



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO DE
ORIGEN GASTROENTEROPANCREÁTICO ETAPA CLÍNICA IV EN TRATAMIENTO DE
PRIMERA LÍNEA CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI:
COHORTE RETROSPECTIVA

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
DRA. LIZBETH ITZEL OLVERA AVILA

ASESOR: DR. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO

MAYO 2017



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

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON TUMOR NEUROENDOCRINO DE ORIGEN GASTROENTEROPANCREÁTICO ETAPA CLÍNICA IV EN TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI: COHORTE RETROSPECTIVA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. LIZBETH ITZEL OLVERA AVILA

ASESOR: DR. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SIGLO XXI



MÉXICO

MAYO 2017

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DR. ODILÓN FÉLIX QUIJANO CASTRO
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Profesor Titular del Curso de Especialidad
Jefe de Servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

DR. MARIO PÉREZ MARTÍNEZ
Asesor de Tesis Especialista en Oncología Médica
Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica
UMAE Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **21/04/2017**

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

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

Sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Medico Nacional Siglo XXI: COHORTE RETROSPECTIVA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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-2017-3602-14

ATENTAMENTE


DR. (A) PEDRO MARIO ESCUBERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Primeramente doy gracias a Dios por permitirme terminar uno de los sueños de mi vida, por permitirme ser una profesional en lo que me apasiona, gracias por permitirme ser cada día una mejor persona.

Agradezco a todas las personas que me acompañaron durante esta trayectoria, en las buenas, en las malas y en las peores, sobre todo a mi familia, por creer en mí.

Gracias a todos esos maestros que contribuyeron a cada parte de mi formación.

DEDICATORIAS

A mi familia que siempre me apoyo, que siempre estuvo para mí y me ayudaron con sus ánimos y sus recomendaciones.

A mis hermanos que aguantaron cada evolución de mi ánimo, por todas aquellas visitas que siempre me hicieron sentir mejor y por los pedazos de ustedes que hoy me hacen feliz, mis sobrinos.

A mi padre por cumplir cada capricho, por creer en mí, por tu protección y tus consejos.

Pero sobre todo a mi madre, mi mejor amiga, confidente, por ser mi guía en la vida, porque sin ti no sería nada... Gracias por todo siempre.

TITULO

Sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI:
COHORTE RETROSPECTIVA

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Planteamiento del Problema	10
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	13
Material y Métodos	14
Análisis Estadístico21
Aspectos Éticos y Consentimiento Informado	22
Recursos	23
Resultados	25
Discusión	30
Conclusión	31
Bibliografía	32
Anexos	35

RESUMEN

Objetivos: Determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea a base de análogos de somatostatina.

Antecedentes: Los tumores neuroendocrinos tienen baja frecuencia y complejidad diagnóstica, sin embargo al cursar con una evolución indolente, la prevalencia de la enfermedad es alta y aunado a la falta de datos que permitan determinar el estado actual de la enfermedad, es necesario conocer la efectividad y seguridad de la terapia estándar como tratamiento de primera línea a base de análogos de somatostatina, particularmente en los estadios avanzados, ya que representan gran parte de la población tratada en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño del estudio: Cohorte histórica.

Población: Pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático metastásico en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Método: Se incluirán a paciente con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático del 2011 al 2015, para la estadística descriptiva se obtendrán frecuencias, medias, medianas y porcentajes según corresponda. Para el análisis de supervivencia libre de progresión se realizaran curvas de Kaplan Meier. La captura de datos se realizara en hoja de recolección de datos (Anexo 1) con la cual se realiza base de datos en paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 23 para Mac con el cual serán analizados.

Resultados: Se incluyeron a 72 pacientes de los cuales el 60% fueron mujeres y 40% hombres, con edad media de 58 años, el sitio primario más frecuente fue el páncreas, el sitio metastásico más frecuente fue el hepático. Recibieron tratamiento con octreotide LAR de forma mensual, el tiempo medio para la progresión tumoral no fue alcanzado. Después de 6 meses de tratamiento se observó respuesta completa en 2.8%, respuesta parcial en 20.8% y enfermedad estable hasta en 65.3% de los pacientes

Conclusión: El octreotide es un tratamiento efectivo y bien tolerado a dosis de 20mg mensuales con toxicidades manejables para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos de bajo grado.

ANTECEDENTES

La incidencia anual de los tumores neuroendocrinos en Estados Unidos es de 5 casos por cada 100,000 personas, conforman del 1% al 2% de todas las neoplasias malignas y suponen la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto digestivo tras el cáncer de colon y recto. Sin embargo, es claro que la incidencia y prevalencia han aumentado de forma sustancial en los últimos 30 años, debido a varios motivos, principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Más del 50% de los casos tienen origen gastrointestinal o pancreático y los pacientes son diagnosticados en enfermedad avanzada. ⁽¹⁾ En México no se cuenta con un registro adecuado sobre la incidencia, frecuencia y prevalencia.

Los tumores neuroendocrinos (NET) son un grupo de neoplasias que se originan de las células neuroendocrinas, que derivan de las células pluripotenciales y poseen un origen embriológico común en la cresta neural y fuera de ella, durante el desarrollo embrionario se distribuyen por todo el organismo, formando el sistema endocrino glandular y el sistema endocrino difuso. ⁽²⁾

Las células neuroendocrinas producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores; presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis. Dichas células se organizan formando glándulas (hipófisis, paratiroides, medula adrenal y paraganglios) o de forma difusa en el páncreas, tracto gastrointestinal y respiratorio, vía biliar, tracto urogenital, timo, tiroides (células c) y piel.

El porcentaje de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal representan el 1% del epitelio que en conjunto constituyen el mayor órgano endocrino del organismo. ^(3,4)

Localización

Su localización más frecuente es el tracto gastrointestinal (65%), seguida de la localización broncopulmonar (20-25%). En orden de frecuencia se presentan de la siguiente manera: Pancreáticos hasta en 45%, colon y recto 28-30%, intestino delgado 22%, gástricos de 3-8% y esofágicos menor a 3%. ^(2,5,6)

Otros tumores neuroendocrinos como el medular de tiroides representan del 3-5% de las neoplasias originadas en dicha glándula. Se incluyen también carcinomas de glándula suprarrenal, feocromocitomas y paragangliomas.

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos pueden presentarse de manera aislada o formando parte de un síndrome genético hereditario ⁽⁷⁾ siendo los más frecuentes:

MEN 1: Tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios. Es debido a la mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11.

MEN 2: Se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides en ocasiones se asocia a feocromocitoma y/o a la hiperplasia de paratiroides.

Von Hippel-Lindau: Predisposición al desarrollo de hemangioblastomas en retina y sistema nervioso central, feocromocitomas y/o paragangliomas, cáncer renal, quistes y tumores neuroendocrinos pancreáticos, entre otros.

Neurofibromatosis tipo 1: Presencia de múltiples neurofibromas y manchas cutáneas características, se asocian a neoplasias neuroendocrinas en aproximadamente un 2% de los casos.

