



ORIGINAL

Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado



Luis Felipe Fierro-Maya^{a,*}, Carolina Prieto^b, Gloria Garavito-G^c,
Angélica María González-C^d, Yeinnyer Muleth^e y José Alexander Carreño^e

^a Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^b Departamento de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^c Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

^d Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

^e Grupo Área de Investigaciones, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia

Recibido el 9 de diciembre de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
neuroendocrino;
Neoplasias
intestinales;
Intestino delgado

Resumen

Objetivos: Describir los resultados del tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) del intestino delgado tratados por un grupo multidisciplinario.

Métodos: Estudio tipo serie de casos en pacientes con diagnóstico histológico confirmado de tumor neuroendocrino con primario intestinal entre el 1 de mayo de 2004 y el 30 de abril de 2014.

Resultados: En el periodo del estudio se atendieron en la institución 301 pacientes con diagnóstico de TNE de diferentes localizaciones, de los cuales 48 casos de primario intestinal reunieron los criterios de inclusión.

La cirugía con intención curativa o paliativa fue la primera línea de tratamiento en la mayoría de pacientes (n=35; 72,9%) y se logró remisión completa en 13 de ellos. Los análogos de somatostatina fueron la primera línea de manejo en el 14,5%. Al momento de la última valoración: 13 pacientes (27,1%) estaban libres de enfermedad; 17 pacientes (35,4%) se encontraban estables, y 7 pacientes (14,6%) con enfermedad en progresión. Más del 50% de los pacientes permanecieron vivos a los 5 años luego del diagnóstico.

La mayor edad al momento del diagnóstico, la presencia de síndrome carcinoide, el compromiso metastásico, el grado histológico, y los valores elevados de marcadores bioquímicos (cromogranina A y 5-hidróxi indol ácido acético), fueron factores que se encontraron asociados a un peor pronóstico de supervivencia.

Conclusiones: En el presente artículo se resumen los resultados clínicos del tratamiento de los pacientes con TNE de primario intestinal en un grupo multidisciplinario y la confrontación de dichos resultados con los datos disponibles en la literatura.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ffierro@cancer.gov.co (L.F. Fierro-Maya).

KEYWORDS

Intestinal Neoplasms;
Carcinoma;
Neuroendocrine;
Small intestine

Outcomes of multidisciplinary treatment of neuroendocrine tumours of the small intestine**Abstract**

Aim: To describe the outcomes in a group of patients with neuroendocrine tumours (NETs) of the small intestine treated in a multidisciplinary group.

Methods: A descriptive study based on the clinical records of patients with confirmed histological diagnosis of a neuroendocrine tumour with intestinal primary between 1 May 2004 and 30 April 2014

Results: A total of 301 patients diagnosed with NETs in different locations were treated during the study period, of which 48 cases of intestinal primary met the inclusion criteria.

Surgery with curative or palliative intent was the first line of treatment in most patients (n = 35, 72.9%) and complete remission was achieved in 13 of them. Somatostatin analogues were the first line of management in 14.5%.

At the time of the last assessment, 13 patients (27.1%) remained disease-free, 17 patients (35.4%) with persistent but stable disease, and 7 patients (14.6%) had progressive disease. More than 50% of the patients remained alive at 55 months after diagnosis.

The higher age at diagnosis, the presence of carcinoid syndrome, the metastatic compromise, the histological grade, and elevated biochemical markers (Chromogranin A and 5-hydroxy indole acetic acid) were factors associated with a worse survival prognosis.

Conclusions: A summary is presented on the clinical outcomes of the treatment of patients with NET of primary intestinal by a multidisciplinary group, as well as the comparison of these outcomes with the data available in the literature.

© 2018 Instituto Nacional de Cancerología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del intestino delgado se originan en las células enterocromafines y un tercio de ellos pueden producir y secretar péptidos vasoactivos, como serotonina, taquiquininas y bradiquininas, que causan un síndrome hormonal llamado síndrome carcinoide y que se caracteriza por diarrea (60-80%), ruborización facial (60-85%) y dolor cólico abdominal; además, puede causar el daño de las válvulas cardíacas derechas (enfermedad cardíaca carcinoide) hasta en el 30% de los casos¹.

El síndrome se produce cuando las hormonas secretadas por el tumor alcanzan la circulación sistémica luego de evadir la inactivación enzimática hepática, por lo cual es muy raro encontrarlo en ausencia de metástasis hepáticas¹.

