

Tumores carcinoides gastrointestinales, experiencia en Médica Sur

Gastrointestinal carcinoid tumors, experience in "Médica Sur"

Amado de Jesús Athie Athie, José Gómez Sánchez, Jacobo Zárate Martínez, Marcel Alejandro Sanabria González, Alejandro Díaz Girón Gidi, José Manuel Correa Rovelo, Luis Pablo Alessio Robles Landa, José Aurelio Athie y Gutiérrez, Cesar Athie y Gutiérrez

Resumen

Objetivo: Evaluación de los casos de tumores carcinoides gastrointestinales en el Hospital y Fundación Clínica Médica Sur y confrontarlos con la literatura.

Sede: Hospital y Fundación Clínica Médica Sur (centro de atención de tercer nivel).

Diseño: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

Análisis estadístico: Porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas.

Material y métodos: Se revisaron 19 casos de muestras de patología del Hospital y Fundación Clínica Médica Sur.

Resultados: En este trabajo presentamos 19 casos de pacientes diagnosticados con tumores carcinoides gastrointestinales encontrados en toma de biopsias por endoscopia o piezas postquirúrgicas. Histológicamente se observaron células tumorales similares, con escaso citoplasma granular eosinófilo o núcleo redondeado moteado. Las variaciones de tamaño nuclear y celular fueron mínimas y las mitosis raras. El crecimiento celular fue predominantemente submucoso con extensión a capa muscular y serosa en algunos casos. Doce correspondieron al sexo femenino y siete, al masculino. El promedio de edad fue de 47 años. El órgano con más frecuencia de aparición fue el estómago y el apéndice cecal y los de menor frecuencia fueron el duodeno y el hígado.

Conclusión: El sexo femenino predominó, constituyendo el 63% de los casos, la edad media para las mujeres fue de 49 años, coincidiendo

Abstract

Objective: To evaluate the cases of gastrointestinal carcinoid tumors in the Hospital y Fundación Clínica Médica Sur, and to compare them with reports in the literature.

Setting: Hospital y Fundación Clínica Médica Sur (third level health care center).

Design: Retrospective, cross-sectional, descriptive, observational study.

Statistical analysis: Percentage as summary measure for qualitative variables.

Material and methods: We reviewed 19 cases of pathology samples from the Hospital y Fundación Clínica Médica Sur.

Results: In this report we present 19 cases of patients diagnosed with gastrointestinal carcinoid tumors found in endoscopically taken biopsy samples or in postsurgical pieces. Histologically, similar tumor cells were observed with scarce granular eosinophilic cytoplasm or rounded spotted nucleus. Variations in nuclear and cellular size were minimal and mitoses were rare. Cell growth was predominantly submucous extending to the muscular and serosa layer in some cases. Twelve corresponded to women and seven to men. Average age was of 47 years. The organs most frequently affected were the stomach and the cecal appendix, the least frequent ones were the duodenum and the liver.

Conclusion: Women predominated, constituting 63% of cases, mean age of women was of 49 years, coinciding with the literature. We found

www.medigraphic.org.mx

Hospital y Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

Recibido para publicación: 1 diciembre 2011

Aceptado para publicación: 6 junio 2012

Correspondencia:

Dr. Amado de Jesús Athie Athie

Hospital y Fundación Clínica Médica Sur,

Puente de Piedra # 150, Col. Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, CP 14050, México D.F. Tel (+55) 54247200.

Sitio web: www.medicasur.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

con lo revisado en la literatura. Se encontró una incidencia aumentada en tumores de estómago y apéndice.

Palabras clave: Tumores gastrointestinales, tumores carcinoides, reporte de casos, carcinomas.

Cir Gen 2012;34:259-266

an increased incidence of tumors in the stomach and appendix.

Key words: Gastrointestinal tumors, carcinoid tumors, case report, carcinomas.

Cir Gen 2012;34:259-266

Introducción

Los tumores carcinoides gástricos son lesiones raras. Existe gran interés por entender las bases biológicas de estas lesiones, delineando la conexión entre hipergastrinemia y carcinoides gástricos y, aún más importante, mejorar las opciones terapéuticas actuales.

Oberndorfer utilizó por primera vez el término "Karcinoide" en 1907 para describir tumores que surgen en el tracto gastrointestinal con un curso clínico más indolente que los adenocarcinomas más comunes.¹ Originalmente, el término carcinoide fue usado por los patólogos; posteriormente fue adoptado por todos los médicos, pero en un futuro el término puede tornarse cada vez más inapropiado para designar el rango completo de neoplasias neuroendocrinas de potencial maligno bajo o intermedio.²

Los tumores carcinoides gástricos pueden subdividirse dentro de células enterocromafines (CECL) en: tipo 1, asociado con gastritis atrófica; tipo 2, con gastrónoma; tipo 3, sin condiciones predisponentes, y tipo 4, misceláneos. El comportamiento biológico y el pronóstico varían de manera considerable en relación con el tipo.³

