RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Nº 186-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 26 de Abril de 2023

VISTO:

El Expediente Administrativo N°00002175-23 que contiene el Informe Nº 130-2023-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por la Directora Ejecutiva (e) de la Dirección de Control del Cancer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN Norte es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, se aprobó el documento denominado "Norma para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud en el que se establece que la Guía Técnica es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 026-2021-J/INEN de 25 de Enero de 2021, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN, aprueba el Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA CLINICA MANEJO MEDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO ;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, la Dirección de Atención Médica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente a través del Informe N° 120-2023-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción el Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA CLINICA MANEJO MEDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO

GASTROENTEROPANCREATICO; para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 170-2023-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte del Documento Técnico: GUIA DE PRACTICA MANEJO MEDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

REGIÓN LA LIBERTAD Vº Bº DPTO. DE ONCOLOGIA MEDICA GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO SEGUNDO.- ENCARGAR a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

REGIÓN LA LIBERTAD Vº Bº ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO TERCERO.- NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. MANUEL ALIPIO CEDANO GUADIAMOS
DIRECTOR (e) DEL PROGRAMA SECTORIAL III
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN-NORTE

REGION LA LIBERTAD GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

Distribución:

Interesados	(01)
Informática	(01)
Archivo	(01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Nº 026 2021 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 25 de ENERO del 2021

VISTO:

El Informe N° 000408-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 1161-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 187-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 1652-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 000363-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 00019-2021-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" con la finalidad de establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el Proyecto GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO (Versión Extensa y Usuario Final), ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, encontrándola acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, mediante el Memorando N° 1161-2020-OGPP/INEN de fecha 05 de noviembre de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 187-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 05 de noviembre de 2020, mediante el cual la Oficina de Organización, emite Opinión

Técnica Favorable al proyecto de documento normativo denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO (Versión Extensa y Usuario Final);

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO (Versión Extensa y Usuario Final), para su correspondiente aprobación;

Que. conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO (Versión Extensa y Usuario Final), el cual tiene como finalidad de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) es contribuir a reducir la morbimortalidad asociada a los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN;

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, del Departamento de Patología, de la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, de la Dirección de Cirugía, de la Dirección de Radioterapia, del Departamento de Radioterapia, del Departamento de radiodiagnóstico, del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR la GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO (Versión Extensa y Usuario Final), que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLIQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO	CÓDIGO: GPC.DNCC. INEN.003	
EMISOR: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	IMPLEMENTACIÓN 2020	VERSIÓN V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

-Versión Extensa-

Lima – Perú
2020

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub Jefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina

M.C. Mg. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía

M.C. Juan Marquina Diaz
Director General
Dirección de Radioterapia

M.C. Sheila Vilchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva
Departamento de Radioterapia

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

PANEL DE EXPERTOS

M.C. Victor Castro Oliden
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Paola Montenegro Beltrán
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Christian Pacheco Román
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mariana Serrano Cardoso
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Ivan Chavez Passiuri
Médico Asistente del Departamento de Cirugía en Abdomen
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Humberto Liu Bejarano
Médico Asistente del servicio de Gastroenterología del Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Lourdes Huanca Amesquita
Médico Asistente del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Patricia Saavedra Sobrados
Médico Asistente del Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Alicia Ávalos Rosas
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jenny Malca Vásquez
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rosario Rodriguez Baldoceda
Médico Asistente del servicio de Endocrinología del Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sonia Guillén Bravo
Médico Asistente del Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

EQUIPO TÉCNICO GPC ONCOLOGÍA MÉDICA

M.C. Karina Aliaga Llerena
Médico Asistente del departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Victor Paitan Amaro
Médico Asistente del departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. M.g. Carlos Alva Díaz
Metodólogo Experto
Médico Asistente del departamento de Neurología Clínica
Epidemiólogo e Investigador Clínico
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

REVISIÓN EXTERNA

Dr. Mike Maldonado Meléndez
Médico Oncólogo. Asistente del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en la validación de las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

REVISIÓN Y APROBACIÓN:

- Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- Oficina Organización
  - Lic. Adm. Ángel Winston Riquez Quispe

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO	CÓDIGO: GPC.DNCC. INEN.003	
EMISOR: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	IMPLEMENTACIÓN 2020	VERSIÓN V.01

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO

I. FINALIDAD

Contribuir a reducir la morbimortalidad asociada a los Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos.

II. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

2.1.1 Estandarizar el manejo oncológico médico del Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2.2.1 Establecer las recomendaciones para el manejo oncológico médico de los pacientes con Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

2.2.2 Contribuir a reducir la variabilidad en el manejo oncológico en los pacientes con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Está dirigido a los profesionales de la salud, personal administrativo y gestores vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

El ámbito de la aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y los Establecimientos de Salud del MINSA que estén involucrados en el manejo de la patología.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

NOMBRE: Tumor Neuroendocrinos Gastroenteropancreático

CÓDIGO CIE 10:

C16.0-C16.9 Tumores malignos del estómago

C17.0 Tumores malignos del duodeno

C24.1 Tumores malignos de la ampolla de Vater

C17.1-C17.2 Tumores malignos del yeyuno e ileon

C18.1 Tumores malignos del apéndice

C18.0-C20.9 Tumores malignos del colon y recto

C25.0-C25.9 Tumores malignos del páncreas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos son neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina que se puede desarrollar en la mayoría de los órganos. Los Tumores Neuroendocrinos del sistema digestivo son aquellas que surgen del tracto gastrointestinal y el páncreas(1).

Las neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas han tenido una separación en dos categorías principales:

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) con un patrón glandular, giriforme, trabecular o sólido, con núcleos uniformes, cromatina punteada ("sal y pimienta") y citoplasma finamente granular. Son referidos como tumores carcinoides (en el tracto gastrointestinal) y Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (tumores de islotes celulares).
- Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son pobremente diferenciados y todos carcinomas de alto grado pareciéndose al Carcinoma Neuroendocrino de células pequeñas o grandes del pulmón.

5.2. ETIOLOGÍA

Pueden surgir prácticamente en cualquier órgano del cuerpo, debido a que estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo, a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso. Los tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal y pancreático comparten ciertas características histológicas pero difieren en su patogénesis y biología (2).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Una gran proporción de células del páncreas son productoras de insulina y glucagón, una relativa menor proporción de células producen somatostatina y polipéptido pancreático, y aun en menor cantidad produce serotonina y grelina. Se cree que estas células endocrinas son la fuente de las Neoplasias Neuroendocrinas del páncreas. Aún no es posible determinar si los tumores surgen de los islotes o los ductos(3).

Los NET pancreáticos funcionantes pueden ser los insulinomas, gastrinomas, VIPomas, glucagonomas. Por otra parte, los tumores no funcionales pueden secretar un número de sustancias como Cromogranina, enolasa específica de neurona, polipéptido pancreático y grelina sin embargo no representan un síndrome clínico como sus contrapartes funcionales. Más tarde durante su evolución clínica presenta síntomas de compresión local y metástasis (4).

En el tracto gastrointestinal las células son derivadas del sistema neuroendocrino compuesto por células productoras de péptido y animas que pueden secretar diferentes hormonas dependiendo del sitio de origen(5).

Los NET gástrico se pueden subclasificar en tres grupos, aquellos asociados con gastritis atrófica crónica/ anemia perniciosa (tipo 1), los asociados al síndrome de Zollinger - Ellison con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN I) (tipo 2) y los esporádicos (tipo 3)(6,7). Los tipo 1 y 2 secretan altos niveles de gastrina

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.1.1.1. Tumores Pancreáticos

La presentación clínica de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos ha evolucionado en los últimos años, hasta hace una época los TNE pancreáticos eran en su mayoría funcionantes, hoy en día entre el 50 y 85% son no funcionantes. (14)

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes no causan un síndrome clínico hasta que el tumor cause obstrucción del árbol biliar o del vaciamiento gástrico, los pacientes permanecen asintomáticos a menos que el tumor cause dolor. La ictericia puede estar presente en tumores ubicados a la derecha de la Arteria mesentérica superior, y la vena mesentérica superior, originados en la cabeza del páncreas o el proceso uncinado, los cuales causan obstrucción de la porción intrapancreática del conducto biliar. También estos tumores pueden causar obstrucción del vaciamiento gástrico y/o dolor por invasión del plexo mesentérico autonómico. Dolor también es secundario a la metástasis hepática que invaden la cápsula o se extiende al peritoneo parietal, algunas ocasiones ocurre una hemorragia secundaria a la erosión por el tumor en el duodeno o secundario a oclusión de la vena esplénica causando varices gastroesofágicas.(15)

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes, presentan un cuadro clínico diverso. (Tabla N°1 y N□ 2)

Tabla N° 1: Caracteristicas Clinicas de Tumores Pancreáticos Neuroendocrinos Funcionales Más Comunes

Síndromes más comunes	Péptidos activos biológicamente	Incidencia (nuevos casos/población/año)	Localización del tumor	Síntomas/signos más comunes
Insulinoma	Insulina	1 a 3	Páncreas (>99%)	Síndrome hipoglicémico (triada de Whipple)
Síndrome de Zollinger- Ellison	Gastrina	0.5 a 2	Duodeno (70%) Páncreas (25%) Otros sitios (5%)	Dolor abdominal, reflujo gastroesfágico, diarrea, úlcera duodenal, enfermedad úlcero péptica

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

(hipergastrinemia) produciendo hiperplasia de las células similares a la enterocromafina y condicionando en última instancia lesiones hiperplásicas y tumores carcinoides pequeños múltiples (6,7).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son la segunda neoplasia más frecuente dentro de los cánceres digestivos(8). Según el programa del Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer (SEER), en el año 2012 la incidencia ajustada a la edad fue de 6.98 por 100.000 habitantes(9). El intestino delgado (30.8%), el recto (26.3%), el colon (17.6%), el páncreas (12.1%) y el apéndice (5.7%) son los sitios NET primarios más comunes (10). Con respecto al origen étnico, los NET rectales se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes afroamericanos, asiáticos y nativos americanos, en cambio los NET del intestino medio ocurren predominantemente en raza blanca. Las mujeres parecen ser más propensas a desarrollar NET del estómago, apéndice o ciego, mientras que los NET del yeyuno / íleon, el duodeno y el recto prevalecen en los hombres(8). Según la base de datos SEER, el 53% de pacientes con NET presentan enfermedad localizada, 20% enfermedad locorregional y 27% metástasis a distancia en el momento del diagnóstico(9).

En el Perú, no se cuenta con estadística de incidencia ni de prevalencia. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 2009 a 2018, se ha reportado un total de 650 casos de tumores neuroendocrinos, con edad promedio de 55 años. Los sitios más frecuentes son: recto 15%, pulmón 9.84%, estómago 8.3%, neuroendocrino de células de Merkel 9.07% y primario no conocido 9.07%. (Fuente: Departamento de estadística - INEN).

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La mayoría de Tumores Neuroendocrinos son esporádicos y los factores de riesgo aún no están bien dilucidados. Estos tumores pueden surgir en el contexto de síndromes genéticos hereditarios como la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM1) asociadas con el gen *Men* el cual es caracterizado por múltiples tumores de las glándulas paratiroides, pituitaria y pancreáticas. La Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM2) la cual está asociada a mutaciones en el proto-oncogen *RET*, pueden desarrollar Carcinoma Medular de tiroides, Feocromocitoma, e hiperparatiroidismo. (11,12)

La enfermedad de Von Hippel-Landau, el síndrome de la feocromocitoma o paraganglioma familiar, la Neurofibromatosis tipo 1 y la Esclerosis Tuberosa compleja también han sido asociados con los tumores neuroendocrinos. *(13)*

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas dependen de la ubicación pudiendo ser de origen pancreático u origen gastrointestinal.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 2: Características Clínicas de Tumores Pancreáticos Neuroendocrinos Funcionales Menos Frecuentes

Síndromes menos comunes	Péptidos activos biológicamente	Incidencia (nuevos casos/población/año)	Localización del tumor	Síntomas/signos más comunes
VIPoma	Péptido intestinal vasoactivo	0.05 a 0.2	Páncreas (90%) Otros sitios (10%, neural, adrenal, periganglionar)	Diarrea, hipocalemia, deshidratación
Glucagonoma	Glucagón	0.01 a 0.1	Páncreas (100%)	Erupción, intolerancia a la glucosa, eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso
ACTHoma	ACTH	Raro	Páncreas (4 a 16% de todos los Síndromes de Cushing)	Síndrome de Cushing
Síndrome carcinoide	Serotonina	Raro	Páncreas (<1% de todos los Síndromes carcinoides)	Diarrea, rubor
PTHrp-oma	PTHrp	Raro	Páncreas	Síntomas debido a hipercalcemia

VIP: Péptido Intestinal Vasoactivo; ACTH: Hormona Adrenocorticotropa; PTH: Paratohormona; PTHrp: proteína relacionada a la Paratohormona(16)

Fuente: Jensen RT et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology. 2012 Feb 15;95(2):98–119.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Telf. (001) 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.1.1.2. Tumores gastrointestinales

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales pueden ser del intestino anterior, intestino medio o intestino posterior, cada uno con diferentes características clínicas.