La incidencia de TNE intestinales ha sido reportada entre 0,32 y 1,12 por 100.000 pacientes por año²⁻⁶ y según datos del registro de vigilancia epidemiológica (SEER, por sus siglas en inglés) durante los últimos 35 años en Estados Unidos el número de casos diagnosticados se ha incrementado en 300% a 500%^{4,7}, con tendencias similares en Europa^{5,8}. Ocurren por igual en hombres y mujeres y afectan a todos los grupos etarios, con un pico de incidencia entre la sexta y la séptima década de la vida⁴.

Los TNE intestinales están asociados con una supervivencia prolongada con una mediana de 14,5 años para aquellos pacientes con enfermedad local y de 6,2 años para aquellos con compromiso metastásico a distancia⁴. La tasa global de supervivencia varía significativamente

según: la estadificación tumoral; el grado histológico; el volumen o la carga tumoral; la edad al momento del diagnóstico, y el tratamiento recibido, entre otros factores^{4,9,10}.

El Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia es una institución que atiende pacientes de casi todas las regiones del país y que cuenta con un grupo multidisciplinario especializado en el tratamiento de estos tumores. En el presente artículo se resumen los resultados clínicos del tratamiento de los pacientes atendidos en el INC con TNE de primario intestinal y la confrontación de dichos resultados con los datos disponibles en la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio tipo serie de casos basado en los registros clínicos de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de TNE de intestino delgado que recibieron tratamiento en el INC entre el 1 de mayo de 2004 y el 30 de abril de 2014. Esta investigación contó con la aprobación del comité de ética e investigaciones del INC y con el control y el seguimiento del grupo de monitoria clínica.

Se describen las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes, los desenlaces clínicos como porcentaje de respuesta clínica, recaída y progresión. Se estimaron los tiempos de supervivencia global y libre de enfermedad.

Estos fueron los criterios de selección para establecer que el tumor primario era intestinal (duodeno distal, yeyuno o

íleon): la confirmación histológica en el espécimen de cirugía de remoción del tumor intestinal; el hallazgo inequívoco de una masa tumoral intestinal por imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética o gammagrafía con octreotide o endoscopia digestiva), o la ausencia de otro tumor primario por imágenes diagnósticas en pacientes con TNE metastásico con inmunohistoquímica positiva para el marcador CDX2.

Se excluyeron pacientes cuyo material de patología no hubiera podido ser revisado en el INC y también quienes hubieran tenido pérdida en el seguimiento mayor a dos años continuos y que no pudieran contactarse telefónicamente.

Los especímenes de patología de todos los pacientes incluidos fueron revisados por patólogos del INC para realizar una clasificación histológica usando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2010¹¹ y para la estadificación se empleó la clasificación TNM ENETS¹².

La búsqueda de casos se realizó mediante la consulta en el sistema electrónico de registro de historia clínica institucional (SAP[®]) bajo el código CIE 10: C759 en el periodo de tiempo determinado; la selección de casos obedeció al cumplimiento de los criterios de selección establecidos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado de las variables cualitativas y cuantitativas mediante el cálculo de: medidas de frecuencia absoluta y relativa; medidas de tendencia central (promedios o medianas), y medidas de dispersión (desviaciones estándares o rangos), según la naturaleza de la variable. Se describió la supervivencia global (SG) de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento clínico estimadas mediante la función de Kaplan-Meier. El tiempo fue definido desde la fecha del diagnóstico histopatológico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente. El tiempo libre de enfermedad se calculó para los pacientes que cumplieran criterios de estar libres de enfermedad por parámetros bioquímicos y de imágenes y correspondió a la sumatoria en meses desde la fecha de la erradicación clínica del tumor por cualquier método terapéutico hasta la fecha de su reaparición. La respuesta tumoral a las diferentes líneas de tratamiento fue clasificada teniendo en cuenta los cambios en el diámetro de las lesiones radiológicamente medibles según los criterios RECIST 1.0. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en SPSS[®] Versión 19.

Resultados

En el periodo de estudio se atendieron en la institución 301 pacientes con diagnóstico de TNE de diferentes localizaciones, de los cuales 50 casos correspondieron a primario intestinal (16,6%). Dos pacientes fueron excluidos por pérdida del seguimiento y quedando 48 pacientes para el análisis.