Respecto a la patogénesis de los carcinoides gástricos, sabemos que estos tumores se desarrollan en las CECL, las cuales están localizadas en la mucosa gástrica oxíntica, donde constituyen aproximadamente 30% de la población de células endocrinas. La proliferación de CECL puede ser detectada con microscopia de rutina y confirmada con tinción de Grimelius.²

Una función importante de estas células es la secreción de histamina, la cual estimula la secreción ácida de las células parietales adyacentes. Las CECL expresan receptores CCK-2 (gastrina), que median la secreción de histamina y el crecimiento de estas células.⁴

Además de sus tasas de crecimiento generalmente lento, los tumores carcinoides se han caracterizado por su capacidad de secreción de diversas hormonas y aminos biogénicas. Para los pacientes que tienen enfermedad localizada, la resección quirúrgica sola es a menudo curativa.⁵ Los pacientes que tienen enfermedad metastásica, por el contrario, a menudo presentan un desafío terapéutico. A pesar de los análogos de la somatostatina que son muy eficaces para controlar los síntomas de la secreción hormonal, rara vez están asociados con la regresión del tumor. Algunos pacientes que tienen metástasis hepáticas se pueden beneficiar de la cirugía reductora, la embolización u otros tratamientos ablativos. Los beneficios clínicos asociados con la ad-

ministración de fármacos sistémicos, como el interferón alfa o la quimioterapia citotóxica, son menos claros, y el uso generalizado de tales regímenes ha sido limitado por su actividad antitumoral moderada y preocupaciones con respecto a su toxicidad potencial.⁶ Los nuevos enfoques de tratamiento para los pacientes que tienen tumores carcinoides metastásicos, incluyendo el uso de la radioterapia dirigida e inhibidores de la angiogénesis, son hoy objeto de estudio.^{7,8}

El objetivo del presente trabajo es evaluar los casos de tumores carcinoides gastrointestinales en el Hospital y Fundación Clínica Médica Sur y confrontarlos con la literatura.

Material y Métodos

Se revisaron 53 muestras compatibles con tumor carcinoide de enero del 2006 a mayo del 2010 del servicio de patología del Hospital y Fundación Clínica Médica Sur. Todas las muestras fueron descripciones microscópicas de piezas de patología obtenidas en biopsias endoscópicas o piezas quirúrgicas. Se incluyeron en el estudio aquéllas que fueran de órganos del aparato gastrointestinal y que tuvieran prueba confirmatoria de patología. Se incluyeron todos los grupos de edad y ambos sexos. Se compararon entre ellas, usando únicamente medidas de tendencia central y se realizó revisión de la literatura.

Resultados

De las 53 muestras revisadas por el departamento de patología, 19 correspondieron a descripciones microscópicas con tumores carcinoides gastrointestinales, de los cuales fueron, por género, 12 femeninos y 7 masculinos. Por edades contamos con 17 adultos (>18 años) y 2 niños, con un promedio de edad en 47.6 y por órgano encontramos 19 tumores en total: seis tumores de estómago (dos en hombres y cuatro en mujeres), tres localizados en el antro gástrico, siendo ésta la localización más frecuente, dos en curvatura menor y uno en cuerpo de la mucosa gástrica, seis tumores de apéndice cecal (1 en hombre y cinco en mujeres), dos localizados en la punta del apéndice, uno localizado en la base y los demás no especificado, ninguno de ellos con infiltración más allá de la subserosa, tres tumores de recto (los tres en pacientes masculinos), dos de éstos diagnosticados en toma de biopsia en pólipo rectal y uno en el ámpula rectal, dos tumores de duodeno (un paciente masculino y un paciente femenino), uno de ellos localizado en un pólipo duodenal, un tumor de hígado en paciente femenino

localizado en una hepatectomía izquierda productor de gastrina. Un tumor de ileon en paciente femenino de 1.2 cm con invasión a la capa muscular y serosa e invasión vascular. De la toma de muestras, 10 fueron biopsias de endoscopias y 9 piezas quirúrgicas. El órgano con más frecuencia de aparición fue el estómago y el apéndice cecal y los de menor frecuencia fueron el duodeno y el hígado (**Cuadros I y II**).

Discusión

Los tumores carcinoides, mejor conocidos como tumores neuroendocrinos (NET), abarcan una amplia variedad de neoplasias y el comportamiento clínico depende de su lugar de origen, la producción hormonal y la diferenciación.

Descritos por primera vez en 1888 por Lubarsch, el término carcinóide o tumor carcinoide fue presentado por Oberndorfer en 1907, cuando describió

Cuadro I. Incidencia de tumores carcinoides en Hospital Médica Sur.