6.1.1.2.1. Tumores del intestino anterior

Siendo los del Estómago de principal ubicación, los tumores neuroendocrinos gástricos están subdivididos en 03 categorías que tienen un diferente comportamiento biológico y pronostico (17). Son de tipo 1 y 2, aquellos relacionados a gastritis crónica atrófica son diagnosticados a través de endoscopias por dolor abdominal o anemia, y de tipo 3 relacionados con el dolor abdominal que puede estar presente en relación al compromiso local o metástasis hepática. Pueden presentar síndrome carcinoide atípico.

6.1.1.2.2. Tumores del intestino medio

Pudiendo ser de Duodeno, ocasionando obstrucción biliar o duodenal. (17–19). Los de Yeyuno-Íleon, son asintomáticos a la presentación y generalmente son encontrados incidentalmente, Dentro de los sintomático, el dolor abdominal está presente hasta en el 40%. Generalmente están ubicados en el Ileon dentro de los 60 cm de la válvula ileocecal, pueden nacer de un divertículo de Meckel. El síndrome carcinoide está presente en la mayoría de pacientes con metástasis hepática (20). Y los de Apéndice, la mayoría son submucosos, y se localizan en el tercio distal, donde es improbable que cause obstrucción por lo que la mayoría son asintomáticas. Los síntomas están relacionados con tumores grandes que puedan causar dolor u obstrucción.

6.1.1.2.3. Tumores del intestino posterior

Los ubicados en Colon y Recto, generalmente son tumores no funcionales y no están relacionados a síndrome carcinoide. Cuando existen síntomas, estos son generalmente parecidos a los del adenocarcinoma, es decir cambios en el hábito defecatorio, sangrado y obstrucción. (20)

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

La historia natural de los tumores carcinoides inicia con síntomas vagos como dolor abdominal que precede al diagnóstico con una media de 9.2 años. El rubor y la diarrea, ambas manifestaciones de los tumores carcinoides ocurren después que el tumor ha metastatizado. También se muestra la relación entre la extensión del tumor y marcadores bioquímicos positivos en sangre. La Pancreatina y Neuroquinina son importantes porque tiene correlación con la mortalidad, metástasis y sobrevida.(21)

La relación entre el tamaño tumoral y la positividad de marcadores bioquímicos tumorales medidos en sangre en directamente proporcional (22).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de los NET - GEP se requiere confirmación histológica con marcadores de inmunohistoquímica (23,24), estudios de imágenes del tumor primario y la metástasis así como de marcadores tumorales y evaluación bioquímica para confirmar funcionalidad. Estos últimos se abordarán en exámenes auxiliares.

6.2.1.1. HISTOPATOLOGÍA

Macroscópicamente, los NET G1 - G2 son tumores sólidos blanquecinos amarillentos o grisáceos con una apariencia nodular o polipoide. La mucosa generalmente está intacta o muestra una ligera ulceración focal. Microscópicamente, están compuestas de células tumorales con núcleos redondos u ovalados con cromatina característica de "sal y pimienta" y citoplasma granular eosinofílico. Los nidos tumorales están dispuestos en patrones trabeculares, insulares o en forma de lámina (25).

6.2.1.2. INMUNOHISTOQUÍMICA DE MARCADORES NEUROENDOCRINOS

Los marcadores neuroendocrinos más representativos son cromogranina, sinaptofisina, producto celular de proteína 9.5, molécula de adhesión celular neural (NCAM / CD56), enolasa específica de neurona y Leu 7. Se describe el patrón de distribución, origen y su aplicación en la tabla N° 3.

Tabla N° 3. Marcadores neuroendocrinos

Marcador neuroendocrino	Patrón	Origen	Aplicación
Sinaptofisina	Citoplasmático	Membrana de la vesícula presináptica(26)	Confirma la naturaleza endocrina de las células neoplásicas.
Cromogranina A	Citoplasmático	Gránulos secretores(27)	Confirma la naturaleza endocrina de las células neoplásicas. Su nivel de expresión depende de la cantidad de gránulos secretores presentes(27,28).
Molécula de adhesión celular neural (NCAM/CD56)	Citoplasmático	antígeno asociado a la célula natural killer (NK)	Ha sido identificado como un marcador neuroendocrino(29)
ki67	nuclear	núcleo celular	Determina la proporción de células que proliferan en el tumor.

Fuente: Gould VE et al. A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms [Internet]. Vol. 17, Human Pathology. 1986. p. 979–83.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

En pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, se deben determinar marcadores específicos como gastrina, insulina y polipéptido pancreático (PP). En pacientes con tumores primarios desconocidos, TTF1 (bronquial/pulmonar), CDX2 (serotonina-intestino medio intestinal) y PP/ Islet-1/Glucagón (pancreático) pueden usarse para guiar la búsqueda del tumor primario.

6.2.1.3. CLASIFICACIÓN

La clasificación se ha establecido a través de la 5ta edición de la clasificación de neoplasias neuroendocrinas de las Organización Mundial de la Salud, se describen los múltiples sitios de origen tanto gastrointestinal como pancreático. (Tabla N°4)

Tabla N° 4. Clasificación y criterios de estadiaje para neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y hepatobiliar

Terminología	Diferenciación	Grado	Tasa de mitosis (mitosis/2 mm2)	Ki-67 índice (porcentaje)
TNE, G1	Bien diferenciado	Bajo	<2	<3
TNE, G2	Bien diferenciado	Intermedio	2 to 20	3 to 20
TNE, G3	Bien diferenciado	Alto	>20	>20
CNE, tipo celulas pesqueñas (CNECP)	Pobremente diferenciado	Alto	>20	>20
CNE, tipo celulas grandes (CNECG)	Pobremente diferenciado	Alto	>20	>20
Neoplasias mixtas Neuroendocrinas-No neurpendocrinas (MiNEN)	Bien o pobremente diferenciado	Variable	Variable	Variable

TNE: tumor neuroendocrino; CNE: carcinoma neuroendocrino; CNECP: carcinoma neuroendocrino tipo células pequeñas; CNECG: carcinoma neuroendocrino tipo células grandes; MiNEN: neoplasias mixtas neuroendocrina-no neuroendocrinas.
Fuente: WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed, Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G, the WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), the WHO classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, p.16, Copyright © 2019 International Agency for Research on Cancer.

6.2.1.4. ESTADIAJE

La nueva 8va edición del sistema de clasificación TNM se ha establecido para todos los tumores neuroendocrinos determinando un sistema diferente para cada uno los lugares anatómicos de origen, los cuales son: estómago (Tabla N°5,6), duodeno y ampolla de Vater (Tabla N° 7,8,9), yeyuno e íleon (Tabla N°10, 11, 12, 13), apéndice (Tabla N°14, 15), colon y recto (Tabla N°16,17, 18), y páncreas (Tabla N°19,20).

Tabla N° 5. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de estómago (AJCC 8VA EDICIÓN).

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1*	Invade la lámina propia o submucosa y menos o igual que 1 cm en tamaño
T2*	Invade la muscular propia o más grande que un 1 cm en tamaño
T3*	Invade a través de la muscular propia dentro del tejido de la subserosa sin penetración de la serosa suprayacente
T4*	Invade peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 6. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de estómago (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje pronóstico.

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T1	N0, N1	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T2	N0, N1	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T3	N0, N1	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1	M0	III
T4	N0, N1	M1	IV

Tabla N° 7. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de duodeno y ampolla de Vater (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T1	Tumor invade la mucosa o solo la submucosa y es ≤ 1 cm (tumores duodenales) Tumor ≤ 1 cm and confinado dentro del esfínter de Oddi (tumores ampulares)
T2	Tumor invade la muscular propia o es >1 cm (duodenal) Tumor invade a través del esfínter en la mucosa duodenal o muscular propia, o es >1 cm (ampular)
T3	Tumor invade el páncreas o tejido adiposo peri pancreático
T4	Tumor invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos
Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios regionales

Tabla N° 8. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de duodeno y ampolla de Vater (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

Tabla N°9. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de duodeno y ampolla de Vater (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje y pronóstico

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T4	N0	M0	III
Cualquier T	N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tabla N° 10. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de yeyuno e íleon (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1*	Invade la lámina propia o submucosa y menos o igual que 1 cm en tamaño
T2*	Invade la muscular propia o más grande que un 1 cm en tamaño
T3*	Invade a través de la muscular propia dentro del tejido de la subserosa sin penetración de la serosa suprayacente
T4*	Invade peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N°11. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de yeyuno e íleon (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar regional en menos de 12 ganglios
N2	Masas mesentéricas grandes (>2cm) y/o amplios depósitos nodales (12 o mayor), especialmente esos que encajonan los vasos mesentéricos superiores
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

Tabla N°12. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de yeyuno e íleon (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje pronóstico

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T1	N1, N2	M0	III
T1	N0, N1, N2	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1, N2	M0	III
T2	N0, N1, N2	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1, N2	M0	III

Tabla N°13. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos de yeyuno e ileon (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje pronóstico

T	N	M	EC
T3	N0, N1, N2	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1, N2	M0	III
T4	N0, N1, N2	M1	IV

Tabla N°14. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del apéndice (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 2 cm o menos en su máxima dimensión
T2	Tumor mayor que 2cm pero menos o igual a 4 cm
T3	Tumor mayor que 4cm o con invasión de la subserosa o compromiso del mesoapéndice
T4	Tumor perfora el peritoneo o invade directamente otros órganos o estructuras (excluyendo extensión mural directa a la serosa adyacente del intestino adyacente), ejm. Pared abdominal y musculo esquelético.
Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar regional
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N°15. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del apéndice (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje pronóstico

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III
T1	N0, N1	M1	IV
T2	N0	M0	II
T2	N1	M0	III
T2	N0, N1	M1	IV
T3	N0	M0	II
T3	N1	M0	III
T3	N0, N1	M1	IV
T4	N0	M0	III
T4	N1,	M0	III
T4	N0, N1	M1	IV

Tabla N°16. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del colon y recto (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
T1	Invade la lámina propia o submucosa y es ≤ 2 cm
T1a	Tumor < 1cm en su mayor dimensión
T1b	Tumor 1 – 2 cm en su mayor dimensión
T2	Tumor invade la muscular propia o es > 2cm sin invasión de la lámina propia o submucosa
T3	Tumor invade a través de la muscular propia en el tejido suberoso sin penetración de la serosa suprayacente
T4	Invade peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes

Tabla N°17. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del colon y recto (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar regional
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

Tabla N°18. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del colon y recto (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje diagnóstico

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T1	N1	M0	III B
T1	Cualquier N	M1	IV
T2	N0	M0	II A
T2	N1	M0	III B
T2	Cualquier N	M1	IV
T3	N0	M0	II A
T3	N1	M0	III B
T3	Cualquier N	M1	IV
T4	N0	M0	III A
T4	N1,	M0	III B
T4	Cualquier N	M1	IV

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N°19. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del páncreas (AJCC 8VA EDICIÓN)

Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T1	Tumor limitado al páncreas, <2 cm
T2	Tumor limitado al páncreas, 2 – 4 cm
T3	Tumor limitado al páncreas, > 4 cm; o tumor invadiendo el duodeno o conducto biliar
T4	Tumor invade órganos adyacentes (estomago, bazo, colon, glándula adrenal) o la pared de los grandes vasos (eje celíaco o arteria mesentérica superior)
Categoría N	Criterio N
NX	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar regional
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada al hígado
M1b	Metástasis en al menos un sitio extra hepático (ejm. Pulmón, ovario, ganglios no regionales peritoneales, hueso)
M1c	Metástasis hepáticas y extra hepáticas

Tabla N° 20. TNM sistema de estadiaje para tumores neuroendocrinos del páncreas (AJCC 8VA EDICIÓN). Grupos estadiaje pronóstico

T	N	M	EC
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	II
T4	N0	M0	III
Cualquier T	N1	M0	III
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los adenocarcinomas pobremente diferenciados son los más frecuentes diagnósticos diferenciales (incluyen carcinoma pancreático de células acinares, carcinomas escamosos o linfomas o neoplasias mesenquimales (30).

