

Neoplasias Neuroendocrinas del Intestino. Serie de Casos

Intestinal Neuroendocrine Tumors. Case Series

Carlos Manterola¹ & Nataniel Claros²

MANTEROLA, C. & CLAROS, N. Neoplasias neuroendocrinas del intestino. Serie de casos. *Int. J. Morphol.*, 39(5):1365-1370, 2021.

RESUMEN: Los tumores neuroendocrinos (TNE) intestinales representan el mayor porcentaje de este tipo de lesiones a nivel del aparato digestivo. El tratamiento de elección es la extirpación de la lesión primaria y sus linfonodos regionales. El objetivo de este estudio es reportar el resultado de pacientes portadores de TNE intestinales, tratados quirúrgicamente, en términos de morbilidad postoperatoria (MPO) y mortalidad. Serie de casos de pacientes con TNE intestinales intervenidos de forma consecutiva en Clínica RedSalud Mayor Temuco, entre 2006 y 2020. Las variables resultado fueron MPO y mortalidad. Otras variables de interés fueron localización y diámetro del tumor, tipo de cirugía y estancia hospitalaria. Se utilizó estadística descriptiva. Se trató a 11 pacientes (54,5 % mujeres), con una mediana de edad de 56 años. El 54,5 % de los tumores se localizó en yeyuno-íleon. La mediana del diámetro tumoral, tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria fueron 2 cm, 75 min y 4 días, respectivamente. El tipo de resección más frecuente fue hemicolectomía derecha (63,6 %). La MPO fue 9,1 % (seroma en un paciente). No hubo reintervenciones ni mortalidad operatoria. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, no se verificaron recurrencias. Los resultados reportados en relación a MPO y mortalidad, son adecuados en relación con la evidencia publicada.

PALABRAS CLAVE: Tumores intestinales; Tumores neuroendocrinos; Carcinoma, neuroendocrino; Cirugía; Síndrome carcinoide.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE), anteriormente denominados tumores carcinoides, surgen de células neuroendocrinas; es decir, aquellas con características tanto de células nerviosas (pueden recibir mensajes del sistema nervioso), como endocrinas, con capacidad de sintetizar y secretar monoaminas, péptidos y hormonas (Modlin *et al.*, 2010; Cives & Strosberg, 2018). Como las células neuroendocrinas se encuentran presentes gran parte del organismo, los TNE se pueden desarrollar en diferentes sistemas y órganos como tracto gastrointestinal, páncreas, pulmones, vesícula biliar, etc. A nivel del tubo digestivo son más frecuentes en intestino delgado (45 %), recto (20 %), apéndice (16 %) y colon (11 %) (Dasari *et al.*, 2017; Ahmed, 2020).

Los TNE son un grupo heterogéneo de tumores benignos o malignos con diversas morfologías y funciones (Taal & Visser, 2004). El 40 % de ellos son secretores de hormonas (Cancer.Net, 2018), y la mayoría son de crecimiento lento (Cancer.Net, 2019). Aproximadamente el 20 % se asocian con síndromes genéticos hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y la

neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) (Wang *et al.*, 2019).

La incidencia de los TNE en los EE. UU. es de 6,8 por 100.000; con un incremento de 6 veces en las últimas 4 décadas (Dasari *et al.*); representando el tipo más común de malignidad del intestino delgado (37,6 %), seguido de adenocarcinomas, tumores estromales y linfomas (Bilimoria *et al.*, 2009).

El tratamiento de los TNE es un desafío debido a su heterogeneidad y la creciente complejidad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. No obstante ello, la cirugía juega un rol fundamental en casos de tumores localizados y de enfermedad metastásica; asociada al uso de análogos de somatostatina, quimioterapia, radionúclidos receptores de péptidos, etc.) (Farley & Pommier, 2016; Howe *et al.*, 2017; de Mestier *et al.*, 2020).

El objetivo de este estudio fue reportar el resultado de pacientes con TNE intestinales tratados quirúrgicamente, en términos de morbilidad postoperatoria (MPO) y mortalidad.

