

**EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN LA
RESPUESTA A PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN
TUMORES NEUROENDOCRINOS POBREMENTE DIFERENCIADOS (PDNEC)
EN ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS ATENDIDOS ENTRE 2008 Y 2012**

ROCIO DEL PILAR MARIÑO GONZALEZ

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA – ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTA, ENERO DE 2015

**EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA EN LA
RESPUESTA A PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN
TUMORES NEUROENDOCRINOS POBREMENTE DIFERENCIADOS (PDNEC)
EN ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS ATENDIDOS ENTRE 2008 Y 2012**

ROCIO DEL PILAR MARIÑO GONZALEZ

Trabajo de tesis para optar por el título de Especialista en Oncología Clínica

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA – ESPECIALIZACION EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

BOGOTA, ENERO DE 2015

Nota de Aceptación

Director de División de Postgrados

Director Especialización

Oncología Clínica

Jurado

Bogotá, Enero de 2015

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

“A mi familia y especialmente a mi esposo por el apoyo incalculable, su compañía y amor que me permitió ascender un escalón más en mi formación”.

Agradecimientos

Agradezco al Instituto Nacional de Cancerología, al servicio de monitoria del Grupo de Investigación, y de manera especial a los Doctores Oswaldo Sánchez, Lina Prieto y David López por el apoyo y la asesoría en este proyecto.

Contenido

Introducción	13
1. Justificación	15
2. Marco Teórico	17
3. Objetivos	26
3.1 <i>Objetivo General</i>	26
3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	26
4. Metodología	28
4.1 <i>Tipo de estudio</i>	28
4.2 <i>Población</i>	28
4.3 <i>Tamaño de muestra</i>	28
4.4 <i>Criterios de inclusión</i>	28
4.5 <i>Criterios de exclusión</i>	29
4.6 <i>Descripción de variables</i>	29
5. Cronograma	38
5.1 <i>Fase 1: Recolección de la información</i>	38
5.2 <i>Fase 2: Análisis de los datos</i>	38

5.3 <i>Fase 3: Diseño del informe</i>	28
6. Aspectos éticos	41
7. Presupuesto	42
8. Resultados	45
9. Discusión	50
10. Conclusiones	54
Bibliografía	56

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de publicaciones de tratamiento en PDNEC	23
Tabla 2. Criterios de Respuesta RECIST 1.1: Enfermedad medible	24
Tabla 3. Criterios de Respuesta RECIST 1.1: Enfermedad no medible	24
Tabla 4. Toxicidades de tratamiento con quimioterapia más usados en PDNEC	25
Tabla 5. Matriz de variables	29
Tabla 6. Cronograma de actividades	40
Tabla 7. Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo	42
Tabla 8. Concepto presupuestal Talento humano	42
Tabla 9. Concepto presupuestal Equipos de uso propio	43
Tabla 10. Concepto presupuestal Arrendamiento de bienes muebles	43
Tabla 11. Concepto presupuestal Gastos administrativos	44
Tabla 12. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con PDNEC	45
Tabla 13. Características del tratamiento de pacientes con PDNEC	47
Tabla 14. Toxicidad del tratamiento con quimioterapia en pacientes con PDNEC	48

Índice de figuras

Figura 1. Supervivencia libre de progresión en pacientes con PDNEC

49

Aunque la incidencia de tumores neuroendocrinos es muy baja, se ha identificado en los últimos 10 años aumento de su incidencia global; en nuestro país en el año 2010, se reportaron 51 nuevos casos. Este estudio identifica las características clínicas y la respuesta al tratamiento en los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados (PDNEC) en nuestra población.

Objetivos: Describir la respuesta clínica a las diferentes líneas de tratamiento en pacientes con PDNEC atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en cuatro años de seguimiento.

Método: Es un estudio descriptivo tipo serie de casos, en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de PDNEC confirmado histopatológicamente, en cualquier estadio de la enfermedad, entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

Resultados: Entre 369 historias clínicas revisadas, 40 correspondían a PDNEC y 10 cumplieron con los criterios de elegibilidad; todos los pacientes recibieron primera línea de quimioterapia: en cinco casos se identificó progresión clínica e imagenológica (esquema de platinos con etopósido); tres casos presentaron respuesta clínica e imagenológica completa (con esquema cisplatino-etopósido); y dos pacientes respuesta imagenológica parcial con presencia de respuesta clínica con otros esquemas.

Conclusión: La incidencia de los PDNEC es muy baja en nuestra población; el esquema cisplatino-etopósido es el tratamiento de elección, cuya pobre respuesta clínica y supervivencia libre de progresión es equiparable a los datos reportados en la literatura universal. Se requieren nuevas estrategias de tratamiento para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

Palabras clave (DeCS): Tumores Neuroendocrinos, Quimioterapia; Carcinoma Neuroendocrino

Summary

Although the incidence of neuroendocrine tumors is low, it has been identified increasing in their overall incidence the last years; in our country in 2010, 51 new cases were reported. This study identifies the clinical characteristics and treatment response in poorly differentiated neuroendocrine tumors (PDNEC).

Objectives: To describe the clinical response to the different treatment lines in patients with PDNEC treated at the National Cancer Institute (NCI) in four years.

Method: A descriptive case series study in patients older than 18 years diagnosed with histologically confirmed PDNEC at any stage of the disease between January 2008 and December 2012.

Results: Among 369 medical records, 40 corresponded to PDNEC and 10 met the eligibility criteria; all patients received first-line chemotherapy: in five cases clinical and imaging (platinum with etoposide therapy) progression was identified; three cases had complete clinical and imaging response (with cisplatin-etoposide therapy); and two patients had partial and imaging response with other schemes.

Conclusion: The incidence of PDNEC is very low in our population; cisplatin-etoposide therapy is the treatment of choice, whose poor clinical response and progression-free survival is comparable to data reported in the literature. New treatment strategies are needed to improve the prognosis of this disease.

Keywords (MeSH): Neuroendocrine Tumors; Chemotherapy; Carcinoma, Neuroendocrine

Introducción

Los tumores neuroendocrinos de alto grado de diferenciación (también conocidos como pobremente diferenciados – PDNEC) constituyen un espectro de tumores muy agresivos; su comportamiento clínico y morfológico es muy distinto a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (grado bajo o intermedio) y tienen una relación muy cercana con los carcinomas pulmonares de célula pequeña (SCLC), que su comportamiento tumoral es muy maligno(1). Aunque la incidencia de tumores neuroendocrinos es muy baja, se ha identificado en los últimos 10 años aumento de su incidencia global; según el Anuario Estadístico del Instituto Nacional de Cancerología, en nuestro país en el año 2010, se reportaron 51 nuevos casos de tumores neuroendocrinos(2).

A pesar de su presentación infrecuente, los estudios han sido enfocados en lograr identificar el tipo de manejo ideal para mejorar la sobrevida de la enfermedad, la cual se caracteriza por tener una tendencia alta a la diseminación metastásica, incluso con enfermedad localizada; los esquemas de manejo descritos van desde la radioterapia, la resección quirúrgica y la quimioterapia, al ser extrapolados del manejo en SCLC, siendo ésta última la estrategia que ha mostrado impacto en la supervivencia de la enfermedad.

El tratamiento con quimioterapia de referencia para los PDNEC ha sido con etopósido y cisplatino, desde el reporte por Moertel, donde encontró una respuesta terapéutica alta, con tasa de respuestas objetiva del 67% (3). Sin embargo otros estudios como el de Iwasa describe una pobre respuesta en 21 pacientes con esta misma terapia de hasta el 14%(4). A partir de este esquema, ha sido razonable sustituir el cisplatino por carboplatino o

irinotecan, tal como lo describe Hainsworth con la combinación paclitaxel, carboplatino y etopósido en PDNEC avanzado en adultos (5). Tabla 4.

