



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA
CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS PEQUEÑAS PRIMARIO DE
PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO.**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ONCÓLOGO MÉDICO
PRESENTA:
DRA. GLORIA MARTINEZ MARTINEZ

TUTOR CLÍNICO: DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
TUTOR METODOLÓGICO: DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA.

MÉXICO, DF. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS.
ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA MÉDICA.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA
CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS PEQUEÑAS PRIMARIO DE
PULMÓN LOCALMENTE AVANZADO Y METASTÁSICO.**

Alumna: Dra. Gloria Martínez Martínez

Tutor Clínico: Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe del Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tutor Metodológico: Dr. Gabriel González Ávila
Médico Internista y Jefe de Enseñanza Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

* Departamento de Oncología Médica.

Dr. Juan Alejandro Silva

Dr. Gabriel González Ávila



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, 3 SUROESTE DEL D.F.

FECHA **03/03/2011**

DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Eficacia y seguridad del tratamiento sistémico en pacientes con tumor neuroendocrino de células pequeñas primario de pulmón localmente avanzado y/ o metastasico.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3602-13

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Antecedentes	6
Planteamiento del Problema	13
Justificación	15
Hipótesis	16
Objetivos	16
Material y Métodos	17
Operacionalización de las variables	18
Análisis estadístico	22
Aspectos Éticos	23
Plan general	25
Cronograma de Actividades	26
Resultados	27
Discusion	37
Conclusiones	38
Bibliografía	39
Anexos	44

I.- Antecedentes.

Los tumores neuroendocrinos derivan del sistema de células neuroendocrinas distribuidas en todo el cuerpo, son un grupo de neoplasias heterogéneas (embriológicas, biológicas e histopatológicas) poco frecuentes con una incidencia de 5.25 casos por cada 100,000 habitantes al año.

El sitio más frecuente de presentación es el tracto gastrointestinal (70%) y el sistema broncopulmonar (25%).

Los tumores neuroendocrinos bronquiales representan del 1 al 2% de todos los tumores del pulmón, comprenden entre el 10 y 30% de todos los tumores neuroendocrinos [1-2].

Pueden clasificarse de acuerdo con su origen embriológico en: derivados de la porción anterior (foregut), de la porción media (midgut) y de la porción caudal (hindgut) [3].

La heterogeneidad que caracteriza a estos tumores ha suscitado un problema para su clasificación, se han dividido en funcionales y no funcionales de acuerdo a la presencia o a la ausencia de síndrome carcinoide secundario a la producción de sustancias vasoactivas.

El síndrome carcinoide se presenta en un 10 % de los pacientes con carcinoma bien diferenciado (carcinoide típico) y se relaciona con la liberación de serotonina principalmente producida por las células neuroendocrinas, causando un cuadro

clínico caracterizado por dolor abdominal, diarrea, sofocación, eritema en cara , cuello y taquicardia que aparecen de forma súbita y por episodios [4].

El pronóstico de estos tumores estará relacionado de acuerdo al subgrupo histológico del que se trate, más que a la etapa clínica, por lo cual no hay un consenso general en relación a la mejor forma de estadificar a este grupo heterogéneo de neoplasias, sin embargo hasta el momento se utiliza la clasificación TNM para cáncer de pulmón de células no pequeñas [5].

TIPOS HISTOLÓGICOS.

Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con morfología, comportamiento y pronóstico muy diferentes. Durante años, las dos únicas entidades reconocidas y discutidas de este grupo fueron el tumor carcinoide (TC) y el carcinoma de célula pequeña (CCP). Aunque la distinción entre tumores carcinoides típicos (TCT) y atípicos (TCA) fue descrita por Engelbrech-Holm en 1944, no fue hasta 1972 en que Arrigoni propone unos criterios histológicos para separar estos dos tipos, al observarse un comportamiento más agresivo de los TCA [6-7]. En 1991 se describieron de forma pormenorizada los criterios diagnósticos del carcinoma neuroendocrino de célula grande (CNECG), propuesto como un cuarto miembro del grupo de los tumores neuroendocrinos pulmonares [8-10]

La nueva clasificación de la OMS de 1999 ha establecido una mejor definición de los tipos histológicos, basada en datos morfológicos convencionales e

Inmunohistoquímica (tabla 2 anexo), con implicaciones pronósticas y terapéuticas [11-15].

TUMOR CARCINOIDE TÍPICO Y ATÍPICO

Presentación clínica

Los TC se consideran neoplasias malignas de bajo grado y constituyen del 1-2% de los tumores pulmonares. Ocurren con igual frecuencia en hombres y mujeres y la edad media de aparición son los 55 años. Pueden aparecer en niños y adolescentes, donde es el tumor bronquial más frecuente. Se asocian con síndromes paraneoplásicos como síndrome carcinoide, síndrome de Cushing y acromegalia. Pueden aparecer en el contexto de síndrome de MEN 1 o en formas familiares sin mutación del gen del MEN 1 [16-20].

Inmunohistoquímica

Presentan positividad para citoqueratinas y los marcadores neuroendocrinos habituales como cromogranina (95%), sinaptofisina (90%) Leu7 (CD57) (75%). Los marcadores de proliferación celular como Ki-67 demuestran que los TCT presentan actividad proliferativa baja (menos del 10%), por lo que la quimioterapia no tiene ningún papel en esta histología [21-23].

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es la cirugía mediante lobectomía con disección ganglionar, siempre que sea posible. Un 10-28% de los TCT presentan metástasis en el momento del diagnóstico. La supervivencia a 10 años se acerca al 90% incluso en casos con metástasis. Entre un 25-100% de los TCA pueden presentar metástasis en el momento del diagnóstico. En los casos con metástasis sistémicas puede realizarse tratamiento paliativo con estreptozina, 5-fluorouracilo, doxorubicina, cisplatino o etoposido, con pobre respuesta (dada la baja tasa de proliferación) En casos en que se demuestra receptores de somatostatina pueden ser tratados con análogos. Los TCT, con independencia del estadio, presentan buen pronóstico con una supervivencia a 10 años de casi el 90%. En el caso de los TCA la supervivencia a 10 años se reduce a un 25-69% [24].