La mediana de edad de los participantes se estableció en 57 años (rango 21 - 83), la distribución por sexo fue de 26 mujeres (54,2%) y 22 hombres (45,8%). La mitad de los pacientes tuvo síndrome carcinoide definido como la presencia de diarrea de características secretoras y ruborización facial. En dos pacientes se encontraron síntomas de

síndrome carcinoide en ausencia de metástasis. En la tabla 1a se resumen las características demográficas y clínicas de la población estudiada.

De acuerdo con la clasificación de la OMS de 2010 se clasificaron como neoplasia neuroendocrina: 37 casos como grado 1 (77,1%), 10 casos como grado 2 (20,8%) y un solo caso se clasificó como grado 3 (2,1%) con un índice de proliferación Ki-67 del 25% y morfología de tumor bien diferenciado. El 10,5% de los pacientes tuvo compromiso local sin compromiso a distancia, con dos pacientes en estadio 1, y tres pacientes en estadio 3a. El 25% tuvo compromiso ganglionar sin compromiso a distancia (estadio 3b) y 31 pacientes (65%) tuvieron compromiso metastásico a distancia (estadio 4), siendo el hígado el órgano más comprometido (tabla 1b).

La identificación del tumor primario pudo realizarse en la mayoría de los casos por medio de cirugía (21 casos, 43% del total). En el resto de casos, excepto en dos, la identificación fue posible mediante imágenes diagnósticas, como se muestra en la tabla 2.

De los pacientes únicamente 24 tuvieron síndrome carcinoide (50%) y al momento del diagnóstico la mayoría de ellos tenían metástasis a distancia y solamente dos pacientes (8%) presentaron compromiso regional sin metástasis.

Tratamiento inicial

La cirugía con intención curativa o paliativa fue la primera línea de tratamiento en la mayoría de pacientes (n=35, correspondiente al 72,9%). Se realizó cirugía de remoción del tumor primario intestinal en el 66% de los casos (n=32), pero en 16 pacientes (33%) no fue posible debido a la extensión locorregional de la enfermedad (n=14) o por no localización del primario (n=2). Se encontraron tumores múltiples en 13 de los 32 pacientes (40%) en los que se pudo extirpar el tumor intestinal. El promedio del tamaño del tumor primario fue de 23,1 mm. Los análogos de somatostatina (octreotide LAR o lanreotide autogel) fueron la primera línea de tratamiento en siete pacientes (14,5%); un paciente fue llevado a quimioterapia sistémica de primera línea por tratarse de un carcinoma neuroendocrino grado 3 metastásico y un paciente recibió terapia con lutecio 177 -DOTA-TOC como primera línea de tratamiento concomitantemente con análogo de somatostatina. En tres pacientes (6,25%) se optó por vigilancia como primera línea de manejo, teniendo en cuenta que no tenían síntomas por efecto de masa ni por secreción hormonal; dos presentaron compromiso metastásico hepático de pequeño volumen y el otro paciente evidenció compromiso locorregional considerado no quirúrgico.

Respuesta a la primera línea

De los 35 pacientes llevados a cirugía, con intención curativa o paliativa, en 13 de ellos se logró remisión completa. De estos últimos, tres sufrieron recaída: un paciente recayó a los 24 meses a nivel local y fue llevado a una nueva intervención quirúrgica quedando en remisión; otro paciente recayó en un ganglio regional a los 94 meses y se dejó en observación por tratarse de una recaída tumoral de bajo volumen, y el tercer paciente presentó recaída en hígado a los 57 meses requiriendo más de dos líneas

Tabla 1 a. Características demográficas y clínicas de los pacientes con TNE intestinales. Tabla 1 b. Características histopatológicas y estadificación TNM de los pacientes con TNE intestinales