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

Los exámenes auxiliares con resumidos en la tabla N°21.

Tabla N°21. Exámenes auxiliares para considerar en Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreaticos

Plan de trabajo		Comentario
Patología clínica	• Cromogranina A sérica. • Ácido 5 - hidroxindolacético (5-HIIA) sérico o en orina de 24 horas . • Polipéptido pancreático sérico. • Péptido C, Pro-insulina, Insulina séricos. • Péptido vasoactivo intestinal (VIP) sérico. • Glucagón sérico. • Gastrina sérica.	El uso de biomarcadores en pacientes asintomáticos no es requerido. Solo en pacientes sintomáticos está indicado el dosaje de biomarcadores. El Ácido 5 - hidroxindolacético (5-HIIA) sérico o en orina de 24 horas está indicado en pacientes con tumor primario del tracto gastrointestinal (ileon, apéndice, recto). Síntomas de secreción hormonal puede incluir rubor, diarrea, fibrosis cardiaca valvular y broncoconstricción. Ciertos alimentos deben ser evitados para el dosaje de este biomarcadores desde 48 horas antes y durante la prueba (palta, plátanos, melón, berenjena, piña, ciruela, tomates, nuez de nogal, pecanas, dátiles, pomelos, nueces).(31,32) La cromogranina A sérica está indicado en pacientes con tumor primario del tracto gastrointestinal (ileon, apéndice, recto) y síndrome carcinoide, además de todos los tumores neuroendocrinos del páncreas (categoría 3).(33) El Polipéptido pancreático sérico está indicado en pacientes con tumores neuroendocrinos del páncreas (categoría 3).(33) El Péptido C, Pro-insulina e Insulina séricos están indicados en pacientes con síntomas de hipoglicemia con sospecha de Insulinoma (deben ser tomados en hipoglicemia). (34) El Péptido vasoactivo intestinal (VIP) sérico está indicado en pacientes con diarrea e hipokalemia, con sospecha de VIPoma en páncreas. (33) El Glucagón sérico está indicado en pacientes con rubor, diarrea, hiperglicemia, dermatitis, estado de hipercoagulabilidad, con sospecha de Glucagonoma de páncreas.(33) La Gastrina sérica está indicada en pacientes con úlceras gástricas, úlceras duodenales o diarreas, con sospecha de gastrinoma pancreático o duodenal. (33)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N°21. Exámenes auxiliares para considerar en Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreaticos

Plan de trabajo		Comentario
Patología clínica	Hemograma y bioquímicos	Hemograma, perfil hepático, urea y creatinina, son parte de la evaluación inicial para medir la función medular, renal y hepática.
Estudios de imagen y medicina nuclear	Tomografía o Resonancia de abdomen y pelvis con contraste multifásica.	Todo paciente con tumor neuroendocrino del tracto gastrointestinal como: duodeno, yeyuno, íleon, colon, apéndice (tumor mayor a 2 cm, o con resección incompleta (ganglios o márgenes comprometidos)), recto (tumores mayores a T2 o 1 cm).
	Tomografía de tórax con o sin contraste	Según sea apropiado de acuerdo con evaluación clínica. En enfermedad metastásica debe ser solicitado.
	Estudio basado en el receptor de somatostatina: Gammagrafia de receptores de somatostatina (99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3))	Indicado para la obtención de imágenes de neoplasias neuroendocrinas que expresan receptores de somatostatina bien diferenciado. Se realiza en: la estadificación inicial, detección del sitio del tumor primario desconocido en pacientes con lesiones secundarias conocidas, reestadificación. (35)

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

No se recomiendan medidas específicas antes del tratamiento, salvo realizar una adecuada historia clínica y examen físico.

6.4.2. TERAPÉUTICA

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos son un grupo de enfermedades de diferente comportamiento, pudiendo tener síntomas o no atribuibles a hipersecreción hormonal, considerando funcionales o no funcionales. El manejo requiere una intervención multidisciplinaria, se debe evaluar los estudios de imagen para definir la carga de enfermedad y posible ubicación primaria. El manejo de enfermedad loco regional es la resección quirúrgica principalmente. La enfermedad loco regional y/o metastásica en quienes síndrome carcinoide debe ser tratada con análogos de somatostatina. Las recomendaciones se especifican en la Tabla N°22.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N°22. Recomendaciones y buenas prácticas clínicas de manejo en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreótide. Lanreótide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs funcionantes.	Fuerte a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
2.	Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreótide. Lanreótide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs intestinales (carcinoides) G1/G2* y Primario no conocido excluyendo NETs no intestinales *En pancreáticos no funcionantes se evaluará la pertinencia del ASS en Junta Médica.	Débil a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
3.	No se recomienda los análogos de somatostatina de liberación prolongada en el escenario adyuvante de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.	Fuerte en contra	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
4.	Se recomienda terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs carcinoides refractarios a análogos de somatostatina o en progresión de enfermedad.	Buena práctica clínica	
5.	Se recomienda terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs intestinales no funcionales G1/G2 previamente expuestos a análogos de somatostatina en progresión de enfermedad.	Buena práctica clínica	
Antes del tratamiento			
6.	Solicitar hemograma, perfil hepático y creatinina previo al inicio del tratamiento.	Buena práctica clínica	
7.	No solicitar de rutina hormonas neuroendocrinas en NETs no funcionantes.	Buena práctica clínica	
8.	En pacientes con NETs funcionantes, solicitar hormonas neuroendocrinas específicas según la sospecha.	Buena práctica clínica	
9.	Solicitar tomografías de tórax y abdomino pélvica multifásica basal. En NETs de Recto solicitar además RMN de Recto.	Buena práctica clínica	
10.	Solicitar gammagrafía de receptores de somatostatina: (99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3))	Buena práctica clínica	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Antes del tratamiento		
11.	Solicitar evaluación por Gastroenterología para realizar endoscopia (Gastroscopia, endoscopia ultrasonido, colonoscopia, etc según localización) en NETs gastrointestinales.	Buena práctica clínica
12.	En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático aplicar la clasificación para neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y órganos hepatobiliares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019 (Anexo N° 4)	Buena práctica clínica
13.	En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático realizar el estadiaje de acuerdo de la Sociedad de Tumores Neuroendocrino de Europa (ENETS).	Buena práctica clínica

Tabla N°22. Recomendaciones y buenas prácticas clínicas de manejo en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos

Luego del tratamiento		
14.	Durante el primer año post resección. La evaluación de los pacientes debe incluir historia clínica, examen físico, hemograma y bioquímica de rutina cada 3 meses. Solicitar tomografías abdomino pélvica multifásica basal cuando clínicamente exista sospecha de recurrencia y tomografía de tórax con contraste cuando se haya detectado compromiso pulmonar al diagnóstico.	Buena práctica clínica
15.	Luego del primer año y hasta diez años post resección realizar una evaluación cada 6 - 12 meses.	Buena práctica clínica
16.	Gammagrafía de receptores de somatostatina: (99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3)) a los 18 - 24 meses si la expresión de los receptores de somatostatina si fueron detectados en las células tumorales.	Buena práctica clínica
17.	No utilizar marcadores tumorales para el segulmiento de forma rutinaria sino cuando esté clínicamente indicado (Anexo N° 3).	Buena práctica clínica
18.	Solicitar ecocardiografía anual en los pacientes que desarrollen Sd. carcinoide.	Buena práctica clínica

6.4.3. EVENTOS ADVERSOS DEFINIDOS COMO INCIDENCIA POR PACIENTE

Los eventos adversos más comunes han sido clasificados a continuación, teniendo un perfil de seguridad bastante adecuados. Se resumen en la Tabla N°23.

Tabla N°23. Eventos adversos de los análogos de somatatostina (octreótide y lanreótide)

Eventos adversos	Frecuencia
Desórdenes generales y efectos en sitio de administración	Muy comunes: reacciones en el sitio de inyección Comunes: astenia
Desórdenes del sistema nervioso central	Muy comunes: cefalea Comunes: mareo
Desórdenes del metabolismo y nutricionales	Muy común: hiperglucemia comunes: hipoglucemia, anorexia Poco común: deshidratación
Desórdenes cardiacos	Comunes: bradicardia Raras: taquicardia
Desórdenes respiratorios	Comunes: disnea
Desórdenes gastrointestinales	Muy comunes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación Comunes: dispepsia, vómitos, esteatorrea, decoloración de heces
Desórdenes biliares	Muy común: colelitiasis Comunes: colecistitis, hiperbilirrubinemia
Desórdenes de piel tejidos subcutáneos	Comunes: prurito, erupción, alopecia
Desórdenes endocrinos	Comunes: hipotiroidismo, disfunción tiroidea

Fuente: Lanreotide (Somatuline) y Octreótide (Sandostatin). U.S. Food and Drug Administration (FDA) -European Medicines Agency (EMA)

6.4.4. SIGNOS DE ALARMA

Los signos de alarma están relacionados a los eventos adversos (Ver apartado 6.1.4) y a las complicaciones del tratamiento (Ver apartado 6.1.8).

6.4.5. CRITERIOS DE ALTA Y SEGUIMIENTO

El manejo oncológico clínico de NETs gastroenteropancreáticos es ambulatorio y la indicación de hospitalización depende del desarrollo de complicaciones (Ver apartado 6.1.8).

Se debe realizar seguimiento en base a historia clínica, examen físico, exámenes auxiliares como hemograma y estudios bioquímicos cada 3 meses. Estudios de tomografías abdomino pélvica multifásica, tomografía de tórax con contraste, Gammagrafía de receptores de somatostatina: (99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3)) y ecocardiografía anual de acuerdo a las recomendaciones previas. (Ver apartado 6.1.3).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.4.6. PRONÓSTICO

La información histológica que incluyen diferenciación y grado tumoral relacionados con el índice de proliferación y el conteo mitótico, los cuales cuando son elevados le confieren un peor pronóstico. En tumores de bajo grado como los tumores neuroendocrinos pancreáticos se ha encontrado que corte del Ki67 en 5% fue el mejor indicador óptimo de pronóstico. Al igual que lo encontrado con el número de mitosis por campo, siendo el corte de 5 mitosis/10 HPF el mejor valorado. La presencia de invasión perineural o vascular pueden también tener significancia pronóstica. Los marcadores bioquímicos como la cromogranina A elevada confieren un pero pronóstico, otros marcadores como las células tumorales circulantes so posibles marcadores pronósticos adversos (37).

Existe también una asociación entre el estadiaje y pronostico, indicando que a mayor estadio presenta un menor pronóstico de sobrevida. Esto ha sido validado por la base de datos de Cancer Nacional de los Estados Unidos de Norteamerica. En uno de los centros Hospitalarios estadounidenses se ha validado la clasificación AJCC 2017 con Sobrevida global a los 5 años con tasas de 92%, 84%, 81%, y 57% para los estadios del I al IV respectivamente (38).

6.5. COMPLICACIONES

Las complicaciones están en relación a la propia enfermedad de fondo o al tratamiento o intervención que se tenga.

- Las complicaciones relacionadas a la propia enfermedad de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos tienen diversos orígenes, y localizaciones a lo cual pueden generar distintos tipos de complicaciones desde hipoglicemia por insulinoma hasta enfermedad cardiaca carcinoide por síndrome carcinoide en el caso de tumores funcionantes (39).

