

Seguimiento en tumores carcinoides apendiculares

M. del Olmo Escribano / M.^a D. González Olid / B. Sánchez Muñoz

Introducción

Los tumores carcinoides constituyen en todas las series la patología tumoral más frecuente del apéndice vermiforme, con cifras del 66% (1). Existe consenso generalizado para el tratamiento de estos tumores basado en el tamaño tumoral (2); por el contrario no aparecen en la literatura pautas comunes referidas al seguimiento o cuando las dimensiones del tumor se sitúan en límites escasos (3). Nuestro objetivo consiste en aportar y analizar las pautas de control y tratamiento aplicadas a nuestros pacientes con carcinoides apendiculares.

Material y métodos

Sobre diez pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoides apendiculares (años

Aportamos los datos obtenidos sobre el seguimiento de diez pacientes con tumor carcinoides apendicular. Se agruparon los pacientes en tres grupos dependiendo del tamaño tumoral. Grupo A < 1 cm (siete pacientes). Grupo B entre 1-1,5 cms (dos pacientes). Grupo C > 2 cms (un paciente). Los controles han incluido bioquímica hepática, glicemia, 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas y serotonina (5HT) plasmática e intraplaquetaria (IP). Como exploración radiológica se incluyó la Tomografía Axial (TAC). El paciente del Grupo C recibió hemicolectomía sin hallazgos anatomopatológicos de metástasis. Todas las pruebas realizadas han sido normales y la supervivencia de nuestros pacientes, a los cinco años, ha sido del 100%. No existió clínica, en ninguno de los casos, compatible con síndrome carcinoides. Pese a la versatilidad de los tumores carcinoides en la producción de 5-HT la localización a nivel apendicular no se acompaña de agresividad tumoral o presencia de clínica. Para el control de estos pacientes las determinaciones de 5-HIAA y 5HT plasmática e IP pueden no ser rentables si hay ausencia de datos clínicos que hagan sospechar hipersecreción de 5-HT.

1978-1990) se ha efectuado seguimiento y aplicación del siguiente protocolo: Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las dimensiones del tumor una vez fijado con formol. Grupo A con tamaño menor de 1 cm; grupo B con tamaño entre 1 y 1,5 cms y grupo C con medidas superiores a 2 cms.

Para el grupo A se hizo una sola revisión consistente en TAC abdominal, glicemia, niveles en orina de 5-Hidroxiindolacético (5HIAA) y bioquímica hepática (Transaminasas, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina Total y Directa, LDH y Gammaglutamil transpeptidasa). Para el grupo B se han efectuado revisiones anuales hasta completar cinco años con realización de TAC, glicemia, niveles en orina de 5-HIAA y bioquímica hepática, así como sero-

Palabras clave: Carcinoides. Tumor apéndice. Serotonina.

Fecha de recepción: Febrero 1995.

tonina plasmática (5-HT) y la intraplaquetaria (IP) procedente de un plasma rico en plaquetas. Para el grupo C se practicó una segunda intervención consistente en hemicolectomía derecha con inclusión de ileon terminal; tras la intervención se ha seguido control anual con las mismas determinaciones que en el grupo B.

Las determinaciones de 5-HIAA en orina se efectuaron mediante cromatografía en columna. Los pacientes fueron informados para que no ingieran productos conteniendo vainilla (chocolate, plátanos y productos lácteos envasados), así como antibióticos tipo tetraciclinas, dado que esos elementos provocan falsos positivos en la medición de 5-HIAA.

El método utilizado para el cálculo de 5-HT plasmática e IP fue el de enzimo inmuno ensayo mediante anticuerpos monoclonales (Immuno-*tech* (r)).

Resultados

Diez pacientes constituyen el grupo de tumores carcinoides apendiculares presentando la característica de: proporción hembra/varón = 2,3 y edad media de 24,4 años. Los tumores fueron diagnosticados como consecuencia de apendicectomía por cuadro clínico compatible con apendicitis. En un caso no existía inflamación del apéndice y las dimensiones del tumor fueron de 2 cm. No hubo complicaciones postoperatorias subsiguientes a la apendicectomía. En el grupo A se incluyeron siete pacientes, en el grupo B dos pacientes y en el C un paciente. En el paciente con tumor superior a 2 cm existía invasión del meso apendicular y tras la hemicolectomía diferida no se evidenció tumor carcinóide.

Las pruebas de seguimiento, tanto radiológicas como bioquímicas, fueron estrictamente normales y los pacientes permanecieron sin datos relacionables con síndrome carcinóide. Los valores de 5-HIAA en orina de 24 horas se encontraron en el rango de 2 a 8 mg los cuales son considerados como normales. La 5-HT plasmática e intraplaquetaria permanecieron en cifras normales; 350-700 nM para la 5-HT plasmática y de 14-15 nM para la 5-HT intraplaque-

taria. Una paciente de 17 años, a los cuatro años del diagnóstico, presentó sepsis meningocócica, que fue superada. Para todos los grupos la supervivencia ha sido del 100%.

Discusión

Los tumores carcinoides apendiculares representan en nuestro medio el 0,87% de las neoplasias malignas del tubo digestivo (4). Comparando nuestros datos con otras series se hace significativo un hecho: mientras que a nivel apendicular la incidencia es similar, no existe coincidencia respecto a la representatividad en el resto del tubo digestivo. En los pacientes atendidos en nuestro hospital por patología tumoral de intestino delgado, excluyendo apéndice, los tumores carcinoides representan el 4,4% (4 y 5) mientras que en series extranjeras alcanzan hasta el 35% (6).

La forma habitual de diagnóstico, hasta en el 87% (7), es estudio anatomopatológico sistemático tras apendicectomía por cuadro compatible con apendicitis. En nuestros pacientes, nueve de ellos presentaban inflamación apendicular. Un solo caso, coincidente con el tumor carcinóide de máxima dimensión, no tenía inflamación; este dato se repite en otras series (2 y 7) por lo que cabe esperar que los tumores carcinoides apendiculares de dimensiones próximas a 2 cm den, por sí mismos, clínica de inflamación apendicular. Constituye una rareza detectar un tumor carcinóide apendicular por síndrome carcinóide (8). Por otra parte no se aportan datos, en las series amplias, que hagan pensar en el carcinóide como factor etiológico en la apendicitis aguda salvo la posible oclusión de la luz apendicular.

La estratificación de los pacientes de acuerdo con la dimensión del tumor es un dato comúnmente aceptado tras la observación de que únicamente los tumores superiores a 2 cm presentaron en su evolución, con el único tratamiento de apendicectomía, enfermedad diseminada (2, 8 y 9). El objeto de la hemicolectomía derecha, con inclusión del ileon terminal, es analizar y extirpar la zona de drenaje linfático correspondiente al apéndice (8).

En el sistema de control de nuestros pacientes hemos establecido tres grupos basados en las dimensiones del tumor. Esta agrupación está fundamentada en la existencia de series que han sentido la indicación de hemicolectomía con el tumor sin fijar en formol (9). El grupo B está formado por aquellos tumores que sin la fijación en formol podrían presentar dimensiones próximas a los 2 cm dado que la pieza quirúrgica, una vez fijada, experimenta hasta un 30% en la disminución del tamaño (3). Hay referencias para considerar que la dimensión del tumor no constituye, por sí misma, una indicación para hemicolectomía; la decisión para la hemicolectomía vendría dada por la infiltración del meso o de la serosa peritoneal (10). El paciente en el cual fue realizada hemicolectomía presentaba, por tanto, dos criterios de inclusión. No obstante no fueron detectadas metástasis en el estudio anatomopatológico. Únicamente un 17% de los pacientes que reciban ampliación de la cirugía tendrán invasión linfática siempre que el tumor tenga dimensiones superiores a 2 cm (11).

Entre las pruebas de seguimiento realizadas figura la Tomografía Axial Computerizada tal y como se practica en protocolos avanzados de seguimiento. El TAC abdominal en el control de estos tumores alcanza buenos resultados en la detección de metástasis hepáticas mientras que en la simple invasión linfática, como ocu-

rriría en el manejo común de estos tumores, no existe definición (12). Se citan buenos resultados con la captación de (I-131)-Metaiodobenzilguanidina tanto para metástasis como pequeños nódulos linfáticos (13).

En la bioquímica hemos hecho especial referencia para las cifras de glicemia ya que los niveles elevados de serotonina en plasma actuarían como un potente inhibidor en la secreción de insulina (14).

Las determinaciones bioquímicas sobre función hepática (Transaminasas, Fosfatasa Alcalina, Bilirrubina, Cammaglutamil-transpeptidasa y LDH) están encaminadas a valorar la posible afectación hepática por metástasis o enfermedad coincidente.

La medición de niveles de 5-HIAA, 5HT así como IP tienen como finalidad detectar incrementos de serotonina por células tumorales que hubieran metastatizado desde el tumor carcinóide apendicular a los ganglios linfáticos regionales. Aunque ninguno de nuestros pacientes presentaba datos clínicos que hicieran sospechar síndrome carcinoide, existen determinadas circunstancias en las que puede haber secreción de serotonina por parte del tumor sin producir síntomas. Estas circunstancias serían:

a) Que la producción de serotonina, por parte de las células tumorales, sufra transformación en el tejido tumoral vertiéndose al plasma únicamente el metabolito 5-HIAA sin clínica de hi-

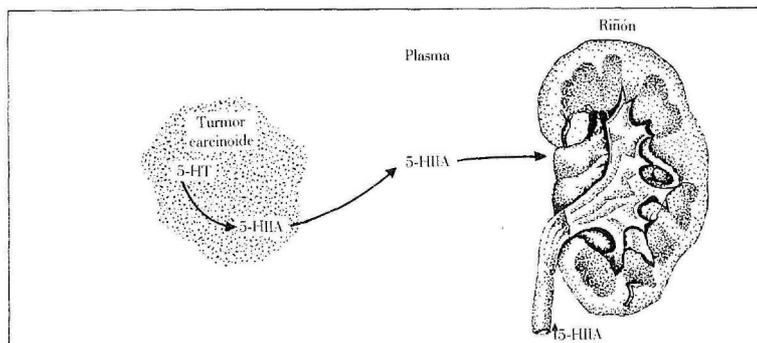


Figura 1.—Esquema explicativo de los casos en que el propio tumor metaboliza la Serotonina (5-HT) sin que existan niveles elevados de 5-HT en plasma.