Numero	Año	Órgano	Diagnóstico	Fecha	Sexo	Edad	Comentarios
1	2006	Estómago	Biopsia gástrica de la curvatura menor, tumor carcinoide	13/01/2006	F	59	Biopsia por endoscopia
2	2006	Estómago	Biopsia de antro gástrico tumor carcinoide	19/01/2006	F	78	Biopsia por endoscopia
3	2006	Estómago	Biopsia de pólipo tumor carcinoide	01/03/2006	F	59	Biopsia por endoscopia
4	2006	Apéndice cecal	Tumor carcinoide localizado en punto de 0.5 cm que infiltra hasta subserosa	16/05/2006	F	23	Pieza quirúrgica
5	2006	Duodeno	Biopsia de pólipo duodenal, tumor carcinoide	09/08/2006	F	60	Biopsia por endoscopia
6	2007	Apéndice cecal	Tumor carcinoide localizado en punta de 471 µm x 371 µm sin invasión a tejidos blandos periapendiculares	20/06/2007	F	40	Pieza quirúrgica
7	2007	Recto	Biopsia de pólipo de recto, tumor carcinoide	31/07/2007	M	49	Biopsia por colonoscopia
8	2008	Estómago	Biopsia de mucosa gástrica, tumor carcinoide	24/01/2008	M	89	Biopsia por endoscopia
9	2008	Hígado	Lobectomía hepática izquierda, tumor carcinoide productor de gastrina 9x5 cm	28/10/2008	F	58	Pieza quirúrgica
10	2008	Apéndice cecal	Apéndice cecal, tumor carcinoide pigmentado	28/10/2008	F	53	Pieza quirúrgica
11	2008	Duodeno	Biopsia de duodeno, tumor carcinoide	10/12/2008	M	49	Biopsia por endoscopia
12	2009	Estómago	Biopsia de antro y curvatura menor con diagnóstico de tumor carcinoide, de bajo grado	24/02/2009	F	20	Biopsia por endoscopia
13	2009	Recto	Pólipo rectal, tumor carcinoide	06/06/2009	M	49	Biopsia por colonoscopia
14	2009	Estómago	Biopsia de cuerpo y antro gástrico, tumor carcinoide clásico	22/09/2009	M	63	Biopsia por endoscopia
15	2009	Apéndice cecal	Tumor carcinoide clásico a 1.8 cm de la base con extensión a tejido adiposo periapendicular	07/10/2009	F	10	Pieza quirúrgica
16	2009	Recto	Biopsia de ampulla rectal, tumor carcinoide con extensión a la base	28/10/2009	M	46	Biopsia por endoscopia
17	2010	Apéndice cecal	Tumor carcinoide clásico de 0.6 cm con extensión a capa muscular y subserosa sin extensión al mesoapéndice	15/01/2010	F	13	Pieza quirúrgica
18	2010	Apéndice cecal	Tumor carcinoide clásico confinado a la mucosa del apéndice	19/01/2010	M	25	Pieza quirúrgica
19	2010	Ileon	Segmento de íleon, tumor carcinoide clásico de 1.2 cm con extensión a la capa muscular y serosa e invasión muscular	27/05/2010	F	62	Pieza quirúrgica

Cuadro II. Frecuencia general de NET-GEP primarios con porcentajes metástasis y su distribución en el momento del diagnóstico.

Localización	Porcentaje del total	Invasión a ganglios	Metástasis hepáticas
Apéndice	35%	5%	2%
Tráquea, bronquios y pulmón	15%	15%	5%
Íleon	15%	60%	30%
Recto	10%	15%	5%
Otros	25%	50%	30%

un tumor intestinal que fue biológicamente menos agresivo que el adenocarcinoma intestinal¹. En 1914, Gosset y Mason sugirieron que los tumores carcinoides derivaban de las células enterocromafines del tracto gastrointestinal⁹ y, en 1953, Lembeck fue capaz de extraer 5-HT de un tumor carcinóide¹⁰⁻¹⁴. En 1968, Williams y Sandler propusieron una clasificación embriológica de estos tumores: intestino anterior (bronquios, el timo, estómago, duodeno y páncreas), intestino medio (intestino delgado, apéndice y colon derecho), e intestino posterior (colon transverso, descendente y recto). Estos investigadores demostraron que los tumores derivados de diferentes segmentos del intestino embrionario varían en su histología, inmunohistoquímica y producción de aminas bioactivas. Los tumores carcinoides de intestino anterior son generalmente argentafines-negativos y la falta de la enzima que convierte la descarboxilación 5-hidroxitriptófano (5-HTP) a 5-HT. Por lo tanto, estos tumores tienen niveles bajos de serotonina y, a menudo, segregan 5-HTP e histamina. Los tumores carcinoides del intestino medio son argentafines-positivos y tienen alto contenido de 5-HT y también se ha demostrado que secretan taquicinas, prostaglandinas y bradicinas a la circulación.^{4,6} Los tumores carcinoides del intestino posterior son argentafines negativo y rara vez contienen 5-HT o segregan 5-HTP. Aunque esta clasificación destacó las diferencias clínico-patológicas entre los distintos tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NET), resultó ser demasiado impreciso en la predicción del comportamiento biológico de cada tumor.^{7,12} En el año 2000, una clasificación más reciente fue desarrollada por la Organización Mundial de la Salud, que incluye no sólo el lugar de origen, sino también las variaciones histológicas que son más predictivas del comportamiento biológico.^{4,6,8} Los tumores se clasifican en tumores NET bien diferenciados (comportamiento benigno), tumores bien diferenciados (comportamiento maligno), carcinoma bien diferenciado (maligno de bajo grado) y carcinoma mal diferenciado (maligno alto grado). Hoy en día, el término carcinóide se utiliza preferentemente para los tumores que surgen en el tracto gastrointestinal que pueden producir serotonina o causar síndrome carcinóide.

