de células tumorales con núcleos irregulares, características mitóticas altas y menos gránulos secretores citoplasmáticos. Los patrones de tinción de los marcadores de inmunohistoquímica para neuroendocrinos son más limitados y focales (4).

En 2019 se publica la clasificación de NEN y reconoce dentro de los NET GEP el grado, y dado que los NEC pobremente diferenciados son de alto grado por definición, ya no se les asigna grado (Tabla 2) (13).

Tabla 2. Clasificación 2019 OMS NEN gastrointestinales

| Terminología | Diferenciación | Tasa mitótica (Mitosis/mm ²) * | Índice Ki- 67 |
|---------------------|-------------------------|---|---------------|
| NET, G1 | Bien diferenciado | < 2 | < 3 |
| NET, G2 | Bien diferenciado | 2 – 20 | 3 - 20 |
| NET, G3 | Bien diferenciado | >20 | >20 |
| NEC, Célula pequeña | Pobremente diferenciado | >20 | >20 |
| NEC, Célula grande | Pobremente diferenciado | >20 | >20 |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | | | |
|---|-------------------------|----------|----------|
| Minen, neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina | Bien o mal diferenciado | Variable | Variable |
|---|-------------------------|----------|----------|

NET

Los NET son un grupo heterogéneo de tumores de origen epitelial con una supervivencia de aproximadamente 55% y 45% a los 5 y 10 años, respectivamente (14). Generalmente los NET presentan sobreexpresión de receptores de somatostatina (SSTR), la somatostatina es un péptido pequeño que tiene un papel inhibitorio en las células neuroendocrinas, regulando el crecimiento celular y la secreción de hormonas, la actividad de la somatostatina es mediada por la unión a cinco subtipos de SSTR. Los subtipos de SSTR comparten vías de señalización y características estructurales. Los SSTR actualmente sirven como dianas terapéuticas para los análogos de somatostatina, que pueden retrasar la progresión del tumor y disminuir la sobreproducción hormonal (15). Además, la expresión de los SSTR tiene un papel pronóstico, la expresión de SSTR-2A se correlaciona con una supervivencia a 1,3 y 5 años de 97.5%, 91.5% y 82.9%, respectivamente (16).

Debido a su origen en el sistema neuroendocrino difuso, los NET pueden sintetizar y secretar hormonas peptídicas y neuro aminas, los tumores productores se catalogan como NET funcionales. No obstante, alrededor del 60 al 90% de los NET son no funcionales (17). Las metástasis hepáticas ocurren en 25-90% de los pacientes con tumores neuroendocrinos, las manifestaciones del síndrome carcinoide ocurren generalmente en pacientes con metástasis hepáticas (18).

La obtención de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) con $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ - DOTA-análogo de somatostatina en combinación con TC proporciona una alta sensibilidad en la mayoría de los NET y debe formar parte de la estadificación del tumor. Sin embargo, debido

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

a que no está disponible en todas las instituciones, en dichas ocasiones se debe realizar una gammagrafía SSTR (SRS) que tiene una considerable menor sensibilidad. La ventaja de PET-CT es una mayor tasa de detección de lesiones peritoneales, ganglionares y primarios desconocidos (19).

Varios estudios han evaluado los factores que impactan la supervivencia de los NET, los factores más frecuentemente encontrados son; la edad, el Ki-67%, el tamaño del tumor primario, metástasis sincrónicas, tipo de resección, etc. (12,20,21). Tabla 3.

| Factor de riesgo | Grado 1, HR (IC 95%) | Grado 2, HR (IC 95%) | Grado 3, HR (IC 95%) | Ref |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| Mujer | 0.80 (0.73-0.88) | | | (22) |
| >75 años | 21.86 (17.70-27.00) | 7.28 (2.23-23.79) | 2.04 (1.47-2.84) | |
| Estadio II | | | | |
| Estadio III | 1.29 (1.09-1.53) | 3.95 (1.61-9.73) | 2.22 (1.62-3.05) | |
| Estadio desconocido | 1.24 (1.08-1.44) | 3.07 (1.24-7.61) | 1.91 (1.34-2.70) | |
| Cirugía + adyuvancia | 1.61 (1.14-2.27) | | | |
| Quimioterapia | 2.76 (1.09-6.98) | | 1.94 (1.42-2.66) | |
| Radioterapia | | | 1.69 (1.16-2.46) | |
| Quimioterapia + Radioterapia | | 9.21 (1.02-83.17) | | |
| No tratamiento | 1.85 (1.60-2.14) | | 3.93 (2.92e5.29) | |

NEC

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Los NEC son un grupo heterogéneo de neoplasias pobremente diferenciadas con alta proliferación que les confiere una naturaleza agresiva que se caracteriza por metástasis tempranas y generalizadas. La localización gastrointestinal es una de las frecuentes con 37.4% (23). Las características moleculares más representativas de los NEC son la pérdida de la expresión de RB1 o la anomalía en la expresión de p53 (24).

En 2013, un estudio realizado en Holanda con 47.800 pacientes con NEN encontró que la supervivencia se correlaciona con el grado; la OS a 5 años fue 80% para grado 1, 63% para grado 2, 20% para grado 3 de célula grande y 6% para grado 3 célula pequeña (25). Adicionalmente, utilizando la base de datos SEER se evidenció las diferencias significativas según el subtipo morfológico en NEC pulmonares, siendo los de célula pequeña los de peor pronóstico (26). El estadio del tumor en el momento del diagnóstico también influye en la supervivencia de los NEC, más del 60% de los pacientes son diagnosticados en estadios metastásicos (27), La mediana de OS para la NEC gastrointestinal metastásica es de aproximadamente 5,2 meses frente a 33,9 meses en el entorno localizado (23). Otros factores que pueden influir en la supervivencia son; estado funcional, Ki-67%, metástasis hepáticas, Lacto deshidrogenasa (28,29).

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Planteamiento del problema y pregunta de investigación

Los NET son la mayoría de las NEN, frecuentemente se originan en el tracto gastrointestinal, pulmones y tiroides, con una mayor incidencia en los pacientes mayores de 60 años (5) y una mediana de OS para los GEP de 56 meses – 64 meses (9,30). Los NEC corresponden al 10-20% de las NEN de origen digestivo, localizados principalmente en esófago, ampolla de Váter, páncreas e intestino grueso. El compromiso metastásico al diagnóstico se encuentra en 50 a 70% de los pacientes (10) con una mediana de supervivencia global de 16 meses según el reporte de un único centro de Francia en 2002 y 2015 (11). Hay escasez de reportes de epidemiología y supervivencia en Latinoamérica.

