

## Tratamiento actual del tumor carcinóide

I. Elizalde y F. Borda

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

### INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células de Kulchitsky. La mayoría se localiza en el tracto gastrointestinal, pero pueden presentarse también en el páncreas, vesícula y vías biliares, bronquios, pulmón, ovario, tiroides, paratiroides, timo y tracto urogenital<sup>1-7</sup>.

Se caracterizan por el típico patrón de crecimiento (trabecular, glandular o formando rosetas), por su afinidad por la plata, por la expresión de marcadores neuroendocrinos (cromogranina A y enolasa neuronoespecífica) y por la producción de aminas biógenas y hormonas polipeptídicas. Cuando se analizan con microscopio electrónico se observa que contienen numerosos gránulos de secreción con hormonas y aminas biógenas. La sustancia más frecuentemente observada es la serotonina, que se metaboliza mediante la monoaminoxidasa en 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), aunque también se han detectado otras sustancias como histamina, dopamina, neurotensina, corticotropina, sustancia P, prostaglandinas y caliceína<sup>1-4,8</sup>.

Clásicamente se han clasificado según su presumible origen en las divisiones embriológicas del tracto digestivo: *a*) carcinoides de intestino anterior o cefálico: los originados en esófago, estómago, duodeno, sistema biliar, páncreas, bronquios, pulmón y timo, que se caracterizan por secretar una variedad de sustancias como 5-hidroxitriptófano, ACTH, bradiquinina, neurotensina, gonadotropina coriónica y gastrina, con bajas concentraciones de serotonina; *b*) carcinoides de intestino medio: los originados en yeyuno, íleon, divertículo de Meckel, apéndice y colon derecho, caracterizados por producir serotonina y raramente ACTH y 5-hidroxitriptófano, y *c*) carcinoides de intestino posterior o caudal: los originados en el colon izquierdo y el recto, producen serotonina y ACTH, aunque

también pueden producir somatostatina, 5-hidroxitriptófano, bradisinina, neurotensina, polipéptido pancreático, péptido YY y dopamina<sup>4,8-10</sup>. Posteriormente se han creado otras clasificaciones en función de sus características histológicas, el grado de diferenciación y otros aspectos<sup>4,9-12</sup>.

### CARCINOIDES GÁSTRICOS

Los carcinoides gástricos se han clasificado en 3 grupos según sus características clínicas e histológicas: *a*) carcinoides asociados a gastritis crónica atrófica tipo A (GCA-A); *b*) carcinoides asociados a síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), y *c*) carcinoides esporádicos<sup>2,3,8,10,12-16</sup>.

Más del 75% de los carcinoides gástricos están asociados a la GCA-A. En estos pacientes, la hipoclorhidria mantenida provoca una hipergastrinemia que ejerce un efecto trófico sobre las células enterocromafín-like, pudiendo al final desarrollar un tumor carcinóide. En más del 50% de los casos son tumores multifocales, casi siempre localizados en el cuerpo y el fundus gástrico y con frecuencia presentan un tamaño menor de 1 cm de diámetro. Suelen ser asintomáticos y metastatizan en menos del 10% de los casos<sup>4,8,10,12,14-16</sup>. Las lesiones polipoides menores de 1 cm, en escaso número (5 o menos) pueden ser tratadas con éxito mediante escisión endoscópica. Posteriormente se deben realizar controles endoscópicos con toma de biopsias cada 6 meses con el fin de detectar recurrencias, en cuyo caso se aconseja tratamiento quirúrgico mediante escisión local de la lesión y antrectomía, ya que en diversos estudios se ha comunicado la desaparición de los tumores carcinoides asociados a hipergastrinemia mediante antrectomía, la cual lleva a la normalización de los valores de gastrina<sup>10,17</sup>. Cuando existen más de 5 lesiones o el tamaño es mayor de 1 cm, el tratamiento recomendado es la antrectomía junto con escisión local de las lesiones mayores de 1 cm. Si en el seguimiento se objetiva recurrencia, se debe realizar gastrectomía. Si en el momento del diagnóstico existe crecimiento invasivo o afección de

Correspondencia: Dr. I. Elizalde.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra.  
Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona.