¹ Departamento de Cirugía y Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

² Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N°1, Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODO

El informe de este estudio se redactó sobre la base de la Declaración MInCir para el reporte de estudios observacionales descriptivos (Manterola & Otzen, 2017).

Diseño: Serie de casos.

Entorno: El estudio se realizó en la Clínica RedSalud Mayor Temuco. El período de reclutamiento fue entre enero de 2006 y diciembre de 2020 (15 años).

Participantes: Se incluyeron todos los pacientes con TNE de intestino delgado, definidos por la clasificación de la OMS (Tabla I) (Kim *et al.*, 2017), intervenidos consecutivamente por el primer autor (CM). No se consideraron criterios de exclusión.

Tamaño de la muestra: Dado que se trata de un estudio descriptivo, no se estimó el tamaño de la muestra, pues fueron considerados todos los pacientes con TNE sometidos a cirugía en el período e institución indicados.

Variabes: Las variables resultado fueron desarrollo MPO (medida hasta 3 meses después de la cirugía, de forma dicotómica [presente o ausente]; y según gravedad aplicando la propuesta de Clavien-Dindo (Clavien *et al.*, 2009); y mortalidad postoperatoria, definida como aquella que ocu-

rra hasta 30 días después de la cirugía. Otras variables de interés fueron localización y diámetro del tumor, tipo de cirugía y estancia hospitalaria.

Protocolo diagnóstico: Los pacientes fueron estudiados mediante pruebas de laboratorio general, colonoscopia (Fig. 1), toma de muestras para estudio histopatológico; y tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis.

Protocolo de seguimiento: Después del alta hospitalaria, todos los pacientes fueron seguidos con controles estrictos al menos en los meses 1, 3 y 6; y luego una vez al año. Durante los controles se realizó una evaluación clínica, pruebas de laboratorio general y TC de abdomen y pelvis.

Métodos estadísticos: La recolección de datos se realizó y analizó con el programa Stata 11.0/SE®. Se utilizó estadística descriptiva, aplicando medidas de tendencia central y dispersión (medianas y valores extremos).

Sesgos: Estos se redujeron con una recogida de datos enmascarada y un seguimiento de al menos 4 meses (último paciente reclutado).

Aspectos éticos: Se observaron las pautas éticas para la investigación definidas por la Declaración de Helsinki (Helsinki Statement, 2013). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

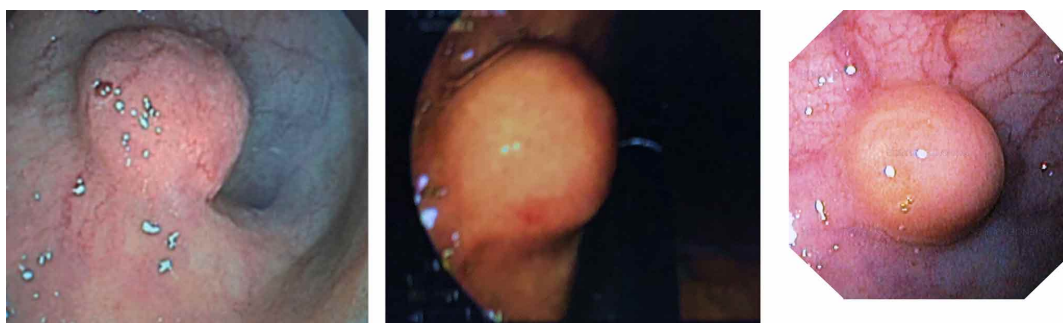


Fig. 1. Imágenes endoscópicas de TNE de íleon distal.

Tabla I. Clasificación de la OMS de los NET gastrointestinales. Adaptación de su 4a edición (Kim *et al.*, 2017).