Participantes	48	Porcentaje
Hombres	22	45,8%
Mujeres	26	54,1%
Mediana edad	57	(Rango 21 – 83)
<i>Estado funcional</i>		
IK 100%/ ECOG 0	16	33,3%
IK 90%/ ECOG 1	14	29,2%
IK 80% o menos / ECOG 2 o mayor	3	6,3%
Sin dato	15	31,2%
<i>Enfermedad carcinoide cardiaca</i>		
Sí	10	20,8%
No	38	79,2%
<i>Síntomas de síndrome carcinoide</i>		
Sí	24	50%
No	24	50%
Media tamaño tumoral (mm)	23,1	(Rango 18,6 – 27,6)
<i>Clasificación OMS 2010</i>		
Neoplasia neuroendocrina grado 1	37	77,1%
Neoplasia neuroendocrina grado 2	10	20,8%
Neoplasia neuroendocrina grado 3	1	2,1%
<i>Estadificación TNM</i>		
Tx (tumor no valorable)	16	33,3%
T1 (tumor invade lámina propia o submucosa y ≤ 1 cm)	3	6,2%
T2 (tumor invade muscularis propia y/o > 1 cm)	4	8,3%
T3 (tumor penetra muscularis propia e invade subserosa)	19	39,5%
T4 (tumor invade serosa o estructuras adyacentes)	6	12,5%
<i>Compromiso ganglionar</i>		
Nx (no valorable)	14	29,1%
N0 (ausencia de compromiso ganglios regionales)	4	8,3%
N1 (ganglios regionales comprometidos)	30	62,5%
<i>Metástasis</i>		
Mx (no valorable o sin dato)	0	0,0%
M0 (NO Metástasis a hígado u otros)	17	35,4%
M1 (metástasis presentes a hígado u otros)	31	64,5%
<i>Estadio</i>		
Estadio I (T1 N0 M0)	2	4,2%
Estadio IIa (T2 N0 M0)	0	0%
Estadio IIb (T3 N0 M0)	0	0%
Estadio IIIa (T4 N0 M0)	3	6,3%
Estadio IIIb (cualquier T, N1 M0)	12	25%
Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1)	31	64,5%

posteriores de tratamiento y falleció a los 93 meses luego del diagnóstico. En los 13 pacientes considerados libres de enfermedad luego de la cirugía inicial, la mediana del tiempo de seguimiento libre de recaída fue de 64 meses, con un rango entre 24 y 98 meses.

Entre los siete pacientes tratados en primera instancia con análogos de somatostatina, la mejor respuesta observada fue enfermedad estable en cinco de ellos con una mediana de duración de esa respuesta de 16 meses

(rango 6 a 25 meses); un paciente requirió embolización de metástasis hepáticas por vía arterial a los cuatro meses de iniciado el análogo de somatostatina por mal control bioquímico del síndrome carcinoide y otro paciente fue llevado a cirugía con intención de reducción de volumen tumoral a los tres meses de iniciada la terapia con el análogo.

Un paciente recibió terapia con lutecio 177 – DOTA-TOC concomitante con análogo de somatostatina como primera

Tabla 2 Método diagnóstico para la localización del tumor primario

Método diagnóstico	N	Porcentaje
Gammagrafía SST	3	6,2%
TAC	15	31,2%
RMN	0	0,0%
Endoscopia/ enteroscopia	7	14,5%
Cirugía	21	43,7%
Sin dato	2	4,1%

Se describen los métodos por los cuales el tumor primario intestinal fue encontrado.

línea de tratamiento y logró enfermedad estable como mejor respuesta al tratamiento, con una duración de dicha respuesta de 55 meses.

Un paciente con carcinoma neuroendocrino grado 3 (Ki-67 del 25%) en estado avanzado con compromiso metastásico hepático fue tratado con quimioterapia (cisplatino con etopósido) en primera línea logrando enfermedad estable por 6 meses, pero luego presentó progresión de la enfermedad y falleció a los 13 meses luego del diagnóstico.

Desenlaces finales

Al momento de la última valoración 14 pacientes (29,1%) habían fallecido y 34 pacientes permanecían vivos: 12 pacientes (25% del total) persistían libres de enfermedad, 18 pacientes (37,5%) con enfermedad persistente pero estable y 4 pacientes (8,3%) se encontraban con criterios de enfermedad en progresión (tabla 3). La mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión fue calculada en 46,1 meses (IC 95% 38,9 – 54,5).

La mediana de supervivencia global calculada para los 48 pacientes fue de 56 meses (IC 95% 49,7 – 65,7) como se muestra en la figura 1. La mediana de supervivencia calculada para cada grado histológico fue: grado 1: 54 meses (IC 95% 48 – 65,7), para el grado 2: 59,5 meses (IC 95% 44,5 – 86) y para el grado 3, con un solo paciente, el cálculo fue desestimado (fig. 2). De acuerdo con la clasificación TMN ENETS se presentaron: 0 eventos entre los 2 pacientes en estadio I; 0 eventos entre los 3 casos en estadio el IIIa; en el estadio IIIb hubo 12 pacientes y se presentaron 3 eventos, con una mediana de supervivencia de 69,6 meses (IC 95% 48,3 – 80,6), y en el estadio IV hubo 31 casos y 11 eventos,

Tabla 3 Estado del paciente al momento de la última valoración

Estado del paciente ultima valoración o contacto	N	Porcentaje
Libre de enfermedad	12	25
Enfermedad persistente estable	18	37,5
Enfermedad persistente en respuesta parcial	0	0
Enfermedad en progresión	4	8,3
Fallecido	14	29,2

con una mediana de supervivencia de 54,8 meses (IC 95% 47,4 – 67,6) (fig. 3).