Diagnóstico

a. Clínico

La presentación clínica dependerá de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. La mayoría de los tumores neuroendocrinos en etapa temprana son asintomáticos y representan un hallazgo casual. En ocasiones, se presentan con síntomas y signos derivados del efecto local compresivo e invasivo del tumor primario o sus metástasis, la mayoría de origen gastrointestinal inespecíficos como dolor abdominal, alteración en el hábito intestinal u obstrucción intestinal, lo que con frecuencia retrasa el diagnóstico. Cuando se asocia a la producción en exceso de serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)), se presenta síndrome carcinoide más común en los tumores neuroendocrinos originados en intestino delgado, el cual se caracteriza por la aparición de episodios de eritema de predominio en cara y cuello, diarrea, broncoespasmo, lesiones fibróticas en válvulas cardíacas (hasta en un 20%) y lesiones cutáneas. ^(2,4,6)

Los tumores neuroendocrinos son definidos como funcionantes (25-35%) cuando se asocian con hipersecreción de hormonas o aminas, este grupo de tumores está constituido por los Insulinomas (insulina), VIPomas (péptido intestinal vasoactivo), glucagonomas (glucagón), y los somatostatonomas (somatostatina).

b. Bioquímico

Se realiza con la determinación del 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24h. Esta determinación tiene una sensibilidad de un 75% y una especificidad de aproximadamente el 10%.

La determinación de Cromogranina A en suero es un marcador general de tumores neuroendocrinos con especificidad es baja, tiene valor pronóstico y en ocasiones puede tener utilidad como parámetro de seguimiento.

En los tumores neuroendocrinos funcionantes, se deberá determinar de forma individualizada niveles séricos de gastrina, glucagón, insulina.

c. Radiológico

Establecido el diagnóstico bioquímico, dado que el único tratamiento curativo es la cirugía, es imprescindible localizar el tumor para valorar resección de los mismos. ⁽⁸⁾ Se pueden utilizar los siguientes

- Tomografía Computarizada (TC): Sensibilidad del 57-63%, pero si se obtienen cortes muy finos se incrementa al 94%.
- Gammagrafía con octreotido (octreoscan): Cuando es positiva el valor predictivo positivo es del 100% y tiene gran utilidad en la detección de metástasis.
- Endoscopia: Tasas de sensibilidad de hasta el 93% y especificidad del 95%.
- Ultrasonido abdominal: Sensibilidad de 46%, es más sensible para los localizados en cabeza de páncreas (70%)
- Resonancia magnética: Se utiliza para confirmar la localización de lesiones sospechosas no totalmente definidas en el TC, se logran sensibilidades de hasta el 94%.
- Tomografía con emisión de positrones (PET): Permite realizar un mejor análisis anatómico sobre todo cuando hay duda en tomografía y resonancia magnética

d. Histopatológico

Los marcadores utilizados en el estudio de estas células y sus tumores son ⁽⁹⁾:

- Citosolicos: enolasa neuronal específica, proteína del producto gen 9.5 PGP 9.5
- Asociados a vesículas: Sinaptofisina, SV2, sinaptobrevina, SNAP 25, syntaxina, VMAT 1 y 2
- Asociados a gránulos secretores grandes: Cromogranina A y B, secretogranina, NESP55, proconvertasas
- Marcadores de membrana celular: NCAM/ CD 56
- Factores de transcripción: CDX2, TTF1
- Receptores de somatostatina 1 a 5
- Hormonas de acuerdo a tumor productor: Gastrina, somatostatina, 5 hidroxitriptamina, calcitonina, gonadotrofina, ACTH, PP, glucagón, bombesina, ghrelina

La OMS toma en cuenta los siguientes criterios histopatológicos para la clasificación de tumores neuroendocrinos ^(9,10,11):

- Grado de diferenciación
- Tamaño del tumor
- Extensión local
- Angioinvasión
- Índice proliferativo: mitosis, Ki67

De forma tal que se reconocen dos grupos

- Bien diferenciados
- Poco diferenciados o carcinomas

Estos a su vez pueden incluirse en tres grupos según su grado de diferenciación:

- Grado 1, bajo índice mitótico (1-2 mitosis/10 campos de alto poder) y bajo índice proliferativo valorado con Ki67 (<2%).
- Grado 2, muestra mitosis atípicas (3-20 mitosis / 10 campos de alto poder) y un índice proliferativo valorado con Ki67 >2% y <20%.
- Grado 3 o Tumor carcinoide, son neoplasias muy agresivas histológica y citológicamente, con atipia marcada, elevado índice mitótico (>20 mitosis/10 campos de alto poder), Es frecuente observar invasión vascular y perineural. El índice proliferativo es >20%.

Los estudios epidemiológicos acerca de esta neoplasia han reportado que tienen gran importancia pronóstica el aumento de la edad del diagnóstico del paciente, el grado de diferenciación y la etapa clínica al momento del diagnóstico, así como el sitio primario. Recientemente se han incluido metástasis ganglionar y el índice proliferativo (Ki 67).^(12,13)

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada: El tratamiento de elección es la cirugía o la exéresis tumoral por técnicas endoscópicas en situaciones concretas, puesto que son las únicas modalidades de tratamiento que pueden lograr la curación.^(14,15)

Enfermedad metastásica

Quirúrgico: El hígado es el sitio de diseminación más frecuente de las neoplasias neuroendocrinas. Los tumores neuroendocrinos con diseminación únicamente hepática son subsidiarios de tratamientos radicales con cirugía completa, citorreductora o ayudada de técnicas de ablación local (radiofrecuencia, embolización o quimioembolización).^(14,15)

Médico: Incluye el tratamiento citotóxico, terapia biológica, análogos de somatostatina y terapia molecular.^(14,15)

Terapia citotóxica

La sensibilidad de los TNEGEP a la quimioterapia varía según su grado de diferenciación celular y la localización del tumor primario.

Los tumores de intestino delgado muestran tasas de respuesta más que modestas a la quimioterapia. De hecho, la propia quimioterapia no se considera una opción ni de primera ni de segunda elección en este grupo de pacientes, reservándola para aquellos pacientes con tumores más agresivos (grado 2 o 3) o cuando fracasan todas otras opciones terapéuticas.^(14,15)

Los TNE del páncreas han sido clásicamente definidos como tumores más sensibles a la quimioterapia, con tasas de respuestas superiores, que en las series más recientes oscilan entre el 15-25%. Actualmente los esquemas de quimioterapia más ampliamente utilizados son los dobletes de estreptozocina con 5-fluoracilo o con adriamicina.^(16,17)

Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, los grado 3, muestran una alta tasa de respuestas a la combinación de quimioterapia con cisplatino y etoposido, siendo éste el esquema de elección en este subgrupo de pacientes.