- Las complicaciones relacionadas al tratamiento con análogos de somatostatina son poco frecuentes e incluyen anormalidades de la vesícula como cálculos biliares, ictericia, barro biliar. También la hipoglicemia e hiperglicemia están relacionados, así como bradicardia. (40)

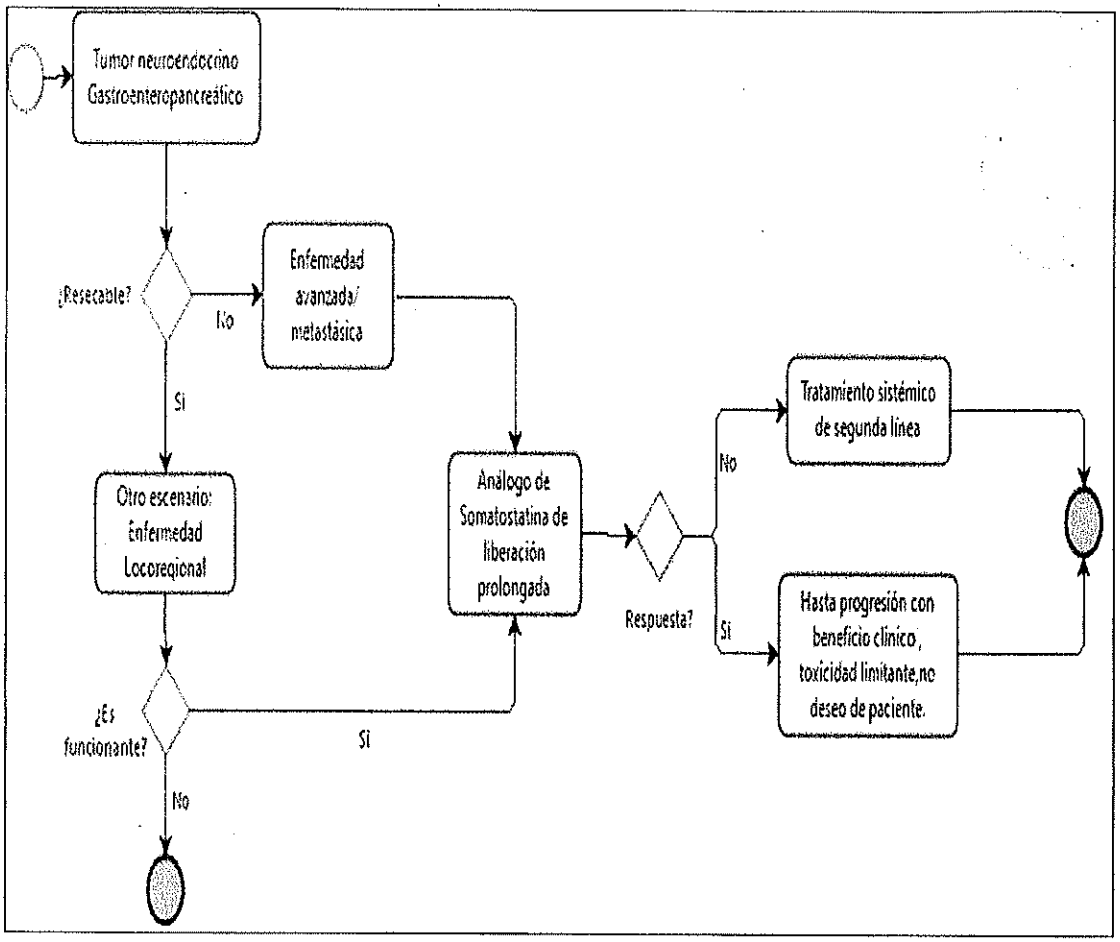
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un establecimiento de salud nivel III-2 con alta capacidad resolutiva por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; por lo que no realiza referencias a otras instituciones.

Para realizar la contrarreferencia a su centro de origen y así continuar los controles de salud, los pacientes tienen que cumplir las siguientes condiciones: curado, mejorado o retiro voluntario.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.7. FLUJOGRAMA



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VII. BIBLIOGRAFÍA:

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. 2018 Dec;31(12):1770–86.
2. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. Pancreas. 2010 Aug;39(6):735–52.
3. Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E. The "Normal" Endocrine Cell of the Gut: Changing Concepts and New Evidences [Internet]. Vol. 1014, Annals of the New York Academy of Sciences. 2004. p. 1–12. Available from: http://dx.doi.org/10.1196/annals.1294.001
4. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, McGrath DJ, Lauwers GY, Thayer SP, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. Arch Surg. 2007 Apr;142(4):347–54.
5. Strosberg J. Evolving treatment strategies for management of carcinoid tumors. Curr Treat Options Oncol. 2013 Sep;14(3):374–88.
6. Fave GD, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach [Internet]. Vol. 19, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2005. p. 659–73. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2005.05.002
7. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric Carcinoids and Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology, and Behavior [Internet]. Vol. 20, World Journal of Surgery. 1996. p. 168–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s002689900026
8. 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 [Internet]. Vol. 26, Journal of Clinical Oncology. 2008. p. 3063–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
10. Frilling A, Akerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. Endocr Relat Cancer. 2012 Oct;19(5):R163–85.
11. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med. 1998 Sep 15;129(6):484–94.
12. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC [Internet]. Vol. 2, Human Molecular Genetics. 1993. p. 851–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/hmg/2.7.851
13. Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Virchows Arch. 2007 Aug;451 Suppl 1:S29–38.
14. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, et al. Clinicopathological

features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. Am J Gastroenterol. 2010 Jun;105(6):1421–9.

15. Kasumova GG, Tabatabaie O, Eskander MF, Tadikonda A, Ng SC, Tseng JF. National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Am Coll Surg. 2017 Jun;224(6):1057–64.

16. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology. 2012 Feb 15;95(2):98–119.

17. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann Surg. 2005 Jul;242(1):64–73.

18. Vinik A. Faculty of 1000 evaluation for A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2008. Available from: http://dx.doi.org/10.3410/f.1104797.560871

19. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003 Feb 15;97(4):934–59.

20. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology. 2012 Feb 15;95(2):135–56.

21. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors [Internet]. Vol. 30, Hematology/Oncology Clinics of North America. 2016. p. 21–48. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.08.006

22. Vinik AI, Silva MP, Woltering G, Go VLW, Warner R, Caplin M. Biochemical Testing for Neuroendocrine Tumors [Internet]. Vol. 38, Pancreas. 2009. p. 876–89. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181bc0e77

23. Kajiwara H, Hirabayashi K, Miyazawa M, Nakamura N, Hirasawa T, Muramatsu T, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin type 2A receptor in neuroendocrine carcinoma of uterine cervix [Internet]. Vol. 279, Archives of Gynecology and Obstetrics. 2009. p. 521–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00404-008-0760-y

24. Yazawa N, Imaizumi T, Okada K-I, Matsuyama M, Dowaki S, Tobita K, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumor with extension into the main pancreatic duct: Report of a case [Internet]. Vol. 41, Surgery Today. 2011. p. 737–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00595-009-4321-1

25. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, Tanaka A, Kajiwara H, Nakamura N. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. Front Oncol [Internet]. 2013 [cited 2019 Dec 2];3. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2013.00002/pdf

26. Gould VE, Lee I, Wiedenmann B, Moll R, Chejfec G, Franke WW. Synaptophysin: A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms [Internet]. Vol. 17, Human Pathology. 1986. p. 979–83. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0046-8177(86)80080-6

27. Lloyd RV. Practical Markers Used in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors [Internet]. Vol. 14, Endocrine Pathology. 2003. p. 293–302. Available from: http://dx.doi.org/10.1385/ep:14:4:293

28. Wilson BS, Lloyd RV. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody. Am J Pathol. 1984 Jun;115(3):458–68.

29. Shipley WR, Hammer RD, Lerinington WJ, Macon WR. Paraffin Immunohistochemical Detection of CD56, a Useful Marker for Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM), in Normal and Neoplastic Fixed Tissues. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 1997;5(2):87–93.

30. Basturk O, Tang L, Hruban RH, Adsay V, Yang Z, Krasinskas AM, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. Am J Surg Pathol. 2014 Apr;38(4):437–47.

31. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation. 1993 Apr;87(4):1188–96.

32. Tellez MR, Mamikunian G, O'Dorisio TM, Vinik AI, Woltering EA. A single fasting plasma 5-HIAA value correlates with 24-hour urinary 5-HIAA values and other biomarkers in midgut neuroendocrine tumors (NETs). Pancreas. 2013 Apr;42(3):405–10.

33. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep 1;97(9):2990–3011.

34. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Mar 1;94(3):709–28.

35. Liepe K, Becker A. 99mTc-Hynic-TOC imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors. World J Nucl Med. 2018 Jul;17(3):151–6.

36. European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cited 2019 Oct 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu

37. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer. 2005 Dec;12(4):1083–92.

38. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):420–5.

39. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. Ecancermedicalscience. 2016 Aug 8;10:662.

40. Website [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: Debnath D, Cheriyath P. Octreotide. [Updated 2020 Feb 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544333/

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
MANEJO MÉDICO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO

(Usuario Final)

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Lima – Perú
2020

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub Jefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina

M.C. Mg. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía

M.C. Juan Marquina Diaz
Director General
Dirección de Radioterapia

M.C. Sheila Vilchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva
Departamento de Radioterapia

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

PANEL DE EXPERTOS

M.C. Víctor Castro Oliden
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Paola Montenegro Beltrán
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Christian Pacheco Román
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mariana Serrano Cardoso
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Ivan Chavez Passiuri
Médico Asistente del Departamento de Cirugía en Abdomen
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Humberto Liu Bejarano
Médico Asistente del servicio de Gastroenterología del Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Lourdes Huanca Amesquita
Médico Asistente del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Patricia Saavedra Sobrados
Médico Asistente del Departamento de Medicina Nuclear
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Alicia Ávalos Rosas
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jenny Malca Vásquez
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rosario Rodriguez Baldoceda
Médico Asistente del servicio de Endocrinología del Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Sonia Guillén
Médico Asistente del Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Rolando Henry Guerra Miller

Director Ejecutivo

Departamento de Patología

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano

- **Oficina Organización**
  - Lic. Adm. Ángel Winston Riquez Quispe

EQUIPO TÉCNICO GPC ONCOLOGÍA MÉDICA

M.C. Karina Aliaga Llerena

Médico Asistente del departamento de Medicina Oncológica

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Víctor Paitán Amaro

Médico Asistente del departamento de Medicina Oncológica

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. M.G Carlos Alva Díaz

Metodólogo Experto

Médico Asistente del departamento de Neurología Clínica

Epidemiólogo e Investigador Clínico

Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion

REVISIÓN EXTERNA

Dr. Mike Maldonado Meléndez

Médico Oncólogo. Asistente del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MÉDICO
TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO

I. GENERALIDADES

1.1 PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son la segunda neoplasia más frecuente dentro de los cánceres digestivos (1) y según el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer (SEER), la incidencia ajustada a la edad es 6.98 por 100.000 habitantes (2). En el Perú, no se cuenta con estadística de incidencia ni de prevalencia. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 2009 a 2018, ha reportado un total de 650 casos de tumores neuroendocrinos con una edad promedio de 55 años. Los sitios más frecuentes son recto 15%, pulmón 9.84%, estómago 8.3%, neuroendocrino de células de Merkel 9.07% y primario no conocido 9.07% (Fuente: Departamento de estadística - INEN), representando nuestra población de interés la cuarta parte de los casos, aproximadamente.

Las principales guías de práctica clínica basadas en evidencia brindan recomendaciones de manejo sistémico en pacientes con NET-GEP avanzados independientemente de la sintomatología con Análogos de Somatostatinas (ASS) como primera línea de tratamiento u observación en asintomáticos con baja carga tumoral. Sin embargo, en segunda línea como primera opción AS si previamente no ha sido expuesto, seguido de Everolimus, Interferón alfa 2 B, quimioterapia o quimioembolización hepática. Los ASS cuentan con aprobación de las principales agencias regulatorias como FDA y EMA para el control de síntomas en pacientes con NET-GEP funcionantes y control tumoral en NET gastrointestinales no funcionantes.

No se cuenta con un antecedente institucional previo con respecto al manejo de los pacientes con NET-GEP y no contamos con opciones de tratamiento disponibles más allá de observación. Por ello surge la necesidad de elaborar una guía de práctica clínica basada en la mejor evidencia disponible sobre el manejo sistémico de los pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, así como implementar sus recomendaciones a nivel institucional.

1.2 CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE GUÍAS (GEG)

El grupo elaborador de la presente guía está conformado por un equipo multidisciplinario que incluye oncólogos clínicos, cirujanos oncólogos, radio oncólogos, gastroenterólogos, endocrinólogos, patólogos, radiólogos y el equipo técnico de elaboración de guías del departamento de medicina oncológica; de esta forma se cumple con los lineamientos del Ministerio de Salud y del Sistema GRADE.