Recibido el 2-1-2002; aceptado para su publicación el 9-2-2002

ganglios linfáticos también se aconseja practicar gastrectomía total<sup>1,3,8,10,14,15,17</sup>.

Los carcinoides asociados al SZE suponen el 5-10% de los carcinoides gástricos y también se localizan preferentemente en el cuerpo y el fundus. Derivan de las células enterocromafín-like y se producen casi invariablemente en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN-I). Además de la hipergastrinemia parece existir otro factor causal de tipo genético<sup>3</sup>. El tratamiento es similar a los carcinoides asociados a la gastritis crónica atrófica tipo A<sup>3,8,10,12,14,15</sup>. Más recientemente se ha comunicado la regresión de tumores carcinoides múltiples en pacientes con SZE asociados a MEN-I mediante tratamiento con lanreótido y acetato octeótrido. En estos pacientes se observó una disminución progresiva de los valores de gastrina y una reducción del número y tamaño de los tumores, que se atribuyó a la disminución de la gastrinemia<sup>13</sup>.

Los carcinoides esporádicos alcanzan el 15-25% de los carcinoides gástricos. Aunque están constituidos en su mayoría por células enterocromafín-like, con frecuencia se observan otros tipos celulares. Suelen ser lesiones únicas, mayores de 1 cm y tienen un comportamiento más agresivo, con crecimiento invasivo y metástasis en el momento del diagnóstico, provocando un síndrome carcinoide atípico. Requieren, por tanto, un tratamiento agresivo, con resección quirúrgica en bloque que incluya los ganglios linfáticos regionales, aunque los tumores únicos menores de 1 cm podrían ser tratados mediante resección endoscópica<sup>3,8,10,12,14-17</sup>.

### CARCINOIDES DE INTESTINO DELGADO

Más del 40% de los carcinoides del intestino delgado se localizan en los últimos 60 cm del íleon. Se cree que derivan de las células intraepiteliales endocrinas productoras de serotonina. Con frecuencia son tumores multicéntricos, de mayor tamaño que los localizados en el apéndice y el recto y con metástasis hepáticas y en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico. La presencia de metástasis se relaciona con el tamaño tumoral, de modo que la incidencia de metástasis hepáticas y linfáticas alcanza el 40-80%, el 20-60% y el 20-30% en los tumores mayores de 2 cm, entre 1 y 2 cm y menores de 1 cm, respectivamente<sup>6,8,11,18</sup>.

Estos tumores requieren tratamiento quirúrgico con resección del segmento intestinal, el mesenterio y los ganglios linfáticos adyacentes, debido a las frecuentes recidivas. Además, estos tumores suelen cursar con dolor abdominal, casi siempre en relación con obstrucción de la luz por intensa reacción desmoplásica o por obstrucción vascular con isquemia secundaria, por lo que el tratamiento quirúrgico está indicado aun en presencia de metástasis hepáticas. Si la resección intestinal no es posible, se puede intentar la realización de un *bypass* con el fin de salvar la obstrucción. Se recomienda, en cualquier caso, la resección de la máxima masa tumoral, ya que parece prolongar la supervivencia<sup>1,6,8,11,18</sup>.

### CARCINOIDES APENDICULARES

Se los considera originados de las células endocrinas subepiteliales presentes en la lámina propia y la submucosa apendicular. Más del 95% son tumores menores de 2 cm de diámetro y, puesto que la probabilidad de metástasis depende del tamaño tumoral, en menos de un 10% de los casos existen metástasis en el momento del diagnóstico<sup>5,8,11,18-20</sup>.