Las células neuroendocrinas se producen a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y son el mayor grupo de células productoras de hormonas en el cuerpo.^{7,9} Las células neuroendocrinas se derivan de células madre multipotenciales y hay al menos 13 células intestinales neuroendocrinas, que producen diversos péptidos bioactivos y aminas como la serotonina, gastrina y la histamina. Los productos de secreción se almacenan en vesículas dentro de las células. Cromogranina A (CgA) y sinaptofisina son algunas de las proteínas que conforman estas vesículas y, por lo tanto, se han convertido en marcadores tumorales útiles. CgA ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad variable para NET. CgA se eleva en 80% de los pacientes con NET de todos los sitios y parece que se correlacionan con la carga tumoral.^{4,10,11}

La cantidad de estas células neuroendocrinas en un determinado segmento anatómico del intestino es dictada por las necesidades fisiológicas de cada sitio. Por ejemplo, las células enterocromafines productoras de histamina juegan un papel fundamental en la secreción de ácido gástrico y, por lo tanto, se encuentran predominantemente en el fondo del estómago.⁴

Epidemiología

Se ha reportado un discreto aumento en la incidencia de NET-GEP, en especial de los carcinomas gastrointestinales. La incidencia se estimaba en menos de 2 casos/100,000 personas/año, pero estudios recientes sugieren 3 casos/100,000 habitantes/año, con predominio ligero en mujeres. Estudios *post mortem* demuestran que los NET-GEP del tracto GI son mucho más comunes de lo que se pensaba. La historia familiar cuadruplica el riesgo en pacientes con familiares directos cursando con estas neoplasias.⁴

Tumores carcinoides gástricos

Los tumores carcinoides gástricos constituyen el 4% de todos los GI-NET y el 1% de las neoplasias gástricas^{6,12-16} y se pueden dividir en cuatro tipos. Los primeros tres vienen de las células ECL (histamine-producing enterochromaffin-like) en la mucosa gástrica y los tipos 1 y 2 son gastrina-dependiente. El porcentaje de los carcinoides gástricos ha demostrado ser cada vez mayor. Los primeros datos de la década de 1970 demostraron una incidencia de 2,5% mientras que los datos más recientes encontraron una incidencia cercana al 6%¹³. También se ha demostrado que el porcentaje de tumores carcinoides gástricos en relación con las neoplasias gástricas ha aumentado de 0.4% a 1.8%.

Tumores carcinoides gástricos tipo 1

Representan el 70% a 80% de los carcinoides gástricos y se desarrollan como resultado del efecto trófico de la gastrina en las células ECL.^{15,17} Estos tumores se asocian a gastritis atrófica crónica autoinmune. La pérdida de células parietales productoras de ácido clorhídrico conduce a aclorhidria, la cual, a su vez, estimula las células G del antro para producir gastrina. Se cree que la hipergastrinemia promueve el crecimiento de las cé-

lulas ECL, dando como resultado la hiperplasia. Estos tumores suelen ser múltiples, por lo general pequeños (<2 cm) y, debido a su asociación con gastritis atrófica autoinmune, ocurren con más frecuencia en mujeres de 50 años o más, comúnmente asociados con la mala absorción de vitamina B12 y anemia perniciosa.^{15,18} El diagnóstico se realiza por endoscopia ya que estos pacientes suelen ser asintomáticos. La mayoría de estos tumores son benignos, pero las metástasis se han reportado en el 3% a 5% de los pacientes¹⁶. Histológicamente, estos tumores se dividen en la clasificación de NET como bien diferenciados. Los tumores pequeños pueden ser extirpados endoscópicamente, mientras que los tumores más grandes o aquéllos que demuestran invasión requieren extirpación quirúrgica. La vigilancia endoscópica se recomienda cada seis meses puesto que la recidiva sigue siendo alta.¹⁵⁻²⁰ Las tasas de supervivencia, a cinco años, son del 98% e ilustran la naturaleza benigna de este tipo de tumor.²⁰

Tumores carcinoides gástricos tipo 2

Estos tumores, como el tipo 1, son dependientes de gastrina y multifocales. Estos tumores se desarrollan en patologías con hipergastrinemia, como el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), y también están asociados con la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1). La hiperplasia de células ECL es común en pacientes MEN-1/ZES, y es posible que del 15% al 30% de estos pacientes desarrollen tumores carcinoides en el cuerpo y fondo del estómago.¹⁵ En contraste con los pacientes tipo 1, estos pacientes tienen altos niveles de ácido gástrico y se presentan con las manifestaciones clínicas del ZES. Los tumores tipo 2 gástricos representan el 5% de los carcinoides gástricos y se distribuyen por igual entre hombres y mujeres.¹⁷ Histológicamente son similares a los tumores tipo 1, pero su potencial maligno es mayor. Ganglios linfáticos regionales se han descrito hasta en un 30% de los casos y metástasis hepáticas en un 10%.^{15,18} Por lo tanto, los carcinoides gástricos tipo 2 normalmente se clasifican como carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, cuando la invasión o metástasis están presentes.