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉLULA GRANDE

Los CNECG constituyen del 2-3% de las neoplasias malignas pulmonares. Se caracterizan por presentar con técnicas convencionales un patrón organoide, trabecular, rosetoide o en empalizada que sugiere diferenciación neuroendocrina, confirmada con inmunohistoquímica o microscopía electrónica, y por mostrar más de 10 mitosis por 2 mm^2 . Son tumores grandes, con un tamaño medio de 3 cm (rango 1.3-10 cm), que aparecen en pacientes fumadores con una edad media de 64 años [25-26].

Características microscópicas

La inmunohistoquímica demuestra positividad para marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina, Leu-7 o bombesina. Con Ki-67 más del 90% de los casos presentan actividad proliferativa superior al 50%. Los CNECG son aneuploides en el 75% de los casos, cifras similares a las observadas en el CCP y mayores que en el TCA [27].

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de elección es la resección con disección ganglionar completa, con desiguales resultados, aunque la mayoría recidiva en 6 meses. La quimioterapia adyuvante en esta histología no tiene suficiente evidencia que la respalde [28].

CARCINOMA DE CÉLULA PEQUEÑA NEUROENDOCRINO

Se presenta habitualmente en varones, casi siempre fumadores, con edad media de 60-65 años. Generalmente se localizan en situación central (70% masa parahiliar, y metástasis en ganglios linfáticos hiliares) si bien, en ocasiones pueden ser subpleurales [29].

Inmunohistoquímica

La positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular es del 100%, EMA del 95-100% y CEA del 55-95%, Además de los marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A, la sinaptofisina y el Leu-7, la tasa de proliferación medida por Ki-67 se encuentra en más de un 70%.

En el momento del diagnóstico dos tercios de los pacientes tendrán enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable. Por lo que habitualmente se inicia con tratamiento sistémico con quimioterapia, comúnmente con combinaciones de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (CAV); ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido; o cisplatino y etoposido, con base a evidencias que sustenta el manejo de cáncer de pulmón de células pequeñas, al compartir características biológicas comunes (alta tasa de proliferación, rápida diseminación) [30].

TRATAMIENTO:

Los tumores neuroendocrinos tienen características clínicas y comportamientos biológicos diferentes entre sus distintos tipos histológicos. Así tenemos que los tumores carcinoides tienen un comportamiento biológico indolente, en el cual independientemente de la etapa clínica, la sobrevida es prolongada, el mayor porcentaje hasta un 90 por ciento se diagnostica en etapa temprana resecable, y el mínimo porcentaje de enfermedad avanzada tiene un pronóstico mejor que otros tipos histológico de la misma familia ya sea un tumor

carcinoide atípico, carcinoma de células pequeñas neuroendocrino y la más reciente estudiada células grandes neuroendocrino con un pobre pronóstico [31].

Esta ya bien establecido en cáncer de pulmón que el tratamiento con intento curativo es la cirugía y afortunadamente para este grupo de histologías se documenta en etapa temprana (80%).

Sin embargo el subgrupo de pacientes con enfermedad irrecusable o metastásica, no existe un esquema estándar de tratamiento, la información actual que tenemos esta basada en estudios retrospectivos [32].

Un algoritmo para la decisión de manejo sistémico en enfermedad avanzado o metastásica es a través del porcentaje de Ki-67, teniendo un corte de más o menor del 10 %, siendo aquellos tumores con una tasa de proliferación mayor del 10% que podrían responder a quimioterapia y aquellos con menor del 10% a inmunomoduladores.

De acuerdo a histología el grupo de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas corresponde a la célula menos diferenciada, en donde el Ki-67% se encuentra en más del 10% de todos los casos, por lo cual debería responder a tratamiento sistémico con quimioterapia [33].

Se ha observado un beneficio de la quimioterapia con esquemas basados en platino o antraciclinas con tasa de respuesta que va desde el 20 al 30 por ciento, y sobrevida en promedio de 20 meses, sin embargo estos datos son obtenidos de grupos heterogéneos donde combinan tumores neuroendocrinos de diferentes

sitios primarios, el mayor número de estos son de tubo digestivo y sólo un 10 por ciento corresponden en el pulmón [34].

Las drogas más utilizadas son platino con etoposido, esquemas basados en antraciclinas como VEC (vincristina, epirrubicina, Ciclofosfamida), antimetabolitos como 5-fluorouracilo.

Otras alternativas son inmunoterapia Interferones con tasa de respuesta de un 15 % en tumores neuroendocrinos de bajo grado o tasas de proliferación menores del 10 % (carcinoides típico y atípicos) así como el uso de análogos de somatostatina en caso de síndrome carcinoide con control de los síntomas en un 70 por ciento [32,34].

Una reciente cohorte histórica con 45 casos realizada de 1998 a 2006 se incluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos primarios de pulmón, 12 correspondían a carcinoma neuroendocrino de células pequeñas metastásico se observó que el uso de quimioterapia basada en platino logró enfermedad estable y respuesta parcial en 10 pacientes, con duración de la respuesta entre 6 y 24 meses [35].

Hasta el momento solo este estudio se tiene disponible en la literatura como una referencia del uso de quimioterapia para esta neoplasia. Sin embargo el beneficio real de la quimioterapia en este grupo es desconocido, debido a que no hay estudios que comparen mejores cuidados de soporte y es improbable que tengamos más información debido a la baja incidencia de esta neoplasia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores neuroendocrinos de pulmón localmente avanzado, y metastásico en el subgrupo de células pequeñas tiene una pobre sobrevida, la quimioterapia es el tratamiento que se recomienda con base a pequeños estudios retrospectivos, dada la baja frecuencia de esta neoplasia. El tratamiento con quimioterapia ha constituido la base para el manejo en este grupo de pacientes, de los agentes útiles tenemos esquemas basado en platino así como antraciclinas. Por lo anterior, nos interesa conocer la eficacia y seguridad de la quimioterapia sistémica con estos esquemas de tratamiento para carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de pulmón localmente avanzado y metastasico en pacientes atendidos en consulta externa del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional (CMN) SXXI.

Por lo cual nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la sobrevida global y las toxicidades presentadas con los esquemas de quimioterapia del carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de pulmón localmente avanzado y metastasico en los pacientes atendidos en el Hospital de Oncología del CMN?