El tratamiento de los tumores apendiculares depende de diversos factores. En los tumores menores de 1 cm de diámetro el tratamiento de elección es la apendicectomía simple, mientras que en los tumores mayores de 2 cm se debe practicar una hemicolectomía derecha con disección de los ganglios linfáticos. En los tumores entre 1 y 2 cm el tratamiento debe ser individualizado y basarse en factores como la edad y enfermedades del paciente, la localización del tumor, la invasión linfática o vascular, la afección del mesoapéndice y/o de los ganglios linfáticos. Así, cuando se trata de pacientes jóvenes con tumores próximos a la base del apéndice, con invasión vascular o de los linfáticos de la submucosa y/o con infiltración del mesoapéndice, es aconsejable realizar una hemicolectomía derecha, ya que la presencia de dichos factores se asocia a un pronóstico desfavorable. Por el contrario, en los pacientes mayores de 60 años o con elevado riesgo quirúrgico el tratamiento recomendado es la apendicectomía, aunque presenten los mismos criterios desfavorables. En presencia de metástasis en los ganglios linfáticos, también se ha aconsejado la hemicolectomía derecha<sup>1,2,6,8,9,11,18-20</sup>.

### CARCINOIDES DE COLON

Los carcinoides de colon también parecen derivar de las células intraepiteliales endocrinas productoras de serotonina. El 70% se localiza en el colon ascendente, casi siempre en el ciego. Con frecuencia presentan metástasis en los ganglios linfáticos y el hígado en el momento del diagnóstico<sup>8</sup>.

Cuando se diagnostican, en su mayoría son tumores mayores de 2 cm (5 cm de diámetro como media) y requieren resección de colon. Las lesiones menores de 2 cm pueden ser tratadas mediante escisión local quirúrgica, o mediante resección endoscópica, especialmente cuando son pediculadas<sup>2,8,11,18</sup>.

### CARCINOIDES DE RECTO

La mayor parte de los carcinoides de recto se localiza entre 4 y 13 cm por encima de la línea anocutánea<sup>8,11,18,21</sup>. Se considera que los carcinoides de recto tienen, en general, un pronóstico favorable. Sin embargo, hasta un 15% de estos tumores puede metastatizar. El potencial de metástasis depende del tamaño tumoral y de la profundidad de la invasión de la pared. El tamaño mayor de 1 cm y la invasión de la muscular propia son los principales factores que favorecen el desarrollo de metástasis<sup>22-27</sup>.

En los carcinoides rectales menores de 1 cm de diámetro, la escisión local quirúrgica mediante fórceps y fulguración extensa de la base suele ser suficiente. Si el tumor es mayor de 2 cm se debe practicar una resección abdominoperineal o resección anterior baja, en función de la localización del tumor. En los tumores entre 1 y 2 cm de diámetro el tratamiento es controvertido. La mayoría puede ser tratada mediante escisión local; sin embargo, cuando existe invasión de la muscular propia se recomienda practicar procedimientos quirúrgicos más extensos. También algunos autores abogan por esta actitud cuando existe ulceración o umbilicación del tumor, fijación en el examen digital, invasión de los ganglios linfáticos, atipia en el estudio histológico (como anaplasia, frecuentes mitosis, pleomorfismo celular o producción de mucinas) o síntomas en el momento del diagnóstico. No obstante, la edad y las condiciones del paciente deben ser tenidas en cuenta con el fin de individualizar cada caso y decidir el tratamiento más apropiado<sup>1,6,8,11,18,21,23-27</sup>.

La resección endoscópica es uno de los tratamientos más efectivos para los tumores pequeños. Puede ser una opción terapéutica en pacientes con tumores menores de 1 cm, sin atipia, que no sobrepasen la capa submucosa y en ausencia de metástasis hepáticas o en los ganglios linfáticos perirectales<sup>22-24,28</sup>. La ultrasonografía endoscópica desempeña un papel de primordial importancia en la selección de los pacientes, pues permite determinar la profundidad del tumor en la pared rectal y detectar la presencia de metástasis ganglionares<sup>24,29</sup>.

Algunos autores realizan resección endoscópica mediante aspiración de la lesión en el interior de un sobretubo, previa inyección de solución salina bajo el tumor, con posterior extirpación de la lesión aspirada. El empleo de ultrasonografía endoscópica permite no sólo una mejor selección de los pacientes, sino también la realización de la técnica con mayor seguridad, al verificar la suficiente separación de la lesión de la muscular propia<sup>23</sup>. Algunos autores aconsejan tratamiento quirúrgico adicional cuando se detectan células tumorales próximas a los márgenes de resección o sobre ellos<sup>22</sup>.

## TRATAMIENTO DEL TUMOR METASTÁSICO

### *Medidas generales*

Se recomienda una dieta hipercalórica, rica en grasas, proteínas y vitaminas. Se debe evitar el ejercicio físico y alimentos como el queso, chocolate, café y alcohol, ya que pueden desencadenar crisis carcinoides.

Mientras en los sujetos sanos la práctica totalidad del triptófano de la dieta se emplea para la producción de niacina, en los pacientes con tumor carcinoide la síntesis de serotonina y de 5-HIAA es predominante, reduciéndose la síntesis de niacina. Por ello, es importante administrar suplementos de niacina a dosis de 50 mg cada 12 h para evitar la aparición de una pelagra<sup>1,2,11,30</sup>.

### *Tratamiento médico*

El síndrome carcinoide consiste en un conjunto de síntomas desencadenados por el paso de las sustancias sintetizadas por el tumor carcinoide a la circulación sistémica, generalmente debido a la existencia de metástasis hepáticas. Cursa de manera característica con rubefacción cutánea o *flushing* y diarrea, aunque con una frecuencia variable aparecen broncoespasmo, enfermedad valvular cardíaca y dolor abdominal, entre otros<sup>2,7,8,31,32</sup>.

El tratamiento del síndrome carcinoide depende en gran parte de la severidad de la sintomatología del paciente. Para el control sintomático se han empleado diversos fármacos con acción antiserotoninérgica, como metisergida, ketanserina y paraclorofenilalanina. Sin embargo, aunque controlan la sintomatología de un modo variable, sus efectos secundarios desaconsejan su utilización. La metisergida antagoniza la acción de la serotonina en el músculo liso vascular y extravascular. Tiene importantes efectos secundarios, como hipotensión, mareo, inestabilidad, confusión, parestesias, calambres musculares, náuseas, vómitos, trastornos del ritmo intestinal, trastornos psiquiátricos y, el más grave aunque infrecuente, fibrosis inflamatoria. La ketanserina bloquea de modo selectivo y potente los receptores 5-HT<sub>2</sub> y más débilmente los receptores alfa-1-adrenérgicos y los histamínicos H<sub>1</sub>. Reduce la rubefacción en un 70% y la diarrea en un 30%. Como efectos secundarios produce sedación, hipotensión, cefalea, sequedad de boca y náuseas. La paraclorofenilalanina inhibe la síntesis de la serotonina mediante el bloqueo de la triptófano hidroxilasa. Consigue controlar la diarrea, la rubefacción y reducir los valores de 5-hidroxiindolacético en un 50-80% de los pacientes. Sin embargo, puede provocar efectos secundarios importantes, como trastornos psiquiátricos y reacciones de hipersensibilidad. La ciproheptadina es un antagonista puro de los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y de los receptores muscarínico e histamínicos H<sub>1</sub>. Reduce la diarrea en un 50% en el 60% de los pacientes, alivia la rubefacción en un 17% y no desciende los valores de 5-HIAA. Aunque también puede producir trastornos psiquiátricos, a dosis altas generalmente sus efectos secundarios más frecuentes (sequedad de boca, inestabilidad, náuseas, vómitos, sedación) son tolerables. Se utiliza a dosis de 4-8 mg 3 veces al día por vía oral<sup>2,30,33-35</sup>.

Otros fármacos empleados para el tratamiento de la diarrea son la loperamida y el difenoxilato. Más recientemente se han empleado antagonistas 5-HT<sub>3</sub> específicos, como el ondansetrón, el tropisetron o el alosetron que reducen la diarrea asociada a carcinoide, aunque no parecen afectar a la excreción de 5-HIAA. El ondansetrón se ha empleado a dosis de 4-8 mg 3 veces al día, el tropisetron a dosis de 5 mg 3 veces al día y con alosetron se requieren dosis de al menos 2 mg 2 veces al día<sup>3,32,35</sup>.

