

CASO CLÍNICO

Tratamiento quirúrgico radical de un tumor neuroendocrino de la válvula ileocecal con metástasis hepáticas y síndrome carcinoide

Dr. Carlos Alberto Echeverría-Miranda,* Dra. Elvira Gómez-Gómez,* Dra. Claudia Samantha Carrillo-Ponce,***
Dr. Alejandro Mondragón-Sánchez,** Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez, FACS*

* Coordinación de Cirugía, Departamentos de **Cirugía General y ***Patología, Centro Médico ISSEMyM, Metepec, Estado de México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Mondragón Sánchez. Av. Hidalgo No. 411, Col. Centro, C.P. 50000, Toluca, Estado de México. Tel.: (722) 2134-232, fax: (722) 2153-538. Correo electrónico: rymondragon@aol.com

Recibido para publicación: 29 de agosto de 2006.

Aceptado para publicación: 25 de octubre de 2006.

RESUMEN **Introducción:** los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras y de lento crecimiento. Cuando se diagnostican en presencia de metástasis hepáticas el tratamiento es controversial y está encaminado a brindar un manejo sintomático y/o paliativo. **Objetivo:** presentar el caso de un paciente con un tumor neuroendocrino de la válvula ileocecal y síndrome carcinoide que fue tratado por medio de cirugía radical y discutir las diferentes formas de manejo. **Presentación del caso:** mujer de 41 años de edad enviada a nuestro hospital con síndrome carcinoide y metástasis hepáticas de un tumor neuroendocrino originado en la válvula ileocecal. Se realizó en la primera operación hemicolectomía derecha, trisecciónectomía hepática derecha y ablación con radiofrecuencia en dos lesiones metastásicas ubicadas en los segmentos I y III del hígado. Dos meses después se realizó resección de las dos metástasis residuales. A los dos años de seguimiento se observó lesión residual de 2 cm de diámetro en lóbulo izquierdo que fue tratada con radiofrecuencia percutánea. A cuatro años de seguimiento la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recurrencia tumoral. **Conclusiones:** el tratamiento quirúrgico radical en estas lesiones controla adecuadamente la sintomatología, pudiendo mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Sin embargo, este tratamiento debe realizarse en un grupo seleccionado de pacientes.

Palabras clave: tumor neuroendocrino, tratamiento paliativo, manejo quirúrgico, metástasis hepáticas.

SUMMARY **Background:** Neuroendocrine tumors are rare neoplasms which have a slow growth pattern. When liver metastases are diagnosed, treatment is controversial and it is focused in symptomatic control. **Aim:** To present a patient with a neuroendocrine tumor that arose from the ileocecal valve and it was diagnosed with carcinoid syndrome and treated with radical liver and colonic resection. A discussion of the different forms of treatment is presented. **Case report:** A 41 year-old woman was sent to our hospital with liver metastases and carcinoid syndrome from a neuroendocrine tumor of the ileocecal valve for treatment. Right colectomy, right hepatic trisectionectomy and radiofrequency ablation of two left sided lesions was performed as a first procedure. A second procedure was performed two months afterwards when resection of residual left sided lesions was done. After a two year follow up a 2 cm residual liver lesion was diagnosed and percutaneous radiofrequency ablation was done. After four years of follow up the patient has been asymptomatic without tumor recurrence. **Conclusions:** Radical surgical treatment of neuroendocrine tumors controls symptomatology, improving quality of life and survival. However, this treatment should only be performed in a well selected group of patients.

Key words: Neuroendocrine tumors, palliative treatment, surgical treatment, liver metastasis.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras que pertenecen a un grupo interesante de lesiones que sintetizan hormonas y/o péptidos activos, los cuales provocan síntomas característicos con lo que habitualmente se llega al diagnóstico.^{1,2} Son un grupo heterogéneo de tumores generalmente de lento crecimiento con una incidencia estimada de uno a tres por cada 100,000 habitantes.^{3,4} Se originan comúnmente del apéndice cecal, del intestino delgado y del recto, donde ocupan más de 90% de los casos quirúrgicos que ocurren en el tracto gastrointestinal.⁵

Los tumores primarios situados en el área esplácnica habitualmente son pequeños y llegan a causar síntomas sólo al producir metástasis hepáticas. Menos de 10% de las personas con estas neoplasias desarrollan síndrome carcinoide, el cual generalmente se presenta cuando el tumor se extiende al hígado causando síntomas como rubor, fiebre, sudoración, cianosis, ictericia, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, lesiones cardíacas, broncoespasmo, pérdida de la libido e impotencia.^{3,6-10}

El manejo de las metástasis hepáticas en este grupo de pacientes es complejo y las decisiones deberán basarse en las condiciones clínicas del paciente, la ausencia o presencia de sintomatología y la experiencia del centro donde se traten, siendo la resección quirúrgica de las metástasis la terapia más utilizada.¹¹ Sin embargo, otras formas de manejo como los análogos de la somatostatina, la quimioterapia, la quimioembolización y la radioterapia, ofrecen igualmente buena paliación de la sintomatología.¹² El trasplante hepático se ha desarrollado como opción terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con enfermedad bilobular, sin enfermedad extrahepática o con sintomatología incontrolable.^{3,13}

En este artículo presentamos el caso de una mujer de 41 años de edad con metástasis hepáticas y síndrome carcinoide que fue tratada satisfactoriamente con cirugía radical. Por ser un caso raro y controversial se realiza una revisión de la literatura del manejo actual.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de mujer de 41 años de edad quien fue referida a nuestro hospital con metástasis hepáticas y síndrome carcinoide para diagnóstico y manejo definitivo. Tenía el antecedente de ser tratada durante los cuatro años previos en otros hospitales mediante quimioterapia, interferón y altas dosis de octreótido de liberación prolonga-

da con pobre respuesta. Inició su padecimiento posterior a histerectomía abdominal encontrando como hallazgo quirúrgico lesiones tumorales a nivel hepático. Posteriormente presentó aumento intermitente de la temperatura corporal, rubor facial y múltiples cuadros de broncoespasmo e infección de vías respiratorias. En la exploración física no se encontraron datos relevantes. Se efectuó tomografía computarizada de abdomen donde se demostraban múltiples lesiones hipodensas en el hígado (*Figura 1*). Se realizaron diferentes estudios de laboratorio que incluyeron hemograma, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y de coagulación las cuales se encontraron en la normalidad. Se cuantificaron niveles de cromogranina A que se encontraban en 980 ng/mL, (rango de referencia 6.0-39.0 ng/mL) y gastrina, la cual se encontró dentro de los parámetros normales. Se realizó laparotomía exploradora encontrando el tumor primario en la válvula ileocecal, de aproximadamente 2 cm de diámetro (*Figura 2*). Ocho lesiones metastásicas en hígado, seis en el lóbulo derecho y dos en el lóbulo izquierdo (*Figura 3*). Se efectuó hemicolecctomía derecha, trisecciónectomía hepática derecha y ablación tumoral con radiofrecuencia en dos lesiones metastásicas del segmento I y III. La paciente no presentó complicaciones y fue egresada al séptimo día del postoperatorio. El reporte histopatológico demostró tumor carcinoide clásico (organoide) de válvula ileocecal (1.5 x 1 cm) que infiltraba hasta la grasa adyacente, porción proximal de colon ascendente y distal de ileon con metástasis a siete de 21 ganglios linfáticos. Hígado con seis metástasis de tumor carcinoide clásico (multinodular) la mayor de 6.5 x 5.5 cm (*Figura 4*). Por inmunohistoquímica, se efectuó cromogranina A, sinaptofi-



Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen donde se muestran múltiples lesiones hipodensas en hígado.



Figura 2. Tumor primario en la válvula ileocecal de aproximadamente 2 cm de diámetro.



Figura 3. Imagen transoperatoria donde se observan lesiones metastásicas hepáticas, se encontraron seis en el lóbulo derecho y dos en el lóbulo izquierdo.

sina y enolasa neuroespecífica resultando positivos de manera difusa e intensa (*Figura 5*); se realizaron anticuerpos para citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana que demostraron positividad focal con intensidad mínima, la reacción con anticuerpos para Ki67 fue negativa. Para realizar una cirugía “curativa” dos meses después se realizó un segundo procedimiento quirúrgico donde se efectuó resección hepática de las dos metástasis residuales en el lóbulo izquierdo y lóbulo caudado. Su evolución fue favorable siendo egresada al quinto día de estancia hospitalaria. A los dos años de seguimiento por estudio tomográfico de control se observó lesión residual de 2 cm de diámetro en lóbulo izquierdo. Se realizaron estudios de extensión como tomografía de tórax y abdomen completa y al no encontrar enfermedad extrahepática se realizó ablación percutánea con radio-

frecuencia. La paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recurrencia tumoral a cuatro años de seguimiento.¹⁴

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos han sido considerados como tumores extremadamente raros. Actualmente se diagnostican con mayor frecuencia, debido al aumento en la capacidad para identificar las células del sistema neuroendocrino tanto en condiciones normales como patológicas.¹⁴

Cuando estos tumores se diagnostican en etapas avanzadas con metástasis hepáticas y síndrome carcinoide el tratamiento está encaminado a brindar un manejo sintomático y/o paliativo. Existen diferentes modalidades de manejo que van desde el puro manejo médico sintomático hasta el trasplante ortotópico de hígado. La selección de la forma de manejo varía de centro a centro y dependerá de las condiciones generales del paciente, la resecabilidad de las lesiones, las circunstancias económicas y la posibilidad o imposibilidad de realizar trasplante hepático. La resección hepática es la forma de manejo considerada como el estándar de oro, ya que ha demostrado los mejores resultados en este tipo de pacientes. Para lesiones ubicadas en un lóbulo y de fácil acceso, los resultados ofrecidos realizando resección hepática a corto y largo plazo son excelentes, sin embargo, para lesiones bilobulares como en nuestro paciente hay enorme controversia sobre las alternativas de manejo. La tumorectomía o citoreducción ofrece claros beneficios en el control de la sintomatología cuando ésta puede realizarse con mínima morbimortalidad operatoria. La



Figura 4. Pieza quirúrgica de hígado con metástasis de tumor carcinoide.

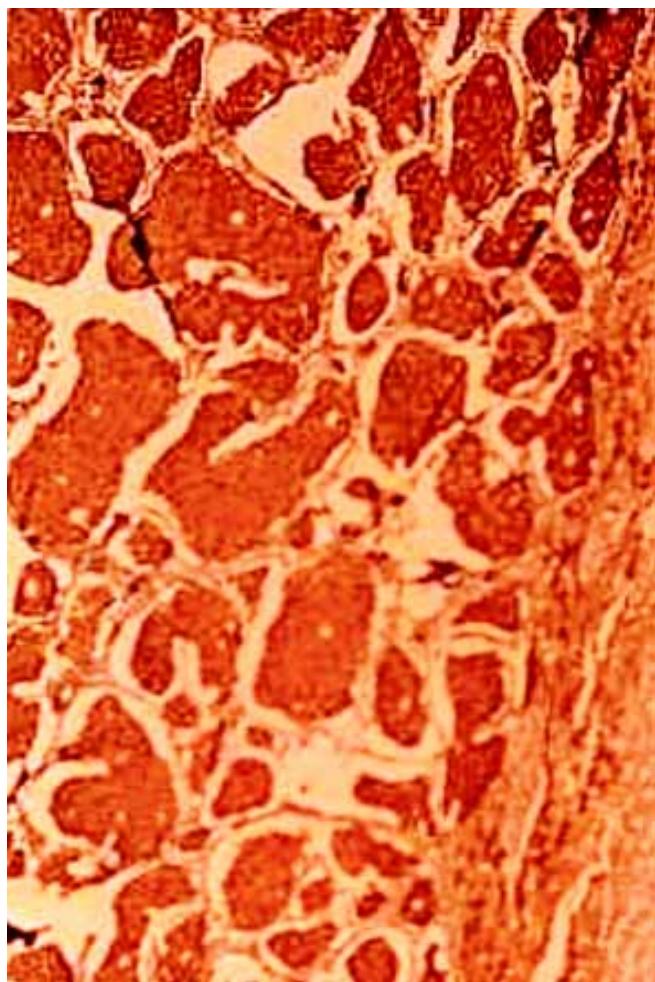


Figura 5. Parénquima hepático, con zona de transición hacia el tumor neuroendocrino, el cual mostró positividad difusa e intensa para cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuroespecífica 20X.

supervivencia que se obtiene con este abordaje es mayor a 87% a cinco años.¹⁵⁻¹⁷ Los resultados en pacientes no candidatos a resección quirúrgica son poco alentadores,^{16,18,19} lo cual simplemente refleja la etapa clínica de la enfermedad, la poca respuesta a alternativas no quirúrgicas y las condiciones clínicas del paciente. Nuestra paciente fue tratada inicialmente a base de quimioterapia, altas dosis de octreótido de liberación prolongada e interferón. Su respuesta inicial fue adecuada obteniendo el control de su sintomatología, la cual se mantuvo por un periodo de aproximadamente dos años como se menciona en la literatura.²⁰⁻²² Es bien sabido que los análogos de la somatostatina han sido utilizados en pacientes con enfermedad inoperable comenzando con dosis inicial de 50 a 100 µg dos o tres veces por día hasta una dosis máxima de 1,500 µg,²³ existiendo actualmente otras drogas como el lanreotide, sandostatina LAR y lanreotide gel que han demostrado un incremento en la calidad de vida y mejor

eficacia comparada con la octreótido tradicional.^{24,25} La sintomatología es controlada en aproximadamente 30 a 70% de los pacientes que son sometidos a este tipo de agentes.^{26,27} Cuando el paciente no responde a dosis altas de análogos de la somatostatina se ha utilizado interferón-alfa en dosis de tres a cinco MU en forma subcutánea, de tres a cinco veces por semana, mejorando la sintomatología en 40 a 70% de los pacientes, se menciona que los resultados pueden ser alentadores cuando se combina con análogos de la somatostatina.²⁸

Cuando se agrega quimioembolización los resultados son todavía mejores, ya que se puede reducir el tamaño tumoral hasta 50-60% al utilizar doxorrubicina y cisplatino.²⁹ La respuesta con esta forma de tratamiento oscila de 40 a 80% y la supervivencia a cinco años es de 50 a 60%.²⁹⁻³¹ La radioterapia se encuentra limitada a pacientes sintomáticos pero los resultados a mediano y largo plazo son poco favorables.³² La decisión de realizar un procedimiento quirúrgico radical que ofreciera la posibilidad de no dejar tumor fue basada en la edad, las condiciones clínicas y las características morfológicas de las lesiones. Se decidió realizar resección hepática de ambos lóbulos en dos tiempos, así como la resección de la lesión primaria. Esta forma de manejo agresivo ha sido descrita en la literatura en reportes aislados con excelentes resultados en pacientes como el nuestro altamente seleccionados.^{3,7,8,13,33,34}

El trasplante hepático se ha desarrollado como una opción terapéutica potencialmente curativa para los pacientes con enfermedad bilobular, sin metástasis extrahepáticas, en estados avanzados de la enfermedad carcinoide, sin respuesta a terapia médica y con sintomatología incontrolable; existiendo diversas series en las que se han analizado pacientes que fueron sometidos a trasplante ortotópico hepático obteniendo una supervivencia a uno, cinco y diez años de 89, 80 y 50%, respectivamente.^{3,35-38}

Recientemente se han descrito diferentes formas de tratamiento ablativo como la criocirugía, ablación por radiofrecuencia y la inyección percutánea de alcohol.^{6,39,40} Estas formas de manejo incrementan el potencial curativo de la resección tumoral, pueden realizarse durante el acto quirúrgico o en lesiones residuales como en nuestro caso durante el seguimiento. La información que existe en la actualidad sobre estos tratamientos combinados y agresivos es aún escasa y su posición real está por definirse.

CONCLUSIONES

La resección quirúrgica radical es una alternativa viable en pacientes con metástasis hepáticas provenientes de

lesiones con un comportamiento biológico establecido como las neoplasias neuroendocrinas. La selección adecuada de los casos es un requisito para poder ofrecer el control absoluto de la sintomatología. La erradicación total de la carga tumoral puede incrementar la supervivencia.

REFERENCIAS

1. Astudillo A. Clasificación y caracterización biológica de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal. *Oncología* 2004; 27: 51-6.
2. Pearse, A. The APUD cell concept and its implication in pathology. *Pathoammu* 1974; 9: 27-41.
3. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nasuhan B, et al. Ki67 E-cadherin, p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 73: 386-94.
4. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204-10.
5. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
6. Oberg K. Carcinoid tumors: Current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 1998; 3: 339-45.
7. Mondragón SRJ, Castillero PC, Saldivar MC, Oñate OLF, Ruiz MJM, Aiello CV. Management of digestive system carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Gastroenterol* 1998; 63: 204-10.
8. Wheeler MH, Maddox P, Maddineni S, Jordan S, Amerk, Butchart E. Surgical treatment of carcinoid tumours. *Przeglad Lekarski* 2000; 57(Suppl.7).
9. Klopel G, Heitz PU, Capella C, et.al. Endocrine tumours of the pancreas. In: Solcia E, Klopel G, Sobin L (eds.). *Histological typing of endocrine tumours*. Berlin: Springer-Verlag; 2000, p. 56-60.
10. Falconi M, Bettini R, Scarpa A, Capelli P, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl.2): 101-3.
11. Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR, Fletcher WS, Pommier RF, Woltering EA. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995; 169: 523-8.
12. Moertel CG. Kamofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1502-22.
13. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 347-54.
14. Mondragón SA, Mondragón SRJ, Bernal MR, Baquera HJ, Gómez GE. Carcinoma neuroendocrino gástrico. Presentación de un caso clínico y revisión actual del manejo. *Gastroenterol* 2003; 68: 129-32.
15. Nave H, Mossinger E, Feist H, et al. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001; 129: 170-5.
16. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Lang H, Raab H. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187: 88-92.
17. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169: 36-42.
18. Grazi GL, Cescon M, Pierangeli F, Ercolani G, Gardini A, Cavallari A, et.al. Highly aggressive policy of hepatic resections for neuroendocrine liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 481-6.
19. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet JF, Dromain C, et.al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15 year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133: 375-82.
20. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et.al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-5.
21. Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, et al. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993; 72: 375-80.
22. Oberg K. Advances in chemotherapy and biotherapy of endocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1998; 10(I): 58-65.
23. Bax ND, Woods HF, Batchelor A, et al. Octreotide therapy in carcinoid disease. *Anti Cancer Drugs* 1996; 7(Suppl.22).
24. Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996; 39: 279-83.
25. Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, et al. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557-60.
26. Jacobsen MB, Hanssen LE. Clinical effects of octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Report on a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* 1995; 237: 269-75.
27. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1014-9.
28. Frank M, Klose KJ, Wied M, et al. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1381-7.
29. Droughs JG, Anthony LB, Blair TK, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. *Am J Surg* 1998; 175: 408-12.
30. Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, et al. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Investigation* 1999; 17: 474-8.
31. Brown KT, Koh BY, Brody LA, et al. Particle embolization of hepatic neuroendocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 397-403.
32. Schupak KD, Wallner KE. The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20(3): 489-95.
33. Kema IP, Willemse PH, De Vries EG. Carcinoid tumors. *New Engl J Med* 1999; 341(6): 453-5.
34. Maccioni F, Almberger M, Bruni A, Parlanti S, Marini M. Magnetic resonance imaging of an ileal carcinoid tumor. Correlation with CT and US. *Clin Imaging* 2003; 27: 403-7.
35. Schweser RT, Alisina AE, Rosson R, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transpl Proc* 1993; 25: 1973.
36. Routley D, Ramaje JK, McPeake J, et al. Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transplant Surg* 1995; 1: 118-21.
37. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Flemming P, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 347-54.
38. Ramaje JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1-16.
39. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396-403.
40. Sutton R, Doran HE, Williams EM, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 469-81.