Terapia Biológica: Interferón alfa

Actúa a diferentes niveles: sobre receptores específicos de la membrana celular produciendo en última instancia un bloqueo del ciclo celular en fase G1/S, tiene una acción inhibitoria sobre hormonas y factores de crecimiento, estimula el sistema inmune y también tiene un efecto antiangiogénico. Los efectos secundarios más frecuentes observados fueron náuseas y vómitos, astenia, cuadro pseudogripal, leucopenia y elevación de transaminasas, siendo más frecuentes y de mayor intensidad en aquellos pacientes en los que se emplearon dosis más altas, con peor tolerancia y mayores tasas de abandono del tratamiento. ^(18, 19)

No se observó una clara relación dosis-respuesta por lo que las dosis más usadas actualmente son de 3-5 MUI/m² tres veces por semana, aunque deben individualizarse en función del sexo, edad, peso y tolerancia

Análogos de Somatostatina

La somatostatina actúa como un neurotransmisor, como inhibidor de hormona de crecimiento, regulador inmune y en condiciones específicas como un inhibidor de proliferación celular

La familia de hormonas de somatostatina comprende de 14 a 28 aminoácidos, la cual se acopla a receptores de somatostatina que están codificados por 5 genes (nominados de S1 a S5). En los tumores neuroendocrinos la expresión de los subtipos de receptores depende del grado de diferenciación; los tumores bien diferenciados expresan altos niveles y muchos subtipos de receptores en su gran mayoría S2, seguidos de S1 y S5 y S3 a diferencia de los no diferenciados. ⁽²⁰⁾

La actividad antitumoral de la somatostatina esta mediada por mecanismos de acción directos que incluyen la activación de receptores de somatostatina en células tumorales, lo cual da lugar a modulación de vías intracelulares de transducción de señales como la vía de la toricincinasa y la vía RAS, algunos receptores se encargan de mediar la inhibición de proliferación celular y algunos subtipos específicos intervienen en apoptosis como S2 y S3; los mecanismos antiproliferativos indirectos incluyen inhibición de factores de crecimiento mitógenos e inhibición de angiogénesis tumoral por interacción con receptores de la somatostatina en células endoteliales y monocitos, inhibición de la síntesis y secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento similar a la insulina. ^(20,21)

a) Octreotide

Es un análogo de la somatostatina, es un octapéptido sintético de acción prolongada que inhibe la liberación de las hormonas así como la producción del ácido gástrico, la secreción de enzimas pancreáticas y el flujo de bilis, prolonga el tránsito intestinal y disminuye la contractibilidad de la vesícula biliar

Actualmente se encuentra disponible en dos formulaciones la de administración subcutánea y la de liberación prolongada, la primera con un régimen posológico de dos o tres inyecciones subcutáneas diarias, en contraste con el preparado de acción prolongada la cual se administra por vía intramuscular cada 4 semanas, dicha presentación fue concebida para los pacientes que necesitan administración a largo plazo.^(22,23)

El octreotide de larga acción está indicada para el tratamiento de pacientes con efectos secundarios adversos por tumores hipofisarios, tumores neuroendocrino avanzado del intestino medio o localización desconocida del tumor, así como para aquellos con sintomatología de tumor funcional, tal es el caso de síndrome carcinoide, VIPomas, glucagonomas, gastrinomas, síndrome de Zollinger-Ellison, insulinomas. Esta indicado también para el control preoperatorio de hipoglucemia y como terapéutica de mantenimiento, así como en el tratamiento de pacientes con acromegalia en quienes la cirugía o la radioterapia son ineficaces

Muestra una elevada afinidad para unirse al subtipo 2 del receptor de somatostatina y afinidad moderada por subtipo 3 y subtipo 5, los cuales se expresan en la mayoría de los tumores neuroendocrinos, de ahí su gran utilidad clínica.⁽²⁰⁾

Estudio PROMID en NET del intestino medio

Es un estudio controlado, doble ciego, prospectivo aleatorizado de los efectos de octreotide de larga acción en el crecimiento tumoral de pacientes con NET metastásico realizado en unión europea, en el se valoró el efecto antiproliferativo del fármaco en una población de 42 pacientes tratados con octreotide de larga acción contra 43 que recibieron placebo. Se demostró categóricamente la eficacia de octreotide en el manejo de NET del intestino medio, el tiempo medio para la progresión en el grupo tratado con análogo de somatostatina fue de 14.3 meses contra 6 meses de placebo con valor estadísticamente significativo, después de 6 meses de tratamiento de observo enfermedad estable en 66.7% de la, el mayor efecto terapéutico se observó en los individuos con carga tumoral baja en hígado y sometidos a resección de tumor primario. Los autores concluyeron que en comparación con placebo, octreotide es un tratamiento que prolonga de modo importante el tiempo para la progresión del tumor en pacientes con NET funcionales, activos o inactivos, del intestino medio, siendo el tratamiento estándar en la actualidad.⁽²⁴⁾

Los efectos adversos mostrados en dicho estudio incluyeron efectos adversos gastrointestinales predominantemente como diarrea y flatulencia y litiasis vesicular en 5 pacientes que obligo a la suspensión del tratamiento

b) Lanreotide

Al igual que el octreotide, es un análogo de acción prolongada de la somatostatina con una vida media de 2 horas en liberación inmediata y por 5 días de liberación sostenida, por lo que los efectos farmacológicos se extienden por más tiempo.

Se encuentra disponible en dos presentaciones: una preparación de liberación sostenida

disponible en inyección para inyección intramuscular cada 10 a 14 días y otra preparación de liberación aún más prolongada para administración subcutánea mensual. ^(22,23)

Se utiliza en el tratamiento de acromegalia secundaria a tumor hipofisario y no hipofisario, para síntomas de tumores neuroendocrinos especialmente los carcinoides y VIPomas, muestra actividad contra tumores no endocrinos y eventualmente utilizarse como antineoplásico general

Estudio CLARINET en NET gastroenteropancreáticos

Es un estudio controlado doble ciego, prospectivo, aleatorizado que evalúa el efecto de Lanreotide en pacientes con NET metastásico, grado 1 o 2, no funcionales y receptores positivos originados de cualquier origen, el tiempo para la progresión del grupo tratado con este análogo de somatostatina no fue alcanzado, contra 18 meses del grupo placebo con un valor estadísticamente significativo, con una tasa de progresión a 24 meses de 65.1% en el caso de placebo y de 33% en el caso del grupo tratado con Lanreotide. ⁽²⁵⁾

Los autores concluyeron que el Lanreotide prolonga el periodo libre de progresión en tumores neuroendocrinos enteropancreáticos metastásico de grado 1 o 2.

Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, dolor abdominal y litiasis vesicular.

Los pacientes que tienen tumores neuroendocrinos metastásicos y síntomas de secreción hormonal así como los pacientes que cuenten con estudios de extensión positivos a expresión de receptores de somatostatina deben ser tratados con análogos de somatostatina (octreotida o lanreotide). No existe consenso claro sobre el momento de inicio de octreotide o lanreotide en pacientes asintomáticos con tumores neuroendocrinos metastásicos y baja carga tumoral. En casos seleccionados se puede considerar inicialmente observación con la evaluación de marcadores bioquímicos e imágenes radiológicas cada 3 a 12 meses hasta que se produzca una progresión clínicamente significativa de la enfermedad en donde se evaluara el inicio de tratamiento sistémico con análogos de somatostatina. ⁽²⁶⁾

En México los análogos de somatostatina están incluidos dentro de cuadro básico y catálogo de medicamentos para tratamiento de Tumores Neuroendócrinos.

Terapia molecular

Everolimus

Estudio RADIANT-4 en NET gastrointestinales o pulmonares

Es un estudio controlado doble ciego, prospectivo, aleatorizado que evalúa el uso de Everolimus en pacientes con NET metastásico, bien diferenciado, no funcional de origen pulmonar o gastrointestinal, el tiempo medio para la progresión en pacientes tratados con everolimus fue de 11 meses vs 3.9 meses tratados con placebo con significancia estadística. Los autores concluyen que everolimus está asociado a prolongar el tiempo libre de progresión de NET pulmonares o gastrointestinales. ⁽²⁷⁾

Los efectos adversos incluyeron estomatitis, diarrea, infecciones, anemia, fatiga e hiperglucemia.