Teniendo en cuenta que el pronóstico de la enfermedad es muy pobre y la línea de tratamiento tradicionalmente usada muestra una respuesta clínica menor de 50% con una supervivencia muy limítrofe según lo descrito en la literatura mundial, se justifica la realización de un trabajo en el que se describan las características clínicas, histopatológicas, y estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico; así como la experiencia en el manejo con quimioterapia en este tipo de tumores en hospitales de remisión como el Instituto Nacional de Cancerología, centro de referencia nacional de patología oncológica, líder natural y reconocido en el manejo de ésta enfermedad, que permita conocer mejor la población con este tipo de tumores en nuestra institución de manera que se pueden generar las pautas institucionales, distritales y nacionales en el tratamiento, las cuales permitan hacer ajustes en el manejo de los pacientes con tumores neuroendocrinos de forma que se pueda mejorar el pronóstico clínico.

Adicionalmente los datos servirán como herramienta de trabajo para la práctica médica y para la actividad docente del grupo de tumores neuroendocrinos de nuestra institución y en general de los especialistas que puedan estar relacionados con este tema en otros centros de nuestro país.

1. Justificación

La incidencia del cáncer global ha venido en aumento en los últimos años, y de acuerdo al reporte de GLOBOCAN, se diagnostican más de 12 millones de nuevos casos a nivel mundial, con una tasa de 180.8 por 100 mil habitantes, y una mortalidad de más de 7 millones al año; para Colombia, GLOBOCAN reporta una incidencia de 58500 casos en 2008, 150.2 por 100 mil habitantes de nuevos casos reportados, y una mortalidad de 34000 muertes por año, es decir una tasa de mortalidad de 88.2 por 100 mil habitantes(6). La presencia de tumores neuroendocrinos es muy baja, aunque se ha identificado en los últimos 10 años aumento de su incidencia global; según el Anuario Estadístico del Instituto Nacional de Cancerología, en nuestro país en el año 2010, se reportaron 51 nuevos casos de tumores neuroendocrinos(2).

Teniendo en cuenta que el pronóstico de la enfermedad es muy pobre y la línea de tratamiento tradicionalmente usada, como cisplatino y etopósido, muestra una respuesta clínica menor de 50% con una supervivencia muy limítrofe, se ha intentado utilizar nuevas líneas de quimioterapéuticos homologándolas al tratamiento en cáncer de pulmón de célula pequeña, o a nuevas terapias como inhibidores de VEGF o con presencia de receptores hormonales positivos, con PRRNT (*peptide receptor radionuclide therapy*)(7, 8).

Consideramos que es importante describir nuestra experiencia en el manejo de este tipo de tumores, con el fin de determinar nuestra respuesta clínica a las diferentes líneas de tratamiento que hemos venido usando entre 2008 y 2013, comparando sus resultados con otros centros de atención oncológica, para establecer y definir terapias apropiadas que permitan aumentar la supervivencia de la enfermedad en este grupo de pacientes, basados

en la mejor evidencia científica disponible; de esta forma, establecer un punto de referencia en las instituciones médicas distritales, nacionales e internacionales que manejan esta enfermedad.

El Instituto Nacional de Cancerología, como el centro de referencia nacional de patología oncológica, tiene obligación de ser líder en el manejo de ésta enfermedad, generando las pautas nacionales e internacionales en el tratamiento que a partir de este trabajo se pueden generar, para lograr un impacto positivo en nuestra población.

2. Marco teórico

Los tumores neuroendocrinos malignos son muy raros, y su epidemiología no ha sido suficientemente estudiada debido a las múltiples localizaciones en el organismo; En la clasificación de la OMS en 2010, la nomenclatura de PDNEC grado 3 fue alterada a “carcinoma neuroendocrino”, incluyendo carcinoma de célula pequeña y PDNEC de célula larga(9); esto se debió a los nuevos hallazgos clínicos y biológicos del comportamiento de esta neoplasia. Actualmente se encuentran en uso dos clasificaciones: una propuesta por la *European Neuroendocrine Tumour Society* (ENETS) y otra por la *American Joint Committee Cancer/Union* (AJCC) for *International Cancer Control* clasificada como tumor, ganglionar (node) y metástasis (TNM)(1), aunque hay artículos donde se propone una nomenclatura histopatológica con el fin de homologar términos(10); los sistemas de la WHO y ENETS permiten el uso del recuento mitótico o niveles de Ki-67 para definir el grado; los puntos de corte para distinguir los tres grados varían entre los diferentes sistemas. Los tumores neuroendocrinos de alto grado de diferenciación (también conocidos como pobremente diferenciados – PDNEC) se definen con una alta tasa mitótica (definida con >10 mitosis por 10 campos de alto poder o un índice de proliferación Ki-67 >20%); también si hay necrosis extensa. Pero a menudo, estos tumores expresan más mitosis que las determinadas, entre 40 – 70 mitosis por 10 HPF y/o Ki-67 de 50%-90%(11, 12).

Los PDNEC gastroenteropancreáticos son la localización más común para los PDNEC extrapulmonares, contando 35% de los 55% de todos los neuroendocrinos fuera del pulmón(11, 13-15); en Europa, la presencia de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son muy raros, con una incidencia menor de 1% en Francia y el Reino Unido, y de 1,5% en Austria(1); para Estados Unidos, los datos suministrados por

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) la prevalencia estimada de 103112 casos incluidos los pulmonares, con una tasa de prevalencia de 35/100000; los gastrointestinales pobremente diferenciados tienen una incidencia de 2/100000 habitantes/año, pero el número es probablemente más alto; reportan una supervivencia media en enfermedad localizada de 34 meses, regional de 14 meses y a distancia de 5 meses(16).

La base de datos de EUROCARE revela que los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados fueron más frecuentes en Europa Oriental (24.9%) y Reino Unido (30.3%) que en Europa Occidental (14.9%), siendo el porcentaje de mujeres significativamente mayor con tumores pobremente diferenciados; en cuanto a la localización, las estadísticas en Europa muestran que tres cuartas partes de los bien diferenciados se localizan en el intestino delgado, y dos terceras partes de los pobremente diferenciados se localizan en el esófago, datos que distan mucho de la epidemiología de nuestra institución. Las tasas de supervivencia a cinco años en el estudio EUROCARE varía entre 6.3 y 11.3%; el pronóstico por localización es mejor en colon (18%) comparado con otros sitios (<10%)(1).

Los PDNEC constituyen un espectro de tumores muy agresivos; su comportamiento clínico y morfológico es muy distinto a los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (grado bajo o intermedio) y tienen una relación muy cercana con los carcinomas pulmonares de célula pequeña, que su comportamiento tumoral es muy maligno.

Muchas publicaciones en la literatura de PDNEC extrapulmonar son enfocadas al carcinoma de célula pequeña; recientemente han sido descritos otro subtipo histológico de PDNEC, el carcinoma de célula no pequeña (también conocido como de célula larga). Shia

y otros, clasificaron histológicamente los PDNEC gastrointestinales en tres entidades morfológicas diferentes: célula pequeña, célula larga (o célula no pequeña) o una combinación de las dos (tipo mixto); pero no existen diferencias entre las tres en cuanto desenlace o pronóstico(17). El 40% de los PDNEC contienen elementos de otros carcinomas no neuroendocrinos, llamados tumores de colisión, en especial carcinomas escamocelulares o adenocarcinomas, que dependiendo de la variante dominante histológica o la de peor comportamiento biológico, se dirigirá el tratamiento respectivo. En el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, Smith reporta una incidencia de menos de 1% de HGNEC de todas las malignidades del tracto gastrointestinal, y raramente secreta hormonas, por lo que los síntomas mediados por la secreción hormonal son muy raros, y por lo tanto la terapia con análogos de somatostatina e interferón no tienen efecto en esta variedad de cáncer(18). El screening para Cromogranina A se realiza a menudo, pero usualmente es negativo; otros marcadores como ACE, CA125 y CA 19-9 pueden estar elevados(12). Universalmente se ha descrito que los PDNEC son de pobre pronóstico sin importar el sitio de origen, con rangos de supervivencia media de 4 – 16 meses con tratamiento. A menudo el tratamiento para enfermedad localizada y localmente avanzada requiere un abordaje multimodal con quimioterapia, radiación y algunas veces cirugía(11, 12). La quimioterapia sola ofrece la mejor opción para control de la enfermedad en presencia de enfermedad metastásica, excepto cuando la paliación de síntomas locales es justificada (asumiendo que la morbilidad de la radiación es más baja)(12). En enfermedad localizada, estudios retrospectivos han demostrado que la cirugía sola raramente es curativa; basados en los algoritmos de tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña localizado, se considera el tratamiento de elección la radioterapia y/o quimioterapia basada en platinos, teniendo en cuenta que de requerirse el abordaje quirúrgico, se expondría a los

riesgos de una pancreatoduodenectomía, esofagectomía o una resección abdominoperineal(18).