JUSTIFICACION

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo con comportamiento biológico diverso, hay solo dos estudios que evalúan la respuesta al tratamiento, sobrevida y toxicidad con el uso de quimioterapia, pero al ser pequeños los resultados no son concluyentes para su beneficio en el contexto de enfermedad avanzada. La evidencia disponible es transpolada del cáncer de pulmón de células pequeñas que tiene un comportamiento similar (agresividad y alta tasa de proliferación celular).

La sobrevida con el uso de quimioterapia en enfermedad avanzada en carcinoma de células pequeñas es pobre, alrededor de 8 a 10 meses con el uso de quimioterapia. Determinaremos la eficacia y seguridad del uso de la quimioterapia en carcinoma de células pequeñas neuroendocrino avanzado y/o metastasico en nuestra población, analizaremos como parámetros de eficacia la respuesta objetiva y la supervivencia, y seguridad como el perfil de toxicidad que se presente, finalmente lo contrastaremos con resultados publicados.

En nuestro hospital utilizamos dos esquemas de tratamiento sistémico basados en antraciclina y platino.

HIPÓTESIS GENERAL

No se requiere de carácter formal por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo.

OBJETIVOS

General

Determinar la supervivencia global con tratamientos sistémicos basados en platino y con antraciclinas en pacientes con tumores neuroendocrinos de pulmón localmente avanzados o metastásicos en el Hospital de Oncología Siglo XXI, del período comprendido de Enero de 2000 a Diciembre de 2008.

Específicos.

- ◆ Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.
- ◆ Analizar la respuesta a los tratamientos sistémicos con esquemas basados en platino.
- ◆ Analizar la respuesta a los tratamientos sistémicos con esquemas basados en antraciclinas.

- ◆ Determinar la sobrevida libre de progresion en pacientes con tumor neuroendocrino de pulmón localmente avanzado y metastásico tratados con quimioterapia sistémica.
- ◆ Describir las toxicidades presentadas.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño de estudio:

Cohorte Histórica.

Universo de trabajo:

Pacientes mayores de 18 años con carcinoma neuroendocrino de células pequeñas primario de pulmón, con enfermedad localmente avanzada y metastásica tratados con quimioterapia sistémica del Hospital de Oncología CMN SXXI.

Periodo de estudio:

Enero de 2000 a Diciembre de 2008.

Tipo de muestreo:

Casos consecutivos.

Criterios de selección:

Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de pulmón confirmado por histología.
- Con enfermedad localmente avanzada y metastásica.
- ECOG 0-2.
- Tratados con quimioterapia sistémica, cuando menos un ciclo.
- Edad mayor de 18 años.
- De cualquier género.
- Así como tratados en el servicio de Oncología Medica, Hospital de Oncología CMN SXXI del período Enero de 2000 a Diciembre de 2008.

Exclusión:

- Presencia de falla hepática o renal.
- Tratamiento previo con alguna modalidad fuera del Hospital de Oncología y que no proporcione los datos del mismo.
- Segundas neoplasias sincrónicas o metacrónicas.

- Mujeres embarazadas o lactando
- No aceptación de tratamiento.
- Expedientes extraviados o que no se encuentran durante la estancia del paciente.

Eliminación:

- Pacientes con formato de captura sin el 100% de llenado o extravío del mismo.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

- Eficacia (Capacidad de lograr mayor sobrevida).

Definición: Sobrevida global en días transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o última consulta en el expediente.

Escala de medición. Razón.

Indicador: Días

Operacionalización: Se medirá a través del registro en el expediente clínico.

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tipo de Quimioterapia:

Definición: Tratamiento sistémico con efecto citotóxico en células tumorales

Escala: Nominal

Indicador: Cisplatino, antraciclinas.

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

VARIABLES CONFUSORAS:

- Edad:

Definición: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la utilización de los servicios. Expresado en años.

Escala: Intervalo

Indicador: Años.

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Genero:

Definición: Condición orgánica que distingue a los seres humanos por sus diferencias anatómo-fisiológicas en masculino/femenino.

Escala: Nominal dicotómica

Indicador: 1 Masculino, 2 femenino

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Tabaquismo:

Definición: Inhalación de tabaco durante la vida.

Escala: Nominal dicotómica

Indicador: 1 Sí, 2 No

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Grado de tabaquismo:

Definición: Años de tabaquismo.

Escala: De Razón

Indicador: años

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Presencia de tos:

Definición: Acto reflejo que mantiene despejada la garganta y las vías respiratoria, consistente en expulsión repentina de aire a través de la cavidad oral.

Escala: Nominal

Indicador: 1 Sí, 2 No

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Presencia de disnea:

Definición: Vivencia subjetiva de dificultad para respirar.

Escala: Nominal

Indicador: 1, Sí; 2, No

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Presencia de disfonía:

Definición: Trastorno de la voz, cuando se altera la calidad de esta en cualquier grado.

Escala: Nominal

Indicador: 1, Sí; 2, No

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Presencia de Síndrome de Vena Cava:

Definición: Conjunto de síntomas causados por el deterioro de flujo sanguíneo a través de la vena cava superior a la aurícula derecha, caracterizado por disnea, tos y edema de cara, cuello y tranco superior.

Escala: Nominal

Indicador: 1, Sí; 2, No

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Etapa Clínica:

Definición: Fase de la enfermedad neoplásica de acuerdo al tamaño tumoral, número de ganglios y sitios de metástasis a distancia.

Escala: Ordinal

Indicador: I, II, III, IV

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

- Sitio de afección metastasica:

Definición: Órganos a distancia donde se detecta tumoración.

Escala: Nominal

Indicador: Hígado, Pulmón, SNC, SCV

Operacionalización: Se tomará del expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADISTICO

- En las variables cuantitativas se utilizará medidas de tendencia central y de dispersión, una vez que se determinó la normalidad de los datos.

- En las variables cualitativas se utilizarán frecuencias simples, razones y proporciones, para caracterizar a la población de estudio.
- Chi cuadrada de Mantel y Haenszel.
- Análisis de sobrevida de Kaplan-Meier para ambos grupos.
- Para controlar las variables confusoras se estratificará, se analizó la información de los pacientes por separado como tipo de quimioterapia, sobrevida en días, y toxicidad. Se hizo una descripción de variables mediante frecuencias simples y proporciones de las variables cualitativas y utilizamos mediana o media para las cuantitativas respecto de si conservan normalidad.
- Para la comparación entre grupos se utilizará X^2 y T de Student respectivamente.
- Para medición de riesgo de empleará la razón de momios de prevalencia.