Actualmente las opciones de tratamiento varían de acuerdo con la clasificación patológica. Sin embargo, hay poca evidencia respecto a la secuencia de tratamiento posterior a la progresión al manejo inicial, en este caso resaltando la importancia del abordaje multidisciplinario para escoger la mejor línea de tratamiento subsecuente.

Un estudio realizado en Roma entre 2014 y 2018, con un total de 195 pacientes evaluados, reportó que posterior a la primera visita en el centro de referencia se realizaron estudios adicionales por radiología o medicina nuclear en 83% y una revisión de la patología 43.1% de los casos. Después de ese abordaje, se realizó un cambio en la estadificación en 30.7% y cambio terapéutico en 50.3% de los casos (31). Otra publicación de 7 centros expertos europeos evaluaba el impacto de un equipo multidisciplinario encontrando que el equipo multidisciplinario definió un cambio en el tratamiento en el 51% de los pacientes, el cambio

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

de conducta fue más frecuente en los pacientes con estadio IV y NEN G2 (32). En Colombia, el INC es el centro de referencia más grande para NEN con un equipo multidisciplinario.

De acuerdo con lo previamente expresado, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores clínicos y patológicos asociados a supervivencia por neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2008 y 2020, Bogotá – Colombia?

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Justificación

En Colombia existen registros poblacionales de cáncer en: Barranquilla, Bucaramanga, Cali, Manizales, Medellín y Pasto. Estos registros son los encargados de alimentar las bases de la agencia internacional de investigación sobre Cáncer (IARC en inglés), la cual hace parte de la OMS. Sin embargo, a pesar de la verificación exhaustiva de los datos previa a su publicación hay un subregistro de los pacientes con NEN debido a las dificultades para su diagnóstico.

A menudo debido a la baja frecuencia de la enfermedad, hay largos periodos entre el inicio de síntomas y el diagnóstico, con reportes que evidencian una mediana de tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de 53.8 meses. Los síntomas más frecuentemente reportados son: dolor, alteración del hábito intestinal y cansancio. Adicionalmente, los pacientes reportan acudir frecuentemente a los centros de salud con una mediana de 11 visitas (33). Un estudio de carga de enfermedad evaluó a través de una encuesta anónima a 1.928 pacientes con NET en más de 12 países, encontrando que el diagnóstico de NET tuvo un impacto sustancialmente negativo en la vida personal y laboral de los pacientes con NET. Además, los pacientes informaron retraso en el diagnóstico, uso de recursos económicos relacionados con la atención médica, el deseo de contar una mayor disponibilidad de opciones de tratamiento y un mayor acceso a expertos o centros especializados (34).

En Colombia, existen pocos centros de atención integral para pacientes con cáncer que cuenten con las especialidades médicas necesarias para un mejor abordaje inicial de los pacientes y una adecuada secuencia de tratamiento. Sin olvidar la necesidad de informar a la comunidad médica

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo
en general sobre esta enfermedad para mejorar los tiempos del inicio de síntomas hasta el diagnóstico.

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar los factores clínicos y patológicos asociados a supervivencia de los pacientes con diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas GEP que asistieron al Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre enero 2008 y enero del 2020.

Específicos:

- Describir las características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas GEP.
- Determinar las diferencias en las curvas de supervivencia de los tumores neuroendocrinos GEP según sus grados, localización, y el carcinoma neuroendocrino.
- Identificar los factores que inciden sobre la supervivencia de los pacientes con NEN GEP.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Aspectos metodológicos

Diseño del estudio: Es un estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva

Sujetos de estudio: Pacientes con NEN GEP con seguimiento integral en el Instituto Nacional de Cancerología.

Tipo de muestreo: Se analizará una muestra no probabilística de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que no cumplan los criterios exclusión.

Muestra estimada: Utilizando la herramienta SIAI y el CIE-10 más utilizado para NEN C750 se incluirán el total de pacientes (Censo) que cumplen los criterios de inclusión. Se estima una supervivencia a 5 años de 55% para los NET y supervivencia a 5 años de 6-20% para los NEC.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Confirmación histopatológica de NEN GEP con muestra de patología del tumor primario o metastasis en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero del 2008 y 01 de enero el 2020.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que acuden al INC para segundo concepto en INC, pero continúan seguimiento extrainstitucional.
- Pacientes con seguimiento en INC menor de 1 año para NET y menor de 3 meses para NEC

Fuente de información:

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Los datos serán capturados a partir de la historia clínica electrónica almacenada en el SAP®.

Para establecer el evento de muerte se utilizará el número de identificación personal (cédula) para comprobar dentro de las bases de la Registraduría o RUA, su condición de vivo o muerto.

Instrumentos para almacenamiento y sistematización de los datos.

Los datos se registrarán mediante la herramienta REDCap® para posteriormente ser analizados.

Sitios de investigación: Instituto Nacional de Cancerología

Aseguramiento y control de la calidad: La verificación de la veracidad de los datos se realizará a través del sistema de monitorias del instituto nacional de cancerología.

Plan de análisis por cada objetivo específico:

| Objetivo específico | Plan de análisis |
|--|---|
| Describir las características demográficas, clínicas y patológicas. | Se realizará un análisis gráfico y numérico según la naturaleza cuantitativa o cualitativa de las variables que incluya medidas de tendencia central, de dispersión y distribución de las frecuencias. |
| Determinar las diferencias en las curvas de supervivencia de los tumores neuroendocrinos según sus grados, compromiso metastasico, localización, resección quirúrgica del primario, Krenning score, y fecha del diagnóstico. | Para la evaluación de la supervivencia global (OS) se estimarán las curvas de Kaplan Meier y la comparación entre estas funciones de sobrevivencia se realizará mediante el estadístico de Log-Rank test. Se determinan como puntos de corte de supervivencia 2 y 5 años. |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | |
|---|---|
| Identificar los factores que inciden sobre la supervivencia de los pacientes con NEN. | Se realizará un análisis de supervivencia regresión de cox para estimar el efecto de los factores clínicos y patológicos sobre la supervivencia de los pacientes con NEN. Se tendrá en cuenta los datos obtenidos en los análisis univariados, bivariados y multivariados para determinar las variables del modelo. Adicionalmente, se seleccionarán variables utilizando el método forward variable por variable. Los riesgos proporcionales Hazard ratios serán reportados como medida de asociación. |
|---|---|

*Supervivencia global: Periodo de tiempo desde la fecha del diagnóstico de NEN GEP hasta la muerte.

