

Variabilidad clínica del tumor carcinoide evolucionado

Mauricio Iribarren, Gonzalo de Castro, Georgina Freiria, Hermelinda Pardellas, Reyes Meléndez, Hipólito Piñeiro y Pedro Gil
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Xeral-Cíes. Vigo. Pontevedra. España.

Resumen

La presentación clínica del tumor carcinoide depende de su grado de malignidad, localización, volumen tumoral, funcionalidad y el tiempo de evolución del proceso.

Se discuten nuestros casos de tumor carcinoide evolucionado y las nuevas aportaciones diagnósticas y terapéuticas.

Se trata de 5 pacientes (3 mujeres y 2 varones). Un caso correspondió a tumor carcinoide hepático único sin síndrome carcinoide y 4 a tumores ileales avanzados con metástasis hepáticas de diverso grado (3 con síndrome carcinoide). Un caso de crisis carcinoide se manifestó durante la inducción anestésica.

Los estudios morfológicos y de localización consistieron en la gammagrafía marcada con octreótido, la tomografía computarizada espiral, la resonancia magnética y la ecografía intraoperatoria. El estudio bioquímico funcional incluyó 5-HIA en plasma y orina, 5-HT y serotonina plasmática. El estudio inmunohistoquímico incluyó la determinación de cromogranina A. Los tratamientos incluyeron: sandostatina LAR (*long-acting release*), resección radical de tumores ileales, hepatectomía, embolización intraarterial de metástasis hepáticas y biopsia diagnóstica.

Dos pacientes fallecieron tras el diagnóstico. Los 3 pacientes tratados tienen un seguimiento de 12, 13 y 17 meses.

Palabras clave: Tumor carcinoide. Tumor carcinoide hepático. Síndrome carcinoide. Crisis carcinoide

CLINICAL VARIABILITY OF CARCINOID TUMOR. OUR CASUISTICS OF ADVANCED-STAGE CARCINOID TUMOR

The clinical presentation of carcinoid tumor depends on its degree of malignancy, localization, volume, functionality and the duration of the process.

We discuss our cases of advanced-stage carcinoid tumor as well as new diagnostic and therapeutic advances.

There were 5 patients (3 women and 2 men). One case corresponded to a single hepatic carcinoid tumor without carcinoid syndrome and four cases corresponded to advanced-stage ileal tumors with liver metastases of various grades (3 with carcinoid syndrome). One case of carcinoid crisis manifested during anesthetic induction.

Morphological and tumor localization studies consisted of labeled octreotide scintigraphy, spiral computerized axial tomography, magnetic resonance imaging and intraoperative ultrasonography. Functional biochemical study included 5-HIA determinations in plasma and urine, 5-HT and plasma serotonin. Immunohistochemical study included chromogranin A determination. Treatments included sandostatin LAR (*long-acting release*), radical resection of ileal tumors, hepatectomy, intra-arterial embolization of liver metastases and diagnostic biopsy.

Two patients died after diagnosis. The 3 treated patients have been followed-up for 12, 13 and 17 months.

Key words: Carcinoid tumor. Hepatic carcinoid tumor. Carcinoid syndrome. Carcinoid crisis.

Correspondencia: Dr. Mauricio Iribarren Díaz.
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.
Avda. Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: iribarren.diaz@cmpont.es

Manuscrito recibido el 15-9-2003 y aceptado el 17-12-2003.

Introducción

El tumor carcinoide (TC) es una entidad nosológica conocida con un manejo diagnóstico y terapéutico complejo y multidisciplinario.

Se trata de un tumor que generalmente se comporta con baja malignidad, pero que por ausencia o inespecificidad de su sintomatología puede determinar crecimientos tumorales de larga evolución y escasas opciones te-

rapéuticas. Se estima que el 50-95% de los TC desarrollan metástasis hepáticas y que el 80% de casos con afección avanzada fallecen en un plazo de 5 años¹. En el contexto de la relativa infrecuencia de esta enfermedad y de su complejo comportamiento clínico, la incidencia de la presentación como TC evolucionado comporta una especial relevancia.

Desde el punto de vista histológico, la neoplasia asienta sobre células neuroendocrinas secretoras de hormonas y neuropéptidos específicos, lo que sugiere su inicio en las células pluripotenciales². Se reconocen diversas localizaciones, aunque afecta preferentemente a intestino delgado, apéndice, recto, etc. Cualquiera que sea su localización y su tamaño, pueden presentar diseminación locorregional y metástasis, aunque por lo general esto ocurre en fases intermedias y tardías del proceso, cuando las posibilidades terapéuticas son más complicadas y el manejo multidisciplinario más relevante.