Consideraciones Éticas

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17, fracción I: El presente trabajo no representó riesgos a la población de estudio, ya que en ningún momento se

realizaron intervenciones ni se vio amenazada su integridad física, por lo que no se requirió de autorización escrita con consentimiento informado.

Así mismo, sigue los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada. Será solicitada su evaluación por el Comité local de Investigación en Salud. (CLISHO)

Recursos y Factibilidad:

Se contará con el recurso humano e infraestructura para la recolección de datos en base a expedientes físicos y/o electrónicos del archivo del Hospital de Oncología. No requirió de financiamiento económico.

PLAN GENERAL

Contando con la autorización del hospital, se procederá a:

- Revisar la base de datos de cáncer pulmonar y seleccionar a los pacientes con histología de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.
- Una vez identificados los pacientes se consultará el expediente clínico para el llenado de las variables, para su análisis posterior.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Procedimiento	Diciembre 2015	Enero 2016	Agosto 2016
Realización de los antecedentes	XXXX		
Realización del marco teórico	XXXX		
Selección de pacientes con Cáncer de Pulmón neuroendocrino EC III y IV de la base de datos del Hospital de Oncología CMN SXXI.	XXXX		
Recolección de datos en expedientes de pacientes seleccionados		XXXX	
Determinación de resultados		XXXX	
Análisis		XXXX	
Revisión y aceptación de la presentación del trabajo de investigación			XXXXX
Impresión del trabajo de investigación			XXXXX

Resultados

Después de revisar 1009 expedientes con diagnóstico de cáncer de pulmón del 2000 al 2008, 18 cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

En la Tabla 1, se muestran las características clínicas de los pacientes analizados.

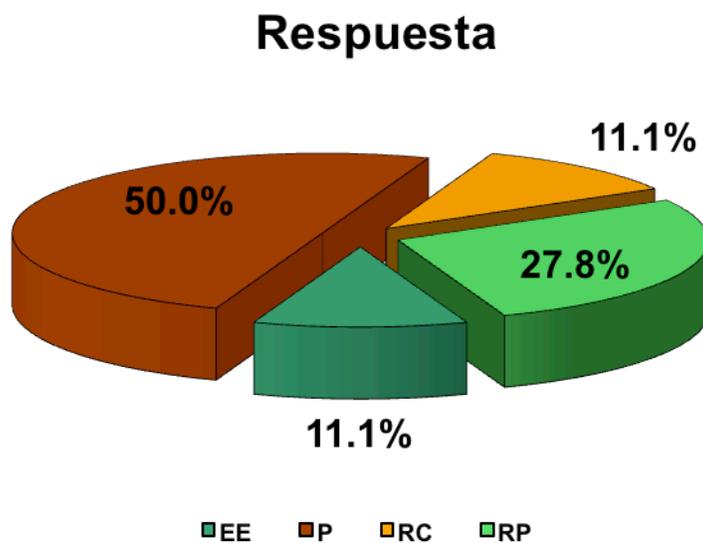
Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	Característica
Edad/media/min-max	61.5 (37-77)
Género F/M	5 (22%) / 14 (77.8%)
Tabaquismo Si/No	17 (94.4%)/1 (5.6%)
Afectación en mediastino	13 (72%)
Derrame pleural	11 (61%)
Síndrome de vena cava	7 (38.9%)
Metástasis a distancia	5 (27.8%)
Etapas IIIA / IIIB / IV	1 (5.6%) / 13 (72.2%) / 4 (22.2%)
Estado Funcional ECOG 0- 1 / ECOG 2	10 (55.6%) / 2 (44.4%)
Tipo de quimioterapia Antraciclina / Platino	6 (33%) / 12 (66%)
Ciclos/media/ (min-max)	2.5 (1-6)

El promedio de edad fueron los 61.5 años, hay predominio en el género masculino, y una asociación fuerte con tabaquismo el 94.4%.

En relación a la respuesta objetiva por RECIST

La distribución de la respuesta fue la siguiente: Enfermedad estable con el 11.1% , progresión con el 50%, respuesta completa con 11.1% y respuesta parcial con 27.8% . (Gráfica 1).

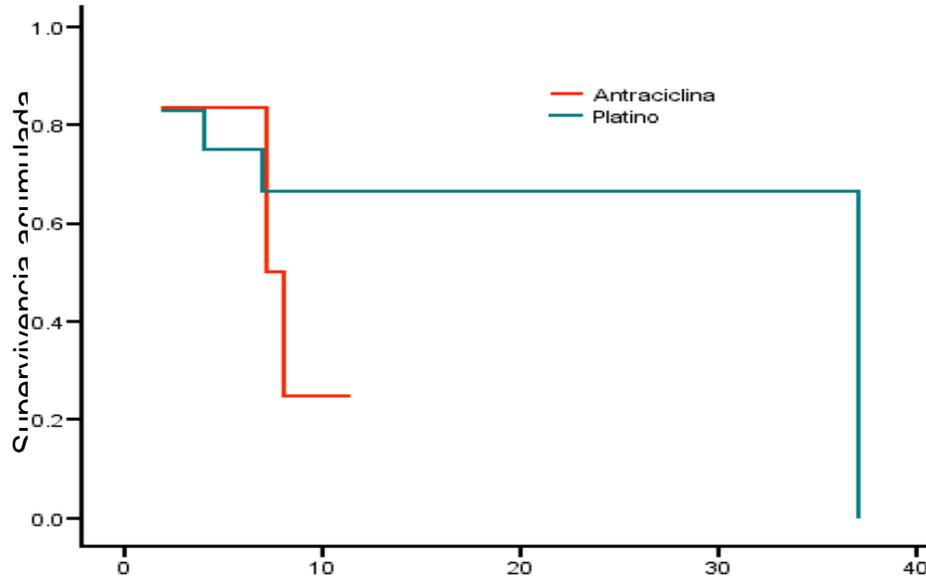


Gráfica 1: Respuesta al tratamiento a quimioterapia independientemente del esquema

En relación a Supervivencia global.