El tratamiento de estos tumores se centra en la eliminación de la fuente de gastrina (normalmente un gastrinoma duodenal), junto con la resección del carcinóide gástrico. Este resultado se puede lograr mediante endoscopia en tumores pequeños (<2 cm) o con la resección quirúrgica para lesiones grandes.²⁰ La supervivencia a cinco años es aproximadamente del 90%.

Tumores carcinoides gástricos tipo 3

El tipo 3, o tumores esporádicos, abarca el 20% de los carcinoides gástricos. A diferencia de los tipos 1 y 2, estos tumores no están asociados con niveles elevados de gastrina. Los tipo 3 suelen ser solitarios, grandes (> 2 cm), y ocurren con mayor frecuencia en hombres mayores de 50 años.^{17,18,20} Histológicamente pueden ser carcinomas NET bien diferenciados, sin embargo las lesiones grandes tienden a tener histología atípica, con pleomorfismo, mitosis alta, y con frecuencia un alto

índice de Ki67. Por lo tanto, muchos de estos tumores se clasifican como carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados. Ganglios linfáticos regionales se encuentran hasta en un 50% de los casos, y las metástasis hepáticas se desarrollan en más de dos tercios de los pacientes.^{15,16} Un síndrome carcinoide atípico se puede desarrollar en un 5% a 10% de estos pacientes. El síndrome es el resultado de la liberación de histamina y se caracteriza por un edema cutáneo en parches de color rojo brillante, hinchazón de las glándulas salivales, y aumento del lagrimeo.^{7,15,21} Las mediciones urinarias de los niveles de histamina y CgA pueden servir como marcadores tumorales y pueden ser útiles en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. El carcinoide esporádico gástrico debe ser tratado similarmente al adenocarcinoma de estómago, con una resección en bloque y una adecuada remoción de ganglios linfáticos. Desafortunadamente, a diferencia del tipo 1 y 2, el tipo 3 tiene una supervivencia a 5 años de sólo el 50% y 10% en los pacientes con metástasis a distancia.^{15,16,21,22}

Tumores carcinoides gástricos tipo 4

Estos tumores consisten en carcinomas exocrinos y endocrinos mixtos mal diferenciados. La gastritis atrófica se ha visto hasta en el 50% de estos pacientes. Los tumores suelen ser mayores de 5 cm, frecuentemente ulcerados y no resecables quirúrgicamente. El pronóstico es malo, con una supervivencia media de sólo ocho meses.^{15,16,23}

Tumores carcinoides del intestino medio

Éstos son los tumores carcinoides más comunes, que representan el 25% de todos los abdominales. Los carcinoides del intestino medio se originan con mayor frecuencia en el íleon terminal, seguido por el apéndice y colon derecho.¹⁵ Comparten el mismo desarrollo embriológico, los carcinoides apendiculares difieren de los tumores del intestino delgado, ya que son generalmente pequeños, raramente hacen metástasis, y rara vez son la causa del síndrome carcinoide. Por otro lado, el síndrome carcinoide se produce en un tercio de los pacientes con tumores del intestino delgado. La mayoría de los carcinoides del intestino delgado son carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados, mientras que los carcinoides de colon derecho son más propensos a ser pobremente diferenciados.¹⁵

Carcinoides de intestino delgado

El sitio de aparición más frecuente es en la submucosa del íleon terminal. A diferencia de los carcinoides apendiculares, el tamaño de estos tumores es un predictor confiable del potencial metastásico.⁹ La propagación metastásica es común, con enfermedad ganglionar regional que ocurre en el 70% de los pacientes y las metástasis de hígado en más del 50%. La fibrosis es inducida por todas las metástasis ganglionares mesentéricas que causan la contracción del mesenterio y el retorcimiento del intestino. Los vasos mesentéricos al ocluirse dan lugar a cambios isquémicos crónicos del borde antimesentérico del intestino. Como resultado, los pacientes a menudo se presentan con dolor abdominal

inespecífico y una historia coherente con isquemia intermitente. Debido al comportamiento indolente de estos tumores, los pacientes suelen tener síntomas durante una media de cinco años antes del diagnóstico. Cuarenta por ciento de los pacientes se descubren durante una cirugía de emergencia por la obstrucción del intestino delgado. En otros pacientes, el diagnóstico se hace de manera incidental en los estudios de imagen que identifican la enfermedad ganglionar del intestino delgado o metástasis hepáticas.