El diagnóstico actual de estos tumores está basado en su capacidad para sintetizar diversos péptidos hormonales (diagnóstico funcional) y en la frecuente presencia de receptores de somatostatina en la superficie tumoral, los cuales pueden ser marcados con análogos de ésta y detectarse mediante gammagrafía, fundamentalmente gammagrafía marcada con octreótido (diagnóstico de localización)^{1,3-4}. El diagnóstico anatomopatológico ha sido facilitado con los estudios histoquímicos y la consiguiente identificación de inmunofenotipos específicos, especialmente la cromogranina A en los gránulos neuroendocrinos⁵.

El tratamiento quirúrgico, cuando es posible, es la mejor alternativa terapéutica en cualquier fase de la enfermedad, teniendo en cuenta las diversas indicaciones del tratamiento médico y la posibilidad de terapias asociadas a la propia cirugía^{3,6,7}.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 64 años intervenido hace 6 años de adenocarcinoma rectal en estadio TNM I (resección anterior y apendicectomía). Presenta tumoración hepática única de crecimiento rápido que se diagnostica y trata como metástasis hepática de carcinoma colorrectal (fig. 1). El diagnóstico definitivo es de tumor carcinoide hepático único, probablemente primario, sin síndrome carcinoide (SC). La revisión de los estudios histopatológicos antiguos correspondientes a la resección colorrectal corrobora el diagnóstico de adenocarcinoma de recto y la normalidad del apéndice cecal. El tiempo de seguimiento ha sido de 17 meses.

Caso 2

Mujer de 80 años ingresada por oclusión intestinal. La paciente presenta diarreas frecuentes, crisis de sudoración profusa y palpitations habituales. La tomografía computarizada preoperatoria revela una tumoración ileal con imagen en "sol radiante" (fig. 2) que sugiere la posibilidad de tumor carcinoide y metástasis en los segmentos VII del hígado. Se realiza una resección del tumor intestinal. Se comprueba una moderada mejoría postoperatoria de su diarrea y del dolor abdominal, que tampoco ceden con el tratamiento con análogos de la somatostatina (sandostatina LAR [*long-acting release*]). La gammagrafía postoperatoria marcada con octreótido resultó negativa. La tomografía computarizada preembolización intraarterial evidencia metástasis hepáticas bilaterales. Tras la embolización sus síntomas han experimentado mejoría. El diagnóstico definitivo es de TC ileal y SC. El tiempo de seguimiento ha sido de 12 meses.

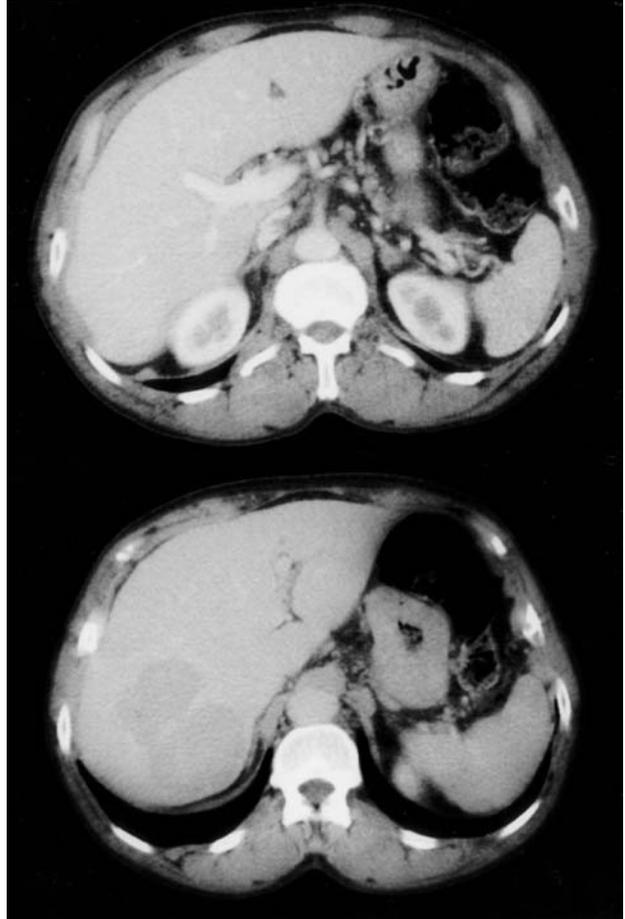


Fig. 1. Rápido crecimiento tumoral en el tumor carcinoide hepático de posible origen primario. Arriba se observa la ausencia de lesión evidente en la tomografía computarizada realizada 6 meses antes de su diagnóstico. Abajo se aprecia el volumen tumoral alcanzado a los 5 meses de su falso diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma rectal.



Fig. 2. Tomografía computarizada preoperatoria de la paciente 2. Imagen en "sol radiante" compatible con el diagnóstico de tumor carcinoide ileal y signos de suboclusión intestinal.

Caso 3

Mujer de 53 años con dolor abdominal inespecífico de un año de evolución que refiere crisis de sudoración profusa, agitación y rubor habituales. La tomografía computarizada preoperatoria demuestra lesiones hepáticas derechas asociadas a tumoración ileal. La gammagrafía marcada con octreótido evidencia captación en el ileon terminal y en los segmentos derechos del hígado. Se observó el cese de sintomatología de SC tras la resección del tumor. Recientemente se ha realizado una hemihepatectomía derecha y resección en cuña de 3 metástasis izquierdas. El diagnóstico definitivo es de TC ileal y SC. El tiempo de seguimiento ha sido de 13 meses.

Caso 4

Mujer de 60 años diagnosticada de suboclusión intestinal y metástasis hepáticas. Se le practica a laparotomía para tratamiento quirúrgico paliativo, y en la inducción anestésica presenta un cuadro generalizado de rubor cutáneo y graves alteraciones hemodinámicas. Se encuentra una gran tumoración ileal, adenopatías y metástasis hepáticas. La biopsia de un nódulo hepático confirma el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino (TC). El diagnóstico definitivo es TC, SC asociado y crisis carcinoide (CC) intraoperatoria. La paciente falleció a los 2 meses.

Caso 5

Varón de 67 años con antecedente de accidente cerebrovascular agudo y hemiplejía, sometido a gastrectomía subtotal por adenocarcinoma gástrico. Se realizó la biopsia de una de sus lesiones nodulares hepáticas de aspecto metastásico, con el diagnóstico anatomopatológico de TC metastásico. El paciente presentó sepsis postoperatoria y falleció. El diagnóstico definitivo es de adenocarcinoma gástrico asociado a metástasis carcinoides hepáticas.

Discusión

Aunque la cirugía tiene un papel fundamental en el manejo multidisciplinar del TC y del SC, muchos de estos procesos no pueden intervenir por encontrarse en fases de no reseabilidad u operabilidad, y el tratamiento paliativo es la única alternativa terapéutica. Incluso pacientes con estos tumores no diagnosticados y evolucionados pueden ser intervenidos con otros diagnósticos y presentar graves complicaciones intraoperatorias, algunas derivadas de la larga evolución funcional (como la cardiopatía carcinoide), y otras derivadas de grados altos de funcionalidad tumoral, como la crisis carcinoide asociada a la estimulación farmacológica durante la inducción anestésica o a la propia manipulación diagnóstica o terapéutica del tumor (caso 4)⁸.

Los conceptos y características del TC y del SC son de sobra conocidos por todos los que de alguna forma intervienen en su diagnóstico, tratamiento y control evolutivo, por lo que remitimos al lector a las diversas publicaciones que describen el proceso. Nos interesa resaltar, sin embargo, algunos aspectos específicos que pueden asociarse al manejo de estos pacientes con TC evolucionado y que, dada la frecuencia de las presentaciones tardías, pueden considerarse como situaciones factibles.

Algunos de los recientes avances científicos y tecnológicos han contribuido a un mejor manejo de esta enfermedad. La síntesis de análogos de la somatostatina (lanteótido y octreótido, fundamentalmente) no sólo ha

modificado el tratamiento médico de la enfermedad, sino que –aplicada a procedimientos gammagráficos y de emisión de positrones– ha permitido una mejor detección topográfica del tumor primario y sus metástasis^{4,9}. La posibilidad de indicar el tratamiento con análogos de la somatostatina de acción prolongada facilita el tratamiento de pacientes con requerimientos diarios del fármaco^{1,10}. Por último, está en fase de ensayo su utilización como vehículo de radiofármacos dirigidos a los receptores de somatostatina del propio tumor, persiguiendo así su ablación en forma de radioterapia interna selectiva. Aunque prometedora, no está exenta de complicaciones, refiriéndose algunos casos de insuficiencia renal grave^{4,11}.

Las nuevas técnicas de radiología intervencionista han abierto nuevas vías de tratamiento, tanto de forma independiente como en asociación con la cirugía laparoscópica o abierta, destacando la ablación percutánea e intraoperatoria mediante radiofrecuencia y crioterapia¹. También se refieren buenos resultados con la embolización intraarterial de las metástasis hepáticas, método que hemos aplicado en la paciente 2. La lenta progresión tumoral que suele caracterizar a estos tumores los hace menos sensibles al tratamiento con quimioterapia sistémica, aunque se han comunicado resultados aceptables con la quimioembolización¹.

A pesar de nuestro escaso número de pacientes con TC evolucionado, la variedad de circunstancias clínicas que hemos observado ha motivado algunas reflexiones que consideramos de cierto interés.

Uno de los aspectos que más nos ha llamado la atención ha sido el rápido crecimiento del TC hepático correspondiente al primer paciente, sin SC (fig. 1) a pesar de la reconocida tendencia al “crecimiento” lento de estos tumores⁶. Esta observación nos permite sugerir cierta cautela en el control inicial del crecimiento tumoral y, además, nos recuerda que la presencia de SC no conlleva un paralelismo obligado a la presencia de TC en el hígado, ni viceversa. El SC puede también asociarse con metástasis en otra localización, con drenaje más o menos directo en las venas centrales, gran funcionalismo o importante infiltración vascular. La consideración de este tumor hepático único como TC hepático primario ha de ser cautelosa y se debe confirmar con un seguimiento muy prolongado (sólo se han comunicado 53 casos en la bibliografía en lengua inglesa hasta el año 2001)¹².

La desaparición de los síntomas de SC tras la ileocoliectomía y linfoadenectomía en la paciente 3 a pesar de la presencia de una metástasis hepática, ilustra una situación similar. El gran volumen tumoral alcanzado, la infiltración vascular y la diseminación locorregional pudieron ser causantes de la expresión clínica preoperatoria del SC en este caso. Dada la edad de esta mujer, se consideró conveniente el tratamiento resectivo de sus metástasis hepáticas.

No tenemos una clara explicación de la ausencia de captación de octreótido marcada por la metástasis hepáticas del caso 2 cuyo SC persistía tras la resección ileocólica radical y el tratamiento con análogos de la somatostatina LAR. Podría tratarse de un falso negativo de la gammagrafía marcada con octreótido o del predominio de otras sustancias vasoactivas. De todos modos, la embolización de sus metástasis ha reducido claramente su

sintomatología y los requerimientos de tratamiento médico.

La crisis carcinoide secundaria a la inducción anestésica en el caso 4 se caracterizó por graves alteraciones cardiocirculatorias, las cuales —dado el desconocimiento del diagnóstico de TC— se controlaron con tratamiento inespecífico. Al respecto, destacamos la gravedad de esta forma de presentación de la enfermedad carcinoide y la posibilidad de su aparición insospechada. Si se conoce el diagnóstico (cualquiera que sea la característica del TC) hemos de prever su eventual aparición, ya que la administración intravenosa de análogos de la somatostatina, antes y durante cualquier procedimiento quirúrgico o de radiología intervencionista, puede evitar la aparición del cuadro o mitigar sus síntomas^{1,8}.

Aunque un 50% de los pacientes con SC desarrolla alteraciones cardiológicas, no hemos observado la presencia de “cardiopatía carcinoide” en nuestros casos. Sin embargo, esta eventualidad diagnóstica siempre se tendrá en consideración, ya que influye en los diversos aspectos de la enfermedad. Se corresponde con una secreción prolongada de neuropéptidos no degradables por el filtro hepático (en particular la serotonina) que conduce finalmente a alteraciones cavitarias y valvulares derechas. El remplazo valvular o la valvuloplastia mediante cateterismo cardíaco pueden resolver el cuadro y permitir la realización de procedimientos quirúrgicos que de otra manera estarían contraindicados^{1,8}.

La indicación de tratamiento con análogos de la somatostatina se realizó en 3 circunstancias. En los casos 2 y 3 correspondió a una profilaxis preoperatoria y peroperatoria del SC y crisis carcinoide, y en el caso 2 como tratamiento del SC persistente. Conviene tener presentes algunas complicaciones de su administración prolongada, tanto en su forma simple como LAR, recomendándose la colecistectomía profiláctica cuando estos pacientes sean sometidos a cirugía, ya que con frecuencia desarrollan litiasis vesicular¹⁰.

Por último, el posible inicio de la neoplasia neuroendocrina en células pluripotenciales podría explicar la frecuente asociación del TC con otros tumores del aparato digestivo, sobre todo adenocarcinomas^{2,3}. Un reflejo de esta posibilidad son los casos 1 y 5, el primero con diagnóstico y tratamiento previo de adenocarcinoma rectal (resección anterior de recto y apendicectomía) y el quinto paciente con diagnóstico de metástasis carcinoides hepáticas asociadas al adenocarcinoma gástrico que motivó su intervención. En el primer caso, una revisión anatómopatológica exhaustiva del tumor rectal y el apéndice cecal confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma rectal y un apéndice cecal normal.

La indicación de cirugía en los casos evolucionados de TC guarda relación con las características del tumor primario, sus eventuales metástasis, el grado de funcionalismo tumoral, la necesidad de tratamiento médico prolongado o a altas dosis y las complicaciones evolutivas de la enfermedad. La edad del paciente es también muy importante en la valoración quirúrgica; pacientes con edad avanzada y considerados de riesgo pueden beneficiarse del tratamiento médico paliativo o de terapias alternativas menos agresivas, como ablaciones percutáneas simples o realizadas en combinación con cirugía

laparoscópica o abierta. En niños, en cambio, trataremos de influir activamente en el pronóstico del proceso erradicando de la forma más efectiva posible la presencia de tumor. En todo caso, y sobre todo en las metástasis orgánicas, debemos identificar los casos cuya progresión inexorable haga arriesgada una resección extensa de tejido, como ocurre con algunas hepatectomías. Los resultados del trasplante hepático son variables y su indicación se seleccionará teniendo en cuenta todas las opciones terapéuticas existentes en la actualidad⁶. En general, podríamos decir que las complicaciones del tratamiento quirúrgico están ligadas fundamentalmente a una correcta selección de las diferentes opciones terapéuticas.

El TC es una entidad con una interesante y variable expresividad clínica, la cual depende de manera especial de las “características del tumor y sus metástasis” (tamaño, localización, número, funcionalismo, etc.), del “tiempo de evolución” (afección retroperitoneal, cardiopatía carcinoide, difusión metastásica, etc.) y de “circunstancias específicas” (crisis carcinoide asociada a la anestesia o a la manipulación terapéutica, complicaciones del tratamiento médico, etc.).

La diversidad de especialidades relacionadas con esta enfermedad ha llevado a aceptar el “manejo multidisciplinario” del TC y SC en importantes reuniones de consenso¹³, sin soslayar la importante participación del médico general como primer eslabón de la cadena; su suspicacia diagnóstica nos acercará a fases menos tardías de la enfermedad y a una mayor efectividad terapéutica.

Sin duda, la limitación del comentario a las peculiaridades de nuestros casos deja sin consideración otros aspectos importantes de la enfermedad carcinoide, pero ello enfatiza su complejidad e interés.

Bibliografía

1. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, et al. Indication and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001;130:677-85.
2. Adhikari D, Conte C, Eskreis D, Urmacher C, Ellen K. Combined adenocarcinoma and carcinoid tumor in atrophic gastritis. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32:422-7.
3. Søreide JA, Van Heerden JA, Thompson GB, Schleck C, Ilstrup DM, Churchward M. Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000;24:1431-6.
4. Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Resche I. Nuclear medicine: applications for neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2000;24:1285-9.
5. Kimura N, Pilichowska M, Okamoto H, Kimura I, Aunis D. Immunohistochemical expression of chromogranins A and B, prohormone convertases 2 and 3, and amidating enzyme in carcinoid tumors and pancreatic endocrine tumors. *Modern Pathology* 2000;13:140-6.
6. Nave H, Mossinger E, Feist H, Lang H, Raab H. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001;129:170-5.
7. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am J Surg* 2002;68:667-71.

8. Kharrat HA, Taubin H. Carcinoid crisis induced by external manipulation of the liver metastases [letter]. *J Clin Gastroenterol* 2003;36: 87-8.
9. Berna Roqueta L, Martín Marimón JC, Martín Martínez J. Exploración isotópica con receptores de somatostatina en un caso de tumor carcinoide recidivado. Importancia de la detección tomográfica. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:123-4.
10. Chung MH, Piseigna J, Spirt M, Giuliano AE, Ye W, Ramming KP, et al. Hepatic cytorreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery* 2001;130:954-62.
11. Keltner JR, Donegan E, Hynson JM, Shapiro WA. Acute renal failure after radiofrequency liver ablation of metastatic carcinoid tumor. *Anesth Analg* 2001;93:587-9.
12. Iwao M, Nakamuta M, Enjoji M, Kubo H, Fukutomi T, Tanabe Y, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit* 2001;7:746-50.
13. Pasiaka JL, McKinnon JG, Kinnear S, Yelle CA, Numerow L, Paterson A, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25-32.