Los análisis se realizarán usando el software estadístico RStudio 2024.04.02.

Tabla 1. Definición operativa de las variables

| Variable | Definición operativa | Naturaleza | Nivel operativo |
|---------------------|---|--------------------------------------|---|
| Fecha de nacimiento | Fecha codificada DD/MM/AAAA documentada en la historia clínica de la fecha de nacimiento. | Cuantitativa Discreta | DD/MM/AAAA |
| Sexo | Femenino o masculino | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1. Femenino 2. Masculino |
| Procedencia | Región de Colombia de donde procede el paciente | Cualitativa Nominal | 1. Caribe 2. Pacífica 3. Andina 4. Orinoquia 5. Amazonas 6. Insular |
| Ocupación | Ocupación realizada por el paciente | Cualitativa Nominal | 0.FFMM 1.directores y gerentes 2.Profesionales, científicos e intelectuales 3.Técnicos |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | | | |
|---------------------------|---|--------------------------------------|---|
| | | | <p>4. Apoyo administrativo</p> <p>5. Vendedores de comercio y mercados</p> <p>6. Agricultores, pesqueros y ganaderos.</p> <p>7. Artesanos</p> <p>8. Operadores de instalaciones, maquinaria y ensambladores</p> <p>8. Ocupaciones elementales (Asistentes domésticos de hoteles y oficinas, constructores, preparadores de alimentos).</p> <p>9. Cesantes</p> |
| NEN | Diagnóstico de Neoplasia endocrina | Cualitativa Nominal Dicotómica | <p>0. No</p> <p>1. Si</p> |
| Fecha de Diagnóstico | Fecha codificada DD/MM/AAAA del diagnóstico de Neoplasia endocrina | Cuantitativa Discreta | DD/MM/AAAA |
| Tipo de NEN | Según diferenciación | Cualitativa Nominal Dicotómica | <p>0. Bien diferenciada</p> <p>1. Pobremente diferenciada</p> |
| Ki 67% | Porcentaje de expresión del Ki67% descrita en el reporte de patología | Cuantitativa Continua | % |
| Mitosis OMS 2019 | mitosis por 10 campos de alto poder/ mm ² | Cuantitativa Continua | # |
| Grado tumoral | Según clasificación de OMS | Cualitativa Ordinal | <p>1. Grado 1</p> <p>2. Grado 2</p> <p>3. Grado 3</p> |
| Localización del primario | Lugar de origen de la neoplasia endocrina. | Cualitativa Nominal | <p>1. Gástrico</p> <p>2. Duodenal</p> <p>3. Intestino delgado (Yeyuno – íleon)</p> <p>4. Apéndice</p> <p>5. Colón</p> <p>6. Recto</p> <p>7. Páncreas</p> <p>8. Primario desconocido</p> |
| Síntomas | El paciente con neoplasia neuroendocrina presenta síntomas | Cualitativa Nominal Dicotómica | <p>0. No</p> <p>1. Si</p> |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | | | |
|---|--|--------------------------------|---|
| | relacionados (Neoplasia funcional). | | |
| Duración de los síntomas hasta el diagnóstico | Duración de los síntomas desde el inicio hasta la realización del diagnóstico. | Cuantitativa Discreta | Meses |
| Flushing | Paciente presenta enrojecimiento facial | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Diarrea | Paciente presenta disminución de la consistencia y más de 3 deposiciones al día. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Productor de Péptidos | la neoplasia endocrina es productora de péptidos | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Péptido producido | Péptido medido durante el estudio está elevado en el paciente secundario a la neoplasia endocrina. | Cualitativa Nominal | 1. Ácido 5-HIA 2. Insulina 3. Glucagón 4. ACTH 5. Gastrina 6. Otro |
| Tamaño | TNM según ENET | Cualitativa Ordinal | 0. T1 < 2 cm 1. T2 > 2 cm 2. Desconocido |
| Ganglios | TNM según ENET | Cualitativa Nominal | 0. N0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales. 1. N1, metástasis en ganglios linfáticos regionales 2. Desconocido |
| Metástasis | Documentación de compromiso a distancia | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Lugar de la metástasis | Sitio anatómico donde fue documentada la metástasis | Cualitativa Nominal | 1. Hígado 2. Ganglionar 3. Pulmón 4. Hueso 5. Cerebro 6. Otra |
| PET/Ga 68 | Se le realizó PET/Ga 68 al paciente durante diagnóstico o seguimiento. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Krenning Score | Intensidad de captación de los tumores neuroendocrinos. | Cualitativa Ordinal | 1. Krenning 1 2. Krenning 2 3. Krenning 3 |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | | | |
|--|---|--------------------------------------|--|
| | | | 4. Krenning 4 5. Sin lesiones |
| SUV | Digitar el SUV de mayor valor reportado | Continua | Numero decimal |
| Requirió manejo quirúrgico del primario | Realización de resección quirúrgica del primario | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Tipo de resección quirúrgica | Según el compromiso macroscópico y microscópico de los bordes | Cualitativa Ordinal | 0.R0 1.R1 2.R2 |
| Requirió manejo quirúrgico del compromiso hepático | Realización de resección quirúrgica del compromiso hepático | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Manejo local de compromiso hepática | Realización de manejo local no quirúrgico del compromiso hepático | Cualitativa Nominal | 1. Embolización 2. Radiofrecuencia 3. Ablación por microondas 4. TACE (Quimioembolización) |
| Análogo de somatostatina | El paciente ha utilizado análogo de somatostatina durante su seguimiento | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| ¿Cuál análogo de somatostatina? | El análogo de somatostatina que ha utilizado el paciente | Cualitativa Nominal | 1. Octeotride 2. Lanreotide 3. Octeotride y Lanreotide |
| Lutecio 177 | El paciente ha utilizado Lutecio 177 durante su tratamiento | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Uso de ITK | El paciente ha utilizado inhibidores de tirosina quinasa durante su tratamiento | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| ¿Cuál ITK? | El ITK que ha utilizado el paciente | Cualitativa Nominal | 1. Sorafenib 2. Sunitinib |
| Uso de mTOR | El paciente ha utilizado inhibidores de mTOR durante su tratamiento | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Quimioterapia | El paciente ha utilizado Quimioterapia durante su seguimiento | Cualitativa Nominal Dicotómica | 0. No 1. Si |
| Esquema de Quimioterapia en primera línea | El esquema de quimioterapia que ha utilizado el paciente en primera línea. | Cualitativa Nominal | 1.CAPTEM 2.Carboplatino más etopósido 3. Cisplatino más etopósido |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | | | |
|---|---|--------------------------------|---|
| | | | 4. Carboplatino más irinotecan 5. Cisplatino más irinotecan. |
| Esquema de Quimioterapia en segunda línea | El esquema de quimioterapia que ha utilizado el paciente posterior a progresión con primera línea | Cualitativa Nominal | 1. FOLFOX 2. FOLFIRI |
| Estadio vital | Conocemos el estado vital | Cualitativa Nominal Dicotómico | 0. No 1. Si |
| Fecha del último control en INC | Fecha del último control en INC | Cuantitativa Discreta | DD/MM/AAAA |
| Fecha de la revisión del estado vital por ADRES | Fecha de la búsqueda del estado vital en base de datos de afiliación | Cuantitativa Discreta | DD/MM/AAAA |
| Fecha de la muerte | Fecha de fallecimiento del paciente en seguimiento | Cuantitativa Discreta | DD/MM/AAAA |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Aspectos éticos