1.3 SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ESMO	European Society of Medical Oncology
EtD	Evidence to Decision
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GEG	Grupo elaborador de la guía
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading Recommendations, Assesment, Development and Evaluation
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
NET	Tumores Neuroendocrinos
GEP	Gastroenteropancreáticos

1.4 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El GEG declaró sus conflictos de interés en base al formulario para declaración de conflictos de interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (3). Todos los integrantes afirmaron no tener conflictos de interés personal y/o familiar en el área financiera, profesional u otros que afecten la objetividad e independencia de las recomendaciones vertidas en la presente guía.

1.5 ANTECEDENTES

No se registran antecedentes previos de GPC sobre Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático en el país.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34, Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

II. MÉTODOS

2.1. ALCANCE Y OBJETIVOS

2.1.1. Alcance

La presente GPC formula recomendaciones y puntos de buena práctica del manejo sistémico en pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

2.1.2. Objetivos

2.1.2.1. Objetivo General

2.1.2.1.1. Estandarizar el manejo oncológico médico del Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

2.1.2.2. Objetivos específicos

2.1.2.2.1. Establecer las recomendaciones para el manejo oncológico médico de los pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

2.1.2.2.2. Servir para la toma de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.

2.2. ÁMBITO ASISTENCIAL

Está dirigido a los profesionales de la salud, personal administrativo y gestores vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

El ámbito de aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y los establecimientos de salud del MINSA que estén involucrados en el manejo de la patología.

2.3. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS

Las preguntas clínicas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). El panel de expertos decidió por consenso considerar la estructura PICO inicialmente formulada por el equipo técnico de GPC (Tabla N° 01).

Tabla N° 01. Preguntas clínicas en formato PICO

PICO N° 1.1: En pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático ¿Es eficaz y seguro el uso de Análogos de Somatostatina?	
Población (P)	Pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático
Intervención (I)	Análogos de somatostina (Octreótide, Lanreótide)
Comparador (C)	Placebo
Desenlace (O)	Sobrevida

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

	Sobrevida libre de progresión Tiempo libre de progresión de enfermedad Tasa de respuesta objetiva Tasa de respuesta completa Eventos adversos serios

2.4. IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES

Los desenlaces se establecieron de acuerdo con la revisión de la literatura considerando la valoración del panel de expertos, escogiendo aquellos que son clínicamente relevantes (Tabla N° 02). Para la formulación de recomendaciones, se seleccionaron solo los desenlaces críticos.

Tabla N° 02. Importancia de desenlaces clínicos

Desenlaces clínicos	Importancia de la Decisión
Sobrevida global Tiempo libre de progresión de enfermedad Eventos adversos serios	Crítico
Control de síndrome carcinoide Eventos adversos gastrointestinales	Importante

2.5. BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la evidencia de novo por pregunta PICO utilizando las bases de datos Medline (Pubmed), Scopus y Central, considerando solo revisiones sistemáticas (RS) y/o ensayos clínicos aleatorizados (ECA), este último en caso de que no se encuentren RS que respondan a nuestra pregunta PICO (Tabla N° 03).

Tabla N° 03. Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Agosto 2019		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	(((Neuroendocrine Tumors[mh] or "Neuroendocrine Tumors"[tiab] or "Neuroendocrine Tumors"[ot])) OR ((tumor[tiab] or tumors[tiab] or neoplasms[mh] or neoplasm*[tiab]) AND neuroendocrine[tiab])
#2	Intervención	octreotide[mh] or octreotide[tiab] or octreotide[ot] or sandostatin*[tiab] or sandoz*[tiab]

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

#3	Comparación	Placebo
#4	Desenlace	NO
#5	Término final	#1 AND #2
Base de datos: Scopus		
Fecha de búsqueda: Agosto 2019		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY (neuroendocrine AND tumor*)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY (octreotide OR sandostatin* OR sandoz*)
#3	Comparación	Placebo
#4	Desenlace	NO
#5	Término final	#1 AND #2
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Agosto 2019		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	MeSH descriptor: [Neuroendocrine Tumors] explode all trees OR tumor* TI,AB AND Neuroendocrine TI,AB
#2	Intervención	MeSH descriptor: [Octreotide] explode all trees OR octreotide TI,AB OR sandostatin* TI,AB
#3	Comparación	Placebo
#4	Desenlace	NO
#5	Término final	#1 AND #2

2.6. REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

La revisión siguió un proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre los dos evaluadores, y en caso de no acuerdo, mediante la intervención de un tercer revisor dirimente.

Se obtuvo 127 citaciones identificadas en las bases de datos MEDLINE, Scopus y CENTRAL. Se excluyeron 21 artículos duplicados y en la fase de títulos y resúmenes se eliminaron 96 estudios, siendo elegibles tras la lectura a texto completo de 10 solo 03 RS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

para la pregunta PICO. Se seleccionaron solo RS ya que respondieron a nuestra pregunta PICO y estaban actualizadas, no fue necesario la inclusión de ECAs (Tabla N° 04).

Tabla N° 04. Síntesis de la evidencia identificada

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1.1	P: Pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático I: Análogos de somatostatina (Octreótide, Lanreótide) C: Placebo O: Eficacia y seguridad	RS y/o ECA	Inicio de los tiempos a Agosto 2019	• MEDLINE: 22 • SCOPUS: 101 • CENTRAL: 04 • Total: 127 • Citaciones identificadas después de excluir duplicados y fase de títulos y resúmenes: 117	10/3

Se muestra el diagrama de flujo PRISMA y el listado de citaciones incluidas en el **Anexo N° 01.**

2.7. GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la metodología GRADE, utilizando la plataforma electrónica GRADE pro (https://gradepro.org/). El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado utilizando la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados. (Tabla N° 05)

Tabla N° 05. Graduación de la certeza de la evidencia según GRADE

Grado	Interpretación
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Hay una confianza moderada en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que esté cercano al efecto estimado, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	La confianza en el efecto estimado es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Se tiene muy baja confianza en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

Fuente: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Manual GRADE, versión en español. 2017.

2.8. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Basado en el sistema GRADE, por cada una de las preguntas clínicas y sus desenlaces, el panel de experto a través de diálogos deliberativos desarrolló el GRADE EtD "De la evidencia a la recomendación", para definir la fuerza y dirección de la recomendación (Tabla N° 06).

Tabla N° 06. Criterios para el desarrollo del GRADE Etd

N°	Criterios	Preguntas dirigidas al panel de expertos y representante de los pacientes
1.	Problema de salud	¿Es el problema de salud una prioridad?
2.	Efectos deseables	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?
3.	Efectos indeseables	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?
4.	Certeza de la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?
5.	Valores	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?
6.	Balance de efectos	¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?
7.	Recursos necesarios	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?
8.	Certeza de la evidencia de recursos necesarios	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?
9.	Costo-efectividad	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?
10.	Equidad	¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

11.	Aceptabilidad	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?
12.	Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?

2.9. REVISIÓN EXTERNA

La presente GPC ha sido revisada por un experto temático y metodológico, quien avala las recomendaciones vertidas así como los puntos de buena práctica.

III. RESUMEN DE LA GPC

3.1 FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA (Anexo N° 03)

3.2 LISTA COMPLETA DE RECOMENDACIONES

Tabla N° 07. Recomendaciones formuladas en la Guía de Práctica Clínica Manejo Médico de Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreótide. Lanreótide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs funcionantes.	Fuerte a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
2.	Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreótide. Lanreótide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs intestinales (carcinoides) G1/G2* y Primario no conocido excluyendo NETs no intestinales *En pancreáticos no funcionantes se evaluará la pertinencia del ASS en Junta Médica.	Débil a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
3.	No se recomienda los análogos de somatostatina de liberación prolongada en el escenario adyuvante de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.	Fuerte en contra	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
4.	Considerar terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs carcinoides refractarios a análogos de somatostatina o en progresión de enfermedad.	Buena práctica clínica	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

5.	Considerar terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs intestinales no funcionales G1/G2 previamente expuestos a análogos de somatostatina en progresión de enfermedad.	Buena práctica clínica
Antes del tratamiento		
6.	Solicitar hemograma, perfil hepático y creatinina previo al inicio del tratamiento.	Buena práctica clínica
7.	No solicitar de rutina hormonas neuroendocrinas en NETs no funcionantes.	Buena práctica clínica
8.	En pacientes con NETs funcionantes, solicitar hormonas neuroendocrinas específicas según la sospecha	Buena práctica clínica
9.	Solicitar tomografías de tórax y abdomino pélvica multifásica basal. En NETs de Recto solicitar además RMN de Recto.	Buena práctica clínica
10.	Solicitar gammagrafía de receptores de somatostatina 99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3).	Buena práctica clínica
11.	Solicitar evaluación por Gastroenterología para realizar endoscopia (Gastroscopia, endoscopia ultrasonido, colonoscopia, etc según localización) en NETs gastrointestinales.	Buena práctica clínica
12.	En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático aplicar la clasificación para neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y órganos hepatobiliares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019	Buena práctica clínica
13.	En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático realizar el estadiaje de acuerdo a la Sociedad de Tumores Neuroendocrino de Europa (ENETS)	Buena práctica clínica

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Luego del tratamiento		
14.	Durante el primer año post resección. La evaluación de los pacientes debe incluir historia clínica, examen físico, hemograma y bioquímica de rutina cada 3 meses. Solicitar tomografías abdominopélvica multifásica basal cuando clínicamente exista sospecha de recurrencia y tomografía de tórax con contraste cuando se haya detectado compromiso pulmonar al diagnóstico.	Buena práctica clínica
15.	Luego del primer año y hasta diez años post resección realizar una evaluación cada 6 - 12 meses.	Buena práctica clínica
16.	Gammagrafía de receptores de somatostatina: (99Tc-Octreotida Hynic-(Tyr3)) a los 18 - 24 meses si la expresión de los receptores de somatostatina si fueron detectados en las células tumorales.	Buena práctica clínica
17.	No utilizar marcadores tumorales para el seguimiento de forma rutinaria sino cuando esté clínicamente indicado	Buena práctica clínica
18.	Solicitar ecocardiografía anual en los pacientes que desarrollen Sd. carcinoide.	Buena práctica clínica

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

4.1. TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO

4.1.1. CONCEPTOS GENERALES/ ESPECÍFICOS

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es principalmente quirúrgico. El manejo de la enfermedad irresecable o metastásico debe realizarse con análogos de somatostatina, tanto Octreótide como Lanreótide han mostrado ser efectivos para control de síntomas y del crecimiento tumoral.(4)

4.1.1.1. Epidemiología

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (NET-GEP) son la segunda neoplasia más frecuente dentro de los cánceres digestivos(1). Según el programa Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer (SEER), en el año 2012 la incidencia ajustada a la edad fue de 6.98 por 100.000 habitantes(2). El intestino delgado (30.8%), el recto (26.3%), el colon (17.6%), el páncreas (12.1%) y el apéndice (5.7%) son los sitios NET primarios más comunes(5). Con respecto al origen étnico, los NET rectales se desarrollan con mayor frecuencia en pacientes afroamericanos,

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

asiáticos y nativos americanos, en cambio los NET del intestino medio ocurren predominantemente en raza blanca. Las mujeres parecen ser más propensas a desarrollar NET del estómago, apéndice o ciego, mientras que los NET del yeyuno / íleon, el duodeno y el recto prevalecen en los hombres(1). Según la base de datos SEER, el 53% de pacientes con NET presentan enfermedad localizada, 20% enfermedad locorregional y 27% metástasis a distancia en el momento del diagnóstico(2).

En el Perú, no se cuenta con estadística de incidencia ni de prevalencia. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 2009 a 2018, se ha reportado un total de 650 casos de tumores neuroendocrinos, con edad promedio de 55 años. Los sitios más frecuentes son: recto 15%, pulmón 9.84%, estómago 8.3%, neuroendocrino de células de Merkel 9.07% y primario no conocido 9.07%. (Fuente: Departamento de estadística - INEN).

4.1.1.2. Definición

Los Tumores Neuroendocrinos son neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina que se puede desarrollar en la mayoría de órganos. Los Tumores Neuroendocrinos del sistema digestivo son aquellos que surgen del tracto gastrointestinal y el páncreas(6).

Las neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas han tenido una separación en dos categorías principales:

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) con un patrón glandular, giriforme, trabecular o sólido, con núcleos uniformes, cromatina punteada ("sal y pimienta") y citoplasma finamente granular. Son referidos como tumores carcinoides (en el tracto gastrointestinal) y Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (tumores de islotes celulares).
- Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son pobremente diferenciados y todos carcinomas de alto grado pareciéndose al Carcinoma Neuroendocrino de células pequeñas o grandes del pulmón.