Realizando las consideraciones quimioterapéuticas para el PDNEC, Moertel en 1991 reportó su experiencia con el uso de etopósido y cisplatino, encontrando en 18 pacientes una respuesta terapéutica alta, con tasa de respuestas objetiva del 67% y una duración media de respuesta de 8 meses; desde esta publicación, la asociación de estos dos medicamentos ha sido considerada como el tratamiento de referencia para los PDNEC(3); Mitry reportó en 41 pacientes con PDNEC metastásico extrapulmonar una tasa de respuesta de 42% usando etopósido y cisplatino con una duración media de 9.2 meses, con supervivencia libre de progresión de 8,9 meses y supervivencia global de 15 meses(19).

Sin embargo, Iwasa reporta en 2010 un estudio con 21 pacientes con PDNEC hepatobiliar que recibieron un régimen similar al previamente descrito, con una pobre tasa de respuesta del 14% y supervivencia libre de progresión de solo 1.8 meses, con supervivencia global media de 5.8 meses, considerando que este esquema tiene una actividad antitumoral marginal y con una toxicidad importante(4).

Este tipo de esquema ha sido estándar a nivel mundial desde entonces, sin embargo, ha sido razonable sustituir carboplatino por cisplatino o irinotecan por etopósido. Hainsworth en un estudio fase II evaluó la eficacia de paclitaxel, carboplatino y etopósido en PDNEC avanzado en adultos, con 78 pacientes tratados, de los cuales al 62% no se identificó el tumor primario; 53% tuvieron una respuesta alta, 15% con respuesta completa, y en cinco pacientes permanecieron con tiempo libre de enfermedad de 18 a 66 meses posterior a la terapia, a pesar de la toxicidad moderada de este esquema(5).

Cuando la primera línea de tratamiento con platinos no impide la progresión tumoral, o cuando hay intolerancia a alguno de los medicamentos, las opciones terapéuticas quedan limitadas; es por eso que se han descrito otros esquemas como segundas líneas de tratamiento en PDNEC: Holst-Olsen y otros mostraron su experiencia en 31 pacientes tratados con carboplatino, etopósido y vincristina (tratamiento estándar en carcinoma pulmonar de célula pequeña), donde obtuvieron una tasa de respuesta de 52%, una tasa de control de la enfermedad de 77% y con una supervivencia global media de 15.3 meses, con supervivencia a un año de 55% y a dos años de 19%, con un tratamiento bien tolerado(20).

Welin en 2011 reporta un esquema de segunda línea en PDNEC con temozolomida, teniendo en cuenta el efecto que ha mostrado en carcinomas endocrinos bien diferenciados, comparando temozolomida sola y en combinación con capecitabine; un subgrupo de pacientes recibió también bevacizumab; de 25 pacientes, uno obtuvo respuesta completa y 7 respuesta parcial (tasa de respuesta global de 33%), con una duración media de tratamiento de 19 meses; 38% tuvieron enfermedad estable. La supervivencia libre de progresión media de todos los pacientes fue de 6 meses con una supervivencia global media de 22 meses. Sólo un paciente fue positivo para metilación MGMT, recibiendo manejo con bevacizumab, con una repuesta parcial por 15 meses y supervivencia global de 22 meses; también llama la atención que en 62% de los casos se encontró positividad para SRS (*somatostatin receptor scintigraphy*)(21); Lindholm y otros demuestran mediante la combinación de temozolomida con bevacizumab después de la progresión tumoral con tratamiento con cisplatino y etopósido en un paciente con metástasis hepáticas de un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado, al demostrar en control tomográfico de los seis meses una marcada reducción del tamaño de las metástasis hepáticas, algunas con

desaparición completa de algunas de ellas; incluso ellos sugieren este esquema como una alternativa de primera línea de tratamiento, en especial con bajos niveles de MGMT(8).

Otra alternativa al tratamiento estándar la da Nakano y otros, donde realiza un estudio retrospectivo en 50 pacientes con PDNEC en quienes dio quimioterapia con irinotecan y cisplatino, alcanzando una supervivencia global a un año de 67% con una tasa de respuesta del 50% y supervivencia libre de progresión de 4,8 meses, incluso se logra una tasa de respuesta del 64% al iniciarse como una primera línea de tratamiento, y de 25% como segunda línea; la supervivencia global no fue alcanzada, pero reportando una supervivencia libre de progresión media de 7.3 meses como primera línea, y de 3.6 meses en quienes habían recibido otro tratamiento previo: en un análisis univariado, determinaron como factores de pobre supervivencia global en PDNEC con tratamiento con irinotecan/cisplatino, la edad mayor de 60 años y los niveles de enolasa neuron-específica(22).

También se han reportado casos de PDNEC en órganos puntuales con combinaciones quimioterapéuticas como gemcitabine y tegafur en páncreas(23), gástrico(24), hepatobiliar(4), ganglionar(25), recto(26) y colon(27).

A pesar de la pobre expresión de SSTR en los PDNET, Janson y otros describen como una alternativa a una segunda línea de tratamiento con *peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT) ante una falla a la quimioterapia y si el OCREOSCAN o 68Ga-DOTATOC/DOTATATE PET/CT que demuestre moderada o alta expresión de SSTR(7); pero con un pronóstico muy pobre, con supervivencia media de menos de seis meses sin

tratamiento, similar al cáncer pulmonar de célula pequeña, supervivencia pobre a 5 años menor de 5%(12).

Tabla 1. *Resumen de las publicaciones de tratamiento en PDNEC*

Autor	No. De pacientes	Sitio primario	Régimen de tratamiento	% respuesta	Tiempo medio de progresión (meses)
Iwasa(4)	21	Hepatobiliar	Cisplatino y etopósido	14%	1.8
Okita(24)	12	Gástrico	Cisplatino e irinotecan	75%	6.9
Mitry(19)	41	Tracto gastrointestinal	Cisplatino y etopósido	42%	9.2
Hainsworth(5)	78	Varios	Paclitaxel, carboplatino y etopósido	53%	7.5
Welin(21)	25		Temozolomida, capecitabine y/o bevacizumab	33%	6
Yamamoto(23)	1	Páncreas	Gemcitabine y S-1	N/A	7
Lindholm(8)	1	Primario desconocido	Temozolomida y bevacizumab	N/A	5
Lee(15)	1	Primario desconocido	Cisplatino y etopósido	N/A	24?
Power(27)	1	Colon	Carboplatino y etopósido	N/A	>84
Olsen(20)	31	Varios	Carboplatino, vincristina y etopósido	52%	6.6
Nakano(22)	44	Varios	Cisplatino e irinotecan	50% (64%)*	4.8

*como primera línea – sin quimioterapia previa

Tabla 2. *Criterios de Respuesta RECIST 1.1: Enfermedad medible (28)*

Respuesta	Criterio
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones confirmada a las 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución de un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco con respecto a examen de referencia y confirmación a las 4 semanas
Enfermedad estable	No cumple criterios de respuesta parcial o de progresión de enfermedad
Progresión	Incremento de un 20% en la suma de los diámetros mayores teniendo como referencia el menor diámetro obtenido durante el seguimiento y/o visualización de nuevas lesiones

Tabla 3. *Criterios de Respuesta RECIST 1.1: enfermedad no medible (23)*

Respuesta	Criterio
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones, normalización de marcadores tumorales y ganglios menores a 10 mm en su eje corto
No respuesta completa / no progresión de enfermedad	Mantenimiento de marcadores de marcadores tumorales en rangos patológicos
Progresión de enfermedad	Progresión inequívoca o aparición de lesiones nuevas no consideradas blanco

Tabla 4. Toxicidades de tratamiento con quimioterapia más usados en PDNEC (29)

Toxicidad	Cisplatino	Etopósido	Carboplatino	Paclitaxel	Irinotecan	Bevacizumab
Nausea – vómito	100%	47%	53%	52%	67%	15%
Deterioro auditivo	31%		15%			
Nefrotoxicidad	36%		25%			
Hiperuricemia	36%					
Trombocitopenia		20% (3/4)				
Diarrea		13%			88%	21%
Anorexia		13%			55%	
Mielosupresión			25%	50%		26%
Neuropatía				64%		
Artralgia						
Alopecia				93%	61%	
Fatiga					76%	
Hemorragia						50%
Proteinuria						38%

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Describir la respuesta clínica a las diferentes líneas de tratamiento en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 de enero de 2008 y 31 de diciembre de 2012.