Seguendo lo estipulado en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, este proyecto se clasifica dentro de la categoría de "Sin riesgo". Se trata de un estudio descriptivo basado en la revisión documental. Los datos para la investigación provendrán de las historias clínicas electrónicas de los individuos atendidos en el INC en el periodo comprendido entre 2008 y 2020, así como de las bases de datos y sistemas de información institucionales correspondientes.

La identidad de los pacientes no fue consignada en las bases de datos ni será referenciada para el análisis de la información, ni en los reportes de los resultados. No requiere de consentimiento y asentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Los investigadores del estudio declaran no presentar conflicto de interés con alguno de los elementos para revisar en el presente proyecto.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Cronograma

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)


Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| Fase | Nombre de la actividad | Horizonte del proyecto en meses | | Duración | | Responsable |
|---------------------|---|---------------------------------|---------|-----------------|---------|---|
| | | Mes inicio | Mes fin | # horas por mes | # Meses | |
| Fase de Pre-estudio | Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio | 1 | 3 | 16 | 3 | Jesus Oswaldo Sanchez Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar |
| Fase de Ejecución | Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, reportes imagenológicos, láminas de patología) | 4 | 10 | 24 | 7 | Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Digitación de la información | 7 | 10 | 24 | 4 | Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Control de calidad de la información y validación de la base de datos | 8 | 11 | 24 | 4 | Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Análisis de datos (elaboración de del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)) | 11 | 12 | 20 | 2 | Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero Data Manager |
| | Elaboración y sometimiento de artículo y ponencia | 12 | 14 | 20 | 3 | Jesus Oswaldo Sanchez Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Presentación de Informe de avance | 11 | 12 | 8 | 1 | Jesus Oswaldo Sanchez Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| Fase de Cierre | Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias) | 15 | 20 | 8 | 6 | Jesus Oswaldo Sanchez Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Elaboración y sometimiento del informe final. | 18 | 20 | 16 | 3 | Jesus Oswaldo Sanchez Luisana Molina Mireya Tapiero Andres Cuellar Alfredo Romero |
| | Disposición final de archivos | 21 | 24 | 8 | 4 | Monitoría |
| | Disposición final base de datos | 21 | 24 | 8 | 4 | Unidad de análisis |
| | Cierre definitivo del estudio | 21 | 24 | 8 | 4 | Jesus Oswaldo Sanchez Monitoría |

Presupuesto

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

|  | INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE | | | | | | | | | | CÓDIG | GSI-P06-F-13 |
|---|--|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| | GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL | | | | | | | | | | VE | 7 |
| | PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO | | | | | | | | | | RSI | 10-03-2022 |
| Página 1 de 1 | | | | | | | | | | | | |
| CONCEPTOS PRESUPUESTALES | FUENTES DE FINANCIACIÓN | | | | | | | | | | TOTAL | |
| | FUNCIONAMIENTO | | | | | OTRA FUENTE | | | | | | |
| | AÑO 1 <<2024>> | AÑO 2 <<2025>> | AÑO 3 <<2026>> | AÑO 4 <<2027>> | TOTAL | AÑO 1 <<2024>> | AÑO 2 <<2025>> | AÑO 3 <<2026>> | AÑO 4 <<2027>> | TOTAL | | |
| Talento humano | \$82.933.296 | \$0 | \$0 | \$0 | \$82.933.296 | \$19.200.000 | \$0 | \$0 | \$0 | \$19.200.000 | \$102.133.296 | |
| Servicios técnicos | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Compra de equipos | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Materiales y suministros | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Comunicaciones y transporte | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Impresos y publicaciones | \$0 | \$10.000.000 | \$0 | \$0 | \$10.000.000 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$10.000.000 | |
| Viáticos y gastos de viaje | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Gastos operacionales | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Reordenamiento y reforzamiento estructural | \$0 | \$0 | | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Gastos desplazamientos contratistas | \$0 | \$0 | | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Dotación logística | \$0 | \$0 | | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | |
| Gastos Administrativos | \$17.655.600 | \$4.413.900 | | \$0 | \$22.069.500 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$0 | \$22.069.500 | |
| TOTAL | \$100.588.896 | \$14.413.900 | \$0 | \$0 | \$115.002.796 | \$19.200.000 | \$0 | \$0 | \$0 | \$19.200.000 | \$134.202.796 | |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