4.1.1.3. Signos y síntomas

Los síntomas dependen de la ubicación pudiendo ser de origen pancreático u origen gastrointestinal.

La presentación clínica de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos ha evolucionado en los últimos años, hasta hace una época los TNE pancreáticos eran en su mayoría funcionantes, hoy en día entre el 50 y 85% son no funcionantes.(7)

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes no causan un síndrome clínico hasta que el tumor cause obstrucción del árbol biliar o del vaciamiento gástrico, los pacientes permanecen asintomáticos a menos que el tumor cause dolor. La ictericia puede estar presente en tumores ubicados a la derecha de la Arteria mesentérica superior, y la vena mesentérica superior, originados en la cabeza del páncreas o el proceso uncinado, los cuales causan obstrucción de la porción intrapancreática del conducto biliar. También estos tumores pueden causar obstrucción del vaciamiento gástrico y/o dolor por invasión del plexo mesentérico autonómico. El dolor también es secundario a la metástasis hepática que invaden la cápsula o se extiende al peritoneo parietal, algunas ocasiones ocurre una hemorragia secundaria a la

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

erosión por el tumor en el duodeno o secundario a oclusión de la vena esplénica causando varices gastroesofágicas.(8)

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales pueden ser del intestino anterior, intestino medio o intestino posterior, cada uno con diferentes características clínicas.

Siendo los del Estómago de principal ubicación, los tumores neuroendocrinos gástricos están subdivididos en 03 categorías que tienen un diferente comportamiento biológico y pronóstico(9). Son de tipo 1 y 2, aquellos relacionados a gastritis crónica atrófica son diagnosticados a través de endoscopias por dolor abdominal o anemia, y de tipo 3 relacionados con el dolor abdominal que puede estar presente en relación con el compromiso local o metástasis hepática. Pueden presentar síndrome carcinoide atípico.

Pudiendo ser de Duodeno, ocasionando obstrucción biliar o duodenal.(9–11). Los de Yeyuno-íleon, son asintomáticos a la presentación y generalmente son encontrados incidentalmente, dentro de los sintomáticos, el dolor abdominal está presente hasta en el 40%. Generalmente están ubicados en el íleon dentro de los 60 cm de la válvula ileocecal, pueden nacer de un divertículo de Meckel. El síndrome carcinoide está presente en la mayoría de pacientes con metástasis hepática(12). Y los de Apéndice, la mayoría son submucosos, y se localizan en el tercio distal, donde es improbable que cause obstrucción por lo que la mayoría son asintomáticas. Los síntomas están relacionados con tumores grandes que puedan causar dolor u obstrucción.

Los ubicados en Colon y Recto, generalmente son tumores no funcionales y no están relacionados a síndrome carcinoide. Cuando existen síntomas, estos son generalmente parecidos a los del adenocarcinoma, es decir cambios en el hábito defecatorio, sangrado y obstrucción.(12)

4.1.1.4. Diagnóstico

- Para establecer el diagnóstico de los NET - GEP se requiere confirmación histológica con marcadores de inmunohistoquímica(13,14), estudios de imágenes del tumor primario y la metástasis así como de marcadores tumorales y evaluación bioquímica para confirmar funcionalidad.

4.1.1.5. Aprobación de Análogos de Somatostatina por entidades de alta vigilancia sanitaria

La aprobación de los análogos de somatostatina: octreótide 20 mg LAR cada 4 semanas está dada por la FDA para la indicación de tumor carcinoide y VIPomas, mientras que la aprobación de EMA está dada para síndrome carcinoide y para tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o de primarios no conocidos. (15)(16)

La indicación de lanreótide 120 mg cada 4 semanas está aprobada por FDA para síndrome carcinoide y para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos localmente avanzados irresecables o metastásicos, bien o moderadamente diferenciados. Para EMA tiene la indicación para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. (16,17)

Octreótide y Lanreótide tienen aprobación nacional por DIGEMID. (18)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

4.2. PRESENTACIÓN DE LA PREGUNTA Y RESUMEN DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

4.2.1. PREGUNTA PICO

PICO 1.1: En pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático ¿Es eficaz y seguro el uso de Análogos de Somatostatina?

4.2.2. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

4.2.2.1. Eficacia

4.2.2.1.1. Sobrevida libre de progresión:

En pacientes con tumor neuroendocrino con ASS hay una reducción del 60% de riesgo de que la enfermedad progrese en comparación con placebo.

De cada 1000 pacientes con TNE que reciben tratamiento con ASS hay 308 menos pacientes que progresan. (ver tabla N° 08)

Tabla N° 08. Progresión de enfermedad, Sobrevida global y eventos adversos serios de los análogos de somatostatina comparado con Placebo.

Autor(es):
Pregunta: Análogos de somatostatina comparado con Placebo para pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastrointestinal/ pancreático avanzado
Configuración
Bibliografía: 1.- Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2019. 2.- Merola E, Panzuto F, Fave GD. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017. 3.- Wu Q, Chen B, Yan G, Yang Z, Xiong L, He J. A systematic review and meta-analysis of gastrointestinal events associated with nonoperative therapies for neuroendocrine tumors. Oncotargets and Therapy. 2018. 4.- Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, De Herder WW. Management of carcinoid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Endocrine-Related Cancer. 2019.

Certainty assessment							№ de pacientes		Effects		Certainty	Importance
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Análogos de somatostatina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Progresión de enfermedad (RS de Merola. ECAS: Caplin 2014, Rinke 2009)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	58/143 (40.6%)	100/146 (68.5%)	HR 0.41 (0.29 a 0.58)	308 menos por 1000 (de 400 menos a 197 menos)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICO
Sobrevida global (RS Merola. ECAs: Caplin 2014, Rinke 2009)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	136/143 (95.1%)	137/146 (93.8%)	RR 1.14 (0.64 a 2.01)	131 más por 1000 (de 338 menos a 948 más)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICO
Eventos adversos serio (Caplin 2014, Rinke 2009)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	14/143 (9.8%)	11/146 (7.5%)	RR 1.24 (0.61 a 2.52)	18 más por 1000 (de 29 menos a 115 más)	⨁⨁◯◯ BAJA	CRITICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 - Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

4.2.2.1.2. Control de síndrome carcinoide:

Hay > 2 veces más de probabilidad de controlar el síndrome carcinoide con ASS frente a placebo.

De cada 1000 pacientes tratados con ASS, 391 pacientes más logran control de síndrome carcinoide en comparación con placebo. (ver tabla N° 09)

Tabla N° 09. Interrupción del tratamiento, eventos adversos y control del síndrome carcinoide de Octreótide LAR comparado con placebo.

Octeotride LAR monoterapia comparado con Placebo para pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastrointestinal/ pancreático avanzado

Bibliografía: 1.- Liu T, Liao J, Dong J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2019. 2.- Merola E, Panzuto F, Fave GD. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017. 3.- Wu Q, Chen B, Yan G, Yang Z, Xiong L, He J. A systematic review and meta-analysis of gastrointestinal events associated with nonoperative therapies for neuroendocrine tumors. OncoTargets and Therapy. 2018. 4.- Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, De Herder WW. Management of carcinoid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Endocrine-Related Cancer. 2019.

Certainty assessment							Resumen de los resultados				
							Tasas de eventos de estudio (%)			Efectos absolutos anticipados	
Nº de participantes (studies) Follow-up	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Overall certainty of evidence	Con Placebo	Con Octeotride LAR monoterapia	Efecto relativo (95% CI)	Riesgo con Placebo	La diferencia de riesgo con Octeotride LAR monoterapia
Interrupción del tratamiento (Caplin 2014, Rinke 2009)											
289 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ BAJA	0/146 (0.0%)	6/143 (4.2%)	no estimable	0 por 1000	
Eventos adversos: gastrointestinales (Caplin 2014, Faiss 2003, Kulke 2015, Rinke 2009, Wolin 2013)											
520 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	serio [c]	serio [d]	muy serio [e]	muy serio [f]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	66/261 (25.3%)	106/259 (40.9%)	RR 1.57 (0.76 a 3.23)	253 por 1000	144 más por 1000 (de 61 menos a 564 más)
Control del síndrome carcinoide - síntomas (Arnold 2005, Garland 2003, Al-Efraij 2015, Di Bartolomeo 1996, Nikou 2005)											
188 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	muy serio [g]	no es serio	no es serio	serio [h]	fuerte asociación	⨁⨁◯◯ BAJA	16/56 (28.6%)	87/132 (65.9%)	RR 2.37 (1.49 a 3.55)	286 por 1000	391 más por 1000 (de 148 más a 725 más)

CI: intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

4.2.2.1.3. Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes han sido clasificados a continuación, teniendo un perfil de seguridad bastantes adecuados. (ver Tabla N° 10)

Tabla N° 10. Eventos adversos de los Análogos de somatostatina de acuerdo a la frecuencia.

Eventos adversos	Frecuencia
Desórdenes generales y efectos en sitio de administración	Muy comunes: reacciones en el sitio de inyección Comunes: astenia
Desórdenes del sistema nervioso central	Muy comunes: cefalea Comunes: mareo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34 Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Desórdenes del metabolismo y nutricionales	Muy común: hiperglucemia comunes: hipoglucemia, anorexia Poco común: deshidratación
Desórdenes cardiacos	Comunes:bradicardia Raras: taquicardia
Desórdenes respiratorios	Comunes: disnea
Desórdenes gastrointestinales	Muy comunes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación Comunes: dispepsia, vómitos, esteatorrea, decoloración de heces
Desórdenes biliares	Muy común: colelitiasis Comunes: colecistitis, hiperbilirrubinemia
Desórdenes de piel tejidos subcutáneos	Comunes: prurito, erupción, alopecia
Desórdenes endocrinos	Comunes: hipotiroidismo, disfunción tiroidea

Fuente: Lanreotide (Somatuline) y Octreótide (Sandostatin). U.S. Food and Drug Administration (FDA) – European Medicines Agency (EMA)

4.3. Graduación de la calidad de evidencia según GRADE

Previo a la evaluación GRADE, se realizó una evaluación de los riesgos de sesgos de las revisiones sistemáticas con el instrumento AMSTAR-II, los estudios no randomizados seleccionados a través del instrumento Robins-I y los estudios randomizados seleccionados a través del instrumento RoB 2.0 **(Anexo N° 4)**

Según el instrumento AMSTAR-II, las tres revisiones sistemáticas seleccionadas obtuvieron una confianza general críticamente baja al no considerar un diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo así como no proporcionar una lista de estudios excluidos y su justificación.

Las RS de Hofland J.*(2019)* y Wu Q. *(2018)* no tomaron en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados y las RS de Hofland J.*(2019)* y Merola E. *(2017)* no realizaron una evaluación adecuada de los sesgos de publicación así como la discusión del probable impacto en los resultados.

La evaluación de la calidad de los desenlaces de las RS incluidas fueron evaluados con la herramienta GRADE **(Anexo N°5)**. En la pregunta PICO 1.1 los desenlaces considerados críticos fueron progresión de enfermedad, sobrevida global y eventos adversos. La certeza general de la evidencia se definió como el nivel más bajo de los desenlaces considerados como críticos, siendo esta MODERADA.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

4.4. Formulación de la recomendación según GRADE EtD

Para definir la fuerza y dirección de la recomendación se aplicaron los 12 criterios del GRADE EtD con el panel de expertos y se detallan los resultados del diálogo deliberativo en el **(Anexo N°6).**

Se obtuvieron 03 recomendaciones y puntos de buena práctica clínica. (Tabla N° 11 y 12)

Tabla N° 11. Fuerza y dirección de las recomendaciones de la GPC Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

Recomendación N° 1. Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreotide, Lanreotide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NET funcionantes. **Recomendación fuerte a favor de la intervención, basada en una moderada calidad de evidencia.**
Recomendación N° 2. Se recomienda los análogos de somatostatina (ASS) de liberación prolongada (Octreotide, Lanreotide) como primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NET NETs intestinales (carcinoides) G1/G2* y Primario no conocido excluyendo NETs no intestinales. *En pancreáticos no funcionante se evaluará la pertinencia del ASS en Junta Médica. **Recomendación débil a favor de la intervención, basada en una moderada calidad de evidencia.**
Recomendación N° 2. No se recomienda los análogos de somatostatina de liberación prolongada en el escenario adyuvante de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. **Recomendación fuerte en contra de la intervención, basada en una moderada calidad de evidencia.**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 12. Puntos de buena práctica de la GPC Tumor Neuroendocrino Gastroenteropancreático.