La sobrevida global en meses en promedio fue de 13 meses hasta un máximo de 37 meses. La sobrevida global para los pacientes que se le administro Platino la sobrevida fue de 16 meses y a los pacientes con antraciclinas fue de 7 meses.

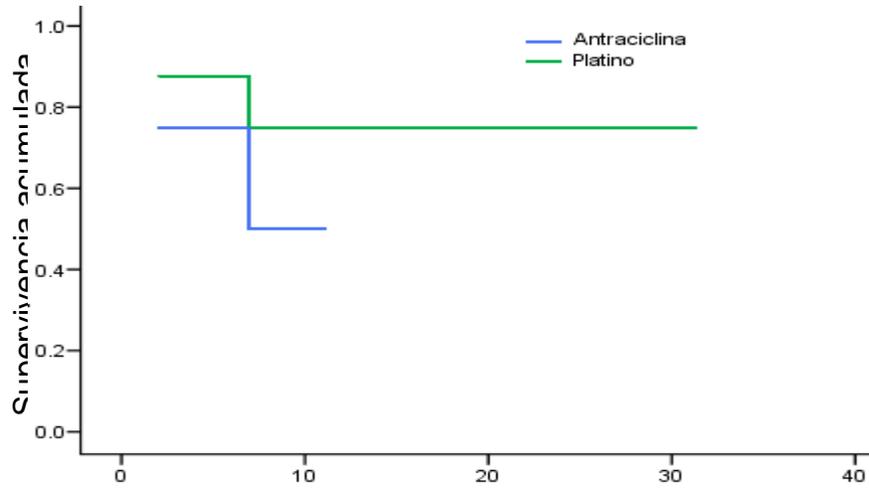
Sobrevivencia según tipo de quimioterapia



Meses $P= 0.284$

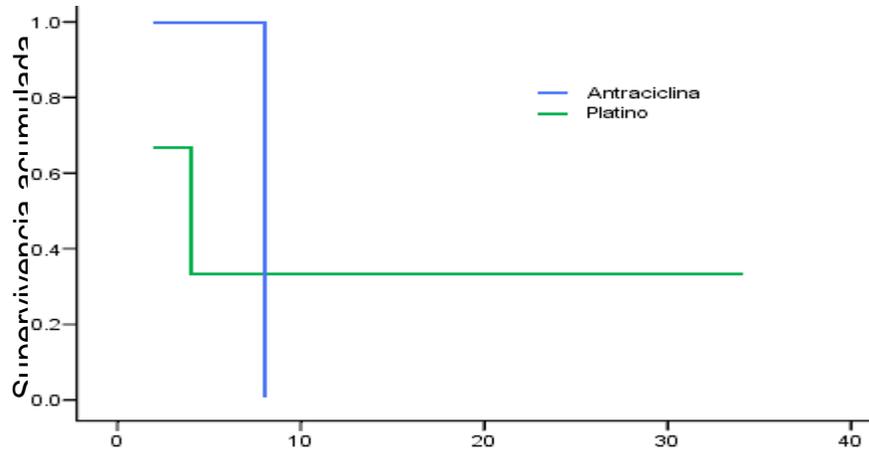
Comparando la supervivencia de ambos tipos de quimioterapia en etapa IIIB y IV el grupo de pacientes con platino tuvo mayor sobrevida.

Supervivencia Etapa IIIB



Meses P= 0.455

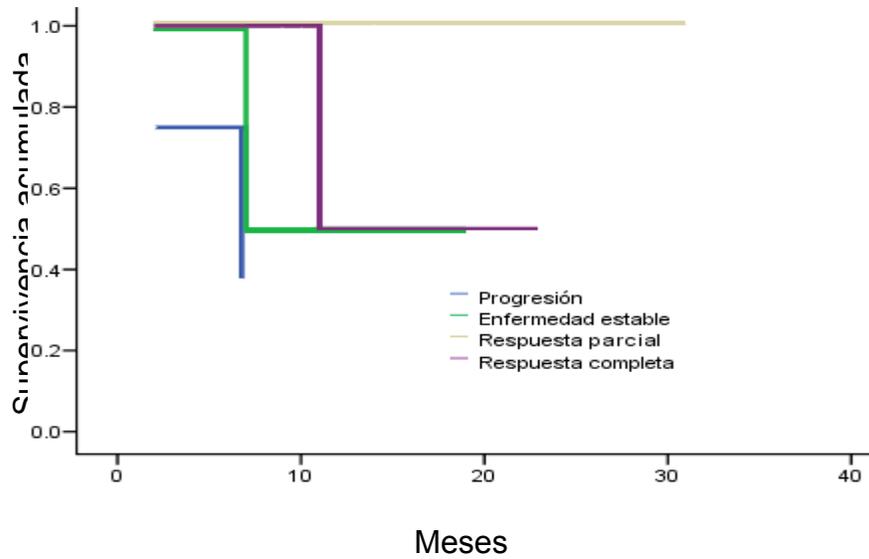
Supervivencia Etapa IV



Meses

P= 0.40

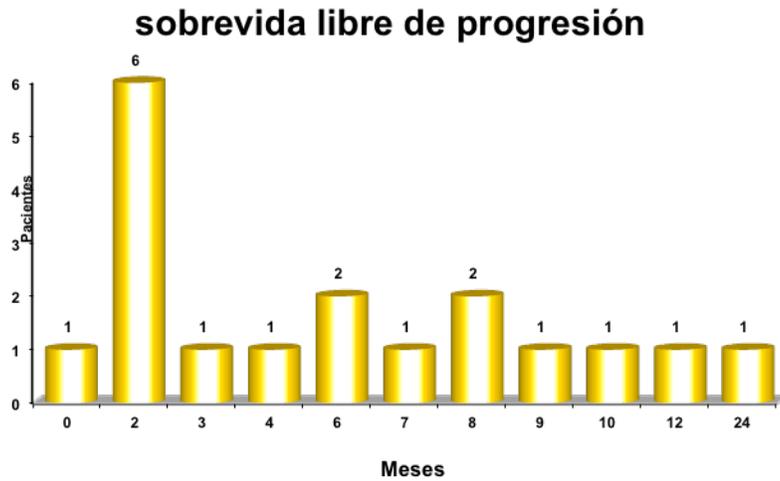
La siguiente grafica muestra la sobrevida según respuesta en etapa IIIB, mostrando mayor sobrevida en pacientes con respuesta parcial.