3.2 Objetivos Específicos

Describir las características demográficas, histológicas y patológicas de pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Describir la respuesta patológica a las terapias utilizadas en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Describir la respuesta imagenológica a las terapias utilizadas en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Determinar los porcentajes de respuesta a las terapias utilizadas en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Describir el perfil de toxicidad asociado a las terapias utilizadas en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Describir el tiempo a la progresión de la enfermedad y el tiempo a la muerte en pacientes con tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

4. Metodología

4.1 Tipo de Estudio

Este es un estudio descriptivo tipo serie de casos

4.2 Población

Para ser considerado elegible, el paciente debía tener el diagnóstico de tumor neuroendocrino pobremente diferenciado confirmado histopatológicamente (>20 mitosis por 10 campos de alto poder o un índice de proliferación Ki-67 >20%), en cualquier estadio de la enfermedad, mayores de 18 años, entre enero de 2008 y diciembre de 2012, valorados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

4.3 Tamaño de muestra

Según registro institucional, el número aproximado de casos de tumores neuroendocrinos para el periodo definido es de 150, una vez aprobado el protocolo se revisarán las historias clínicas y se aplicarán los criterios de selección para obtener los casos a incluir en el estudio, los cuales se espera sean aproximadamente 15, teniendo en cuenta que la mundial es del 10%. Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que se incluyeron todos los sujetos de la población de estudio que cumplieran los criterios de selección

4.4 Criterios de Inclusión

Hombres y mujeres mayores de 18 años con tumor neuroendocrino pobremente diferenciado, diagnosticado por histología e inmunohistoquímica.

4.5 Criterios de Exclusión

Tratamiento parcial en otras instituciones con quimioterapia.

No contar con imágenes radiológicas en el seguimiento.

Resultados de patología extrainstitucional no revisados en el INC.

4.6 Descripción de Variables

Tabla 5. Matriz de variables

NOMBRE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	NATURALEZA	MEDICION
Edad	Años cumplidos al ingreso al INC, según reporte de HC.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente registrado en la historia clínica	Cualitativa nominal	1. Mujer 2. Hombre
Tipo de afiliación y empresa de salud	Entidad que presta los servicios de atención en salud y tipo de régimen que cobija al paciente	Cualitativa nominal	0: contributivo 1: subsidiado 2: vinculado 3: especiales 4: otro
Estado Funcional	Estado funcional del paciente al inicio del tratamiento clasificado por la escala ECOG, valorado por examen físico de ingreso.	Cualitativa nominal	1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5
Comorbilidades	Enfermedad concurrente que padece el paciente que no se relaciona directamente con la enfermedad neoplásica	Cualitativa nominal	0. Ninguna 1. Hipertensión 2. Diabetes mellitus 3. Enfermedad renal 4. Otra
Localización tumoral	Órgano donde se identifica el tumor primario	Cualitativa nominal	0. No conocido 1. Esófago 2. Estomago 3. Páncreas

			4. Intestino delgado 5. Pulmón/traquea
Tamaño tumoral	Medición de los diámetros perpendiculares mayor del tumor al inicio del estudio, en mm. Valorado por imágenes al ingreso	Cuantitativa continua	Reporte en mm
Estado de ganglios regional	Tamaño y número de ganglios linfáticos regionales según su localización, según TNM.	Cualitativa ordinal	0: no 1: si
Metástasis	Presencia de compromiso de tejidos blandos, hueso o vísceras por el tumor primario, o desconocido según TNM. Valorado por imágenes radiológicas.	Cualitativa nominal	1. No 2. Hepática 3. Ósea 4. Cerebral 5. Nodal 6. Pulmón 7. Otro ¿Cuál?
Estadio clínico	Globalización del compromiso de la enfermedad según clasificación TNM. Valorado por médico tratante	Cualitativa ordinal	0. E0 1. E1 2. E2 3. E3 4. E4
Tipo histológico	Características histopatológicas del tumor. Valorado por estudio de patología del INC.	Cualitativa nominal	0. Desconocido 1. Célula larga 2. Célula pequeña 3. Indiferenciada 4. Otro
Grado de diferenciación del tumor(10) y Ki-67	Característica histopatología del tumor teniendo en cuenta número mitosis >20 mitosis/10 HPF, índice de proliferación Ki-67 >20%	Cualitativa ordinal	1. G1 (<2 MIT / Ki <2%) 2. G2 (2-20 MIT/Ki 3-20%) 3. G3 (>20 MIT / Ki>20%) 4. No evaluable
Receptores de Cromogranina A	Valoración inmunohistoquímica de la expresión del receptor cromogranina A en las células del tumor en el espécimen de biopsia o espécimen quirúrgico,	Cualitativa nominal	0. Negativo 1. Positivo

	valorado por estudio de patología del I.N.C.		
Receptor de sinaptofisina	Valoración inmunohistoquímica de la expresión del receptor sinaptofisina en las células del tumor en el espécimen de biopsia o espécimen quirúrgico, valorado por estudio de patología del I.N.C.	Cualitativa nominal	0. Negativo 1. Positivo
Otros marcadores de inmunohistoquímica	Valoración inmunohistoquímica, que no se usen de rutina en PDNEC, en las células del tumor en el espécimen de biopsia o espécimen quirúrgico, valorado por estudio de patología del I.N.C.	Cualitativa nominal	Nombre del receptor usado
Componente funcional – hormonal	Valoración sérica de marcadores hormonales, ante la presencia de enfermedad neoplásica con componente funcional activo	Cualitativa nominal	0. Si 1. No
Tipo de cirugía	Tipo procedimiento quirúrgico realizado en órgano comprometido	Cualitativa Nominal	0. No 1. Radical 2. Paliativa
Ganglios comprometidos por tumor	Número de ganglios comprometidos por tumor obtenidos en la pieza quirúrgica	Cuantitativo Discreto	Valor numérico de ganglios comprometidos
Tratamientos realizados previos a quimioterapia	Tipo de tratamientos no quimioterapéuticos que hayan sido requeridos como parte del manejo por el servicio de oncología del INC o extrainstitucionales	Cualitativo Nominal	0. No 1. Radioterapia 2. Hormonoterapia 3. Otro
Línea de tratamiento de quimioterapia	Tipo de línea de manejo de quimioterapia, o que ante fallo terapéutico se inicie una segunda o tercera línea, realizada por el servicio de oncología del I.N.C.	Cualitativo Nominal	1. Primera 2. Segunda 3. Tercera

Ciclos de quimioterapia	Numero de ciclos administrados durante la quimioterapia realizada por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativo Discreto	Valor numérico de ciclos realizados
Tipo de quimioterapia	Tipo de medicamento utilizado como primera y/o segunda línea de tratamiento realizada por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cualitativo Nominal	1. Cisplatino y etopósido 2. Cisplatino y irinotecan 3. Paclitaxel, carboplatino y etopósido 4. Temozolomida, capecitabine y/o bevacizumab 5. Gemcitabine y S-1 6. Temozolamida y bevacizumab 7. Carboplatino, vincristina y etopósido 8. Otro ¿Cuál?
Número de ciclos de quimioterapia a la progresión	Identificación del número de ciclo del esquema de manejo realizado, donde se identifique la progresión de la enfermedad, valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativo discreto	Ciclo donde se identifica la progresión
Estado Funcional postquimioterapia	Estado funcional del paciente posterior al tratamiento quimioterapéutico realizado, clasificado por la escala ECOG, valorado durante el examen físico en la consulta post tratamiento.	Cualitativa nominal	1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5
Progresión de la enfermedad (final del tratamiento)	Presencia de síntomas que indiquen enfermedad posterior a la finalización del tratamiento, confirmado por exámenes imagenológicos o marcador tumoral	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