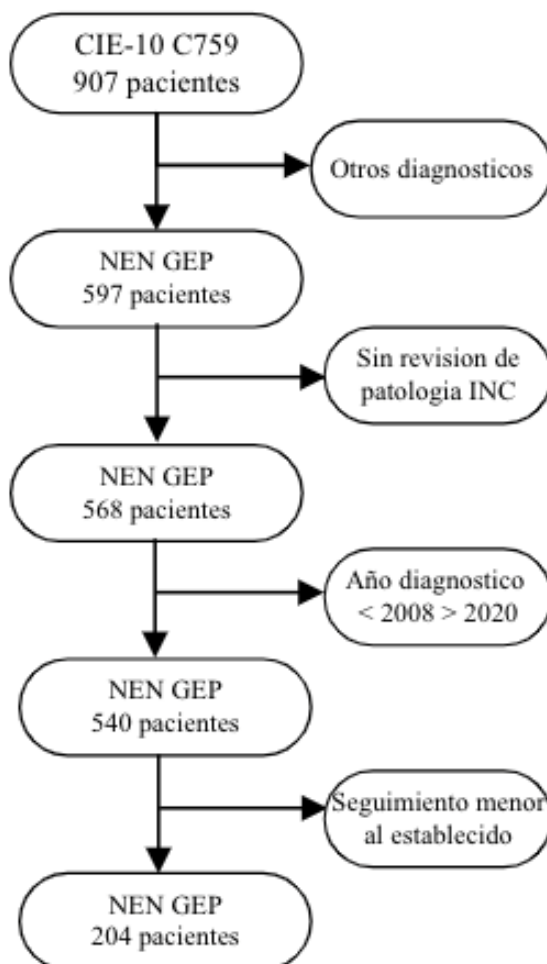
Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Resultados

Participantes

Se identificaron un total de 907 casos con diagnóstico C759 por CIE-10 entre los años 2008 y 2020; No obstante, 597 correspondían a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, considerados elegibles, se realizó revisión de historia clínicas electrónicas, 393 (66%) fueron excluidos por tiempo de seguimiento menor al establecido, patología no revisada en INC y diagnóstico antes de enero 2008 o después de enero 2020. Por lo anterior, se analizaron un total de 204 pacientes (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de selección de los casos.



Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

La mediana de edad fue de 55 años (rango: 46-64), y el 61.3% de los pacientes fueron mujeres.

La mayoría de los pacientes (95.6%) tenían diagnóstico patológico de GEP NETs, distribuidos según los grados de la siguiente manera: grado 1 (43.1%), grado 2 (48%) y grado 3 (4.4%). El 55.9% presentaba diagnóstico de enfermedad metastásica de novo, y el compromiso hepático se observó en el 47.1%. Los sitios más comunes del tumor primario fueron: páncreas (25.5%), intestino delgado (23.5%) y estómago (13.2%).

La mediana de tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, según lo informado por los pacientes, fue de 12 meses. Además, el 25% de los pacientes requirió ≥ 2 años para obtener un diagnóstico. Los síntomas más comunes fueron: dolor abdominal (46.1%), diarrea (21.6%) y flushing seco (7.8%). Las características clínicas de los pacientes se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas

Características demográficas clínicas (n=204)

| | |
|---|-----------------|
| Mediana de edad (rango) años | 55 (46-64) años |
| Sexo femenino - n°, (%) | 125, (61.3%) |
| NEN - n°, (%) | |
| Tumores neuroendocrinos - n°, (%) | 195, (95.6%) |
| Carcinoma neuroendocrinos - n°, (%) | 9, (4.4%) |
| Mediana de Ki 67 (rango) % | 3 (1-7) % |
| Sitio primario del tumor - n°, (%) | |
| Páncreas - n°, (%) | 52, (25.5%) |
| Intestino delgado - n°, (%) | 48, (23.5%) |
| Gástrico - n°, (%) | 27, (13.2%) |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | |
|--|--------------|
| Primario de origen desconocido - n ^o ,(%) | 25, (12.3%) |
| Recto - n ^o ,(%) | 24, (11.8%) |
| Duodenal - n ^o ,(%) | 10, (4.9%) |
| Apéndice - n ^o ,(%) | 10, (4.9%) |
| Colón - n ^o ,(%) | 8, (3.9%) |
| Estadio IV por AJCC 8th - n^o.(%) | 114, (55.9%) |
| Sitio de metástasis - n^o.(%) | |
| Hígado - n ^o ,(%) | 96, (47.1%) |
| ganglios linfáticos - n ^o ,(%) | 30, (14.7%) |
| Hueso - n ^o ,(%) | 14, (6.9%) |

Adicionalmente, el 30.9% de los pacientes presentaba un tumor funcional, ya sea por producción hormonal o por la secreción de ácido 5-hidroxi-indol acético (ver tabla 3). En cuanto a las imágenes funcionales al diagnóstico, se realizaron en 131 pacientes (64.2%). Las modalidades más frecuentes fueron: gammagrafía con Octreótide (26%), Tc-99m HYNIC-TOC (21.1%) y 68Ga-DOTA PET/CT (17.2%). Los scores de Krenning más frecuentemente reportado fue: Krenning 3 (23%) y Krenning 4 (17.6%). La mediana del SUV más alto reportado en Ga-DOTA PET/CT fue 18.6, con un rango de 5.25 a 30.9. El PET/CT con 18FDG solo se realizó en el 4.4% de los casos.

Tabla 3. Tumores funcionales

Hormonas/Péptidos producidos

| | |
|----------------------------------|-------------|
| 5-HIAA, - n ^o , (%) | 37, (18.1%) |
| Insulina, - n ^o , (%) | 13, (6.4%) |

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

| | |
|---------------------|-----------|
| Gastrina, - n°, (%) | 8, (3.9%) |
| Glucagón, - n°, (%) | 4, (2%) |
| Otro, - n°, (%) | 3, (1,5%) |

5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético

El tratamiento quirúrgico fue realizado en 116 pacientes (56.9%), logrando una resección con márgenes negativos (R0) en el 46.1%, márgenes con compromiso microscópico (R1) en el 6.9%, y márgenes macroscópicos (R2) en el 1.5%. Solo el 20.6% de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico, y el 9.8% recibió tratamiento no quirúrgico para el compromiso hepático, siendo la técnica más utilizada la embolización (7.8%).

El tratamiento con análogos de somatostatina fue utilizado en el 55.9% de los pacientes, siendo Lanreotide y Octreótide administrados al 28% y 17%, respectivamente. La terapia con Lu-177 fue recibida por el 27.9% de los pacientes. Los inhibidores de tirosina quinasa fueron utilizados en el 3.4%, siendo Sunitinib el medicamento más común. El inhibidor de mTOR (Everolimus) fue administrado al 11.8% de los pacientes. La quimioterapia fue recibida por el 20.6%, siendo el régimen de primera línea más común el CAPTEM (16.7%).