- Considerar terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs carcinoides refractarios a análogos de somatostatina o en progresión de enfermedad.
- Considerar terapia con radioisótopos de receptores peptídicos (Lutecio radioactivo) en segunda línea de tratamiento sistémico, en pacientes con NETs carcinoides refractarios a análogos de somatostatina o en progresión de enfermedad.
- Solicitar hemograma, perfil hepático y creatinina previo al inicio del tratamiento.
- No solicitar de rutina hormonas neuroendocrinas en NETs no funcionantes.
- En pacientes con NETs funcionantes, solicitar hormonas neuroendocrinas específicas según la sospecha
- Solicitar tomografías de tórax y abdomino pélvica multifásica basal. En NETs de Recto solicitar además RMN de Recto.
- Solicitar gammagrafía de receptores de somatostatina (99Tc-Octreotide Hynic-(Tyr3)).
- Solicitar evaluación por Gastroenterología para realizar endoscopia (Gastroscopia, endoscopia ultrasonido, colonoscopia, etc según localización) en NETs gastrointestinales.
- En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático aplicar la clasificación para neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y órganos hepatobiliares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019
- En pacientes nuevos con diagnóstico de NETs gastroenteropancreático realizar el estadiaje de acuerdo con la Sociedad de Tumores Neuroendocrino de Europa (ENETS).
- Durante el primer año post resección. La evaluación de los pacientes debe incluir historia clínica, examen físico, hemograma y bioquímica de rutina cada 3 meses. Solicitar tomografías abdominopélvica9 multifásica basal cuando clínicamente exista sospecha de recurrencia y tomografía de tórax con contraste cuando se haya detectado compromiso pulmonar al diagnóstico.
- Luego del primer año y hasta diez años post resección realizar una evaluación cada 6 - 12 meses.
- Solicitar gammagrafía de receptores de somatostatina (99Tc-Octreotide Hynic-(Tyr3)) a los 18 - 24 meses si la expresión de los receptores de somatostatina fueron detectados en las células tumorales.
- No utilizar marcadores tumorales para el seguimiento de forma rutinaria sino cuando esté clínicamente indicado
    - Solicitar ecocardiografía anual en los pacientes que desarrollen Sd. carcinoide.

V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

La presente GPC se actualizará cada 3 años o en un periodo menor si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo del GEG y los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros). El GEG ampliará los periodos de búsqueda en base a la pregunta PICO para obtener evidencia actualizada y de hallarse nueva evidencia continuará el proceso de elaboración ya descrito.

VI. PLAN PARA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC

El proceso de implementación inicia con la difusión de la GPC en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/). Dentro de las estrategias de implementación se realizarán capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar a la guía como referente en las reuniones multidisciplinarias.

La evaluación y el monitoreo de la implementación de las recomendaciones estará a cargo del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Será realizado con una frecuencia anual en base a indicadores de proceso y de resultado **(Anexo N° 7).**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6600. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 [Internet]. Vol. 26, Journal of Clinical Oncology. 2008. p. 3063–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.15.4377
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
3. [No title] [Internet]. [cited 2019 Aug 12]. Available from: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3301.pdf
4. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012 Feb 15;95(2):157–76.
5. Frilling A, Akerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. Endocr Relat Cancer. 2012 Oct;19(5):R163–85.
6. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol. 2018 Dec;31(12):1770–86.
7. Zerbi A, Falconi M, Rindi G, Delle Fave G, Tomassetti P, Pasquali C, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. Am J Gastroenterol. 2010 Jun;105(6):1421–9.
8. Kasumova GG, Tabatabaie O, Eskander MF, Tadikonda A, Ng SC, Tseng JF. National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Am Coll Surg. 2017 Jun;224(6):1057–64.
9. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. Ann Surg. 2005 Jul;242(1):64–73.
10. Vinik A. Faculty of 1000 evaluation for A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2008. Available from: http://dx.doi.org/10.3410/f.1104797.560871
11. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003 Feb 15;97(4):934–59.
12. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology. 2012 Feb 15;95(2):135–56.
13. Kajiwara H, Hirabayashi K, Miyazawa M, Nakamura N, Hirasawa T, Muramatsu T, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin type 2A receptor in neuroendocrine carcinoma of uterine cervix [Internet]. Vol. 279, Archives of Gynecology and Obstetrics. 2009. p. 521–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00404-008-0760-y
14. Yazawa N, Imaizumi T, Okada K-I, Matsuyama M, Dowaki S, Tobita K, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumor with extension into the main pancreatic duct: Report of a case [Internet]. Vol. 41, Surgery Today. 2011. p. 737–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00595-009-4321-1
15. [No title] [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from:

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021008s043lbl.pdf

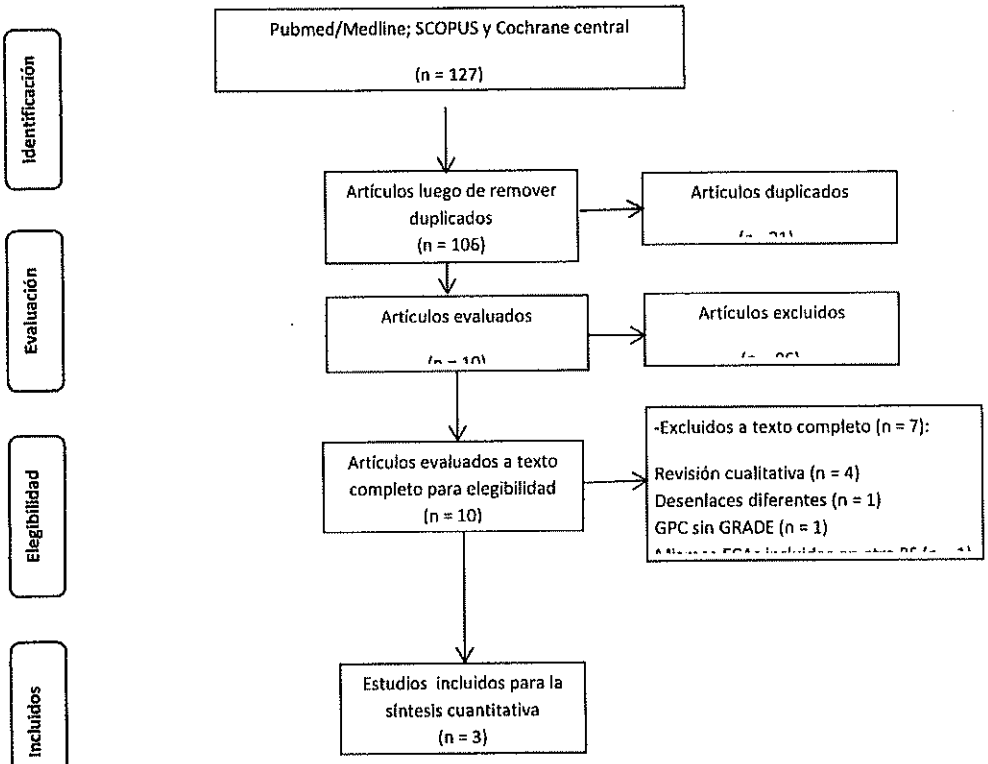
16. [No title] [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sandostatin-lar-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
17. [No title] [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022074s022lbl.pdf
18. DIGEMID [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=938

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VIII. ANEXOS

ANEXO N°01: REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Diagrama de Flujo PRISMA



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas** para la pregunta PICO.

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Wolin EM, Benson III AB. Systemic Treatment Options for Carcinoid Syndrome: A Systematic Review. Oncology. 2019;96(6):273–89. .	RS	Revisión cualitativa
Chan DL, Ferone D, Albertelli M, Pavlakis N, Segelov E, Singh S. Escalated-dose somatostatin analogues for antiproliferative effect in GEPNETS: a systematic review. Endocrine. 2017 Sep 19;57(3):366–75.	RS	Revisión cualitativa Estudios incluidos en una RS más actualizada
Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Grande E, Capdevila J, López C, et al. Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Curr Oncol Rep. 2017 Nov 18;19(11):72.	RS	Revisión cualitativa Estudios incluidos en una RS más actual
Estudios	**Diseño**	**Razón por la cual se excluyó**
Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos S, Roman-Gonzalez A, Grande E. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Active Treatment with Placebo in Metastatic Neuroendocrine Tumors. Oncologist. 2019 Jul 22;theoncologist.2018-0675.	RS	Estudios incluidos en otra RS Desenlaces diferentes
Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JFM, Costa FP. Refractory carcinoid syndrome: A review of treatment options. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017.	RS	Revisión cualitativa Estudios incluidos en una RS más actual
Singh S, Sivajohanathan D, Asmis T, Cho C, Hammad N, Law C, et al. Systemic therapy in incurable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A clinical practice guideline. Curr Oncol. 2017.	RS	GPC narrativa No GRADE
Liu T, Liao J, Dang J, Li G. Treatments for patients with advanced neuroendocrine tumors: a network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2019	RS	Mismos ECAs incluidos en otra RS con igual resultados (Merola 2017)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500 Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas** para la pregunta PICO.

Estudios	Diseño
Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, De Herder WW. Management of carcinoid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Endocrine-Related Cancer. 2019.	RS
Merola E, Panzuto F, Fave GD. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017.	RS
Wu Q, Chen B, Yan G, Yang Z, Xiong L, He J. A systematic review and meta-analysis of gastrointestinal events associated with nonoperative therapies for neuroendocrine tumors. OncoTargets and Therapy. 2018.	RS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N°02: REVISIÓN EXTERNA

FORMATO DE REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREATICOS

A. UTILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la utilidad y relevancia de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 ( ) 10 (X)

B.CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tienen respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) el contenido y estructura de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 (X) 10 ( )

C.ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) los aspectos formales de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 ( ) 9 ( ) 10 (X)

D.APLICABILIDAD REGIONAL

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial, siendo 1 menos aplicable y 10 muy aplicable.

1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ( ) 8 () 9 (X) 10 ( )

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 209-6600. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

APRECIACIONES DEL REVISOR EXTERNO

Esta guía reúne las recomendaciones necesarias para estandarizar el manejo de los pacientes con diagnóstico de TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO.

En el contenido y estructura podríamos colocar el grado de recomendación según evidencia clínica (sé que la tienen, solo creo conveniente colocarla).

También en el mismo punto: "no se recomienda el uso de los análogos de somatostatina...": "Fuerte en contra". Impresiona contradicción.

La aplicabilidad regional va a depender del acceso al medicamento por parte del financiador.