La mediana del tiempo de supervivencia fue similar entre los pacientes con extirpación del tumor primario (62,4 meses rango 17 – 133,4 meses) *versus* aquellos en los que no se logró la extirpación (61,8 meses rango 12,9 – 123,5 meses).

En los pacientes con síndrome carcinoide la mediana de supervivencia global fue de 55 meses (IC 95% 28,6 – 72,5) y de 57 meses (IC 95% 50 – 67,8) en los pacientes asintomáticos. Entre los pacientes con cardiopatía carcinoide la mediana de supervivencia global fue de 54,5 meses (IC 95% 33 – 67,3) y de 57 meses (IC 95% 50,4 – 69) entre aquellos sin cardiopatía.

La mediana en los niveles de 5 hidroxí indol ácido acético en orina (5-HIAA, medido por colorimetría con un

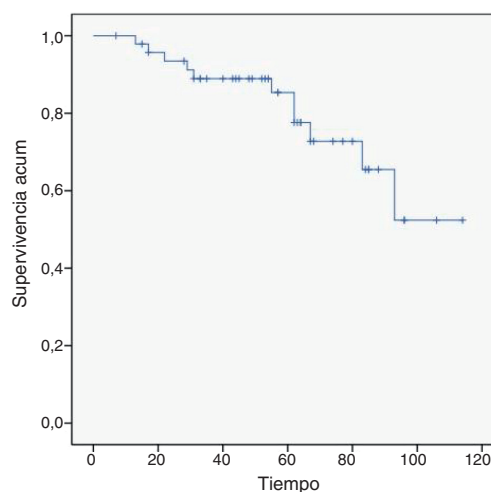


Figura 1 Supervivencia global. Se describe la supervivencia global de los 48 casos. Se presentaron 14 fallecimientos; la mediana estimada de supervivencia fue de 56 meses (IC 95% 49,7 – 65,7).

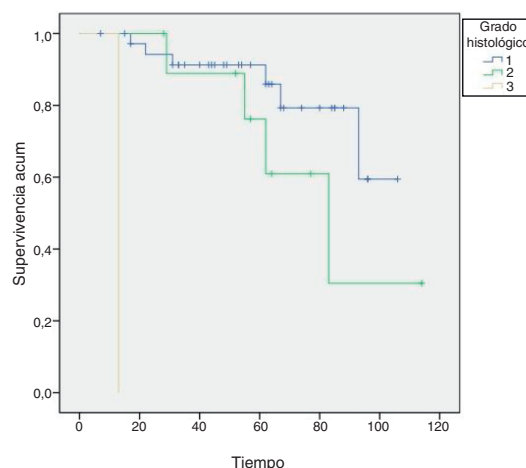


Figura 2 Supervivencia según grado histológico. La media de supervivencia calculada para cada grado histológico fue: **grado 1:** 37 casos y 6 eventos, mediana de supervivencia: 54 meses (IC 95% 48,0 – 65,7) **grado 2:** 10 casos y 4 eventos, mediana de supervivencia: 59,5 meses (IC 95% 44,5 – 86,0) **grado 3:** 1 caso y 1 evento 13 meses.

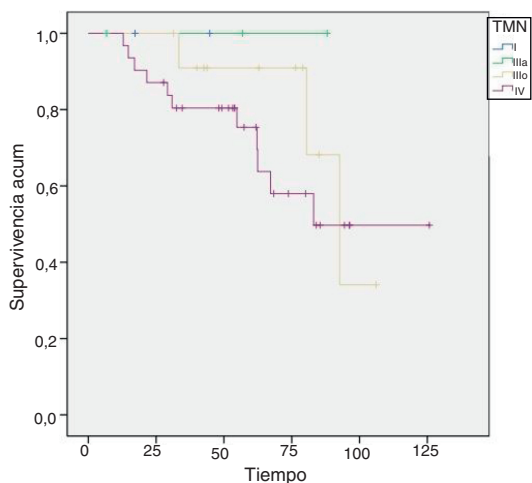


Figura 3 Supervivencia global según Clasificación TNM. Curvas de supervivencia global para los estadios TNM ENETS. Estadio I: 2 casos y 0 eventos; no hubo casos en estadio II; estadio IIIa: 3 casos y 0 eventos; estadio IIIb: 12 casos y 3 eventos, con una mediana de supervivencia: 69,6 meses (IC 95% 48,3 – 80,6); estadio IV: 31 casos y 11 eventos, mediana de supervivencia: 54,8 meses (IC 95% 47,4 – 67,6).

límite superior de normalidad de 10 mg/24 h) fue 38,5 mg/24 horas, con un rango de 4,6 a 405,9 mg/24 h entre los pacientes que fallecieron, y fue de 10,1 mg/24 horas, con un rango de 3,9 – 151 entre los pacientes que permanecían vivos a la última valoración. Los pacientes que fallecieron tuvieron un promedio de cromogranina A sérica de 25 veces el LSN, rango 0,8 a 166 veces LSN frente a los que continuaron vivos con un promedio de 4 veces LSN, rango 0 – 49 veces LSN.

No observamos diferencias entre la mediana de edad al diagnóstico entre aquellos que fallecieron (59 años, rango 46 – 77) frente a los sobrevivientes (57 años, rango 21 – 83).

Discusión

En los diferentes estudios de seguimiento de pacientes con TNE intestinales se han descrito varios factores asociados al pronóstico. En este sentido, a continuación, se hará una descripción de lo encontrado en la literatura y en la serie presentada.

La mediana de edad al momento del diagnóstico encontrada en la serie presentada de casos fue similar a lo reportado en los registros de Noruega¹³ y Dinamarca¹⁴. Si bien no se pudo establecer una asociación entre la edad al diagnóstico y la supervivencia global, en estudios con mayor número de pacientes la edad al diagnóstico se ha establecido como un factor pronóstico^{10,13,15,16}; por ejemplo, en el registro sueco¹⁶ la edad al diagnóstico fue asociada a un peor pronóstico de supervivencia con un HR de 3,78 IC 95% (1,86 – 7,68) para el grupo de edad entre 61 y 74 años y de 3,96 IC 95% (3,96 a 8,74) para el grupo de mayores de 75 años.

La presencia de síntomas de síndrome carcinoide al momento del diagnóstico es muy variable y depende principalmente de la extensión de la enfermedad tumoral. Por

ejemplo, en un extenso estudio poblacional¹⁷ la proporción de pacientes con síndrome carcinoide fue del 19% entre aquellos con enfermedad localizada, del 26% en aquellos con compromiso regional y del 52% entre los que tenían compromiso metastásico. En la serie presentada la mitad de los pacientes tuvo síndrome carcinoide, la mayoría de ellos con compromiso metastásico y solamente el 8% tuvo síntomas del síndrome sin evidencia de metástasis. El síndrome carcinoide ha sido descrito como un factor que afecta la supervivencia global, con datos de mediana de supervivencia de 4,7 años en los pacientes sintomáticos frente a 7,1 años en los no sintomáticos¹⁷. En la serie expuesta no fue posible establecer una asociación entre síndrome carcinoide y supervivencia global. La frecuencia de enfermedad cardíaca carcinoide fue del 20% del total de pacientes, lo cual es ligeramente mayor a otras series¹³ y, si bien también se ha descrito como una variable del mal pronóstico¹, en la serie presentada no fue posible observar diferencias al respecto.

La estadificación ENETS TNM se desarrolló para agrupar los pacientes de acuerdo con la extensión de la enfermedad intentando reflejar el pronóstico de supervivencia, con una menor supervivencia entre aquellos con compromiso ganglionar regional y aquellos con compromiso metastásico a distancia^{16,18–21}.

A igual que en muchas otras series^{10,13,16,21}, la mayoría de los pacientes (77,1%) se clasificó como tumores grado 1 basados en el índice de proliferación Ki-67 y/o en el conteo mitótico y solamente un paciente fue clasificado como grado 3. También se observó una relación entre el grado histológico y la supervivencia global (fig. 2). En algunos estudios^{18,20}, el grado histológico se ha comportado como factor predictor del pronóstico de supervivencia a 5 y 10 años, independiente del estadio de la enfermedad.