El síndrome carcinoide ocurre en el 20% a 30% de los pacientes con carcinoides del intestino delgado. Este síndrome es una constelación de síntomas que resultan del exceso de aminas biógenas, péptidos y otros factores, como la serotonina, taquicininas, y bradicininas en la circulación sistémica.^{14,15,21} Debido a la capacidad del hígado para desactivar la serotonina, el síndrome carcinoide se produce normalmente cuando las metástasis del hígado están presentes. Sin embargo, la enfermedad retroperitoneal, la carga significativa del tumor, y la disfunción hepática sin metástasis también pueden dar síndrome carcinoide. Cabe destacar que en el 15%, las imágenes preoperatorias no demuestran la metástasis del hígado, ya que aparecen como pequeñas lesiones miliares que no se detectan incluso en la laparotomía. Por ello es importante que los cirujanos en general estén al tanto de este modo de propagación a la hora de evaluar a los pacientes en la laparotomía.

El síntoma más común es el enrojecimiento, se presentan hasta en un 94% de los pacientes.^{7,14} El enrojecimiento se ha relacionado con varios factores, incluyendo la serotonina, taquicininas, e histamina. El enrojecimiento puede ser provocado por el queso, el vino, frutos secos, y el estrés. La diarrea es la manifestación más común del síndrome carcinoide, que se producen en el 80% de los pacientes. Otros síntomas incluyen la constricción bronquial y sibilancia, dolor abdominal, y la pelagra (deficiencia de niacina). La enfermedad carcinoide del corazón se desarrolla en 40% al 50% de los pacientes con este síndrome. Se caracteriza por depósitos de tejido fibroso en las válvulas tricúspide, pulmonar y el endocardio. La formación de la placa produce un engrosamiento del endocardio, que a su vez causa la contracción y la fijación de las válvulas, lo que lleva a la disfunción valvular. La enfermedad afecta principalmente el lado derecho del corazón, los pulmones son capaces de desactivar la serotonina antes de entrar en la aurícula izquierda. Sin embargo, la enfermedad del lado izquierdo se ha presentado.^{3,5,7}

El ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA) y los niveles de CgA deben medirse para diagnosticar la secreción excesiva de serotonina, y son útiles para controlar la respuesta y la progresión de la enfermedad.

Los procedimientos de diagnóstico incluyen la tomografía computarizada (TC), imágenes por resonancia magnética (RM), los receptores de gammagrafía de somatostatina (SRI), y la tomografía por emisión de positrones (PET). Hallazgo característico en la TC es una masa mesentérica con radiación de densidades. La TC y la RM son igualmente eficaces para

demostrar metástasis regionales y distantes, con una sensibilidad del 77% y 80%, respectivamente.¹⁶

Tratamiento quirúrgico

La cirugía juega un papel importante en el manejo de pacientes con tumores carcinoides del intestino delgado, incluso en presencia de la enfermedad metastásica. La resección del tumor primario y de la enfermedad ganglionar mesentérica es eficaz para aliviar los síntomas de la obstrucción gastrointestinal y síntomas isquémicos asociados a estos tumores.⁵ La resección de la enfermedad ganglionar mesentérica también se ha asociado con un beneficio en la supervivencia. Se ha postulado que la resección primaria de las metástasis hepáticas mejora la supervivencia. La cirugía de citorreducción de metástasis hepática también tiene un papel importante en el manejo de estos pacientes. La resección o ablación de las metástasis hepáticas se ha asociado con una mejoría de los síntomas del síndrome carcinoide en el 67% a 96% de los pacientes mediante la reducción de la liberación de serotonina y otras hormonas en la circulación sistémica.⁵ La cirugía de citorreducción para las metástasis hepáticas también se ha asociado con una mejoría en la supervivencia, y parece ser superior a la embolización. La embolización de la arteria hepática es otra forma de reducción de volumen de la carga tumoral en el hígado. La embolización con partículas, las microesferas, y el polvo de gel de espuma se han utilizado y producen una respuesta global objetiva en el 50% a 80% de los pacientes.^{9,16} La quimioembolización, seguida inmediatamente por la embolización de partículas o el uso de esferas incrustadas con fármacos citotóxicos como el cisplatino, parece tener una ventaja teórica sobre embolización blanda. Hasta la fecha no hay evidencia concluyente que demuestre una ventaja superior con una técnica particular o agente.^{7,9}

Radioterapia

La radiación externa ha demostrado poco beneficio en el tratamiento de los tumores carcinoides del intestino delgado, excepto para aliviar el dolor de las metástasis óseas. La terapia con radionúclidos es un nuevo enfoque que ha demostrado beneficio en los tumores carcinoides.⁶ La experiencia acumulada ha demostrado una respuesta tumoral de sólo el 15%, sin embargo, se ha encontrado una respuesta sintomática de más del 65% con esta terapia.