$P = .321$

En relación a la sobrevida libre de progresion

Fue la siguiente medida en meses en promedio fue de 6 meses hasta un máximo de 22 meses. (Gráfica 2). La sobrevida para los pacientes que se le administro Platino la sobrevida fue de 8 meses y a los pacientes con antraciclinas fue de 4.5 meses.



Gráfica 2: Sobrevida libre de progresión.

Respuesta a quimioterapia según sexo, presentó que el 57.1 % de los hombres tuvo una progresión a enfermedad estable y el 50% de las mujeres una respuesta parcial. No se encontró significancia estadística .388

Respuesta a quimioterapia	sexo		Total
	Femenino	Masculino	
Progresión	25.0% (1)	57.1% (8)	50.0% (9)
Enfermedad estable	.0% (0)	14.3% (2)	11.1% (2)
Respuesta parcial	50.0% (2)	21.4% (3)	27.8% (5)
Respuesta completa	25.0% (1)	7.1% (1)	11.1% (2)
Total	100% (4)	100% (14)	100% (18)

No hubo relación entre la etapa clínica y la Respuesta a quimioterapia p=0.781

Respuesta a quimioterapia	Etapa clínica			Total
	IIIA	IIIB	IV	
Progresión	100% (1)	38.5% (5)	75.0% (3)	50.0% (9)
Enfermedad estable	.0% (0)	15.4% (2)	.0% (0)	11.1% (2)
Respuesta parcial	.0% (0)	30.8% (4)	25.0% (1)	27.8% (5)
Respuesta completa	.0% (0)	15.4% (2)	.0% (0)	11.1% (2)
Total	100% (1)	100% (13)	100% (4)	100% (18)

Escala de estado funcional, Eastern Cooperative Oncology Group, y la Respuesta a quimioterapia p=0.635

Respuesta a quimioterapia	Escala de estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group		Total
	0-1	2	
Progresión	40.0% (4)	62.5% (5)	50.0% (9)
Enfermedad estable	10.0% (1)	12.5% (1)	11.1% (2)
Respuesta parcial	40.0% (4)	12.5% (1)	27.8% (5)
Respuesta completa	10.0% (1)	12.5% (1)	11.1% (2)
Total	100% (10)	100% (8)	100% (18)

0-1 = 60% 2= 37.5%

Se encontró mayor respuesta en esquemas basados en cisplatino vs antraciclinas, como se muestra en la siguiente tabla $p=0.321$

Respuesta a quimioterapia	Tipo de quimioterapia		Total
	Antraciclinas	Platino	
Progresión	66.7% (4)	41.7% (5)	50.0% (9)
Enfermedad estable	16.7% (1)	8.3% (1)	11.1% (2)
Respuesta parcial	.0% (0)	41.7% (5)	27.8% (5)
Respuesta completa	16.7% (1)	8.3% (1)	11.1% (2)
Total	100% (6)	100% (12)	100% (18)

Cisplatino= 58.3%

Antraciclinas= 33.4 %

Tabla 2. Toxicidad reportada, por esquemas.

Toxicidad		Antraciclinas		Platino		p
		Nº	%	Nº	%	
Gastrointestinal (Vómito)	No	1	16.7	3	25.0	.378
	Grado I	4	66.7	5	41.7	
	Grado II	1	16.7	4	33.3	
Neurológico (Neuropatía Periférica)	No	2	33.3	7	58.3	.333
	Grado I	2	33.3	3	25.0	
	Grado II	2	33.3	2	16.7	
Hematológica (Neutropenia)	No	1	16.7	5	33.3	< .002
	Grado I	1	16.7	4	25.0	
	Grado II	3	50.0	8	41.7	
	Grado IV	1	16.7	1	0	

Sobrevida a más de un año según variable

Variable		Sobrevida de más de un año	RR	IC 95%	P
Tipo de quimioterapia	Platino	5 (100%)	0.538	0.326 – 0.891	0.026
	Antraciclina	0 (0%)			
ECOG	1	4 (80%)	0.214	0.019 – 2.477	0.585

	2	1(20%)			
Género	Femenino	2 (40%)	0.273	0.026 – 2.829	0.242
	Masculino	3(60%)			
Edad	Menos de 60 años	3(60%)	0.17	0.051 – 3.435	0.087
	60 y mas años	2(40%)			
Etapa clínica	IIIA	1(11.1%)	-	-	2,692
	IIIB	5(55.6%)			
	IV	3(33.3%)			

Análisis bivariado de regresión logística de sobrevida a mas de un año

Variable	β	OR	IC 95%	P
Tipo de quimioterapia	- 1.030	0.357	0.046 – 2.771	0.325

La β indica correlación estadística de la sobrevida de mas de un año con el tipo de quimioterapia empleada, aunque los intervalos de confianza pasen por la unidad, y la p sea no significativa.

Discusión:

Los tumores neuroendocrinos representan un porcentaje pequeño de todos los cánceres de pulmón.

El grupo de estudio de esta tesis los carcinomas neuroendocrinos de célula pequeña poco diferenciados, son menos comunes, son agresivos y con pobre pronóstico. Histológicamente con características comunes con cáncer de pulmón de células pequeñas, con diferencias en la expresión de cromogranina. El diagnóstico es difícil y el mejor tratamiento aún no está bien definido.

Desafortunadamente, no contamos con estudios Fase II, o III, y el tratamiento solo resulta de estudios pequeños, series heterogéneas, reportes de casos o grupos pequeños de pacientes. La mayoría de los estudios incluye carcinoides de diferentes sitios, con conductas biológicas diferentes. Es de vital importancia que en futuros estudios los resultados se analicen por separado, lo ideal es realizar estudios prospectivos, pero dada la baja incidencia es poco probable que se realicen. La evidencia de la efectividad de la quimioterapia esta dada por estudios como este, retrospectivos.

Finalmente, un incremento en el conocimiento de aspectos moleculares y genéticos deben ser necesarios para una clasificación mas avanzada, que pueda predecir pronóstico, y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Estos pacientes deben ser referidos a tercer nivel de atención, en donde el manejo multidisciplinario este disponible, a pesar de no estar estandarizado los pacientes con EC III B se ha logrado aumentar la sobrevida con tratamiento multimodal quimo-radiación radical.