Respuesta Clínica	Valoración clínica del tamaño tumoral post quimioterapia al finalizar esquema de tratamiento propuesto, mediante criterios de la organización mundial de la salud (WHO). Valorado por el servicio de oncología clínica	Cualitativo Ordinal	1. Completa 2. Parcial 3. Estacionaria 4. Progresión
Respuesta imagenológica RECIST	Presencia o ausencia del tumor según valoración imagenológica de la respuesta tumoral al tratamiento adyuvante o neoadyuvante, tanto en enfermedad medible como no medible. Valorado por el servicio de radiología del INC	Cualitativo ordinal	0. Ausente 1. Presente
Respuesta patológica	Presencia o ausencia del tumor según valoración histopatológica del espécimen quirúrgico para medir la respuesta tumoral al tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Valorado por el servicio de patología del INC	Cualitativo ordinal	0. Ausente 1. Presente
Regresión tumoral	Valoración histológica y/o imagenológica de la presencia tumoral tanto en espécimen quirúrgico como en el órgano afectado. Valorado por el servicio de patología y/o radiología del I.N.C.	Cualitativo Nominal	0. No 1. Si
Toxicidad hematológica anemia cada ciclo	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema hemático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V

Toxicidad hematológica leucopenia cada ciclo	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema hemático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad hematológica neutropenia cada ciclo	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema hemático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad hematológica trombocitopenia cada ciclo	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema hemático post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad gastrointestinal nausea cada ciclo quimioterapia	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad gastrointestinal vomito cada ciclo quimioterapia	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V

Toxicidad gastrointestinal diarrea cada ciclo quimioterapia	Valoración paraclínicas de los efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad gastrointestinal mucositis cada ciclo quimioterapia	Valoración paraclínicas de los efectos adversos en mucosas post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante los criterios de CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreto	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad hepática cada ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel hepática post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función hepática (bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina). Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cualitativa nominal	0. no 1. si
Toxicidad renal cada ciclo quimioterapia	Valoración clínica y paraclínica de los efectos adversos a nivel renal post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante química sanguínea de la función renal (creatinina). Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cualitativa nominal	0. no 1. si
Toxicidad general fiebre cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición temperatura corporal.	Cuantitativa discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V

Criterios CTCAE Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.			
Toxicidad general fatiga cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad general alopecia cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel general post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad auditiva cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel auditivo post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad metabólica hiperuricemia cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel metabólico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante medición plasmática de ácido úrico, mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad neurológica neuropatía sensorial cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel neurológico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
	Valoración clínica de los	Cuantitativa	0. N0

Toxicidad musculoesquelética artralgia cada ciclo	efectos adversos a nivel musculoesquelético post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Discreta	1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Toxicidad hemorrágica cada ciclo	Valoración clínica de los efectos adversos a nivel hemorrágico post administración de los agentes quimioterapéuticos mediante criterios CTCAE. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa Discreta	0. N0 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V
Estado vital del paciente	Estado del paciente en último control en el servicio de oncología o último registro en la historia clínica.	Cualitativa nominal	1. Vivo 2. Muerto 3. Vivo con progresión
Tiempo de seguimiento	Valoración de la atención médica desde la primera hasta la última consulta médica. Valorado por el servicio de oncología clínica del I.N.C.	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
Tiempo de progresión de la enfermedad	Periodo que transcurre desde último día de administración de tratamiento de quimioterapia hasta la confirmación de progresión tumoral.	Cuantitativa continua	Tiempo en meses
Tiempo a la muerte	Periodo que transcurre desde el inicio del tratamiento de quimioterapia hasta la fecha de muerte del paciente o el último control realizado en el servicio de oncología clínica del INC.	Cuantitativa continua	Tiempo en meses

5. Cronograma

5.1 Fase 1. Recolección de la información

Para garantizar que la totalidad de los pacientes se solicitó al Departamento de Estadística todos los pacientes atendidos entre los años 2008 y 2012 con diagnóstico registrado por el sistema SAP con codificación CIE-10 “tumor neuroendocrino” atendidos por los servicio de Oncología, Endocrinología y Cirugía gastrointestinal.

Se revisaron las historias clínicas para aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y se registraron los pacientes seleccionados.

5.2 Fase 2. Análisis de los datos

La información fue recolectada de las historias clínicas de los pacientes por uno de los co-investigadores, utilizando un aplicativo virtual para la recolección de datos validada por el Grupo Área de Investigaciones del Instituto.

Una vez fueron obtenidos los datos, se extrajeron variables sociodemográficas, comorbilidades, características histopatológicas del tumor y su presentación clínica, tipo de tratamiento oncológico (incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia), resultados del tratamiento, y la progresión de la enfermedad, con registro de las fechas de la progresión, así como de finalización del tratamiento y último seguimiento clínico en el Instituto. La toxicidad fue evaluada de forma retrospectiva con CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) versión 4.0. Se determinó el estado vital del paciente al finalizar el tiempo de seguimiento.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante dos métodos: variables de respuesta clínica, a través de las valoraciones realizadas por el oncólogo tratante en la consulta durante el periodo de seguimiento, y variables imagenológicas, realizadas por el servicio de Radiología institucional con los estudios tomográficos realizados a los pacientes posterior al tratamiento, aplicando los criterios de Respuesta RECIST 1.1. La progresión de la enfermedad se consideró por la presencia de síntomas que indiquen enfermedad posterior a la finalización del tratamiento, confirmado por exámenes tomográficos.

La evaluación de funcional del paciente se realizó mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) previo a la quimioterapia y posterior a la misma; también el estado funcional hormonal se realiza de la misma forma, mediante la evaluación sintomática reportada por el servicio de Endocrinología.

Para la caracterización de la población se realizaron análisis descriptivos de las variables de interés; las variables numéricas fueron resumidas con medidas de tendencia y dispersión, para lo cual se evaluó el supuesto de normalidad utilizando la prueba de Shapiro Wilk. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. La toxicidad se describió por los tipos de quimioterapia utilizados en los pacientes.

Se calculó el tiempo a la progresión de la enfermedad y el tiempo a la muerte desde la finalización de la quimioterapia hasta la presencia del evento, reportando la mediana de supervivencia correspondiente. Para este análisis se utilizó el método de Kaplan-Meier, sin realizar comparaciones entre grupos de pacientes. Los pacientes que no presentaron ninguno de los dos eventos fueron censurados en la fecha del último control registrado en la historia clínica.

La información fue recolectada en el software Microsoft Excel 2010 y luego analizada en el paquete estadístico Stata (StataCorp, TX).

5.3 Fase 3: Diseño del informe

Se realizará el análisis de los resultados, se establecerán las conclusiones y se prepara el informe final para someterlo a consideración de todos los autores.

Tabla 6. *Cronograma de actividades*

Fase	Etapa	Actividades	Unidad de Tiempo: meses																			
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12								
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables																				
	Capacitación del equipo de investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría																				
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador																				
		Revisión y aprobación del archivo																				
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos																				
		Elaboración de Instructivos																				
		Prueba piloto y ajustes de la metodología o los instrumentos *																				
Definición de bases de datos																						
Organización del Sitio de investigación	Certificación de la gestión de datos																					
	Evaluación del sitio de investigación																					
Conducción del estudio	Aprobación del sitio de investigación																					
	Asistencia a reuniones de monitoría																					
Fase de Ejecución	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio																				
	Recolección de información	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)																				
		Selección e inclusión de las unidades de análisis																				
		Recolección de los datos																				
		Control de calidad de la información																				
	Procesamiento de los datos	Sistematización de la información																				
		Validación de la base de datos y control de calidad de la misma																				
Conducción del estudio	Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)																					
	Interpretación y análisis de los resultados																					
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Asistencia a reuniones de monitoría																				
		Presentación de informes de avance al CEI																				
Elaboración de manuscritos científicos																						
Sometimiento y aprobación de manuscritos científicos.																						
Cierre Administrativo	Elaboración de Informe final técnico-científico y ético																					
	Sometimiento y aprobación del informe final (CEI).																					
	Asistencia a reuniones de monitoría																					
Cierre Administrativo																						
Disposición final de archivos																						
Disposición final base de datos																						
Disposición final de inventarios (cuando aplique) *																						
CIERRE DEFINITIVO																						

6. Aspectos éticos

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión de datos retrospectivos.

Todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

El protocolo de investigación será presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología para su revisión y aprobación, y se respetarán los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana.

Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

7. Presupuesto

Tabla 7. *Presupuesto total de la propuesta por fuentes de financiación y periodos de tiempo*

Conceptos presupuestales	Fuentes de financiación	
	Funcionamiento	
	Año 1	Total
Talento humano	\$ 27.030.080	\$ 27.030.080
Servicios técnicos	\$ -	\$ -
Compra de equipos	\$ -	\$ -
Equipos de uso propio	\$ 978.000	\$ 978.000
Materiales y suministros	\$ -	\$ -
Comunicaciones y transporte	\$ -	\$ -
Impresos y publicaciones	\$ -	\$ -
Viáticos y gastos de viaje	\$ -	\$ -
Gastos operacionales	\$ -	\$ -
Arrendamiento de bienes muebles	\$ 840.000	\$ 840.000
Gastos administrativos	\$ 3.461.770	\$ 3.461.770
TOTAL	\$ 32.309.850	\$ 32.309.850

Tabla 8. *Concepto presupuestal Talento humano*

Cargo y rol en el proyecto	Tipo de vinculación	Dedicación (horas/mes)	Nº meses	Valor costo x hora	Fuentes de financiación
					Funcionamiento
					Año 1
Profesional Especializado 2120-22 / Investigador Principal	Planta	20	12	\$ 28.477	\$ 6.834.480
Médico Especialista en entrenamiento/ Co-investigador	Contrato docencia-asistencial	120	12	\$ 14.750	\$ 10.620.000
Profesional Especilaizado II	Prestación de servicios	40	3	\$ 23.939	\$ 9.575.600
					\$ 27.030.080

Tabla 9. *Concepto presupuestal Equipos de uso propio*

Equipos de uso propio	Justificación	Fuentes de financiación	
		Funcionamiento	
		Año 1	Total
Computador Coinvestigador	Elaboración de protocolos, digitación de archivos, análisis de datos	\$ 778.000	\$ 778.000
Impresora	Impresión de diversos documentos	\$ 200.000	\$ 200.000
		\$ 978.000	\$ 978.000

Tabla 10. *Concepto presupuestal Arrendamiento de bienes muebles*

Arrendamiento de bienes muebles	Justificación	Fuentes de financiación	
		Funcionamiento	
		Año 1	Total
Computador	Requerido para el almacenamiento, procesamiento y análisis de documentos, bases de datos	\$ 840.000	\$ 840.000
		\$ 840.000	\$ 840.000

Tabla 11. *Concepto presupuestal Gastos administrativos*

Gastos administrativos	Justificación	Fuentes de financiación	
		Funcionamiento	
		Año 1	Total
Canon de arrendamiento	Servicios necesarios	\$ 2.423.239	\$ 2.423.239
Energía	para el	\$ 207.706	\$ 207.706
Agua	desarrollo	\$ 346.177	\$ 346.177
Teléfono	del proyecto	\$ 69.235	\$ 69.235
Internet		\$ 415.412	\$ 415.412
		\$ 3.461.770	\$ 3.461.770

8. Resultados

Se obtuvieron 369 pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2008 y diciembre de 2012; 40 correspondían a tumores de alto grado, de los cuales 10 pacientes cumplieron con criterios de elegibilidad para este estudio. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 12. La mediana de edad de los pacientes fue de 69 años (rango intercuartílico RIC, 64 a 74 años). La enfermedad fue más frecuente en mujeres que en hombres (70% vs. 30%). El 80% de los casos fueron clasificados con ECOG de 0 previo al tratamiento con quimioterapia (ECOG 2: 10% y ECOG 3: 10%, ninguno ECOG 1). Las comorbilidades asociadas en su mayoría fueron hipertensión (30%), enfermedad renal (30%) y 20% diabetes mellitus tipo 2. En cuanto al espécimen quirúrgico, se identificó la presencia de ganglios en el 40% de todos los casos, y en la misma proporción, no había información descrita acerca de la presencia o ausencia de los mismos.

Tabla 12. *Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con PDNEC.*

Característica	Frecuencia n (%)
Sexo	
Masculino	3 (30)
Femenino	7 (70)
Tipo de seguridad social	
Contributivo	8 (80)
Subsidiado	1 (10)
Regímenes especiales	1 (10)
Localización del tumor	
Desconocido	5 (50)

Estómago	2 (20)
Pulmón/tráquea	1 (10)
Mediastino posterior	1 (10)
Mesocolon	1 (10)
Estadio clínico	
Estadio 2	1 (10)
Estadio 4	9 (90)

La localización de los tumores fue desconocida en (n=5) de los casos; se identificaron en estómago (n=2) y (n=1) en pulmón, mediastino posterior y mesocolon respectivamente. La mediana del tamaño de los tumores fue 86 milímetros (RIC 58 a 90 milímetros), cuyo tipo histológico más común fue de células largas (n=5) y células pequeñas (n=4); en un (n=1) paciente no fue posible obtener la información histopatológica y no se encontraron tipos mixtos. En todos los pacientes se realizaron marcaciones para cromogranina A y sinaptofisina en la biopsia o pieza quirúrgica, obteniendo positividad del 100% en cromogranina A y 90% en sinaptofisina. Ningún paciente presentó síntomas que indicaran actividad hormonal funcional. Se identificó enfermedad metastásica en nueve (n=9); con compromiso ganglionar (n=5), hepática (n=2), ósea (n=2), pulmonar (n=2), cerebral, pleural, mesenterio y retroperitoneo (n=1).

Con respecto al tratamiento previo a la quimioterapia, cuatro pacientes(n=4) recibieron radioterapia extrainstitucional y tres (n=3) requirieron cirugía radical intrainstitucional; ningún paciente recibió tratamiento hormonal ni cirugía con intención paliativa. La Tabla 13 resume las características de los tratamientos identificados en el estudio.

Tabla 13. *Características del tratamiento de pacientes con PDNEC*

Característica	Frecuencia n (%)
Cirugía radical	3 (30%)
Radioterapia previa a la quimioterapia	4 (40%)
Tipo de quimioterapia	
Cisplatino y etopósido	7 (70)
Carboplatino y etopósido	2 (20)
Temozolomida, capecitabine y/o bevacizumab	1 (10)

Todos los pacientes recibieron primera línea de quimioterapia. La mediana de número de ciclos de tratamiento de quimioterapia fue de 6 ciclos con un rango entre 4 a 12. Posterior al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes presentaron un ECOG 1 (80%), ECOG 2 (10%) y ECOG 3 (10%).

En cinco casos (n=5) se identificó progresión clínica e imagenológica de la enfermedad (todos asociados al esquema de platinos con etopósido); tres (n=3) de los pacientes presentaron respuesta clínica e imagenológica completa (asociado a esquema cisplatino – etopósido); y dos pacientes (n=2) respuesta imagenológica parcial con presencia de respuesta clínica (asociado a esquema TMZ – capecitabine – bevacizumab y carboplatino – etopósido).