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI la decisión de inicio de tratamiento en enfermedad metastásica se guía de acuerdo a normas internacionales y nacionales, debido a que más de 80% de los tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina, el manejo incluye esencialmente el tratamiento con análogos de somatostatina como terapia estándar, los cuales son de utilidad como coadyuvantes en el control de los síntomas y la progresión tumoral, sin embargo en los tumores neuroendocrinos metástasis de grado 1 asintomáticos, puede diferirse el inicio de tratamiento hasta que exista evidencia clínica, radiológica o bioquímica de progresión por lo que en este subgrupo específico queda a criterio del médico responsable el inicio de dicha terapia en conformidad con el paciente. La quimioterapia se prefiere para carcinomas poco diferenciados, grado 2 o 3, inoperables y rápidamente progresivos o aquellos que no responden a terapia estándar con análogos de somatostatina de preferencia a base de combinaciones con platinos, asociada o no a análogos de somatostatina de acuerdo a presentación clínica. ^(26, 28, 29)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores neuroendocrinos conforman un grupo de diversos tumores sólidos, malignos y de incidencia rara que se originan en las células neuroendocrinas de diferentes partes del organismo. ⁽¹⁾

La presentación clínica y el abordaje diagnóstico, representa un gran desafío por el comportamiento biológico de la enfermedad, en la etapa temprana prácticamente asintomáticos y de forma incidental, por lo que la mayoría de los diagnósticos se establece en la enfermedad avanzada, actualmente con incremento en la incidencia por la mejor capacidad diagnóstica.

La selección del tratamiento depende de la sintomatología, el estadio, el grado de recaptura de radionúclidos y las características histológicas del tumor. El tratamiento estándar para pacientes no operables es a base de análogos de somatostatina lo cuales ofrecen un beneficio mayor de 8 meses en sobrevida libre de progresión ejerciendo control sintomático y estabilidad de la enfermedad hasta en un 50 % de los pacientes. ⁽¹⁵⁾

En México no existe un registro epidemiológico de esta enfermedad, por lo tanto, se desconocen los datos del beneficio real en términos de sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático etapa clínica IV que se encuentran en tratamiento con análogos de somatostatina. ^(28, 29)

PREGUNTA DEL ESTUDIO

¿Cuál es la sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI ?

JUSTIFICACION

El tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica tiene como objetivo el control de la enfermedad así como paliación de síntomas, el tratamiento de primera línea aprobado para tumores neuroendocrinos es a base de análogos de la somatostatina, mismos que mejoran la sobrevida libre de progresión de al menos 8 meses en relación a tratamiento con placebo y que representa un gasto importante para la institución. ⁽¹⁵⁾

Los pacientes que no reciben tratamiento presentan hasta un 37% más hospitalizaciones por síntomas asociados a la enfermedad y hasta un 30% de ellos requiere de asistencia médica de urgencia, lo cual implica un incremento en los costos para la atención de estos pacientes, además se debe contemplar que el costo per se de la terapia con análogos de somatostatina es alrededor de 150,000 por cada paciente de forma anual. ⁽³⁰⁾

Los tumores neuroendocrinos tienen baja frecuencia y complejidad diagnóstica, sin embargo al cursar con una evolución indolente, la prevalencia de la enfermedad es alta y aunado a la falta de datos que permitan determinar el estado actual de la enfermedad, es necesario conocer la efectividad y seguridad de dicha terapia, particularmente en los estadios avanzados, ya que representan gran parte de la población tratada en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

HIPOTESIS

De acuerdo a la Ley General de Salud de México en su Título Quinto referente a la Investigación para la Salud, en su capítulo único y artículo 100 que estipula las bases para desarrollar investigación en seres humanos, dada la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no se requiere de hipótesis.

OBJETIVOS

Evaluar la sobrevida libre de progresión en pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Objetivo primario

Describir la sobrevida libre de progresión

Objetivos secundarios:

Medir tasas de respuesta objetiva

Evaluar la toxicidad

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva

Población en estudio: Pacientes derechohabientes diagnosticados con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV tratados de forma multidisciplinaria en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Muestra: Pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Selección de la Muestra: Debido al carácter descriptivo del estudio y la falta de intervención experimental y considerando que no hay hipótesis a contestar no se realizara cálculo de muestra, se considerarán casos consecutivos de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de 1 Enero del 2010 a 31 de Diciembre de 2015

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Sexo indistinto
- Mayores de 18 años
- Diagnostico histopatológico confirmatorio de tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático
- Enfermedad categorizada etapa clínica IV mediante evaluación radiológica
- Tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Que hayan recibido al menos una administración de análogos de somatostatina

Criterios de exclusión

- Pacientes con segunda neoplasia sincrónica o metacrónica, manejadas con tratamiento sistémico.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Sobrevida libre de Progresión

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde la aplicación del primer ciclo de tratamiento hasta que se observa progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa

Definición operacional: Tiempo que transcurre desde el inicio de tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina para tumores neuroendocrinos hasta que se observa progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa

Escala de medición: Número de meses

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Respuesta clínica (Anexo 2)

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado, radiológicamente de acuerdo con la escala de evaluación RECIST v 1.1, bioquímicamente se tomara en cuenta niveles séricos de cromogranina y urinarios de 5-Hidroindolacético

Definición operacional: Respuesta de la enfermedad del paciente posterior a tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina, se podrá clasificar en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad.

Escala de medición:

- a) Respuesta completa: Desaparición de todas las lesiones diana en estudios de radiodiagnóstico, con niveles séricos de cromogranina y urinarios de 5-Hidroindolacético dentro de parámetros normales
- b) Respuesta parcial Disminución de por lo menos el 30 % en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros en estudios de radiodiagnóstico, disminución de marcadores bioquímicos respecto a estudio basal
- c) Enfermedad estable: Disminución menor al 30% o incremento hasta 19% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros en estudios de radiodiagnóstico, persistencia de marcadores tumorales elevados
- d) Progresión de la enfermedad: Incremento de por lo menos el 20 % en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros en estudios de radiodiagnóstico, aumento de marcadores tumorales con respecto a estudio basal.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa discreta

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años

Definición operacional: Número de años de vida desde nacimiento, hasta inicio de estudio, corroborado por número de agregado de seguridad social

Escala de medición: Número de años

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Género:

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Hombre o mujer, dato obtenido del expediente clínico

Definición operacional: Hombre o mujer, dato obtenido del expediente clínico. Relacionado en algunos estudios como factor pronóstico en pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático

Escala de medición: a) Hombre b) Mujer

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grado histológico

Tipo de variable: Categórica ordinal

Definición conceptual: Procedimiento de estandarización morfológica y mediante inmunohistoquímica de las células neoplásicas que lleva a categorización para diagnóstico respecto a células normales

Definición operacional: Determinación histológica y clasificación de acuerdo a OMS

Escala de medición:

- a) Grado 1, bajo índice mitótico (1-2 mitosis/10 campos de alto poder) y bajo índice proliferativo valorado con Ki67 (<2%).
- b) Grado 2, muestra mitosis atípicas (3-20 mitosis / 10 campos de alto poder) y un índice proliferativo valorado con Ki67 >2% y <20%.
- c) Grado 3 o Tumor carcinoide, son neoplasias muy agresivas histológica y citológicamente, con atipia marcada, elevado índice mitótico (>20 mitosis/10 campos de alto poder), Es frecuente observar invasión vascular y perineural. El índice proliferativo es >20%.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Localización Primaria