Conclusiones.

El estudio encontro de manera retrospectiva resultados similares a los publicados en la literatura en reportes de caso o cohortes de experiencia de centros oncologicos, tanto en tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia utilizados, seguridad, como en supervivencia alcanzada con los mismos.

Al igual que en la literatura es una neoplasia con predileccion en el sexo masculino y con asociacion fuerte con tabaquismo.

Tanto en supervivencia global como en sobrevida libre de progresion los resultados favorecieron a los esquemas basados en platino, sin embargo dado que la muestra es pequeña no se alcanzo p estadisticamente significativa.

El estado funcional 0-1 con tendencia a mayor respuesta asi como a mayor sobrevida, sin alcanzar p estadisticamente significativa.

La toxicidad descrita fue mayor para los esquemas basados en antraciclinas en relacion a toxicidad hematologica, y gastrointestinal para los esquemas basado en platino por vomito.

Estos resultados nos apoyan el uso de quimioterapia de primera linea con esquemas basados en platino como mejor opcion sobre el esquema de VEC.

Bibliografía

1. Vuitch F, Sekido Y, Fong K, Mackay B, Minna JD, Gazdar AF. Neuroendocrine tumors of the lung. Pathology and molecular biology. Chest Surg Clin N Am 1997; 7: 21-47.
2. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, et al. Pulmonary neuroendocrine tumors; incidence and prognostic of histological subtypes. A population based study in Denmark. Lung cancer 2002;37:127-35
3. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. Am J Surg Pathol 1998; 22: 934-44.
4. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH et al. Histological typing of endocrine tumors. WHO international histological classification of tumors. Heidelberg: Springer Verlag: 2000.
5. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 1997;111:1710-7.
6. Bensch KG, Corrin B, Pariente R, Spencer H. Oat-cell carcinoma of the lung. Its origin and relationship to bronchial carcinoid. Cancer 1968; 22: 1163-72.

7. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-421.
8. Travis WD, Colby T, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 3rd ed., Berlin: Spriger-Verlag; 1999.
9. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 697-704.
10. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, Kramer MR. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119: 1647-51.
11. Oliveira AM, Tazelaar HD, Wentzlaff KA, Kosugi NS, Hai N, Benson A, Miller DL, Yang P. Familial pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 2001; 91: 2104-9.
12. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, Colby TV, Sheppard M, Shimosato Y, Koss MN, Falk R, Travis WD. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31: 1255-65.
13. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Askin FB, Maygarden SJ. Pulmonary clear cell carcinoid tumor: another entity in the differential diagnosis of pulmonary clear cell neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1020-5.

14. Paladugu RR, Benfield JR, Pak PR, Ross RK, Teplitz RL. Bronchopulmonary Kulchitzky cell carcinomas. A new classification scheme for typical and atypical carcinoids. *Cancer* 1985; 55: 1303-11.
15. Grote TH, Macom WR, Davis B, Greco FA, Johnson DH. Atypical carcinoid of the lung. A distinct clinicopathologic entity. *Chest* 1988; 93: 370-375.
16. Nicholson SA, Ryan MR. A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation. *Cancer* 2000; 90: 148-61.
17. Carter D, Yesner R. Carcinomas of the lung with neuroendocrine differentiation. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 235-54.
18. Rusch VW, Klimstra DS, Venkatraman ES. Molecular markers help characterize neuroendocrine lung tumors. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 798-810.
19. Laitinen KL, Soini Y, Mattila J, Paakko P. Atypical bronchopulmonary carcinoids show a tendency toward increased apoptotic and proliferative activity. *Cancer* 2000; 88: 1590-8.
20. Roncalli M, Doglioni C, Springall DR, Papotti M, Pagani A, Polak JM, Ibrahim NB, Coggi G, Viale G. Abnormal p53 expression in lung neuroendocrine tumors. Diagnostic and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 129-35.
21. Cooper WA, Thourani VH, Gal AA, Lee RB, Mansour KA, Miller JI. The surgical spectrum of pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Chest* 2001; 119: 14-8.

22. Galbis JM, Mafé JJ, Baschwitz B, Ortega E, Aranda FI, Rodriguez-Paniagua JM. Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos de localización broncopulmonar. *Cir Esp* 2003; 74: 201-5.
23. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, Duque JL, Heras F, Cerezal LJ, Ramos G. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter Study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 258-63.
24. Huang Q, Muzitansky A, Mark EJ. Pulmonary neuroendocrine carcinomas. A review of 234 cases and a statistical analysis of 50 cases treated at one institution using a simple clinicopathologic classification. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 545-53.
25. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids: outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001; 119: 1143-50.
26. Zacharias J, Nicholson AG, Ladas GP, Goldstraw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinomas with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 348-52.
27. Mazieres J, Daste G, Molinier L, Berjaud J, Dahan M, Delsol M, Carles P, Didier A, Bachaud JM. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung:

- pathological study and clinical outcome of 18 resected cases. *Lung Cancer* 2002; 37: 287-92.
28. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Baba M, Fujisawa T, Ohwada H. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 2001; 92: 1108-12.
29. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, Falk R, Travis WD. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1184-97.
30. Schleusener JT, Tazelaar HD, Jung SH, Cha SS, Cera PJ, Myers JL, Creagan ET, Goldberg RM, Marschke RF Jr. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated non small cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1284-91.
31. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992-2000.
32. Oberg, K et al. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Annals of oncology* 2001;12 (suppl 2) s 111-114.
33. Fjallskog, H, et al. Treatment with cisplatin and etoposido in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*: 2001;92:1101- 07.
34. Garcia-Yuste, Mantilla J. et al. Neuroendocrine tumors of the lung. *Current opinion Oncology*. 2008;20: 148-154.

35. Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, et al. Surgical management and palliative treatment in bronchial neuroendocrine tumors: A clinical study of 45 patients. Lung cancer 2009;65: 68-73.