Diferenciación	Grado de diferenciación	Índice mitótico/10 CAP	Índice Ki67 (%)
NENs bien diferenciadas	NET grado 1 (G1)	< 2	< 3
	NET grado 2 (G2)	2-20	3-20
	NET grado 3 (G3)	> 20	> 20
	NEC grado 3	> 20	> 20
NENs pobremente diferenciadas	Células pequeñas		
	Células grandes		
MiNEN			

OMS: Organización Mundial de la Salud. NET: Tumores neuroendocrinos. NENs: Neoplasias neuroendocrinas. CAP: Campo de alta potencia. NEC: Carcinoma neuroendocrino. MiNEN: Neoplasia neuroendocrina mixta.

RESULTADOS

Durante el período en estudio, se intervinieron quirúrgicamente a 11 pacientes con TNE intestinales con una mediana de edad y de índice de masa corporal de 56 años y 27,5 kg/m² respectivamente; 54,5 % de los cuales fueron de sexo femenino. La mediana del tiempo de síntomas antes de la primera consulta fue de 12 meses, y el 54,5 % tenía alguna comorbilidad, destacando la hipertensión arterial (Tablas II y III).

La localización fue predominantemente en yeyuno-íleon (54,5 %), con una mediana de diámetro tumoral de 2 cm (Tablas II y III; Fig. 2); y la técnica quirúrgica más utilizada fue la hemicolectomía derecha asociada de linfadenectomía e ileotransverso-anastomosis (63,6 %), con una mediana de tiempo quirúrgico total, de 75 minutos (Tablas II y III). Un paciente cursó con metástasis hepática sincrónica y única, la que fue resecada en el mismo tiempo quirúrgico.

La MPO registrada fue 9,1 % (un paciente que desarrolló un seroma que fue tratado con curaciones), clasificable como Clavien-Dindo tipo I. No se registró mortalidad postoperatoria.

Tabla II. Distribución de variables clínicas en pacientes en estudio. (N = 11)

Variable	Nº casos	%
Sexo		
Hombre	5	45,5
Mujer	6	54,5
Localización		
Yeyuno	2	18,2
Íleon	4	36,4
Apéndice	3	27,2
Colon	2	18,2
Comorbilidad		
Ninguna	5	45,5
Hipertensión arterial	4	36,4
Diabetes mellitus	1	9,1
Asma bronquial	1	9,1
Cirugía realizada		
Resección intestinal	4	36,4
Hemicolectomía derecha	7	63,6

Tabla III. Distribución de variables clínicas en pacientes en estudio. (N = 11)

Variable	Mediana	Mínimo - Máximo
Edad (años)	56	42 - 75
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,5	23,1 - 35,4
Tiempo de síntomas (meses)	12	6 - 24
Diámetro tumoral (cm)	2	1,8 - 2,5
Tiempo quirúrgico (min)	75	60 - 100
Tiempo de hospitalización (días)	4	3 - 6
Seguimiento (meses)	18	4 - 60

La mediana del tiempo de hospitalización fue 4 días. No hubo necesidad de reintervenciones quirúrgicas. Todos los especímenes fueron enviados a estudio anatómo-patológico (Figs. 3 y 4).

Con una mediana de seguimiento de 18 meses, no se verificaron recidivas.

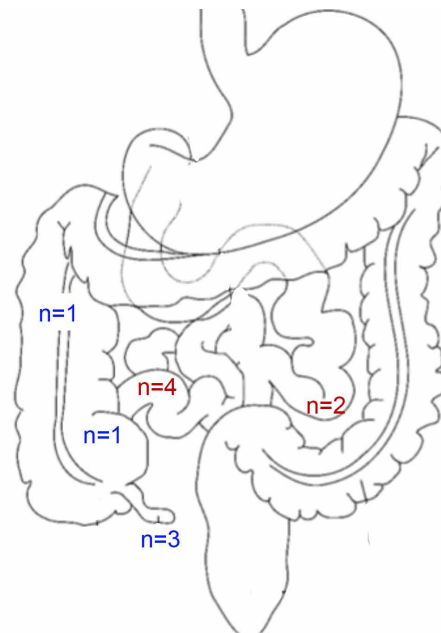


Fig. 2. Localización anatómica de las TNE de los pacientes en estudio.