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Sitio anatómico de origen del cáncer

Definición operacional: Sitio anatómico de origen del tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, se determina mediante estudios de radiodiagnóstico

Escala de medición: a) Esófago b) Estomago c) Duodeno d) Intestino delgado e) Páncreas f) Apéndice g) Colon h) Recto i) Vesícula Biliar j) Primario No conocido

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Localización Metastásica

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Sitio anatómico de metástasis del cáncer

Definición operacional: Sitio anatómico de metástasis del tumor neuroendocrino gastroenteropancreático, se determina mediante estudios de radiodiagnóstico, esta característica tiene factor pronóstico

Escala de medición: a) Ganglios linfáticos b) Peritoneo c) Hígado d) Pulmón e) Hueso f) Ovario g) Cerebro h) Hígado y otros

Otros Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tamaño inicial del tumor

Tipo de variable: Categórica Ordinal

Definición conceptual: Medición del tumor en su eje mayor realizado antes de tratamiento primario mediante estudios de radiodiagnóstico

Definición operacional: Medición del tumor en su eje mayor realizado antes de tratamiento con análogos de somatostatina mediante estudios de radiodiagnóstico esta característica tiene factor pronóstico

Escala de medición: a) Menor a 2cm b) 2-4 cm c) Mayor a 4 cm

Otros Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Tratamiento de primera línea

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Agente utilizado a dosis estandarizada y de acuerdo a esquema elegido como tratamiento inicial en los pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV

Definición operacional: Uso de Octreotide 20mg o Lanreotide 90mg o Lanreotide 120mg elegido como tratamiento inicial en los pacientes con tumor neuroendocrino gastroenteropancreático etapa clínica IV

Escala de medición: a) Octreotide 20mg b) Lanreotide 90mg c) Lanreotide 120mg

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Toxicidad (Anexo 3)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal

Definición conceptual: Presencia de efectos secundarios esperados, derivados del uso del tratamiento de intervención, los cuales se esperan posterior a la administración de primera dosis de tratamiento y se vigilarán durante la administración del mismo.

Definición operacional: Medición de cualquier grado de toxicidad presentada, la cual se clasificara en cuanto a severidad en grados de acuerdo a criterios de toxicidad (CTCAE v 4.0) empleados por el Instituto Nacional del Cáncer de Estado Unidos

DIARREA

Definición conceptual: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales

Definición operacional: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales

Escala de medición:

a) Diarrea grado 1: presencia de menos de 4 evacuaciones sobre los hábitos basales

- b) Diarrea grado 2: presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas
- c) Diarrea grado 3: presencia de más de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicación de hospitalización, incremento severo de gasto a través de estomas comparada con gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.
- d) Diarrea grado 4: condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente
- e) Diarrea grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

DISTENSION ABDOMINAL

Definición conceptual: Distensión abdominal

Definición operacional: Distensión abdominal posterior al uso de análogos de somatostatina

Escala de medición:

- a) Grado 1: Asintomático, diagnostico observacional, no requiere de intervención
- b) Grado 2: Sintomático, con cierta limitación para la vida
- c) Grado 3: Incomodidad severa, limitación importante para la vida

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

DOLOR ABDOMINAL

Definición conceptual: Sensación de malestar marcado en región abdominal

Definición operacional: Sensación de malestar marcado en región abdominal posterior al uso de análogos de somatostatina

Escala de medición:

- a) Grado 1: Dolor moderado
- b) Grado 2: Dolor moderado, con cierta limitación para la vida
- c) Grado 3: Dolor severo, limitación importante para la vida

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

COLECISTITIS

Definición conceptual: Inflamación de la vesícula biliar que puede estar asociada a la presencia de litos

Definición operacional: Inflamación de la vesícula biliar que puede estar asociada a la presencia de litos posterior al uso de análogos de somatostatina

Escala de medición:

- a) Grado 2: Sintomático, requiere intervención médica
- b) Grado 3: Síntomas severos, requiere intervención radiológica o endoscópica
- c) Grado 4: Consecuencias que amenazan la vida, requiere intervención quirúrgica
- d) Grado 5: Muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

PROCEDIMIENTO

Para llevar a cabo este estudio se realizará un listado de pacientes con diagnóstico histológico confirmatorio de Tumor Neuroendocrino de origen gastroenteropancreático en tratamiento de primera línea con análogos de somatostatina con seguimiento en el servicio de la consulta externa de Oncología Médica que cumplan con los criterios de inclusión, se revisarán los expedientes clínicos electrónicos y físicos en el Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH) y dentro del servicio de archivo clínico respectivamente, así como los expedientes radiológicos donde se evalúe la respuesta objetiva posterior a tratamiento.

Los datos se analizarán con el programa SPSS, versión 23 para Mac y se hará un reporte con el análisis y la discusión de los datos obtenidos.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la estadística descriptiva se obtendrán frecuencias, medias y medianas para los datos cuantitativos y los cualitativos se expresaran en porcentajes y frecuencias. Se expresaran de forma numérica y en gráficas de pastel y/o barras según sea necesario para representar objetivos buscados.

Para el análisis de supervivencia libre de progresión se realizaran curvas de Kaplan Meier.

La captura de datos se realizara en hoja de recolección de datos con la cual se realiza base de datos en paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 23 para Mac con el cual serán analizados.

ASPECTOS ETICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio de rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki, código de Nuremberg, informe Belmont y normas CIOMS, buenas prácticas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Catalogado como un estudio sin riesgo en materia de investigación para la salud según el artículo 17 de la Ley general de Salud.

Al tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere de consentimiento informado y los datos recolectados de los pacientes de mantendrán en el anonimato

RECURSOS

Recursos Humanos: El investigador principal quien realizara recolección de datos e interpretación de información obtenida. Los asesores del estudio el jefe de Servicio y el titular del curso de Oncología médica supervisarán el contenido y realización de cada una de las fases del protocolo.

Recursos Materiales: Computadora, cédula de recolección de datos, expedientes clínicos de archivo clínico del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

Recursos Financieros: No requiere financiamiento

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017
Planeación e Integración de protocolo	X	X	X	X	X	
Solicitud de evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en investigación en Salud						X
Recolección de información						X
Procesamiento de Datos						X
Reporte Final						X

RESULTADOS

Durante el periodo enero 2010 a diciembre de 2015 se registraron 323 casos nuevos de Tumores Neuroendocrinos en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI de los cuales el 50.4% (163) son de origen gastrointestinal, el 24.1% (78) de origen broncopulmonar, 4.6%(15) carcinomas medulares de tiroides, 3.4% (11) carcinoma de Merkel, 1.8% (6) paragangliomas y casos aislados a nivel de antro maxilar, cuello, tiroides, suprarrenales, mama, ovario, próstata, renal, testiculares y vesicales. Hasta en un 15.4%(50) no se pudo determinar un sitio primario definitivo.

De los tumores neuroendocrinos a nivel gastrointestinal en orden decreciente se diagnosticaron a nivel de páncreas, colon y recto, intestino delgado y gástricos, de estos hasta el 62.5 % (102) se diagnosticaron en etapa metastásica avanzada.

Para este estudio se analizaron 72 pacientes con tumor neuroendocrino de origen gastroenteropancreático metastásico que cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron a pacientes que iniciaron tratamiento desde enero de 2010 hasta diciembre de 2015 que al menos hayan recibido 1 administración de análogos de somatostatina

Características generales

Del total, 60% (43) fueron mujeres y 40% (29) hombres. La media de edad fue 58 años, siendo el 65% menores de 65 años (47) y 35% mayores de 65 años (25), con un rango de edad de 22 a 82 años.

Tabla 1. Características clínicas demográficas de 72 pacientes con TNE GEP metastásico tratados con AS en Hospital de Oncología	
Característica	Número (%)
Sexo	
Hombre	29 (40)
Mujer	43 (60)
Edad media 58 años (\pm 13.73 DE)	
Sitio de tumor primario	
Páncreas	20 (27.8)
Intestino delgado	16 (22.2)
PNC	12 (16.7)
Recto	8 (11.1)
Colon	6 (8.3)
Estomago	6 (8.3)
Duodeno	2 (2.8)
Apéndice	1 (1.4)
Vesícula biliar	1 (1.4)

TNE: Tumor Neuroendocrino, GEP: Gastroenteropancreático, AS: Análogos de somatostatina

Tabla 1. Características clínicas demográficas de 79 pacientes con TNE GEP metastásico tratados con AS en Hospital de Oncología (continuación)	
Característica	Número (%)
Sitio de Metástasis	
Hígado	52 (72.2)
Ganglios Linfáticos	6 (8.3)
Peritoneo	4 (5.6)
Pulmón	2 (2.8)
Hueso	2 (2.8)
2 o más sitios	6 (8.3)
Grado Histológico	
Grado 1	32 (44.4)
Grado 2	12 (16.7)
Grado 3	2 (2.8)
No determinado	26 (36.1)
Ki 67%	
Menor a 2	25 (34.7)
2 a 20	14 (19.4)
Mayor a 20	2 (2.8)
No determinado	31 (43.1)
Tamaño de Tumor	
Menor 2 cm	2 (2.8)
2-4 cm	8 (11.1)
mayor 4cm	19 (26.4)
No determinado	43 (59.7)
5 Hidroxindolacético	
Positivo	32 (44.4)
Negativo	35 (48.6)
No realizado	5 (6.9)
Cromogranina	
Positivo	32 (44.4)
Negativo	35 (48.6)
No realizado	5 (6.9)
Octreoscan	
Positivo	53 (73.6)
Negativo	12 (16.7)
No realizado	7 (9.7)
Tratamiento quirúrgico previo	
Metastasectomía	29 (40.2)

TNE: Tumor Neuroendocrino, GEP: Gastroenteropancreático, AS: Análogos de somatostatina

El sitio primario más frecuente de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático es el páncreas (27.8%) seguido de intestino delgado (22.2%). En cuanto al sitio de diseminación más frecuente es el hepático (72.2%).

Los principales síntomas al diagnóstico son dolor abdominal, oclusión intestinal y síndrome carcinoide en orden decreciente, poco menos de la mitad de los pacientes (44.4%) tiene determinación histológica grado 1. En un 44.4% se asocia con presencia de elevación de 5 hidroxiindolacético y cromogranina, así como octreoscan positivo mayor a 70%

Tratamiento Administrado y Toxicidades (Tabla 2)

Se administraron análogos de somatostatina como tratamiento de primera línea a dosis de 20mg de octreotide de larga acción de forma mensual. De acuerdo a severidad de eventos adversos presentados (toxicidad grado 3 y 4, ver anexo 3), se suspendía de forma definitiva el fármaco, sobre todo aquellos que requieren de intervención quirúrgica.

El número máximo de administraciones fueron 72 y el mínimo 2, con un promedio 57 ± 3.3 DE aplicaciones IC 95% y mediana de 23 aplicaciones.

En aquellos que tuvieron progresión tumoral o toxicidad inaceptable se suspendió definitivamente el tratamiento, no se reportaron muertes asociadas al mismo y solo un paciente presento litiasis vesicular que requirió tratamiento quirúrgico.

Tabla 2. Toxicidades de 72 pacientes con TNE GEP metastásico tratados con AS en Hospital de Oncología			
Síntomas	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Diarrea	7 (9.7%)		
Dolor abdominal	18 (25%)		
Distensión abdominal		15 (20.8%)	
Litiasis vesicular			1 (1.3%)

Sobrevida libre de progresión (Figura 1)

El análisis de la sobrevida libre de progresión se determinó a partir de la fecha de inicio con análogos de somatostatina hasta que se documentó progresión de la enfermedad evaluada por imagen o datos clínicos. De los 72 pacientes incluidos al momento de la fecha de corte; la media de supervivencia libre de progresión no fue alcanzada, con un rango mínimo de 3 meses y máximo de 72 meses.

Sobrevida libre de progresión en 72 pacientes con TNE GEP tratados con análogos de somatostatina

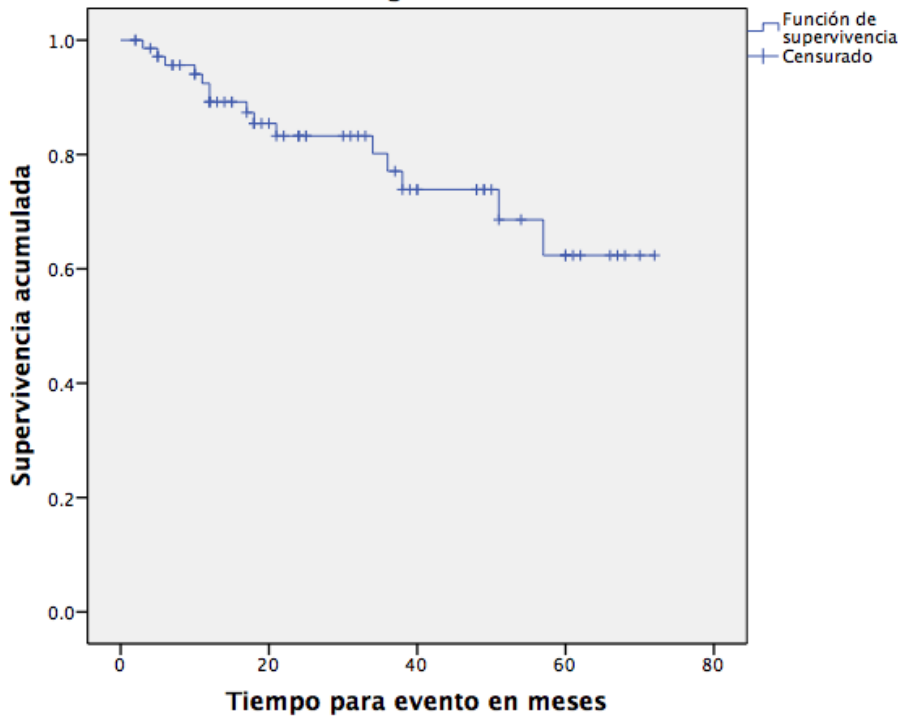


Figura 1

TNE: Tumor Neuroendocrino, GEP: Gastroenteropancreático.