Los análogos de la somatostatina son los fármacos de elección en el tratamiento del síndrome carcinoide, y entre ellos el octeótrido es el más utilizado. El octeótrido inhibe la liberación de una variedad de hormonas. Se le ha atribuido, además, un efecto antitumoral con estabilización o incluso regresión del tamaño del tumor, no ob-

servado en todos los estudios<sup>36,37</sup>. Su administración provoca un descenso mayor del 50% de los valores de 5-HIAA en el 50-77% de los pacientes, controlando la rubefacción y el broncoespasmo hasta en el 90% de los casos, y la diarrea en el 80%<sup>1,3,7,8,11,30,33,37-39</sup>. En algunos estudios se ha comunicado también un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados. La respuesta al octeótrido varía de un paciente a otro, probablemente en relación con la alta o baja afinidad por los receptores de somatostatina expresados en las células tumorales<sup>7</sup>. Además, se ha observado que la presencia de receptores de somatostatina en los tumores carcinoides (presentes en más del 80% de los casos) mejora la probabilidad de respuesta al octeótrido en pacientes con síndrome carcinoide<sup>3,8,33,37,40</sup>. Se ha observado la aparición de taquifilaxia, que parece relacionarse con el progresivo crecimiento tumoral, aunque también se ha propuesto como posible mecanismo cambios en los receptores de somatostatina<sup>7</sup>. Por ello, sólo está indicado en casos graves en los que el síndrome carcinoide provoca una discapacidad o una alteración severa de la calidad de vida del paciente<sup>1,9</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son anorexia, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, esteatorrea, hiperglucemia, inestabilidad, cefalea y dolor en el lugar de la inyección. La esteatorrea es más frecuente cuando se administran dosis altas. A largo plazo favorece la aparición de barro biliar y colelitiasis<sup>1,9,30,37</sup>. Se debe iniciar el tratamiento con dosis de 100-150 g cada 8 h por vía subcutánea, aumentando la dosis hasta conseguir el control de los síntomas, hasta una dosis máxima de 500 g cada 8 h. Generalmente se observa respuesta en las primeras 72 h, con una disminución mayor del 50% del 5-HIAA en el 75% de los pacientes. Si no se obtiene dicha respuesta se debe suspender el tratamiento. En pacientes diabéticos insulino dependientes se debe ajustar la dosis de insulina y en los no insulino dependientes disminuir inicialmente la dosis de antidiabéticos<sup>1,2,7,8,10,38</sup>.

Más recientemente se ha empleado el lanreótido, análogo de la somatostatina de liberación prolongada, que se administra a dosis de 30 mg cada 7-14 días por vía intramuscular. Consigue la reducción de al menos el 50% de los valores de 5-HIAA en el 42% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento y de los episodios de *flushing* en el 54%. Puede producir dolor abdominal y en el punto de punción, pero en general es bien tolerado. También se ha empleado el acetato octeótrido, otro análogo de la somatostatina que se administra por vía intramuscular a dosis de 20 mg cada 4 semanas<sup>1,2,13,33,39,41,42</sup>.

En pacientes que no han respondido al octeótrido puede emplearse interferón alfa, por sus efectos en el control de la secreción, la sintomatología y el crecimiento tumoral. No está bien establecida la dosis ni la duración del tratamiento. Se ha empleado a dosis de 3-9 MU 3-5 veces por semana por vía subcutánea, durante una media de 30 meses. Se ha observado una mejoría sintomática en el 68% de los pacientes, una respuesta bioquímica en el 42% y una estabilización o incluso regresión tumoral en el 39 y 15%, respectivamente. La duración media de la respuesta fue de 34 meses. Los efectos secundarios más frecuentes

son generalmente leves (síndrome pseudogripal, alopecia, astenia, pérdida de peso, hiperglucemia e hipertrigliceridemia, entre otros), pero puede provocar otros más graves como hiper o hipotiroidismo, exacerbación de procesos autoinmunes, depresión y otros trastornos psiquiátricos, supresión de médula ósea y aumento del riesgo de infecciones. Por ello, la dosis se debe individualizar en cada caso y se realizará un estrecho control de los pacientes con el fin de modificar la dosis o incluso suspender el tratamiento en función de la tolerancia<sup>1,7,8,10,11,31,33,39,40</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

La resección de las metástasis hepáticas se puede plantear cuando existen metástasis hepáticas aisladas y accesibles, o cuando las metástasis se localizan en un solo segmento o lóbulo. No obstante, sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta una enfermedad metastásica localizada, pues la mayoría tiene metástasis extensas, múltiples o bilobulares<sup>6,9-11,15</sup>.

La resección de las metástasis hepáticas se puede realizar con fines curativos, en pacientes seleccionados o con fines paliativos, para reducir o retrasar la necesidad de tratamiento médico. La resección se considera potencialmente curativa si todo el tumor primario y las metástasis han sido resecados, y se considera paliativa si existe enfermedad residual. Aunque son pocos los pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía curativa, el beneficio de la resección ha sido reconocido. Se ha observado que disminuye los valores de 5-HIAA y/o demás productos de secreción tumoral, consigue un alivio sintomático (cuando se resea más del 90% de la masa tumoral) o facilita el control de los síntomas, aumenta los intervalos libres de enfermedad y, en algunos estudios, también la supervivencia media<sup>1,6,8,43,44</sup>.

El estudio de receptores de somatostatina mediante gammagrafía con octeótrido marcado con yodo-111 permite localizar lesiones no detectadas previamente, por lo que es útil antes de plantear un tratamiento quirúrgico<sup>8</sup>. Por otra parte, la ecografía intraoperatoria también permite detectar metástasis hepáticas no detectadas con anterioridad<sup>43</sup>.

En los casos de metástasis hepáticas no resecables, otra opción quirúrgica es la ligadura de la arteria hepática<sup>6,9,11,45</sup>.

Se ha sugerido que el trasplante ortotópico hepático podría ser una opción terapéutica válida en pacientes muy seleccionados. Podría estar indicado en pacientes con dolor o síntomas hormonales severos que no responden a otros tratamientos, en los que el tumor primario ha sido resecado y se ha descartado enfermedad extrahepática. No obstante, este tratamiento está limitado por el número de donantes<sup>1,3,46,47</sup>.

### Embolización angiográfica

La embolización angiográfica de la arteria hepática produce la necrosis de las metástasis hepáticas, con lo que se consigue una reducción de la concentración de 5-HIAA de hasta el 80% de los pacientes y un alivio sintomático



en el 50%, durante una media de 6,5 meses. En algunos estudios, además, se ha comunicado la regresión tumoral y un aumento en la supervivencia. Requiere la existencia de un flujo portal conservado que asegure el riego sanguíneo de las células no tumorales. Tiene una menor morbimortalidad que la ligadura quirúrgica de la arteria hepática, una menor dificultad técnica, elimina el desarrollo de circulación colateral en el hígado y se puede repetir si se produce la recanalización de la arteria<sup>3,6-11,15,33,44,45</sup>.

Puede provocar el denominado síndrome postembolización, que suele cursar con dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre y generalmente se resuelve en unos 7 días, aunque puede prolongarse unas 3 semanas<sup>3,33</sup>.

### *Quimioterapia*

Diversos fármacos citotóxicos, solos o en combinación, se han utilizado para el tratamiento del síndrome carcinoide. Los más empleados, de todos modos, son la estreptozocina, el 5-fluorouracilo (5-FU), la doxorrubicina y la ciclofosfamida. Las tasas de respuesta oscilan entre un 10 y un 60%. La doxorrubicina se ha empleado como agente único observando una tasa de respuesta del 23%. La combinación de 5-FU y estreptozocina consigue una tasa de respuesta del 33% durante una media de 7 meses, algo inferior a la combinación de estreptozocina y doxorrubicina, en la que se ha observado una regresión tumoral del 40%. Dados los importantes efectos secundarios, la quimioterapia sistémica está indicada únicamente en pacientes con síntomas incapacitantes o que presenten signos pronósticos desfavorables, como deterioro de la función hepática, evidencia clínica de enfermedad cardíaca o valores urinarios de 5-HIAA superiores a 150 mg/día<sup>1,2,7-11,39</sup>.

### *Radioterapia*

La radiación externa puede conseguir la paliación de los síntomas producidos por metástasis óseas o en el sistema nervioso central, en general con buena tolerancia<sup>8,9,48</sup>.

### *Tratamientos combinados*

Otras alternativas de tratamiento combinan quimioterapia con embolización angiográfica, octeótrido con interferón alfa, interferón alfa con embolización angiográfica e interferón alfa con quimioterapia.

El tratamiento combinado mediante quimioterapia y embolización angiográfica de la arteria hepática ha demostrado una eficacia superior al tratamiento con quimioterapia o con oclusión de la arteria hepática por separado. Puede conseguir una reducción de los valores hormonales en una media del 90% con mejoría sintomática y regresión tumoral en el 80-85% de los casos, con una media de respuesta de 14-18 meses según el régimen empleado, con lo que se alarga la supervivencia media. Se han empleado pautas con doxorrubicina intraarterial seguida de oclusión de la arteria hepática (repetida si es preciso cada 3-6 meses), o bien embolización arterial seguida de ciclos

de quimioterapia cada 4 semanas (alternando adriamicina y dacarbacina, con 5-FU y estreptozocina)<sup>1,7-11,30,33,45</sup>.

En un estudio en el que se combinó tratamiento con octeótrido, 200 g cada 8 h, más interferón alfa, 5 MU 3 veces por semana, se observó en la mayor parte de los pacientes una reducción mayor del 50% de los valores de 5-HIAA respecto al valor previo al tratamiento, con una duración media de la respuesta de 17 meses. No obstante, la respuesta bioquímica no se relacionó con inhibición del crecimiento tumoral. La supervivencia fue mayor en el grupo de respondedores que en los no respondedores. Los pacientes tratados con octeótrido durante más de 3 meses previamente al tratamiento combinado respondieron mejor que los tratados durante 3 meses o menos<sup>40</sup>.

En un estudio, un grupo de pacientes con síndrome carcinoide en los que se resecó la máxima masa tumoral posible recibió tratamiento con interferón alfa tras embolización (en los pacientes sin contraindicación para esta última). Se observó una reducción en la excreción urinaria de 5-HIAA y un aumento en la supervivencia que se atribuyó al interferón. Sin embargo, en el grupo que además fue tratado con embolización se observó una mayor reducción de los valores de 5-HIAA y una disminución en el tamaño tumoral que no se observó en los tratados sólo con interferón<sup>49</sup>.

### *Prevención y tratamiento de la crisis carcinoide*

La crisis carcinoide es un cuadro que puede cursar con rubor generalizado e intenso, diarrea, dolor abdominal, hipotensión o hipertensión, taquicardia, broncoespasmo, mareo, somnolencia o incluso coma. Se produce en pacientes con tumor carcinoide cuando se someten a situaciones de estrés, como una intervención quirúrgica, una embolización angiográfica, la administración de quimioterapia o de anestesia, aunque también se puede producir de forma espontánea. La causa parece ser la liberación de grandes cantidades de aminas a la circulación sistémica.

El tratamiento requiere la administración de 50-500 g de octeótrido por vía intravenosa en bolo, seguido de 50 g cada hora hasta conseguir el control de la crisis. No obstante, antes de practicar cualquier procedimiento que pueda desencadenarla se debe administrar, en las 24-48 h previas, octeótrido a dosis de 150-250 g cada 6-8 h por vía subcutánea, a fin de prevenir su aparición<sup>11,36,44</sup>.

### *Tratamiento de la enfermedad cardíaca*

Se requiere tratamiento médico específico para el control de la insuficiencia cardíaca, ya que el tratamiento empleado para reducir los valores de 5-HIAA no es útil para la regresión de las lesiones cardíacas. El recambio valvular está indicado cuando la enfermedad valvular se encuentra muy evolucionada y la enfermedad neoplásica está resuelta o sigue un curso evolutivo lento. No obstante, se asocia con una elevada morbimortalidad, sobre todo en pacientes ancianos o con elevado riesgo quirúrgico<sup>1,8,11</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ortiz V, Nicolás D, Pastor MA, Olaso V, Berenguer J. Síndrome carcinoide: avances en diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:61-9.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.
- Caplin ME, Hodgson HJ, Dhillon AP, Begent R, Buscombe J, Dick R, et al. Multimodality treatment for gastric carcinoid tumor with liver metastases. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1945-8.
- Creutzfeldt W. Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):3-10.
- Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998;93:422-8.
- Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):98-103.
- Harris AG, Redfern JS. Octreotide treatment of carcinoid syndrome: analysis of published dose-titration data. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:387-94.
- Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340:858-68.
- Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GRK, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease. Review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997;40:349-62.
- Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-52.
- Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1101-18.
- Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Öberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998;43:223-8.
- Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-4.
- Ahlman H, Kölbly L, Lundell L, Olbe L, Wängberg B, Granerus G, et al. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):77-85.
- Modlin IM, Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Darr U. Gastric carcinoids. The Yale experience. *Arch Surg* 1995;130:250-5.
- Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumors. *Digestion* 1995;56:455-62.
- Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterochromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992;102:1409-18.
- Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):86-91.
- Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993;217:385-90.
- Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998;41:75-80.
- Sauven P, Ridge JA, Quan SH, Sigurdson ER. Anorectal carcinoid tumors. *Ann Surg* 1990;211:67-71.
- Matsui K, Iwase T, Kitagawa M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J Gastroenterol* 1993;85:1949-53.
- Imada-Shirakata Y, Sakai M, Kajiyama T, Kin G, Inoue K, Torii A, et al. Endoscopic resection of rectal carcinoid tumors using aspiration lumpectomy. *Endoscopy* 1996;28:34-8.
- Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, Okita K. Effectiveness of local endoscopic resection of rectal carcinoid tumors. *Endoscopy* 1997;29:171-5.
- Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992;35:717-25.
- Koura AN, Glacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum. Effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 1997;79:1294-8.
- Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Treatment of rectal carcinoid tumors. *Am J Surg* 1990;160:262-5.
- Ishikawa H, Imanishi K, Otani S, Tatsuta M, Ishiguro S. Effectiveness of endoscopic treatment of carcinoid tumors of the rectum. *Endoscopy* 1989;21:133-5.
- Matsumoto T, Iida M, Suekane H, Tominaga M, Yao T, Fujishima M. Endoscopic ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. *Gastrointest Endosc* 1991;37:539-42.
- Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasising carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):60-3.
- Öberg K, Erikson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol* 1991;79(Suppl 1):74-9.
- Saslow SB, Scolapio JS, Camilleri M, Forstrom S, Thomforde GM, Burton DD, et al. Medium term effects of a new 5HT<sub>3</sub> antagonist, alosetron, in patients with carcinoid diarrhoea. *Gut* 1998;42:628-34.
- Halford S, Waxman J. The management of carcinoid tumours. *Q J Med* 1998;91:795-8.
- Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. *Farmacología de la migraña*. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 3.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson, 1997; p. 305-25.
- Schwörer H, Münke, Stöckmann F, Ramador G. Treatment of diarrhea in carcinoid syndrome with ondansetron, tropisetron and clonidine. *Am J Gastroenterol* 1995;90:645-8.
- Arnol R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Bennig M, Neuhaus C, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-8.
- Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1996;77:402-8.
- Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: the place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):107-13.
- Öberg K, Erikson B, Janson ET. Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):64-9.
- Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnol R. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1381-7.
- Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the long acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996;39:279-83.
- Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1468-71.
- McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091-6.
- Ahlman H. The role of surgery in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Digestion* 1996;(Suppl 1):86-7.
- Clouse ME, Perry L, Stuart K, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):92-7.
- Casanovas T. Trasplante hepático en los tumores primitivos y metastásicos del hígado exceptuando el hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24(Supl 1):75-8.
- Frilling A, Rogiers X, Knöfel WT, Broelsch CE. Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):104-6.
- Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 1995;75:1386-90.
- Jacobsen MB, Hanssen LE, Kolmannskog R, Schruppf E, Vain MH, Bergan A. Interferon-alpha-2b, with or without prior hepatic artery embolization: clinical response and survival in midgut carcinoid patients. The Norwegian carcinoid study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:789-96.