Fig. 3. Especimen quirúrgico de hemicolectomía derecha. Se aprecia TNE de íleon distal infiltrante hasta la subserosa, con una metástasis nodular mesentérica con compromiso de la serosa.

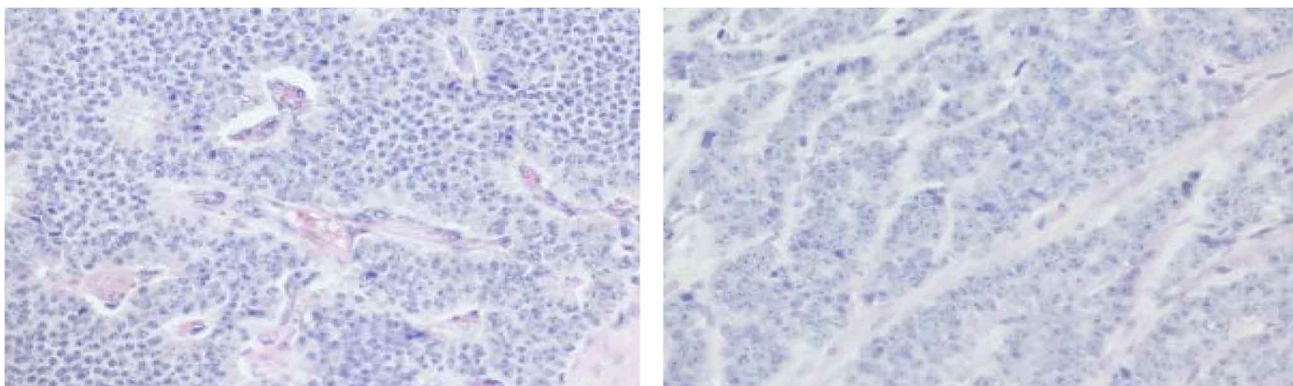


Fig. 4. Corte histológico con hallazgos compatibles con TNE de grado histológico 2, con infiltración hasta en la subserosa e invasión linfovascular.

DISCUSIÓN

Novedad de la propuesta: La mayor parte de manuscritos relacionados, corresponden a reportes de casos y revisiones narrativas (De Faria *et al.*, 2012; Bank & Beuler, 2014; Ilett *et al.*, 2015; Farley & Pommier; Cives & Strosberg; Scott & Howe, 2018; Ahmed; Deguelte *et al.*, 2020; Gangi & Anaya, 2020). Esta, es una casuística de pacientes de un centro único y regional, con resultados comparables con otras series (Bannura *et al.*, 2018; Bösch *et al.*, 2018; Fierro-Maya *et al.*, 2018).

Comentarios de los resultados: Los TNE del intestino delgado, representan alrededor del 28 % de todos los TNE del aparato digestivo (Eriksson *et al.*, 2008). La incidencia de TNE ha ido aumentando constantemente en Asia, Europa y Norte América; reportándose mayor prevalencia de TNE de intestino delgado en Norte América y Europa (Das & Dasari, 2021), situación que se viene observando también en nuestra realidad.

Las características biodemográficas de los casos no difiere demasiado de lo reportado; 6^a a 7^a década de la vida sin predilección por sexo (Burke *et al.*, 1997). Los pacientes pueden permanecer asintomáticos por largos períodos de tiempo (Bösch *et al.*); lo que también se verificó en esta serie, con una mediana de 12 meses entre el comienzo de los síntomas y la primera consulta.

El diámetro al momento del diagnóstico (mediana de 2 cm), es coincidente con lo reportado en la literatura (Kim *et al.*), aunque no se constataron casos con lesiones múltiples. Se ha reportado que hasta el 50 % de los pacientes pueden tener metástasis hepáticas independientemente del tamaño del primario (Pasiaka *et al.*, 2009). En esta serie, se constató que sólo un paciente cursó con metástasis

hepática sincrónica y única, la que fue resecada en el mismo tiempo quirúrgico. La localización (predominantemente en yeyuno-fleon), concuerda con la experiencia reportada (Burke *et al.*; Bösch *et al.*; Ahmed).

El tratamiento incluye la resección quirúrgica del TNE primario con linfadenectomía regional (uno de los pilares de la cirugía, dado las altas tasas de metástasis linfonodales de este tipo de tumores), incluso en presencia de metástasis hepática (Howe *et al.*; Moris *et al.*, 2018; Deguelte *et al.*; Gangi & Anaya), conducta que fue la ejecutada en los pacientes de esta serie. Se estima que el número de linfonodos resecados debe ser de al menos 8 linfonodos para identificar pacientes N+. Además, existe evidencia que una linfadenectomía regional completa se asocia con mejor supervivencia, de tal forma que 4 o más linfonodos positivos se asocian con una disminución de la supervivencia libre de recurrencia a 3 años (Motz *et al.*, 2018; Zaidi *et al.*, 2019).

Nos parece que para el tipo de cirugías realizadas, tanto la MPO (9,1 %; Clavien-Dindo tipo I), como la ausencia de reintervenciones quirúrgicas y mortalidad postoperatoria son adecuadas.

No se observó fibrosis perinodal ni contracción mesentérica, que se asocia a torsión intestinal e incluso vascular, determinando obstrucción intestinal secundaria o isquemia mesentérica (Druce *et al.*, 2010; Daskalakis *et al.*, 2017).

La quimioterapia no jugaría un rol muy destacado en TNE bien diferenciados; sin embargo, las combinaciones de capecitabina y temozolomida; y de cisplatino o carboplatino y etopósido en casos de TNE metastásico pobremente diferenciado, han demostrado efectividad (Ilett *et al.*; Thomas *et al.*, 2019; Ostwal *et al.*, 2020).

El pronóstico de pacientes con TNE intestinales suele ser favorable, incluso en tumores metastásicos, en especial si se compara con otras neoplasias gastrointestinales (Scott & Howe).

Limitaciones del estudio: Cabe destacar que se trata de una serie pequeña, en la que todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo cirujano.

En el proceso diagnóstico, no se contó con el uso de biomarcadores como CgA sérico, NSE sérico y ácido 5-hidroxi indol acético urinario (Deguelte *et al.*).

La mediana de tiempo de seguimiento es baja (18 meses), por ende, insuficiente para comentar respecto de recidivas.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, se puede afirmar que los resultados verificados en esta serie en relación con MPO y mortalidad, son adecuados respecto de otros estudios.

MANTEROLA, C. & CLAROS, N. Intestinal neuroendocrine tumors. Case series. *Int. J. Morphol.*, 39(5):1365-1370, 2021.

SUMMARY: Intestinal neuroendocrine tumors (INETS) represent the highest percentage of this type of lesion in the digestive system. The treatment of choice is removal of the primary lesion and its regional lymph nodes. The aim of this study is to report the results of patients with INETS treated surgically, in terms of postoperative morbidity (POM) and mortality. Series of cases of patients with intestinal INETS operated consecutively at Clínica RedSalud Mayor Temuco, between 2006 and 2020. Result variables were POM and mortality. Other variables of interest were location and diameter of the tumor, type of surgery, and hospital stay. Descriptive statistics were used. Eleven patients (54.5 %) were treated, with a median age of 56 years. 54.5 % of the tumors were located in the jejunum-ileum. The median tumor diameter, surgical time, and hospital stay were 2 cm, 75 min, and 4 days, respectively. The most frequent type of resection was right hemicolectomy (63.6 %). The MPO was 9.1 % (seroma in one patient). There were no reoperations or operative mortality. With a median follow-up of 18 months, there were no recurrences. Reported results in relation to POM and mortality are adequate in relation to the published evidence.

KEY WORDS: Intestinal Neoplasms; Neuroendocrine Tumors; Neuroendocrine Tumors/surgery; Carcinoma, Neuroendocrine; Carcinoma; Neuroendocrine/surgery; Carcinoid syndrome; Small intestinal neuroendocrine tumors.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 12(8):791-807, 2020.
- Bank, M. S. & Beuler, A. S. Advances in small bowel neuroendocrine neoplasia. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 30(2):163-7, 2014.
- Bannura, G.; Barrera, A.; Melo, C.; Illanes, F. & Gallardo, C. Tumores neuroendocrinos primarios de colon y recto. *Rev. Chil. Cir.*, 70(1):53-8, 2018.
- Bilimoria, K. Y.; Bentrem, D. J.; Wayne, J. D.; Ko, C. Y.; Bennett, C. L. & Talamonti, M. S. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann. Surg.*, 249(1):63-71, 2009.
- Bösch, F.; Bruewer, K.; D'Anastasi, M.; Ilhan, H.; Knoesel, T.; Pratschke, S.; Thomas, M.; Rentsch, M.; Guba, M.; Werner, J.; *et al.* Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort. *Surgery*, 164(5):1093-9, 2018.
- Burke, A. P.; Thomas, R. M.; Elsayed, A. M. & Sobin, L. H. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*, 79(6):1086-93, 1997.
- Cancer.Net. Neuroendocrine Tumor of the Gastrointestinal Tract: Introduction. *Cancer. Net*, 2018. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor-gastrointestinal-tract/introduction>
- Cancer. Net. View All Pages Neuroendocrine Tumors-Introduction. *Cancer. Net*, 2019. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroendocrine-tumor/view-all>
- Cives, M. & Strosberg, J. R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *C. A. Cancer J. Clin.*, 68(6):471-87, 2018.
- Clavien, P. A.; Barkun, J.; de Oliveira, M. L.; Vauthey, J. N.; Dindo, D.; Schulick, R. D.; de Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; *et al.* The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann. Surg.*, 250(2):187-96, 2009.
- Das, S. & Dasari, A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? *Curr. Oncol. Rep.*, 23(4):43, 2021
- Dasari, A.; Shen, C.; Halperin, D.; Zhao, B.; Zhou, S.; Xu, Y.; Shih, T.; Yao, J. C.; Shih, T. & Yao, J. C. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.*, 3(10):1335-42, 2017.
- Daskalakis, K.; Karakatsanis, A.; Ståhlberg, P.; Norlén, O. & Hellman, P. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. *Br. J. Surg.*, 104(1):69-75, 2017.
- De Faria, A.; Martínez, D.; Duarte, N.; Flores, Y. & García, M. Tumor neuroendócrino de íleon a propósito de un caso. *Gen*, 66(3):190-5, 2012.
- de Mestier, L.; Lepage, C.; Baudin, E.; Coriat, R.; Courbon, F.; Couvelard, A.; Do Cao, C.; Frampas, E.; Gaujoux, S.; Gincul, R.; *et al.* Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig. Liver Dis.*, 52(5):473-92, 2020.
- Deguelte, S.; Perrier, M.; Hammoutene, C.; Cadiot, G. & Kianmanesh, R. Surgery and perioperative management in small intestinal neuroendocrine tumors. *J. Clin. Med.*, 9(7):2319, 2020.
- Druce, M. R.; Bharwani, N.; Akker, S. A.; Drake, W. M.; Rockall, A. & Grossman, A. B. Intra-abdominal fibrosis in a recent cohort of patients with neuroendocrine ('carcinoid') tumours of the small bowel. *QJM*, 103(3):177-85, 2010.
- Eriksson, B.; Klöppel, G.; Krenning, E.; Ahlman, H.; Plöckinger, U. & Wiedenmann, B. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*, 87(1):8-19, 2008.
- Farley, H. A. & Pommier, R. F. Surgical treatment of small bowel neuroendocrine tumors. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 30(1):49-61, 2016.

- Fierro-Maya, L. F.; Prieto, C.; Garavito-G, G.; González-C, A. M.; Muleth, Y. & Carreño, J. A. Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado. *Rev. Colomb. Cancerol.*, 22(3):105-11, 2018.
- Gangi, A. & Anaya, D. A. Surgical principles in the management of small bowel neuroendocrine tumors. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 21(11):88, 2020.
- Helsinki Statement. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Fortaleza, 64th WMA General Assembly, 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>
- Howe, J. R.; Cardona, K.; Fraker, D. L.; Kebebew, E.; Untch, B. R.; Wang, Y. Z.; Law, C. H.; Liu, E. H.; Kim, M. K.; Menda, Y.; *et al.* The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas*, 46(6):715-31, 2017.
- Ilett, E. E.; Langer, S. W.; Olsen, I. H.; Federspiel, B.; Kjær, A. & Knigge, U. Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: a comprehensive review. *Diagnostics (Basel)*, 5(2):119-76, 2015.
- Kim, J. Y.; Hong, S. M. & Ro, J. Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann. Diagn. Pathol.*, 29:11-6, 2017.
- Manterola, C. & Otzen, P. Checklist for reporting results using observational descriptive studies as research designs: the MInCir initiative. *Int. J. Morphol.*, 35(1):72-6, 2017.
- Modlin, I. M.; Moss, S. F.; Oberg, K.; Padbury, R.; Hicks, R. J. & Gustafsson, B. I. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med. J. Aust.*, 193(1):46-52, 2010.
- Moris, D.; Ntanasis-Stathopoulos, I.; Tsilimigras, D. I.; Vagios, S.; Karamitros, A.; Karaolanis, G.; Griniatsos, J.; Papalampros, A.; Papaconstantinou, I.; Glantzounis, G. K.; *et al.* Update on surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.*, 38(3):1267-78, 2018.
- Motz, B. M.; Lorimer, P. D.; Boselli, D.; Hill, J. S. & Salo, J. C. Optimal lymphadenectomy in small bowel neuroendocrine tumors: analysis of the NCDB. *J. Gastrointest. Surg.*, 22(1):117-23, 2018.
- Ostwal, V.; Basu, S.; Bhargava, P.; Shah, M.; Parghane, R. V.; Srinivas, S.; Chaudhari, V.; Bhandare, M. S.; Shrikhande, S. V. & Ramaswamy, A. Capecitabine-Temozolomide (CAPTEM) in advanced Grade 2 and grade 3 Neuroendocrine neoplasms (NENs) - benefits of chemotherapy in NENs with significant 18FDG uptake. *Neuroendocrinology*, 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000511987>
- Pasiaka, J. L. Carcinoid tumors. *Surg. Clin. North Am.*, 89(5):1123-37, 2009.
- Scott, A. T. & Howe, J. R. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *J. Oncol. Pract.*, 14(8):471-82, 2018.
- Taal, B. G. & Visser, O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*, 80 Suppl. 1:3-7, 2004.
- Thomas, K. E. H.; Voros, B. A.; Boudreaux, J. P.; Thiagarajan, R.; Woltering, E. A. & Ramirez, R. A. Current treatment options in gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Oncologist*, 24(8):1076-88, 2019.
- Wang, R.; Zheng-Pywell, R.; Chen, H. A.; Bibb, J. A.; Chen, H. & Rose, J. B. Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes*, 12:1179551419884058, 2019.
- Zaidi, M. Y.; Lopez-Aguilar, A. G.; Dillhoff, M.; Beal, E.; Poultides, G.; Makris, E.; Rocha, F.; Crown, A.; Idrees, K.; Marincola Smith, P.; *et al.* Prognostic role of lymph node positivity and number of lymph nodes needed for accurately staging small-bowel neuroendocrine tumors. *JAMA Surg.*, 154(2):134-40, 2019.

Dirección para correspondencia:
Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía y CEMyQ
Universidad de La Frontera
Francisco Salazar 1145
Temuco
CHILE

E-mail: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 10-05-2021

Aceptado: 10-07-2021