Tasas de Respuesta

Fue valorada con criterios RECIST versión 1.1 (ver anexo 2) de acuerdo a respuesta por imagen con una tomografía basal y otra realizada a los 6 meses posterior a tratamiento con análogos de somatostatina (Tabla 3). Hasta un 65.3% presento enfermedad estable.

Tabla 3. Tasa de respuesta en 72 pacientes con TNE GEP metastásico tratados con AS en Hospital de Oncología	
Respuesta	Número (%)
Completa	2 (2.8)
Parcial	15 (20.8)
Estable	47 (65.3)
Progresión	8 (11.1)

TNE: Tumor Neuroendocrino, GEP: Gastroenteropancreático, AS: Análogos de somatostatina

En los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad, se dio tratamiento de segunda línea, en 3.7% (3) se cambió a uso de lanreotide y 6.3%(5) se inició tratamiento con tratamiento citotóxico.

En el análisis de las características clínicas de los pacientes que tuvieron respuesta completa 1 fue un hombre con primario de páncreas y otra fue mujer con primario intestinal, ambos con metástasis hepática, con Ki 67 menor a 2, sin sintomatología asociada y con estudios bioquímicos negativos (5HIA y Cromogranina, así como octreoscan negativo y ambos recibieron tratamiento con octreotide, actualmente se encuentran en vigilancia.

Las características clínicas de los 15 pacientes con respuesta parcial pacientes fueron hombres y 9 pacientes mujeres, en orden decreciente páncreas (4), intestino delgado (4), estomago (3), PNC (2), colon (2). Metástasis a hígado 11, ganglionar 3 pulmón 1. A 10 de 10 de ellos no se le pudo determinar grado histológico ni Ki 67. 6 de ellos presentaban sintomatología carcinoide y de ellos solo 5 se asociaron a parámetros positivos de marcadores bioquímicos. Solo un paciente tuvo octreoscan positivo y en uno de ellos no se realizó determinación, actualmente en tratamiento con análogos de somatostatina.

Después de un análisis de regresión logística se confirma la no asociación de factores pronósticos para progresión en este estudio (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados de análisis de factores pronósticos de progresión en 72 pacientes con TNE GEP metastásico tratados con AS en Hospital de Oncología			
Variable	p	RR	IC 95%
Sexo F vs M	0.92	0.95	0.33-2.68
Edad >65 años vs <65 años	0.06	7.012	0.92-53.33
Grado Histológico			
Grado 1	0.90	0.93	0.30-2.84
Grado 2	0.88	1.12	0.22-5.52
Grado 3	0.98	-	-
Ki 67%			
Menor a 2	0.46	0.6	0.15-2.3
2 a 20	0.85	1.1	0.3-4.3
Mayor a 20	0.98	-	-
Tamaño de Tumor			
Menor 2 cm	0.99	-	-
2-4 cm	0.98	-	-
mayor 4cm	0.75	0.81	0.22-2.96
5 Hidroxindolacético			
Positivo	0.58	0.55	0.067-4.62
Negativo	0.63	0.59	0.072-4.95

TNE: Tumor Neuroendocrino, GEP: Gastroenteropancreático, AS: Análogos de somatostatina

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias que se originan de células que derivan de las células pluripotenciales y poseen un origen embriológico común en la cresta neural, con baja incidencia y alta prevalencia, la localización más frecuente es la de origen gastroenteropancreático y más de la mitad de ellos se diagnostica en etapa metastásica, el tratamiento estándar para esta neoplasia es la administración de análogos de somatostatina.

En el hospital de Oncología del CMN Siglo XXI se cuenta con disponibilidad de dos análogos de somatostatina, el primero de ellos es el octreotide LAR con presentación de 20 mg y el cual se administra de forma mensual en contraste a lo establecido en la literatura internacional de 30 mg, dicha aplicación se debe a procesos administrativos en esta unidad en donde ya se evaluó por un comité interno el costo beneficio para el Instituto Mexicano del Seguro Social la administración de dicha bioterapia, ya que representa un costo económico importante para la institución, el presente estudio sirve como antecedente de la efectividad de manera objetiva. Y en segundo lugar se encuentra el Lanreotide con presentación de 90 y 120mg, mismos que se administran de forma mensual.

La decisión de otorgar cualquiera de los análogos de somatostatina depende de la disponibilidad de los fármacos en la institución, sin denotar preferencia por cualquiera de ellos.

En el presente estudio se eliminaron del análisis a 7 pacientes que recibieron tratamiento con Lanreotide, debido a que representan menos del 10% de los pacientes incluidos y no se ve afectado el análisis estadístico.

Se incluyeron a 72 pacientes en los cuales se observa que el grupo etario más afectado es el de mayor de 65 años, respecto a la relación hombre: mujer, se reporta 1: 1.5, lo cual es muy similar a la incidencia por edad y género reportada en la literatura.

La mediana de supervivencia libre de progresión no fue alcanzada y la reportada en la literatura es de 14.3 meses, ya que todos los pacientes se encontraban en tratamiento es conveniente hacer un análisis posterior para determinar dicho valor y ver si estas cifras superan los resultados reportados en la literatura.

La tasa de respuesta como se describe en la literatura se ha reportado enfermedad estable entre 65 y 70%, y respuesta parcial de 2.3% sin respuestas completas, en este estudio se describe enfermedad estable en 65.3% de los pacientes, respuesta parcial en 20.8% y respuesta completa en 2.8% de los pacientes. Los cuales son mayores de acuerdo a estudio que autorizo el uso de octreotide,

En relación a las toxicidades lo reportado en la literatura para diarrea es 21.9%, dolor abdominal 21.9% y distensión abdominal de 12.5%, en el presente estudio 9.7%, 25% y

20.8% respectivamente y con una toxicidad grado 3 por litiasis que requirió de suspensión de tratamiento e intervención quirúrgica.

CONCLUSIÓN

El análisis de los datos demuestra que hay beneficio en sobrevida libre de progresión, sin poder establecer un valor, ya que estuvo limitada por el tiempo, sin poder realizar análisis comparativo con literatura internacional, sin embargo se espera mayor al mismo, el cual se puede explicar por el comportamiento indolente de la enfermedad y efectividad de bioterapia en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Las tasas de respuesta son superiores de acuerdo a estadísticas establecidas, aunque se debe destacar la naturaleza retrospectiva de esta investigación en donde no hay una evaluación objetiva y comparativa entre estudios de extensión.

Del análisis descrito se puede concluir que, octreotide es un tratamiento efectivo y bien tolerado con una respuesta global de 23.6% a dosis de 20mg mensuales con toxicidades manejables a base de sintomáticos para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos metastásicos de bajo grado.

BIBLIOGRAFIA

1. Yao JC, Hassan M, Phan Am 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* 2008; 26: 3063-72
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72
3. Ruzsniowski P, Fave D. Well differentiated duodenal tumor / carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164
4. Mathew H.: Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Haematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 433-455
5. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Current Opinion Oncology* 2008; 20(1):1-12.
6. Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS, Chen H. Carcinoid tumors. *The Oncologist* 2008;13:1255–1269
7. Pérez de Nanclares G. Neoplasia endocrina múltiple: estudio genético. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(5):199-201
8. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43-68.
9. Rindi G, Arnold R, Bosman FT et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds), *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC 2010; 13-14.
10. Bosman FT, et al. *The World Health Organization Classification of tumors of the digestive system*, Lyon 2010
11. Kim MK, Warner RR, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3776-3781
12. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-265.
13. Cosimo Durante, Houda Boukheris, Clarisse Dromain, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2009; vol16, pág 585–597.
14. Sundin A, Vulliamis MP. ENETS Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. *Radiol Exam Neuroendoc* 2009;90(2):167-183.
15. Oberg K, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;20(Suppl 7)
16. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106–1112.

17. Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–275.
18. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors: a review. *Digestion*. 2000;62:92-7.
19. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S111-4
20. Ortega E. et al. Utilidad de los análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y tumores hipofisarios no productores de GH. *Endocrinología y Nutrición*. Vol. 48, Núm. 5, 2001
21. Oberg, K, Reube, J, Kwkkeboom D, Krenning E. Role of somatostatins in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Development and Therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742-752
22. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
23. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 169–188.
24. Rinke A. Hans-Helge M, et al : Placebo Controlled, double blind, prospective Randomized study on the effect of octretide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: Report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* ; 27: 4656-4663.
25. Caplin M, Pavel M., Cwikta J, et al. Lanreotide in Metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224-233.
26. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine Tumors, Versión 1.2017.
27. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-77.
28. Grupo Mexicano de Trabajo en NET-GEP (GT-NET-GEP). Actualización de las guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2011;10 (Supl 2).
29. Ochoa Carrillo F.J., Alvarado Cabrero I., Barreto Zuñiga R. Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(Supl 3):4-34
30. Chuang C., Dinet J, Bhurke S., What are the Health care resource utilization and medical cost of untreated patients with neuroendocrine tumors in the united states, *Value in Health* 2014; 17: A656-A657.
31. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *European Journal of Cancer* 45 2009; pag 228 –247

32. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute 2009

ANEXOS

Anexo 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 2010

TUMOR PRIMARIO (T)

Gástrico

TX: No puede ser valorado

T0: No evidencia de tumor primario

Tis: Tumor <0.5mm confinado a mucosa

T1: invade lámina propia o submucosa y < a 1cm

T2: Invade muscular propia o subserosa o es >1cm

T3: penetra subserosa

T4: Perfora la serosa o invade estructuras adyacentes

Duodeno, yeyuno e ileon

TX: No puede ser valorado

T0: No evidencia de tumor primario

T1: invade lámina propia o submucosa y < a 1cm

T2: Invade muscular propia o subserosa o es >1cm

T3: penetra subserosa en duodeno invade páncreas o retroperitoneo

T4: Perfora la serosa o invade estructuras adyacentes

Colon y recto

TX: No puede ser valorado

T0: No evidencia de tumor primario

T1: invade lámina propia o submucosa
a <1cm b <2cm

T2: Invade muscular propia o subserosa o es >2cm

T3: penetra subserosa

T4: Perfora la serosa o invade estructuras adyacentes

Páncreas

TX: No puede ser valorado

T0: No evidencia de tumor primario

T1: Diámetro menor a 2cm

T2: Diámetro menor a 4cm

T3: Más allá de páncreas pero no invade TC ni AMS

T4: Infiltra vasos

GANGLIOS LINFATICOS (N)

NX: No puede ser valorado

N0: Sin evidencia de metástasis en ganglios regionales

N1: Metástasis en ganglios regionales

METASTASIS A DISTANCIA (M)

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

GRADO HISTOLOGICO

- Grado 1: 1-2 mitosis/10 campos de alto poder y bajo índice proliferativo valorado con Ki67 (<2%).
- Grado 2: 3-20 mitosis / 10 campos de alto poder y un índice proliferativo valorado con Ki67 >2% y <20%.
- Grado 3: 20 mitosis/10 campos de alto poder e índice proliferativo >20%.

ESTADIO	T	N	M
0 *	Tis	N0	M0
I *	T1	N0	M0
Ila	T2	N0	M0
Ilb	T3	N0	M0
IIla	T4	N0	M0
IIlb	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Anexo 2

Criterios de respuesta RECIST versión 1.1

RESPUESTA COMPLETA

Desaparición de las lesiones diana. Presencia de ganglios linfáticos de menos de 10 mm.

RESPUESTA PARCIAL

Disminución de 30 % de la suma de los diámetros máximos de la lesión diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

Aumento de 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

ENFERMEDAD ESTABLE

Criterios insuficientes para determinar respuesta parcial o progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

Anexo 3
Toxicidades CTCAE v 4.0

DIARREA
Grado 1: presencia de menos de 4 evacuaciones sobre los hábitos basales
Grado 2: presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas
Grado 3: presencia de más de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicación de hospitalización, incremento severo de gasto a través de estomas comparada con gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.
Grado 4: condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente
Grado 5: muerte
DISTENSION ABDOMINAL
Grado 1: Asintomático, diagnostico observacional, no requiere de intervención
Grado 2: Sintomático, con cierta limitación para la vida
Grado 3: Incomodidad severa, limitación importante para la vida
DOLOR ABDOMINAL
Grado 1: Dolor moderado
Grado 2: Dolor moderado, con cierta limitación para la vida
Grado 3: Dolor severo, limitación importante para la vida
COLECISTITIS
Grado 2: Sintomático, requiere intervención médica
Grado 3: Síntomas severos, requiere intervención radiológica o endoscópica
Grado 4: Consecuencias que amenazan la vida, requiere intervención quirúrgica
Grado 5: Muerte

Hoja de recolección de datos

Nombre			Afiliación	
Edad al diagnóstico			Mayor o Menor 65 años	Si () NO()
Genero	Masculino () Femenino ()	Fecha de diagnóstico		
Sitio primario	Esofago () Estomago () Duodeno () Intestino delgado () Pancreas ()	Apendice () Cólon () Recto () Vesicula Biliar () PNC ()		
Etapas al Diagnóstico	Irresecable () Metastásico ()	Recurrente irresecable () No clasificable ()		
sitio de metástasis	Ganglios linfáticos () Peritoneo () Higado () Pulmon () Hueso ()	Ovario () Cerebro () Higado y otro () Otro: _____		
Grado Histológico	1 () 2 ()	3 () No determinado ()		
% Ki	Menor a 2 () 2 a 20 ()	Mayor a 20 () No determinado ()		
Tamaño de tumor	Menor a 2 cm () 2 a 4 cm ()	Mayor a 4 cm () No determinado ()		
Sintoma inicial	Diarrea () Dolor Abdominal () Flushing () Sangrado de Tubo Digestivo ()	Pérdida de peso () Oclusión Intestinal () ERGE () Otro: _____		
Síndrome Carcinoide	Si ()	No ()		
5HIA	Positivo ()	Negativo ()	No realizado ()	
Cromogranina A	Positivo ()	Negativo ()	No realizado ()	
Octreoscan	Positivo ()	Negativo ()	No realizado ()	
Uso de analogos de somatostatina	Si ()		No ()	
Tipo y dosis de Análogo de Somatostatina	Octreotide 20mg ()		Lanreotide 90mg ()	Lanreotide 120mg ()
Fecha de Inicio	Fecha de término			
Evaluación de la Respuesta	Progresión () Tiempo en meses: _____ Enfermedad Estable () Respuesta Parcial () Respuesta completa ()		Otros: No evaluada () Pérdida de seguimiento ()	