La mediana de seguimiento fue de 8,7 años (rango: 5,5-11,6 años). Aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global de toda la población (Ver figura 2). Posteriormente, se elaboraron las curvas de Kaplan-Meier con prueba de log-rank como parte de los análisis bivariados, las variables consideradas fueron: localización del tumor (páncreatico vs. no pancreático), resección quirúrgica del primario, compromiso metastasico, puntuación de Krenning, grado tumoral y fecha del diagnóstico.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia según, tratamiento quirúrgico ($p < 0.0001$), puntuación de Krenning ($p = 0.023$), compromiso metastásico ($p < 0.0001$) y el grado tumoral ($p = 0.00093$) (Ver figura 3).

Figura 2. Supervivencia global de la población de NENs

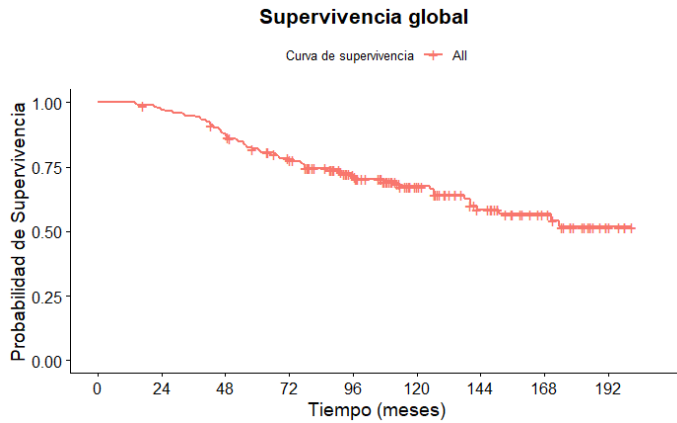
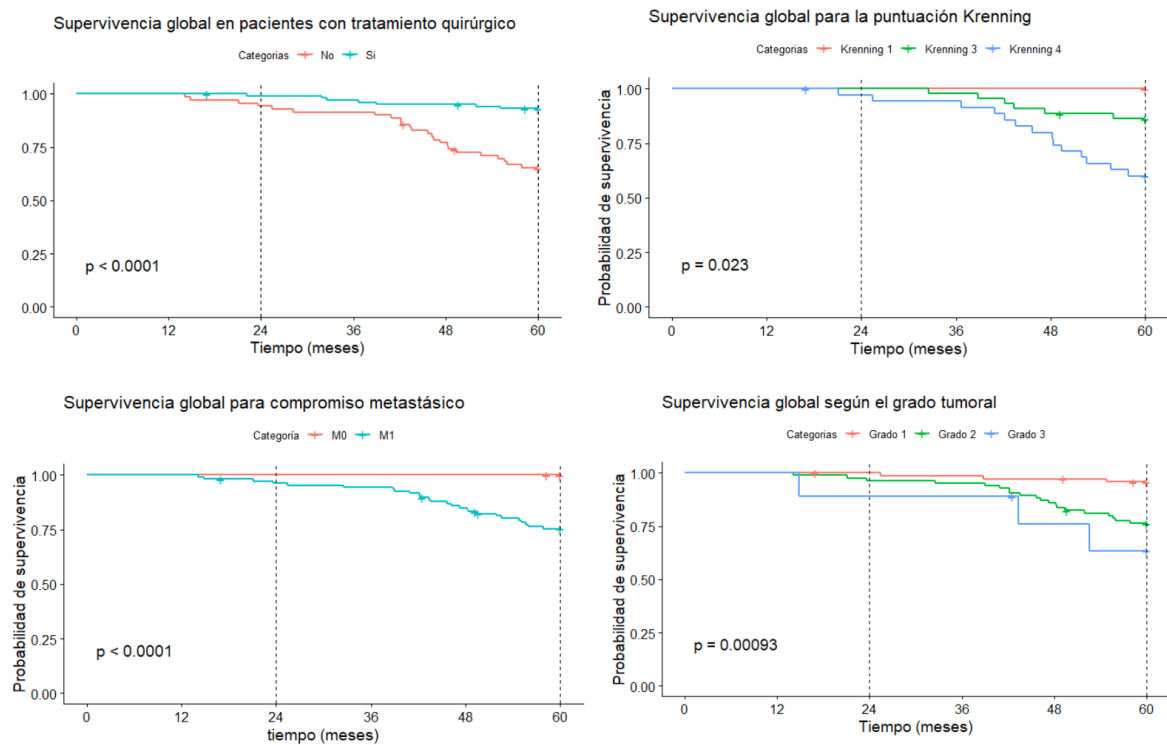


Figura 2. Supervivencia global según resección quirúrgica, puntuación de Krenning, metástasis y grado tumoral

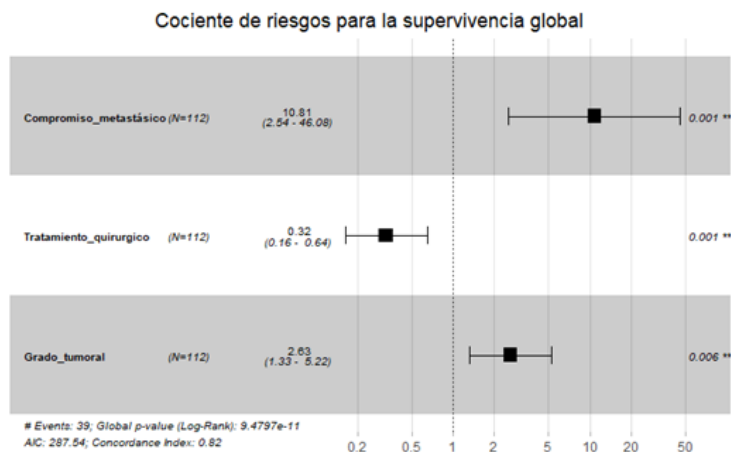


Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Por último, se realizó un modelo de regresión de cox para lo cual se realiza la selección de variables utilizando el método de selección forward variable por variable. Para este caso, todas las variables resultan significativas en el modelo. En contraste, se repite el proceso de selección de las variables utilizando el método backward y finalmente con el método stepwise. Para estos dos últimos casos se obtiene significancia de las siguientes 3 variables, compromiso metastásico confiere un riesgo 10.81 veces mayor de fallecer en comparación con la categoría de referencia (aquellos sin compromiso metastásico), Los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico tienen un 68% menor riesgo de fallecer en comparación con los que no lo recibieron y los pacientes con un grado tumoral más avanzado tienen un riesgo 2.63 veces mayor de fallecer en comparación con la categoría de referencia (grado tumoral menos avanzado),

Figura 4.



Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Discusión

Las NENs constituye un grupo raro y heterogéneo de tumores originados en sistema endocrino difuso (1), con un aumento marcado en la incidencia en las últimas décadas(3,35), siendo el origen gastrointestinal el más frecuentes, constituyendo entre un 55-70% de los casos (36). Nuestra cohorte de pacientes con NENs GEP se destaca como una de las más grandes publicadas en Latinoamérica (6–9,30,37) con un total de 204 pacientes y una supervivencia a 5 años del 83.17% (Intervalo de confianza de 78.16 - 88.49), lo cual proporciona datos valiosos sobre el comportamiento clínico y pronóstico de las NENs GEP específicamente en Colombia. Estos hallazgos son de gran relevancia para entender mejor la evolución y los factores pronósticos de estos tumores en nuestra región.

Al igual que los estudios publicados por Estrozi y O'Connor, las NENs GEP en nuestro estudio son más comunes en mujeres. Sin embargo, observamos variaciones en la frecuencia de las localizaciones tumorales. En nuestra población, las localizaciones más frecuentes fueron el páncreas (25.5%), el intestino delgado (23.5%) y el estómago (13.2%). Es importante destacar que, de los casos analizados, un 95.6% son NETs GEP, esto probablemente en relación con que muchos pacientes acuden remitidos de otras instituciones a nuestra junta multidisciplinaria para contemplar la posibilidad de manejo quirúrgico por cirugía hepatobiliar o evaluar administración de terapia con lutecio. Adicionalmente, un 30.9% de los pacientes presentaba un tumor funcional, lo cual es algo superior a lo que reporta la literatura, donde se estima que alrededor del 20% de los NETs GEP son funcionales (38,39), probablemente por mayor número de tumores con localización en páncreas e intestino.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Al momento del diagnóstico, el 55.9% de los pacientes presentaba enfermedad metastásica, lo cual podría estar relacionado con los largos períodos de tiempo transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la patología. En nuestro estudio, hasta el 25% de los pacientes requirieron más de 2 años para recibir un diagnóstico definitivo. Este hallazgo resalta la naturaleza insidiosa y muchas veces silenciosa de las NENs GEP, lo que contribuye a un diagnóstico tardío y a la detección de enfermedad en etapas avanzadas (33).

Nuestro estudio reporta la disponibilidad de estudios funcionales al momento del diagnóstico en 64.2%, El 68Ga-DOTA PET/CT solo se realizó en el 17.2%, esto en relación al costo del examen, la corta vida media del radiofármaco (68 minutos) y problemas regulatorios como la disponibilidad de generadores de 68 Galio (40). Estas limitaciones logísticas y económicas pueden restringir el acceso a esta herramienta diagnóstica avanzada, lo que afecta su implementación en una parte significativa de la población estudiada.

La mediana de supervivencia no se alcanzó en nuestra cohorte, con una mediana de seguimiento de 8.7 años (rango: 5.5-11.6 años), lo cual es consistente con las medianas de supervivencia reportadas en otros estudios realizados en Argentina, Chile, España y México (6,7,30,41). En los análisis bivariados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en varias variables, entre ellas: tratamiento quirúrgico ($p < 0.0001$), puntuación de Krenning ($p = 0.023$), compromiso metastásico ($p < 0.0001$) y el grado tumoral ($p = 0.00093$). Estos resultados coinciden con lo reportado en varios estudios previos que también han identificado el compromiso metastásico y el grado tumoral como factores pronósticos clave (8,35,42). Uno de los hallazgos más destacados de nuestro estudio es que la resección quirúrgica primaria se presenta como un sólido indicador pronóstico de mejores resultados,

**Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias
neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá -
Colombia (2008-2020)**

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo
independientemente del sitio primario. Este factor sigue siendo significativo en la regresión de Cox, al igual que el grado tumoral y el compromiso metastásico, lo que refuerza su relevancia como predictores de la supervivencia en pacientes con NENs GEP.

La principal limitación de nuestro estudio radica en su realización en un único centro, lo que restringe la generalización de los resultados a una población más amplia. Además, al ser un estudio retrospectivo, existe la posibilidad de sesgo en la selección de los datos. Estos factores, en conjunto, limitan el tamaño de la muestra obtenida. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el estudio representa un avance significativo hacia la creación de un registro poblacional nacional. Tal iniciativa podría proporcionar una caracterización más precisa y representativa de la población en general, permitiendo un mejor entendimiento y abordaje de las NENs GEP en Colombia.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Conclusiones

Nuestra cohorte aporta información valiosa de las características clínicas y patológicas de las NENs GEP en especial los NETs, asimismo del comportamiento clínico dado por supervivencia a 5 años. Evidenciando mejoría en la supervivencia de los pacientes sometidos a manejo quirúrgico, a la vez empeoramiento de esta en los NET de mayor grado y en los pacientes con compromiso metastásico. Adicionalmente, refleja las barreras de acceso para imágenes funcionales principalmente con ⁶⁸Ga-DOTA PET/CT.

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

Referencias bibliográficas

1. Guo L-J, Wang C-H, Tang C-W. Epidemiological features of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Chengdu city with a population of 14 million based on data from a single institution. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Sep;12(3):284–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12498>
2. Taal BG, Visser O. Epidemiology of Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2004;80(Suppl. 1):3–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/80731>
3. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, et al. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2022 Dec;23:100510. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S266677622200206X>
4. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* [Internet]. 2022 Mar 16;33(1):115–54. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12022-022-09708-2>
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jun 20;26(18):3063–72. Available from:

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.15.4377>

6. O'Connor JM, Marmisolle F, Bestani C, Pesce V, Belli S, Dominichini E, et al. Observational study of patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors in Argentina: Results from the large database of a multidisciplinary group clinical multicenter study. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep;2(5):673–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054030>
7. Pinto MP, Muñoz Medel M, Carrillo D, Retamal IN, Bravo ML, Valenzuela Y, et al. Chilean Registry for Neuroendocrine Tumors: A Latin American Perspective. *Horm Cancer* [Internet]. 2019 Feb;10(1):3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30465145>
8. Escobar KM, Vicente-Villardón JL, Villacís González RE, Castillo Cordova PH, Sánchez Rodríguez JM, De la Cruz-Velez M, et al. Neuroendocrine Tumors: An Analysis of Prevalence, Incidence, and Survival in a Hospital-Based Study in Ecuador. *Healthc (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2022 Aug 18;10(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36011226>
9. Fierro-Maya LF, Prieto C, Garavito-G G, González-C AM, Muleth Y, Carreño JA. Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2018 Jul;22(3):105–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123901518300593>
10. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2014 Sep 15;120(18):2814–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28721>
11. Freis P, Graillot E, Rousset P, Hervieu V, Chardon L, Lombard-Bohas C, et al. Prognostic factors in neuroendocrine carcinoma: biological markers are more useful

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

than histomorphological markers. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 11;7(1):40609.