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación según el origen embriológico de los TNE

Origen	Síndrome carcinoide	Alteración genética	Localización	Relación con sales de plata	Síntomas asociados
Derivados del Intestino Proximal (<i>foregut</i>)	Presente en 30% de los casos	Cromosoma 11q13	Carcinoides bronquiales	Argentafín negativos, son argirófilos	Tos, hemoptisis, neumonías a repetición, síndrome de Cushing. Los gástricos, por lo general, constituyen un hallazgo, porque son asintomáticos
Derivados del intestino medio (<i>midgut</i>)					
Derivados del intestino distal (<i>hindgut</i>)					

Tabla1. Clasificación según el origen embriológico de los TNE

Origen	Síndrome carcinoide	Alteración genética	Localización	Relación con sales de plata	Síntomas asociados
Derivados del intestino proximal (<i>foregut</i>)	Presente en el 30 % de los casos	Cromosoma 11q13	Carcinoides bronquiales y gástricos	Argentafín negativos, son argirófilos	Tos, hemoptisis, neumonías a repetición, síndrome de Cushing. Los gástricos, por lo general, constituyen un hallazgo, porque son asintomáticos
Derivados del intestino medio (<i>midgut</i>)	Presente en el 70 % de los casos	Cromosoma 18q,18p	Tumores de ciego y apéndice	Argentafín positivos	Obstrucción intestinal, por efecto de masa, isquemia mesentérica
Derivados del intestino distal (<i>hindgut</i>)	Ausente	Desconocida	Carcinoides rectales	Argentafín negativos y argirófilos	Sangrado rectal, dolor abdominal o constipación

Tabla 1. Terminología de los tumores neuroendocrinos (OMS, 1999)

Hiperplasia de células neuroendocrinas y tumorlets

Hiperplasia de células neuroendocrinas

- Asociada a fibrosis
- Adyacente a tumor carcinoide
- Hiperplasia de células NE difusa idiopática

Tumorlets

Neoplasias con morfología neuroendocrina

Carcinoide típico

Carcinoide atípico

Carcinoma neuroendocrino de célula grande

Variante: Carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado

Carcinoma pulmonar de célula pequeña

Variante: Carcinoma pulmonar de célula pequeña combinado

Carcinoma no célula pequeña con diferenciación neuroendocrina

Otros tumores con aspectos neuroendocrinos

Blastoma pulmonar

T. neuroectodémico primitivo

Tumor de célula redonda desmoplásico

Carcinomas con fenotipo rabdoide

Paraganglioma

Estadificación AJCC TNM

Definiciones TNM

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado, o el tumor se ha comprobado por la presencia de células malignas en el esputo o secreciones bronquiales pero no ha sido visualizado por broncoscopia o imágenes
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma in situ
- T1: Un tumor que tiene 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado por pleura pulmonar o visceral, y sin prueba broncoscópica de invasión más proximal que un lóbulo bronquial (es decir, no en el bronquio principal).
- T2: Un tumor con cualquiera de las siguientes características de grado o tamaño:
 - Mayor de 3 cm en su dimensión mayor
 - Compromete el bronquio principal y está 2 cm o más distal de la carina
 - Invade la pleura visceral
 - Está relacionado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero que no compromete todo el pulmón
- T3: Un tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal de menos de 2 cm distal a la carina pero sin compromiso de la carina; o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva de todo el pulmón

- T4: Un tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes órganos: el mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, el cuerpo vertebral, la carina; o tumores ganglionares separados en el mismo lóbulo; o tumor con derrame pleural maligno.

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
- N1: Metástasis a los ganglios linfáticos peribronquiales ipsilaterales, los ganglios linfáticos hiliares ipsilaterales o ambos y los ganglios intrapulmonares incluyendo el compromiso por extensión directa del tumor primario
- N2: Metástasis al ganglio (o ganglios) linfático mediastínico ipsilateral, subcarinal o ambos
- N3: Metástasis al ganglio (o ganglios) mediastínico contralateral, hiliar contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral, o supraclavicular

Metástasis distantes (M)

- MX: La presencia de metástasis distante no puede ser evaluada
- M0: No hay metástasis distante
- M1: Hay metástasis distante [Nota: en M1, se incluyen glándulas tumorales separadas en lóbulos diferentes (ipsilateral o contralateral).]

Especifica los sitios de acuerdo con las siguientes notas:

Clave de abreviaciones para el sitio tumoral

BRA = cerebro	EYE = ojo	HEP = hepático
LYM = ganglios linfáticos	MAR = médula Os=ósea	OSS = óseo
OTH = otro	OVR = ovario	PER = peritoneal
PLE = pleura	PUL = pulmonar	SKI = piel

Agrupación por estadios del AJCC

Carcinoma oculto

- TX, N0, M0

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio IA

- T1, N0, M0

Estadio IB

- T2, N0, M0

Estadio IIA

- T1, N1, M0

Estadio IIB

- T2, N1, M0
- T3, N0, M0

Estadio IIIA

- T1, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N1, M0
- T3, N2, M0

Estadio IIIB

- Cualquier T, N3, M0
- T4, cualquier N, M0

Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

Escala de Estado Funcional Eastern Cooperative Oncology Group

Grado	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla ó cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

TOXICIDAD RELACIONADA A TRATAMIENTO NCI COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) V3.0

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³

SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Evento Adverso	1	2	3	4
Fatiga (Astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada ó que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

TOXICIDAD DERMATOLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento ó en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve ó localizada	Marcada ó generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante; que pone en peligro la vida

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

Evento Adverso	1	2	3	4
Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición; suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la vida diaria	Que pone en peligro la vida (choque)
Mucositis/Esto matitis (examen físico)	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida

Evento Adverso	1	2	3	4
Náusea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados < 24 hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Vómito	1 episodio en 24 hrs	2 a 5 episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV < 24 hrs	6 ó más episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV ó NPT por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida

INFECCIÓN

Evento Adverso	1	2	3	4
Neutropenia Febril (fiebre con causa desconocida sin infección documentada por clínica o examen microbiológico) (Cuenta absoluta de neutrófilos < 1000/mm ³ , fiebre 38.5 C)	-	-	Presente	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)
Infección (documentada por clínica o examen microbiológico) con neutropenia grado 3 ó 4	-	Localizada, indicación de intervención local	incitación de Antibiótico IV, antimicótico ó antiviral; indicación de radiología intervencionista ó cirugía	Consecuencias que ponen en peligro la vida (choque séptico, hipotensión, acidosis, necrosis)

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Evento Adverso	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); pone en peligro la vida
Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva ó parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva ó parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