Los niveles de cromogranina sérica y de ácido 5 indol acético en orina de 24 horas se han consolidado como marcadores útiles para diagnóstico pues tienen una buena correlación con la carga tumoral y el grado de funcionalidad tumoral^{10,13}. En estudios de factores pronóstico en TNE intestinales se ha encontrado que un valor de 5 HIAA mayor a 3,7 veces el LSN se comporta como un factor adverso¹³. En la presente serie no se tuvo el suficiente poder estadístico para encontrar asociaciones significativas entre los marcadores bioquímicos y los desenlaces de supervivencia global.

La cirugía con intención curativa o paliativa fue la primera línea de tratamiento en la mayoría de pacientes (72,9%), proporción que es cercana a la de centros de referencia como el Hospital Universitario de Upsala en Suecia²¹.

En centros de alta experiencia en TNE se ha reportado extirpación exitosa del tumor primario en más del 90% de los pacientes con TNE intestinales^{13,16}. En la serie presentada se consiguió remoción del tumor primario intestinal en el 66% (n = 32) del total de pacientes. La remoción completa del tumor primario ha sido asociada a un mejor pronóstico de supervivencia en varios estudios^{16,18,21}, pero por las limitaciones de muestra antes anotadas no se pudo realizar un análisis similar en la serie expuesta.

Este es el primer estudio local que muestra los resultados clínicos del tratamiento de los pacientes con TNE de primario intestinal en un grupo multidisciplinario y su confrontación con los datos disponibles en la literatura. La diversidad de variables implicadas en el pronóstico, junto

con una muestra limitada, probablemente impidan realizar un análisis multivariado que permita ponderar el peso real de cada una. Sin embargo, este artículo permite sugerir algunas características que se relacionan con el pronóstico, probablemente modifiquen la conducta y permita plantear estudios analíticos posteriores.

Es posible que los nuevos estudios, como por ejemplo NETTER 1²², orienten a terapias con radionúclidos en forma más temprana para mejorar los desenlaces en los pacientes con TNE intestinales.

Conflictos de interés

Los autores del presente manuscrito declaramos no tener conflicto de intereses para la presente publicación.

Bibliografía

1. Pape UF, 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 Jejunum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95:135–56.
2. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45:234–43.
3. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:909–18.
4. 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;3:1335–42.
5. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113:2655–64.
6. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez del Prado MP, Alonso Orduña V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21:1794–803.
7. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063–72.
8. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001;92:2204–10.
9. Landerholm K, Falkmer S, Järhult J. Epidemiology of small bowel carcinoids in a defined population. *World J Surg*. 2010;34:1500–5.
10. Curran T, Tulin-Silver S, Patel K, Ward S, Schneiderman M, Harpaz N, et al. Prognostic Clinicopathologic Factors in Longitudinally Followed Patients With Metastatic Small Bowel Carcinoid Tumors. *Pancreas*. 2011;40(8.).
11. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39:707–12.
12. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451:757–62.
13. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: Prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1084–91.
14. Hoej LB, Nykjær KM, Gronbaek H. Incidence and survival of patients with small intestinal neuroendocrine tumours in a Danish NET center. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:206350, <http://dx.doi.org/10.1100/2012/206350>.
15. Wu L, Fu J, Wan L, Pan J, Lai S, Zhong J, et al. Survival outcomes and surgical intervention of small intestinal neuroendocrine tumors: a population based retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8:4935–47.
16. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, Falkmer SE, Järhult J. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg*. 2011;98:1617–24.
17. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18:525–34.
18. Srirajaskanthan R, Ahmed A, Prachialias A, Srinivasan P, Heaton N, Jervis N, et al. ENETS TNM Staging Predicts Prognosis in Small Bowel Neuroendocrine Tumours. *ISRN Oncol*. 2013; 2013(Article ID 420795):7.
19. Kim MK, Warner RRP, Roayaie S, Harpaz N, Ward SC, Itzkowitz S, et al. Revised Staging Classification Improves Outcome Prediction for Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31:3776–81.
20. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: Tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011;117:3332–41.
21. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, et al. Long-Term Results of Surgery for Small Intestinal Neuroendocrine Tumors at a Tertiary Referral Center. *World J Surg*. 2012;36:1419–31.
22. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125–35.