En conclusión, estos detalles no oscurecen la importancia de esta guía. Es una buena guía

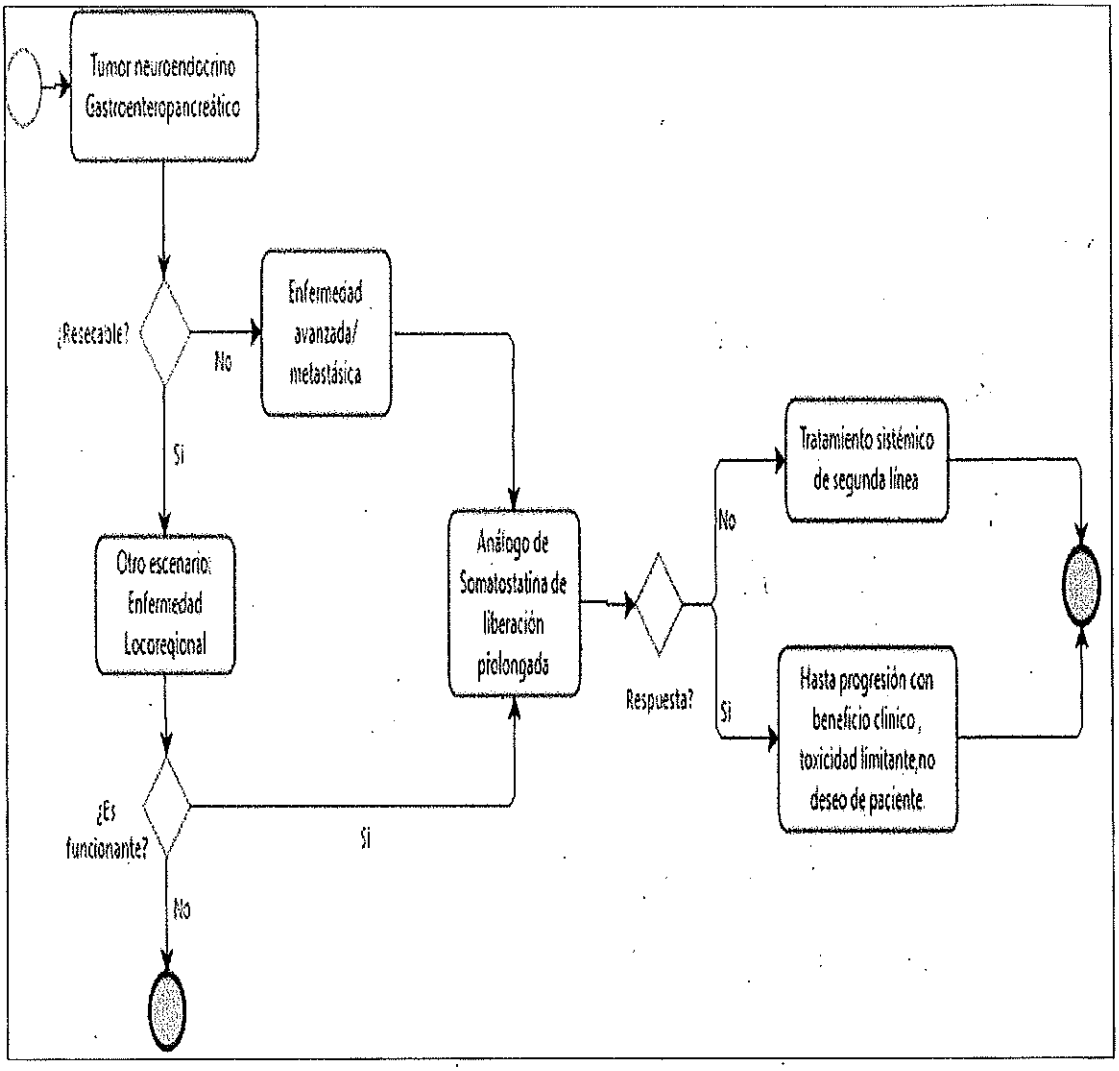
Mike M. Maldonado Melendez.

CMP 51809 - RNE 35436

Servicio de Medicina Oncológica - Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Norte

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N°03: FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500 www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N°04: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIO CLÍNICOS

Se evaluó la RS seleccionada con el instrumento AMSTAR-II:

Ítems del instrumento	Hofland J. 2019	Merola E. 2017	Wu Q. 2018
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	SI	SI	SI
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	NO	NO	NO
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	NO	SI	SI
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	SI	SI	SI
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	NO	NO	SI
6. Se realizó una extracción de data duplicada	SI	SI	SI
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	NO	NO	NO
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	NO	SI	SI
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	SI	SI	SI
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	NO	NO	NO
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	SI	SI	SI
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del metaanálisis	NO	SI	NO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	NO	SI	NO
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	NO	NO	SI
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	NO	NO	SI
16. Declaración de conflicto de intereses	SI	SI	SI
Puntaje	6	10	11
Confianza General	Críticamente baja	Críticamente baja	Críticamente baja

ANEXO N°05: GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA SEGÚN GRADE

Pregunta: En pacientes adultos con diagnóstico de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático ¿Es seguro y eficaz el uso de Análogos de Somatostatina (Octreótide o Lanreótide) en monoterapia comparado con Placebo?

Bibliografía: 1.- Merola E, Panzuto F, Fave GD. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017. **2.-** Wu Q, Chen B, Yan G, Yang Z, Xiong L, He J. A systematic review and meta-analysis of gastrointestinal events associated with nonoperative therapies for neuroendocrine tumors. OncoTargets and Therapy. 2018. **3.-** Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, De Herder WW. Management of carcinoid syndrome: A systematic review and meta-analysis. Endocrine-Related Cancer. 2019.

Evaluación de la certeza							№ de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Octreótide LAR monoterapia	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Progresión de enfermedad: Merola 2017 Caplin 2014, Rinke 2009												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [a]	serio [b]	ninguno	58/143 (40.6%)	100/146 (68.5%)	HR 0.41 (0.29 a 0.58)	308 menos por 1000 (de 400 menos a 197 menos)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida global: Merola 2017 Caplin 2014, Rinke 2009												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [a]	serio [b]	ninguno	136/143 (95.1%)	137/146 (93.8%)	RR 1.14 (0.64 a 2.01)	131 más por 1000 (de 338 menos a 948 más)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Eventos adversos serio (Diarrea, dolor abdominal, rubor, náuseas, vómito): Merola 2017 Caplin 2014, Rinke 2009

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [a]	serio [b]	ninguno	14/143 (9.8%)	11/146 (7.5%)	RR 1.24 (0.61 a 2.52)	18 más por 1000 (de 29 menos a 115 más)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

Interrupción del tratamiento (Colelitiasis, hiperglicemia): Merola 2017 Caplin 2014, Rinke 2009

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	6/143 (4.2%)	0/146 (0.0%)	no estimable		⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

Eventos adversos: gastrointestinales: Wu Q. 2018 Caplin 2014, Faiss 2003, Kulke 2015, Rinke 2009, Wolin 2013

5	ensayos aleatorios	serio [c]	serio [d]	muy serio [e,f]	muy serio [c]	ninguno	106/259 (40.9%)	66/261 (25.3%)	RR 1.57 (0.76 a 3.23)	144 más por 1000 (de 61 menos a 564 más)	⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

Control del síndrome carcinoide – síntomas: Hofland J. 2019 Arnold 2005, Garland 2003, Al-Efraij 2015, Di Bartolomeo 1996, Nikou 2005

5	ensayos aleatorios	muy serio [g]	no es serio	no es serio	serio [h]	Fuerte asociación	87/132 (65.9%)	16/56 (28.6%)	RR 2.37 (1.49 a 3.55)	391 más por 1000 (de 140 más a 729 más)	⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. La intervención incluyó el uso de otro tipo de análogo de somatostatina (Lanreotide).

b. Tamaño muestral pequeño (tasa de eventos menor de 200 en cada brazo) y el IC atraviesa el punto de imprecisión de 0.75.

c. Alto riesgo de sesgo de los estudios (Faiss 2003 y Kulke 2015) en los dominios: 1) Ocultación de la asignación, 2) Cegamiento de los participantes y del personal y 3) Cegamiento de los evaluadores del resultado.

d. I2 > 50% y grado de superposición de IC variable.

e. Población con diferente localización del tumor (pulmonar u otras).

f. Tamaño muestral pequeño e intervalo de confianza incluye la unidad.

g. Alto riesgo de sesgo de los estudios (Al-Efraij 2015; Di Bartolomeo 1996; Garland 2003; Nikou 2005) en los dominios: 1) Generación de la secuencia aleatoria, 2) Ocultación de la asignación, 3) Cegamiento de los participantes y del personal, 4) Cegamiento de los evaluadores del resultado, 5) Datos de resultados incompletos y 6) Notificación selectiva de resultados. Arnold 2005: 1) Cegamiento de los evaluadores del resultado y 2) Datos de resultados incompletos. Alto riesgo en los dominios del estudio de Vinik 2016: 1) Datos de resultados incompleto y 2) Notificación selectiva de resultados.

h. Tamaño muestral y tasa de eventos pequeño

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N°06: FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN GRADE EtD

GRADE EtD sobre Análogos de somatostatina comparado con placebo en pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
1.	¿El problema es una prioridad?	La incidencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es de aproximadamente 2.5 a 5 casos por cada 100 000 en los Estados Unidos. En el INEN, entre los años 2009 a 2018, se ha reportado un total de 650 casos de tumores neuroendocrinos, con edad promedio de 55 años. Los sitios más frecuentes son: recto 15%, pulmón 9.84%, estómago 8.3%, neuroendocrino de células de Merkel 9.07% y primario no conocido 9.07%. (Fuente: Departamento de Estadística - INEN). Es considerada una patología con complejidad en el diagnóstico, estadiaje y manejo, el cual explica su variabilidad en la práctica clínica y limita la evaluación de la eficacia de los tratamientos.	Si
2.	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?	En pacientes con tumor neuroendocrino expuesto a ASS se logra una reducción del 60% de riesgo de que la enfermedad progrese en comparación con placebo. Entonces, de cada 1000 pacientes con TNE que reciben tratamiento con ASS hay 308 menos pacientes que progresan. Con respecto al síndrome carcinoide hay dos veces más probabilidad de controlar el síndrome carcinoide con ASS frente a placebo. Entonces, de cada 1000 pacientes tratados con ASS 391 pacientes más logran control de síndrome carcinoide en comparación con placebo.	Moderado
3.	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?	En pacientes con tumor neuroendocrino expuesto a ASS según los resultados de los estudios Clarinet y Promid la tasa de riesgo de eventos adversos serios es de 1.24 IC 95% (0.61, 2.52), la tasa de riesgo de eventos adversos severos es de 1.17 IC 95% (0.56, 3.25) y la tasa de riesgo de la discontinuación del tratamiento es de 6.29 CI 95% (0.75, 52.99). Ninguno logrando significancia estadística en comparación a placebo.	Bajo
4.	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos?	La certeza general de la evidencia se definió como el nivel más bajo de los desenlaces considerados como críticos, siendo esta MODERADA.	Moderado
5.	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?	En una encuesta realizada a 24 pacientes con TNE al respecto de la terapia recibida. Las prioridades de los pacientes fueron sobrevida global, sobrevida libre de progresión y respuesta al tratamiento. La eficacia de las terapias dominó los eventos adversos relacionados (Abstract PCN201)	No importante incertidumbre o variable

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.	El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?	Los efectos deseables fueron progresión de enfermedad y sobrevida global, los indeseables fueron los eventos adversos serios.	Probablemente favorece la intervención
7.	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?	Se ha estimado 21 pacientes al año. El costo por unidad de Octreotide es de 9, 848.29 soles incluido IGV, a una dosis de 1 ampolla cada 4 semanas con un total de 12 ampollas requeridas al año, se estima 118 179.48 soles. Entonces el costo anual por paciente esperado es de 2 481 769.08. El costo por unidad de Lanreotide es de 3 709 incluido IGV, a una dosis de 1 ampolla cada 4 semanas con un total de 12 ampollas requeridas al año, se estima 44 508 soles. Entonces el costo anual por paciente esperado es de 934 668.00 soles.	Grandes costos
8.	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?	No hay estudios de costos a nivel local.	No se incluyeron estudios
9.	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?	Según los estudios de Takemoto et al y Perez Sosa et al a favor de la intervención con Octreotide LAR; Rajeev et al. y Yang et al. a favor de la intervención con Lanreotide y no hubo beneficio de Lanreotide versus Octreotide LAR en el estudio de Marty et al.	Probablemente favorece la intervención
10.	¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?	No contamos con algún fármaco disponible en el sector público MINSA para este escenario a diferencia del sector privado y EsSalud.	Probablemente incrementaría
11.	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?	Basado en sus beneficios y eventos adversos manejables.	Si
12.	¿Es factible implementar la intervención?	No contamos con otra opción de tratamiento disponible salvo soporte. Se encuentra aprobada por las agencias reguladoras FDA (1988) y EMA (2014), ambas cuentan con registro sanitario vigente así como aprobación del comité farmacoterapéutico institucional, previa junta médica.	Si

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N°07: INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUIA

INDICADOR N° 01

Nombre del indicador	Clasificación y/o estadiaje de Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Numerador/ Denominador x 100 Numerador: Pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático que hayan sido clasificados y/o estadiados según la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad de Tumores Neuroendocrino de Europa (ENETS), respectivamente. Denominador: Total de pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático.
Fuentes de datos	Historia clínica (HC) Informe de patología
Criterios de implementación	Se espera que > 50% de los pacientes con Tumor neuroendocrino gastroenteropancreático sean clasificados y/o estadiados según la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad de Tumores Neuroendocrino de Europa (ENETS), respectivamente.

INDICADOR N° 02

Nombre del indicador	Tiempo libre de progresión en pacientes con Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzado tratados con análogos de somatostatina
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Tiempo libre de progresión a los 6, 12 y 24 meses
Fuentes de datos	Historia clínica (HC)
Criterios de implementación	Se espera una mediana de tiempo libre de progresión > 6 meses.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe