

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides son tumores relativamente raros y de crecimiento lento, originalmente fueron considerados como neoplasias benignas. Estos tumores pueden llegar a ser agresivos y resistentes al tratamiento, secretan algunas sustancias biológicamente activas incluyendo serotonina (5-hidroxitriptamina) calcitreina, histamina, prostaglandinas, hormona adrenocorticotrópica, gastrina, calcitonina y hormona del crecimiento entre otras. El tracto gastrointestinal corresponde a 2/3 de todos los tumores carcinoides. Dentro del tracto gastrointestinal, muchos tumores se presentan en el intestino delgado (41.8%), recto (2.4%) y estómago (8%). Frecuentemente existe un retraso de algunos años antes que se haga el diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores carcinoides tienen una incidencia muy baja, aproximadamente 1.9 por 100000. La incidencia parece haber aumentado a partir de 1970 que se explica por un mejor diagnóstico y detección más temprana.

Los tumores carcinoides son los tumores endocrinos gastrointestinales más frecuentes y variados, representando el 75% aproximadamente de estas neoplasias.

ETIOLOGÍA

No existen factores predisponentes, se especula que el uso de inhibidores de la bomba de protones es un factor contribuyente para el incremento en la incidencia de esta neoplasia.

PATOLOGÍA

Proceden de las células neuroendocrinas de cualquier parte del cuerpo, pero son más prevalentes en el tubo digestivo, páncreas y bronquios. Los tumores pueden aparecer en cualquier punto desde el estómago al recto, pero son más frecuentes en el apéndice, íleon y recto (Fig. 78-1).

Constituyen el 19% de los tumores del intestino delgado, 30% son malignos y son el 25% de las neoplasias del aparato gastrointestinal (Fig. 78-2). De ellos 90% se encuentran localizados al íleon, son asintomáticos o encontrados en laparotomías y necropsias. Cuando presentan síntomas, el más común es dolor abdominal vago e inespecífico.

Los carcinoides del intestino delgado suelen ser nódulos intramurales o de la submucosa de color amarillo, marrón claro o grisáceo; originándose la mayoría de ellos en los 60cm terminales del íleon. En el 30% de los pacientes se observan múltiples nódulos sincrónicos, por lo que es obligatorio realizar una inspección metódica de todo el intestino delgado.



Figura 78-1. Tumor carcinoide del Apéndice.

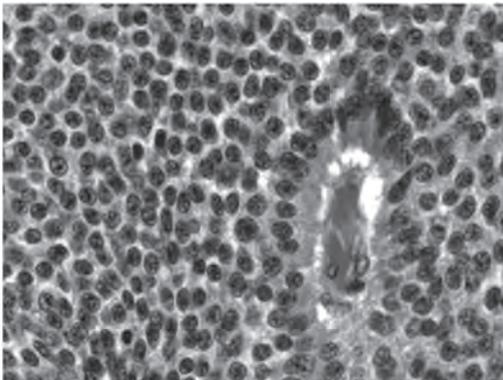


Figura 78- 2. Microscopia de Tumor Carcinoide Apéndice. HE 400x.

Estos tumores casi nunca se ulceran, y pueden infiltrar la muscular propia y extenderse a través de la serosa afectando el mesenterio o retroperitoneo, provocando una reacción desmoplásica intensa (Fig. 78-3).

Estos tumores tienen la característica de presentar una considerable morbilidad en virtud de que ocasionan una secreción hormonal excesiva: serotonina, prostaglandinas, quininas y otra varie-



Figura 78-3. Tumor Carcinoide que obstruye la luz intestinal, metástasis ganglionares.

dad de hormonas, lo que produce el síndrome carcinoide, que se observa sólo en 10% de los pacientes, estas sustancias pasan directamente a la circulación sistémica, eludiendo el metabolismo hepático. Los tumores funcionales secretan mediadores bioactivos (principalmente serotonina) que son los responsables de las manifestaciones del síndrome carcinoide, se caracteriza por enrojecimiento, diarrea, broncoconstricción, palpitaciones. El exceso de serotonina es el responsable de insuficiencia cardíaca (fibrosis endomiocárdica, insuficiencia tricuspídea y enfermedad valvular pulmonar) que pueden tener consecuencias fatales.

Se han encontrado numerosos neuropéptidos en pacientes con síndrome carcinoide, incluso se considera que la combinaciones de estos neuropéptidos pueden contribuir a la presencia de síndrome carcinoide, especialmente al enrojecimiento y otras manifestaciones vasoactivas. La severidad del síndrome carcinoide depende del tamaño del tumor, y la extensión de las metástasis.

Las metástasis pueden estar al momento del diagnóstico en 12.9% de los pacientes, pero el avance en las técnicas diagnósticas han contribuido en una mejoría en el índice de supervivencia. Las metástasis indican enfermedad avanzada.

Las localizaciones más frecuentes de las metástasis a distancia son el hígado y, en menor proporción, pulmón y hueso.

SÍNTOMAS Y SIGNOS

Los tumores carcinoides usualmente son de crecimiento lento, en localización gastrointestinal simulan el síndrome de intestino irritable. Los tumores no funcionales son encontrados incidentalmente durante la cirugía y su origen neuroendocrino es reconocido después del estudio histopatológico. Los tumores pancreáticos no funcionales provocan un efecto de masa. Los síntomas de oclusión intermitente o dolor abdominal se observa en tumores del intestino medio y se atribuye a la fibrosis mesentérica.

Los síntomas más frecuentes son diarrea acuosa, enrojecimiento, sudoración, respiración jadeante, disnea, dolor abdominal, hipotensión, insuficiencia del ventrículo derecho secundario e insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar provocada por fibrosis endocárdica.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Aunque los tumores carcinoides pueden secretar muchas sustancias biológicamente activas, (Tabla 1) solamente existen 2 marcadores que son específicos y que pueden facilitar un diagnóstico más exacto y ayudar al seguimiento de los pacientes: Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y la cromogranina A (CgA).



Figura 78-4. TAC. Metástasis Hepáticas por Tumor Carcinóide de Intestino delgado.

Tabla 78-1. Sustancias biológicamente activas que pueden ser secretadas por los tumores carcinoides

Aminas

- 5-HT= 5-hidroxitriptamina
- 5-HIAA= ácido 5-hidroxiindolacético
- 5-HTP= 5-hidroxitriptano
- Histamina
- Dopamina

Taquininas

- Calicreína
- Sustancia P
- Neuropeptido K

Otras

- Prostaglandinas
- Polipéptido pancreático
- Cromogranina
- Neurotensina
- HCGa= Gonadotropina Coriónica humana
- KGB

Son de utilidad los estudios radiográficos y de medicina nuclear para el diagnóstico y manejo de los tumores carcinoides.

El ultrasonido es de utilidad para el diagnóstico de metástasis hepáticas. El ultrasonido endoscópico es de ayuda para la planeación del tratamiento de tumores primarios intestinales.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC), la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) y el PET (Tomografía con Emisión de Positrones) son de utilidad para detectar tumores neuroendócrinos y evaluar enfermedad metastásica (Fig. 78-4).

Los estudios de medicina nuclear, como es el caso de la centellografía (gammagrafía) utiliza un radionúclido (análogos de la somatostatina radiomarcados, [MIBG]meta-yodobencilguanidina) para una mejor evaluación y etapificación de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada

La cirugía de citoreducción (extirpación) es el tratamiento definitivo de los tumores carcinoides pri-

marios localizados. La extensión de la resección depende del tamaño del tumor y la sospecha de afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos.

• Apéndice

Los tumores carcinoides del apéndice con tamaño menor de 1cm, pueden tratarse únicamente con apendicectomía porque el riesgo de metástasis es muy bajo (Fig. 78-5 A,B); considerar que en caso de afectación de la base del apéndice, se recomienda resección del ciego. Existe controversia cuando el tumor es de 1-2cm, la mayoría de los autores recomienda hemicolectomía derecha en tumores mayores de 1.5cm, o que presenten invasión del mesoapéndice, vasos sanguíneos o ganglios linfáticos regionales.

• Intestino delgado

Los tumores localizados en intestino delgado tienen un riesgo mayor de metástasis, incluso cuando el tumor primario sea de 1cm. Se recomienda resección amplia en bloque, incluyendo el mesenterio y ganglios linfáticos adyacentes. Se debe practicar exploración minuciosa de todo el intestino debido a que puede ser multicéntrico (sincrónico) en el 20-40% de los casos.

• Recto

Los tumores carcinoides del recto de menos de 1cm pueden tratarse adecuadamente con sólo escisión local amplia. Los tumores de entre 1cm y 2cm deben ser resecados localmente mediante escisión de grosor completo, local y amplia. Se recomienda la resección abdominoperineal o an-

terior baja para el tratamiento de los tumores rectales que invadan la muscular propia. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con tumores rectales sigue siendo un tema sujeto a debate. Se sugiere escisión local amplia y evitar cirugía radical por el riesgo de metástasis a distancia.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Algunos pacientes se pueden beneficiar de la cirugía, si no presentan síndrome carcinoide o alguna contraindicación para la cirugía. Se debe practicar extirpación completa, porque se ha reportado una supervivencia prolongada libre de enfermedad, así como disminución de la sintomatología. En caso de enfermedad metastásica por carcinoide se indica tratamiento médico con octreótido en el preoperatorio para evitar la crisis carcinoide. La resección de las metástasis hepáticas conlleva mejoría de los síntomas a largo plazo.

En caso de síndrome carcinoide, los pacientes deben recibir tratamiento médico. La diarrea se controla con loperamida. El enrojecimiento puede controlarse con agentes bloqueadores adrenérgicos (clonidina), o bien con la combinación de antagonistas del receptor de la histamina tipo 1 y 2. Para el alivio del broncoespasmo y respiración jadeante se aconseja un agente beta adrenérgico y la aminofilina.

En la crisis carcinoide se debe emplear un análogo de la somatostatina (octreótido) 150mcg subcutáneo tres veces al día. Se ha reportado alivio de los síntomas como enrojecimiento y diarrea. Asimismo se reporta que el octreótido es



Figura 78-5A. Imagen Macroscópica Tumor Carcinoide Apéndice.



Figura 78-5B. Imagen Macroscópica al corte.

capaz de lentificar la progresión del tumor y producir regresión tumoral.

Otras modalidades de tratamiento son la administración de interferón y/o quimioembolización de la arteria hepática para reducir el volumen del tumor, sin embargo han sido superados por el octreótido.

En caso de perforación y obstrucción de tumor carcinóide se aconseja el tratamiento quirúrgico de urgencia.

Se debe valorar la posibilidad de disminuir el volumen tumoral mediante cirugía cuando aparecen síntomas graves intratables que no responden al tratamiento médico.

Se ha llegado a emplear otras modalidades de tratamiento que requieren mayor investigación clínica como la Quimioterapia (doxorubicina, dacarbacina, estreptozotocina) con una respuesta menor del 30%.

El interferón (interferón alfa-2b) alivia los síntomas del síndrome carcinóide, sólo en 15% de los casos.

Una alternativa para las metástasis hepáticas por tumor carcinóide es la ablación por radiofrecuencia.

La radioterapia externa tiene utilidad limitada en tumores carcinóides, se recomienda para metástasis óseas o cerebrales, es una modalidad terapéutica prometedora.

COMPLICACIONES

Se presenta insuficiencia del ventrículo derecho secundario e insuficiencia tricúspide o estenosis pulmonar provocado por fibrosis endocárdica.

PRONÓSTICO

La evolución en los métodos diagnósticos, así como los tratamientos médicos y quirúrgicos han contribuido en un avance en el manejo y pronóstico más favorable. Se ha reportado una supervivencia a 5 años de 6.2%, con mejor pronóstico para los tumores rectales (83%), broncopulmonares (73.5%) y tumor carcinóide de apéndice (71%).

La tinción inmunohistoquímica positiva para el MIB-1 (un marcador de proliferación) y el p-53 se asocia a conducta metastásica. Los niveles altos de antígeno nuclear Ki-67 parecen correlacionarse con una disminución de supervivencia en estos pacientes.

Se ha reportado una tasa total de supervivencia para enfermedad localizada a los 5 años del 69% y a los 10 años de 53%.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumours, Version 2.2005 [Web site]. Jenkintown, PA: NCCN; 2005. [Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf; cited August 30, 2005]
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumour or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
3. Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. Longterm survival of patients with small intestinal carcinoid tumours. *World J Surg* 2004;28:1163-68.
4. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-73.
5. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, et al. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004;187:39-46.
6. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
7. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumours. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-42.
8. Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumours. *J Gastrointest Surg* 2004;8:208-12.
9. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumours. *Eur Radiol* 2003;13:136-40.

10. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumours: a review. *Digestion* 2000;62 (suppl 1):92-7
11. Medina-Villaseñor EA, Martínez-Macías R, Díaz Rodríguez L, Barra-Martínez, Neyra-Ortiz E. Tumor carcinoide sincrónico del intestino medio. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2004;3:51-54.
12. Hwangf RF, Robinson EK, Cusack JC, Tyler DS. Small bowel malignancies. En: Feif BW, Berger DH, Fuhrman GM: *M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p203-207.
13. Coit DG. Cancer of the gastrointestinal tract, Cancer of the small intestine. En: DeVita V, Hellman S, Rosenberg SE: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, p1041.
14. Bendelow J, Apps E, Jones LE, Poston GJ. Carcinoid síndrome. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:285-296.