En general, la quimioterapia fue bien tolerada (Tabla 14); no se observaron eventos con toxicidad grado 5. La única toxicidad grado 3-4 fue neutropenia en un solo paciente(n=1); las toxicidades más comunes grado 1-2 fueron neutropenia (n=1), náuseas (n=4, vómito (n=1), fiebre (n=1) y alopecia (n=1). No hubo mucositis, fatiga, diarrea, hiperuricemia, ni

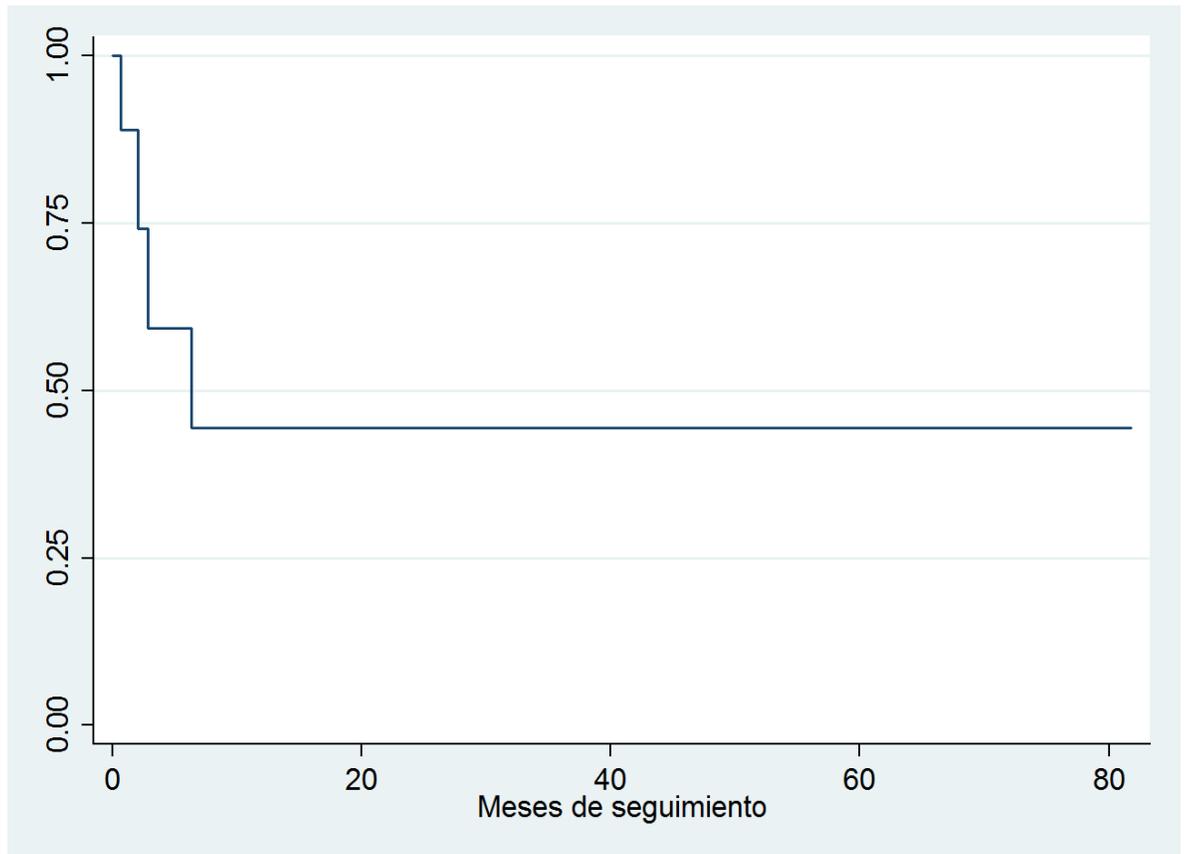
toxicidad renal, hepática, sensorial, auditiva, o hemorrágica; las toxicidades se presentaron únicamente en quienes recibieron tratamiento con cisplatino y etopósido. No hubo eventos adversos en los pacientes tratados con temozolomida – capecitabine - bevacizumab ni carboplatino - etopósido.

Tabla 14. *Toxicidad del tratamiento con quimioterapia en pacientes con PDNEC*

Síntoma	Grado n (%)				
	No presentó	I	II	III	IV
Neutropenia	7 (70)	1 (10)	-	1 (10)	1 (10)
Nauseas	6 (60)	3 (30)	1 (10)	-	-
Vómito	9 (90)	1 (10)	-	-	-
Fiebre	9 (90)	1 (10)	-	-	-
Alopecia	9 (90)	-	1 (10)	-	-

De los 10 casos evaluados, todos se encontraban vivos al finalizar el seguimiento. Los pacientes tuvieron un seguimiento máximo de 82 meses. La supervivencia libre de progresión de la enfermedad fue calculada entre el fin del tratamiento de la quimioterapia y la presencia de la progresión. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,3 meses, con una tasa de incidencia de 20 casos de progresión por cada 1000 pacientes/mes (IC 95% 7,5 a 53,1) (Figura 1).

Figura 1. *Supervivencia libre de progresión en pacientes con PDNEC*



9. Discusión

Los tumores neuroendocrinos de alto grado (PDNEC), han sido ampliamente estudiados, pero con pobres respuestas terapéuticas dado el comportamiento agresivo de la enfermedad. Estos tumores son muy raros, y su epidemiología no ha sido suficientemente estudiada debido a las múltiples localizaciones en el organismo. Pertenecen a un espectro de tumores muy agresivos, que distan mucho de su contraparte bien y moderadamente diferenciados, en cuanto a su comportamiento clínico y morfológico, con una relación muy cercana con los carcinomas pulmonares de célula pequeña cuyo comportamiento es muy maligno.

La presentación clínica de la enfermedad en nuestra población, especialmente en género, es similar a la registrada por EURO CARE, donde revela que el porcentaje de mujeres es mayor que en hombres, aunque la localización del tumor no se puede contrastar dado que en nuestro grupo de pacientes el 50% no tiene una localización identificada, comparada con el estudio europeo, en el cual el lugar más comúnmente identificado es el esófago.

En cuanto a los tipos histológicos tumorales, se identificaron PDNEC de célula larga y célula pequeña, cuyo comportamiento biológico no muestra diferencias en desenlace y pronóstico, los cuales se correlacionan con la literatura mundial.

Es bien conocido que este tumor no es activo hormonalmente, por lo que los síntomas mediados por la secreción hormonal son muy raros y no requieren tratamiento con interferón o somatostatina; en nuestra población de estudio no se identificó funcionalidad hormonal.

De acuerdo a la literatura a menudo el tratamiento para enfermedad localizada y localmente avanzada requiere un abordaje multimodal con quimioterapia, radiación y

algunas veces cirugía. En nuestra población tres (n=3) de los pacientes recibieron radioterapia previa al ingreso a la institución como parte de manejo para control local en quienes no aceptaron manejo quirúrgico, y no se consideró una terapia estándar en el manejo de la enfermedad dadas sus indicaciones específicas como parte del manejo paliativo(12).

En enfermedad localizada, estudios retrospectivos han demostrado que la cirugía sola raramente es curativa; en nuestro caso, tres pacientes fueron llevados a resección quirúrgica radical, que al finalizar el seguimiento impactó de manera positiva en el único caso con enfermedad localizada, donde hubo respuesta clínica e imagenológica completa.

La quimioterapia sola ofrece la mejor opción para control de la enfermedad en presencia de enfermedad metastásica. En nuestro estudio, la quimioterapia fue la terapia de elección, especialmente con cisplatino etopósido, siguiendo el esquema estándar descrito por Moertel, aunque se identificaron dos esquemas alternativos con carboplatino y con temozolomida – capecitabine – bevacizumab. La tasa de respuesta en la literatura con quimioterapia en general, oscila entre el 14%(4) y 75%(24), con un tiempo de progresión entre 1.8 y 9.2 meses, que al correlacionar con los datos de nuestro estudio, estamos dentro de los porcentajes esperados: nuestra tasa de respuesta fue de 30% y una mediana de supervivencia libre progresión de 6.3 meses. Es importante destacar que en el periodo de seguimiento no se documentaron muertes en el grupo de población, y las toxicidades mas frecuentemente identificadas, se encuentran en grado 1 y 2 en el grupo etopósido y cisplatino; los esquemas con carboplatino y temozolomida no presentaron efectos adversos. En cuanto a la funcionalidad de los pacientes, si se identificó un impacto en el manejo con quimioterapia, al presentar deterioro clínico dado por síntomas leves (ECOG 1: 80%)

En 1991, Moertel reportó con la combinación ya descrita, una tasa de respuesta objetiva del 67% en 18 pacientes con tumores neuroendocrinos anaplásicos, que son análogos a los descritos de PDNEC extrapulmonares, con una mediana de supervivencia de 19 meses. Mitry reportó una tasa de respuesta de 42% y una mediana de supervivencia de 15 meses en 41 pacientes con PDNEC extrapulmonar tratados con el mismo régimen de Moertel; ambos estudios con tumores de localización gastrointestinal, cervical, traqueal.

El estudio de Iwasa con cisplatino y etopósido como primera línea de tratamiento en 21 pacientes con PDNEC hepatopancreático, mostró una pobre tasa de respuesta del 14% con una supervivencia libre de progresión de solo 1.8 meses considerando que el esquema tiene una alta toxicidad, especialmente hematológica, con 90% de pacientes con neutropenia y 71% con leucopenia. Este estudio no permite comparar la efectividad del tratamiento con el nuestro dada la agresividad de los tumores de presentación hepática debido a que cursan con una crisis visceral fatal, que en el caso de nuestro estudio solamente se identificaron dos pacientes con enfermedad metastásica hepática, y ninguno identificado como primario. También permite establecer que la toxicidad en la población nuestra no es tan severa como la mostrada por Iwasa, porque solo se presentó un caso de neutropenia grado 3-4.

Hainsworth dirigió un estudio fase II en pacientes adultos con PDNEC avanzado con la combinación carboplatino – paclitaxel – etopósido, de los cuales al 62% no se identificó el tumor primario; 53% tuvieron una respuesta alta, 15% con respuesta completa, y en cinco pacientes permanecieron con tiempo libre de enfermedad de 18 a 66 meses posterior a la terapia, a pesar de la toxicidad moderada de este esquema la cual fue hematológica, especialmente neutropenia y leucopenia en 48% y 11%; nuestro estudio solamente identificó dos pacientes con carboplatino – etopósido, en los cuales ninguno presentó

efectos adversos, pero que al comparar con el estudio mencionado no se puede correlacionar en tasa de respuesta como en toxicidad, dado el escaso número de pacientes.

Es importante aclarar que en ningún paciente del estudio se identificó una segunda línea de tratamiento. Cuando la primera línea de tratamiento con platinos no impide la progresión tumoral, o cuando hay intolerancia a alguno de los medicamentos, las opciones terapéuticas quedan limitadas; es por eso que se han descrito otros esquemas como segundas líneas de tratamiento en PDNEC con carboplatino, etopósido y vincristina (20), temozolomida sola y en combinación con capecitabine y/o bevacizumab(21), irinotecan y cisplatino(22), También se han reportado casos de PDNEC en órganos puntuales con combinaciones quimioterapéuticas como gemcitabine y tegafur (4,23-27).

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con el registro de los datos acerca de la toxicidad por los tratamientos con quimioterapia, debido a que se pudo existir subregistros de la información. Adicionalmente, en algunos pacientes no fue posible obtener información sobre su estado vital o la presencia de progresión de la enfermedad, a la fecha de cierre del presente estudio, lo que permitió la presencia de censuras durante los análisis de supervivencia.

10. Conclusiones

- No se encontraron pacientes menores de 60 años con Tumor neuroendocrino de alto grado; en la población estudiada la proporción de mujeres fue mayor en comparación a la de hombres.
- El tipo histológico principal en los PDNEC fue de célula larga, en menor proporción de célula pequeña y no se encontró de tipo mixto.
- En el momento de la presentación de la enfermedad el 90% de los pacientes cursa con enfermedad metastásica y el sitio primario es desconocido en el 50% de los casos.
- Observamos cambios en el estado funcional de nuestros pacientes posterior al tratamiento con quimioterapia (ECOG 0: 80% pre-quimioterapia y ECOG 1: 80% post-quimioterapia); aunque es un cambio dado por síntomas leves, sí identificamos deterioro de su estado funcional posterior a la terminación el tratamiento.
- Todos los pacientes atendidos con esta patología en el Instituto Nacional Cancerología, recibieron primera línea de quimioterapia. No se encontraron pacientes en segunda línea de tratamiento.
- El esquema estándar para manejo de esta patología en nuestra institución, al igual que lo reportado en la literatura mundial, es cisplatino y etopósido.
- Identificamos que en el grupo de pacientes tratados con el esquema cisplatino más etopósido, tres lograron una respuesta completa clínica e imagenológica, cinco

presentaron progresión y dos respuesta parcial, con una proporción de respuesta (completa y/o parcial) y progresión similar.

- Los pacientes tratados con esquemas diferentes a cisplatino y etopósido recibieron como esquema alternativo Temozolamida – capecitabine – bevacizumab y carboplatino – etopósido; este grupo de pacientes presentó una respuesta imagenológica parcial y clínica.
- La mayoría de efectos adversos con las poliquimioterapias usadas fueron de origen hematológico grado 1-2; no se identificaron toxicidades grado 5.
- No se logró correlacionar el grado de carga tumoral o compromiso multivisceral metastásico con la progresión de la enfermedad
- No se identificaron muertes en el grupo de pacientes con PDNEC durante el período de seguimiento, sin embargo la supervivencia libre de progresión fue de 6.3 meses
- La incidencia de los Tumores Neuroendocrinos de alto grado es muy baja en nuestra población; el esquema cisplatino-etopósido es el tratamiento de elección, cuya pobre respuesta clínica y supervivencia libre de progresiones es equiparable a los datos reportados en la literatura universal. Se requieren nuevas estrategias de tratamiento para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):R77-83.
2. Total-tablas 2010 RIC - Tabla 6.pdf 2013. Available from: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2010/Tabla 6.pdf>.
3. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68(2):227-32.
4. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(4):313-8.
5. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3548-54.
6. GLOBOCAN 2008: Country Fast Stat 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
7. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Horsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-16.
8. Lindholm DP, Eriksson B, Granberg D. Response to temozolomide and bevacizumab in a patient with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Med Oncol*. 2012;29(1):301-3.

9. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer*. 2014;120(18):2814-23.
10. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gonen M, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):300-13.
11. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas*. 2010;39(6):799-800.
12. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbaek H, Hellman P, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol*. 2010;49(6):740-56.
13. Walenkamp AM, Sonke GS, Sleijfer DT. Clinical and therapeutic aspects of extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(3):228-36.
14. Kloppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg*. 1996;20(2):132-41.
15. Lee SS, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Kim WK, et al. Extrapulmonary small cell carcinoma: single center experience with 61 patients. *Acta Oncol*. 2007;46(6):846-51.
16. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.

17. Shia J, Tang LH, Weiser MR, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, et al. Is nonsmall cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol*. 2008;32(5):719-31.
18. Smith J, Reidy-Lagunes D. The management of extrapulmonary poorly differentiated (high-grade) neuroendocrine carcinomas. *Semin Oncol*. 2013;40(1):100-8.
19. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1351-5.
20. Olsen IH, Langer SW, Jepsen I, Assens M, Federspiel B, Hasselby JP, et al. First-line treatment of patients with disseminated poorly differentiated neuroendocrine carcinomas with carboplatin, etoposide, and vincristine: a single institution experience. *Acta Oncol*. 2012;51(1):97-100.
21. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(20):4617-22.
22. Nakano K, Takahashi S, Yuasa T, Nishimura N, Mishima Y, Sakajiri S, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(8):697-703.
23. Yamamoto M, Miyagawa K, Hiura M, Taguchi M, Kihara Y, Abe S, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the pancreas responsive to combination therapy with gemcitabine and S-1. *Intern Med*. 2012;51(7):727-32.
24. Okita NT, Kato K, Takahari D, Hirashima Y, Nakajima TE, Matsubara J, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is

- effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):161-5.
25. Lee HS, Han HS, Lim SN, Jeon HJ, Lee HC, Lee OJ, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma in a perigastric lymph node from an unknown primary site. *Cancer Res Treat*. 2012;44(4):271-4.
26. Miyamoto H, Kurita N, Nishioka M, Ando T, Tashiro T, Hirokawa M, et al. Poorly differentiated neuroendocrine cell carcinoma of the rectum: report of a case and literal review. *J Med Invest*. 2006;53(3-4):317-20.
27. Power DG, Asmis TR, Tang LH, Brown K, Kemeny NE. High-grade neuroendocrine carcinoma of the colon, long-term survival in advanced disease. *Med Oncol*. 2011;28 Suppl 1:S169-74.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
29. Ontario CCO-AC. Drug Formulary 2013 [updated Dec 04, 2012; cited 2013 Junio]. An information-only resource for Ontario cancer drug and regimen monographs and symptom management information. Information for patients also available.]. Available from: <https://http://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760>.