Available from: <https://www.nature.com/articles/srep40609>

12. Sakin A, Tambas M, Secmeler S, Can O, Arici S, Yasar N, et al. Factors Affecting Survival in Neuroendocrine Tumors: A 15-Year Single Center Experience. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2018 Dec 1;19(12):3597–603. Available from: http://journal.waocp.org/article_77050.html
13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan;76(2):182–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433515>
14. Chang JS, Chen L-T, Shan Y-S, Chu P-Y, Tsai C-R, Tsai H-J. An updated analysis of the epidemiologic trends of neuroendocrine tumors in Taiwan. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Apr 12;11(1):7881. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33846396>
15. Rogoza O, Megnis K, Kudrjavceva M, Gerina-Berzina A, Rovite V. Role of Somatostatin Signalling in Neuroendocrine Tumours. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jan 27;23(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35163374>
16. Mehta S, de Reuver PR, Gill P, Andrici J, D’Urso L, Mittal A, et al. Somatostatin Receptor SSTR-2a Expression Is a Stronger Predictor for Survival Than Ki-67 in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Oct;94(40):e1281. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447992>
17. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2016;103(2):153–71. Available from:

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

<https://www.karger.com/Article/FullText/443171>

18. Veenendaal LM, Borel Rinkes IHM, Lips CJM, van Hillegersberg R. Liver metastases of neuroendocrine tumours; early reduction of tumour load to improve life expectancy. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2006 Jun 26;4:35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16800893>
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. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Jul;31(7):844–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420363948>
20. Foubert F, Salimon M, Dumars C, Regenet N, Girot P, Venara A, et al. Survival and prognostic factors analysis of 151 intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2018 Feb;10(1):103–11. Available from: <http://jgo.amegroups.com/article/view/25092/19704>
21. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Jan;24(1):152–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419370486>
22. Poleé IN, Hermans BCM, van der Zwan JM, Bouwense SAW, Dercksen MW, Eskens FALM, et al. Long-term survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A population-based study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2022 Sep;172:252–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804922003409>

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

23. Pellat A, Cottreau AS, Terris B, Coriat R. Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: What Is New? *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 27;13(15):3766. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/15/3766>
24. Uccella S, La Rosa S, Metovic J, Marchiori D, Scoazec J-Y, Volante M, et al. Genomics of High-Grade Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor with High-Grade Features (G3 NET) and Neuroendocrine Carcinomas (NEC) of Various Anatomic Sites. *Endocr Pathol* [Internet]. 2021 Mar;32(1):192–210. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433884>
25. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen M-LF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 May;49(8):1975–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804912010313>
26. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer* [Internet]. 2018 Feb 15;124(4):807–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211313>
27. Alese OB, Jiang R, Shaib W, Wu C, Akce M, Behera M, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* [Internet]. 2019 Jul;24(7):911–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482824>
28. Lamarca A, Walter T, Pavel M, Borbath I, Freis P, Nuñez B, et al. Design and Validation of the GI-NEC Score to Prognosticate Overall Survival in Patients With High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinomas. *J Natl Cancer Inst*

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

[Internet]. 2017 Jan;109(5). Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130474>

29. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017;104(1):85–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943788>
30. Torres-Cisneros ER, Burguete-Torres A, Buenaventura Cisneros S, Bruni-Guerrero CR, Wimer-Castillo BO, Hernández-Barajas D, et al. Neuroendocrine tumors: Ten years of experience in a Mexican oncology reference center. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Feb 1;40(4_suppl):503–503. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.503
31. Magi L, Mazzuca F, Rinzivillo M, Arrivi G, Pillozzi E, Prosperi D, et al. Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Jun 25;8(6):910. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/6/910>
32. Zandee WT, Merola E, Poczka K, de Mestier L, Klumpen H, Geboes K, et al. Evaluation of multidisciplinary team decisions in neuroendocrine neoplasms: Impact of expert centres. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2022 Nov 23;31(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.13639>
33. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Nov 16;18(1):1122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445941>
34. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

- Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. *J Glob Oncol* [Internet]. 2017 Feb;3(1):43–53. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.2015.002980>
35. 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* [Internet]. 2021 Sep 23;4(9):e2124750. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784437>
36. Tan B, Zhang B, Chen H. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: epidemiology, genetics, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2024 Sep 30;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1424839/full>
37. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2011;66(10):1671–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012036>
38. Neychev V, Kebebew E. Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature. *Int J Surg Oncol* [Internet]. 2017;2017:1–14. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijso/2017/6424812/>
39. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, Haroon NN, George AS, Pappachan JM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2021 Mar 27;13(3):231–55. Available from: <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v13/i3/231.htm>
40. Haeger A, Soza-Ried C, Kramer V, Hurtado de Mendoza A, Eppard E, Emmanuel N,

Caracterización clínica, patológica y supervivencia global de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas de un centro de referencia, Bogotá - Colombia (2008-2020)

Luisana Molina-Pimienta, Mireya Tapiero-García, Andrés Cuéllar-Cuéllar, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Jesús Oswaldo Sánchez-Castillo

- et al. Al[18F]F-NOTA-Octreotide Is Comparable to [68Ga]Ga-DOTA-TATE for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumours in the Latin-American Population. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Jan 10;15(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36672388>
41. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Sep;21(9):1794–803. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419400483>
42. de Souza ZS, Xavier CB, Gomes LBM, de Medeiros MFB, de Sousa MC, Pereira AAL, et al. Survival and Response Outcomes for Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor (GEP-NETs) Patients Treated with Lutetium—177-DOTATATE in a Brazilian Reference Center: A Six-Year Follow-Up Experience. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Sep 11;15(18):4506. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/18/4506>