También se han hecho investigaciones recientes con dos análogos de la somatostatina (Sandostatin® y lanreotida), los cuales han mostrado una tasa de respuesta superior a las mostradas con otras terapias, y, por lo tanto, estas modalidades pueden llegar a ser beneficiosas como terapia adyuvante en el futuro.^{6,7,9}

Quimioterapia

Los análogos de la somatostatina siguen siendo la base del tratamiento sintomático en pacientes con síndrome carcinoide. Hasta la fecha, las formulaciones más efectivas, Sandostatin® y lanreotida, han demostrado una respuesta sintomática del 50% al 75% y la respuesta

bioquímica en 40% a 60% de los pacientes.^{6,7,9} Una verdadera respuesta del tumor (reducción del 50% en el volumen del tumor) se ve rara vez; sin embargo, la estabilidad del tumor se presenta en el 50% de los pacientes. La duración media de respuesta es de 12 meses, momento en el que los pacientes comienzan a desarrollar taquifilaxia.⁶ Los nuevos análogos de la somatostatina, como el SOM 230, tienen una afinidad diferente a los receptores de somatostatina y esto puede proporcionar una terapia alternativa, una vez que se desarrolla taquifilaxia.

El interferón- α (IFN) ha demostrado que produce una tasa de respuesta sintomática y bioquímica que va del 8% al 70%.⁶ El IFN se introdujo por primera vez como una modalidad de tratamiento en 1982, pero su mecanismo exacto de acción todavía no se entiende completamente. Los posibles mecanismos incluyen la inhibición de la angiogénesis, aumento del número de células asesinas naturales, la inhibición de la proliferación celular y el bloqueo del ciclo celular. No hay ninguna ventaja significativa del uso de esta terapia en combinación o sola.

Las terapias citotóxicas se consideran de primera línea para el carcinoide de intestino medio poco diferenciado. La combinación de etopósido y cisplatino ha demostrado una tasa de respuesta superior al 60%, aunque de corta duración (la duración mediana de 2-6 meses).^{6,9} El reciente interés ha girado en torno a la sobreexpresión de factores de crecimiento vascular endotelial, sus receptores en las redes, y las vías de señalización relacionadas como factores de crecimiento epitelial y el objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR). Inhibidores de la tirosina kinasa, los inhibidores de mTOR y los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial parecen prometedores y han demostrado estabilización de la enfermedad progresiva en los ensayos de fase II.^{7,9}

Carcinoides apendiculares

La incidencia de los carcinoides apendiculares es del 8%. Los carcinoides apendiculares siguen siendo la neoplasia más frecuente del apéndice, comprometiendo un 32% a 57% de todos los tumores apendiculares. La mayoría de los carcinoides apendiculares son detectados de manera casual (1 por cada 300 apendicetomías). La tasa global de metástasis es del 4%, con metástasis a distancia del 0.7%.¹⁵ A diferencia de los carcinoides del intestino delgado, el tamaño de lesión tumoral primaria es de predicción del potencial metastásico con tumores menores de 1 cm rara vez se demuestra la enfermedad metastásica, mientras que las metástasis de ganglios linfáticos se encuentran hasta en un 30% de los tumores de más de 2 cm de tamaño. Es sobre la base de estos datos que una hemicolectomía derecha se debe hacer en los tumores apendiculares de más de 2 cm. Los tumores completamente resecaos y menores de 1 cm pueden ser tratados adecuadamente por una apendicetomía. Lesiones entre 1 y 2 cm, que tienen características agresivas, deben ser consideradas para una hemicolectomía derecha para evaluar el estado de los ganglios linfáticos.

Afortunadamente, la mayoría de los tumores (90%) son menores de 1 cm de tamaño, situados generalmente en la punta del apéndice, y por lo tanto son, invariablemente, curados con apendicetomía sola. Una variante rara, el adenocarcinoide, que se clasifica como una lesión exocrina y endocrina mixta, es una excepción al excelente pronóstico que presentan la mayoría de los carcinoides apendiculares. Estos tumores son agresivos, a menudo mostrando la enfermedad peritoneal en la presentación. Los adenocarcinoides no expresan receptores de somatostatina y, por lo tanto, la terapia con radionúclidos no puede ser utilizada. Este tumor, independientemente de su tamaño, debe ser tratado con una hemicolectomía derecha, la remoción de los ganglios linfáticos, y la consideración de la quimioterapia sistémica. La supervivencia a 10 años para estas lesiones es sólo del 60%.¹⁵

Tumores carcinooides del intestino grueso. Carcinoides de colon

Los carcinoides del colon son raros, representando sólo el 8% de los carcinoides gastrointestinales. Como se mencionó anteriormente, el 50% de los carcinoides del colon se producen en el colon derecho (intestino medio embrionario). Estas lesiones se diferencian de las lesiones del intestino delgado en que rara vez secretan serotonina y sólo el 5% de las veces están asociados con el síndrome carcinoide.^{15,17} Los carcinoides del colon derecho con mayor frecuencia son cáncer neuroendocrino pobremente diferenciado y en general tienen metástasis en el momento del diagnóstico. El resto de los carcinoides del colon, por lo general, se presentan como grandes (> 5 cm) lesiones exofíticas. La resección radical con remoción de ganglios linfáticos se debe intentar, aunque a menudo sólo es posible una reducción de volumen. La supervivencia a los 5 años es un poco peor que el de adenocarcinoma de colon, del 40%.¹⁵

Carcinoides de recto

La incidencia de los carcinoides de recto es cada vez mayor, lo que representa el 11% de todos los carcinoides gastrointestinales y el 1.5% de las neoplasias rectales. Los carcinoides rectales son más comunes en los afroamericanos y ocurren más a menudo a los 55 años de edad o más. El 60% son pequeños (< 1 cm) y detectados incidentalmente en la endoscopia. Al igual que el pronóstico de los carcinoides apendiculares, estas lesiones dependen del tamaño. Los tumores menores de 1 cm tienen una baja incidencia de afectación ganglionar (0% -3%) y sin diseminación a distancia, los tumores de 1 a 2 cm de tamaño tienen enfermedad regional o a distancia en el 7% a 34%, mientras que los tumores mayores de 2 cm (que se encuentra en el 15%) tienen afección regional y distante en 67% a 100% de las veces. El síndrome carcinoide en estos casos es raro. El 5-HIAA y CgA rara vez están elevados, incluso en la enfermedad diseminada.¹⁵

La extirpación quirúrgica del tumor con márgenes histológicamente claros y sin evidencia de invasión a la muscular es el tratamiento de elección. Los carcinoi-

des rectales menores de 1 cm pueden ser extirpados endoscópicamente con seguridad. Las lesiones de 1 a 2 cm deben ser evaluadas mediante ecografía transanal o una resonancia magnética para buscar evidencia de invasión o enfermedad regional. La ausencia de la invasión muscular y la participación de los ganglios linfáticos regionales justifican una resección transanal para estas lesiones intermedias. Sin embargo, la evidencia de la invasión a ganglios regionales totales de la enfermedad requiere escisión del mesorrecto, que es también el tratamiento recomendado para todos los carcinoides de recto de más de 2 cm.

Así podemos concluir que aunque todos los carcinoides son potencialmente malignos, el pronóstico de los carcinoides gastrointestinales es heterogéneo. En general, se relaciona con el diámetro del tumor, localización, profundidad de la infiltración local, infiltración linfática, presencia de metástasis y edad del paciente.

El comportamiento de los carcinoides clásicos es muy indolente. Las metástasis, en general, son inusuales, con frecuencia limitadas a los ganglios linfáticos regionales y, usualmente, restringidas a tumores mayores de 2 cm de diámetro. Las opciones de tratamiento, en la actualidad, son muy amplias, iniciando con vigilancia, ayuda de quimioterapia y radioterapia, escisión quirúrgica de las lesiones hasta la resección paliativa, incluso del hígado, para aliviar los síntomas de un síndrome carcinoide o para prevenir íleos o sangrado del tracto gastrointestinal.

En nuestra serie el sexo femenino predominó, constituyendo el 63% de los casos, la edad media para las mujeres fue de 49 años, coincidiendo con lo revisado en la literatura en la que se plantea que el pico de incidencia es en la tercera y cuarta década de la vida. Se encontró una incidencia aumentada en tumores de estómago y apéndice que están descritos como dos de los sitios más frecuentes y con mayor revisión bibliográfica.

Referencias

1. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Eick G, Siegfried oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Arch Surg* 2007; 142: 187-197.
2. Varas-Lorenzo MJ, Muñoz-Agel F, Espinós-Pérez JC, Bardají-Bofill M. Gastrointestinal carcinoid tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 533-537.
3. 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; 242: 64-73.
4. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumors: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 282-293.
5. Chambers AJ, Pasiëka JL, Dixon E, Rorstad O. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. *Surgery* 2008; 144: 645-651.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
7. Bendelow J, Apps E, Jones LE, Pston GJ. Carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 289-296.
8. Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines se l'appendice. *Presse Med* 2009; 25: 237-240.
9. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 491-505.
10. Lembeck F. Current status of carcinoid research; pharmacological report. *Krebsarzt* 1958; 13: 196-202.
11. Dayal Y. GI-NETS-uniform but also diverse. *Endocr Pathol* 2007; 18: 135-140.
12. 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: 3063-3072.
13. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumours. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
14. de Herder WW. Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 705-715.
15. Akerstrom G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:87-109.
16. Granberg D, Oberg K. Neuroendocrine tumours. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2005; 22: 471-483.
17. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 507-517.
18. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 659-673.
19. Bordi C, Caruana P, D'Adda T, Azzoni C. Smooth muscle cell abnormalities associated with gastric ECL cell carcinoids. *Endocr Pathol* 1995; 6: 103-113.
20. Ruzsniowski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-164.
21. Woodside KJ, Townsend CM Jr, Mark Evers B. Current management of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 742-756.
22. Schindl M, Kaserer K, Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surg* 2001; 136: 49-54.
23. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.