persecución de serotonina (15). Para evitar que esta situación pasara desapercibida en nuestros pacientes, se determinó el 5-HIAA en orina (Figura 1).

b) Liberación tumoral de serotonina por pulsos mínimos sin traducción clínica (15). El despistaje de esta circunstancia la cumple igualmente el cálculo de 5-HIAA en orina de 24 horas tal y como se efectuó en nuestra serie (Figura 2).
 c) Metabolización hepática mediante monoaminooxidasas de la serotonina plasmática segregada por el tumor. Esta es la circunstancia habitual salvo que ocurra enfermedad metas-

tásica hepática (15). Igualmente los niveles de 5-HIAA en orina cumplen la función de detectar una secreción elevada de serotonina sin traducción clínica (Figura 3).

d) Incorporación de la serotonina tumoral a las plaquetas con lo que no existirían síntomas ni su metabolito, 5-HIAA, en orina (16). Debido a esta posibilidad se calculó la serotonina intraplaquetaria (Figura 4).

La supervivencia en nuestros pacientes ha sido del 100% al igual que en otras series en donde se registran habitualmente cifras del 99% (1).

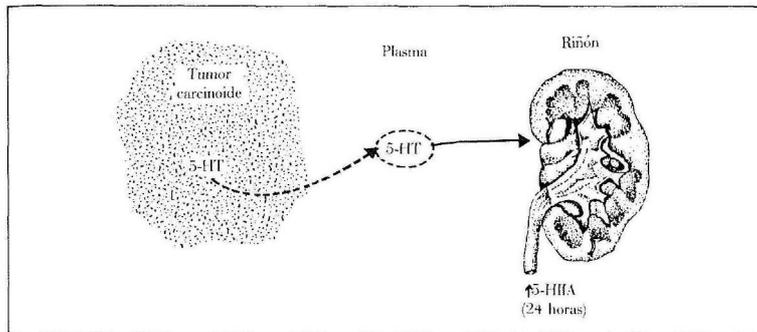


Figura 2.—La liberación de Serotonina (5-HT) mediante pulsos mínimos no daría lugar a clínica de síndrome carcinóide. Existirían niveles elevados de 5-HIAA en orina de 24 horas.

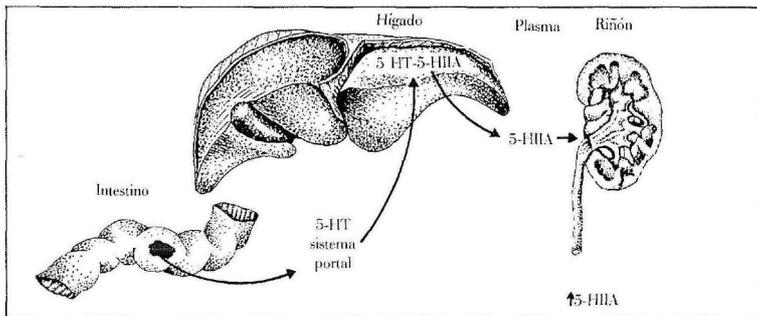


Figura 3.—La serotonina (5HT) vertida por el tumor carcinóide a nivel portal sería convertida a su paso por el hígado mediante Monoaminooxidasas (MAO) sin que se detectara síndrome carcinóide ni niveles elevados de 5-HT plasmático. Las cifras de 5-HIAA en orina estaría elevadas.

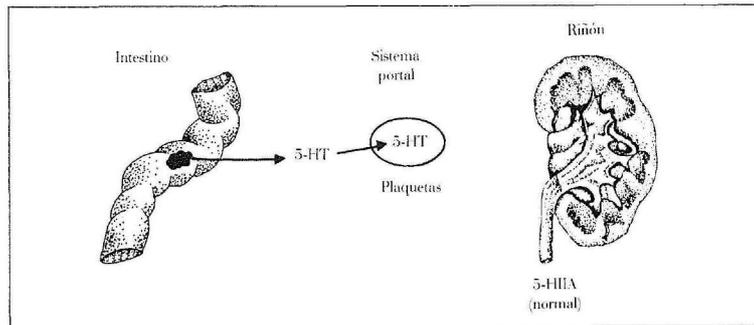


Figura 4.—La serotonina (5-HT) segregada por el tumor a nivel portal es incorporada a las plaquetas sin que exista síndrome carcinoide. Los niveles de 5-HT plasmáticos serían normales al igual que el 5-HIAA en orina.

En el contexto de los tumores carcinoides se han descrito alteraciones en los niveles de distintas hormonas como: Histamina, dopamina, sustancia P, prostaglandinas, calcitriol y bradisinina (12, 17-19). Se han atribuido a la serotonina las crisis de rubor, diarrea, malabsorción de grasas, así como la fibrosis encontrada a nivel cardíaco y retroperitoneal en el síndrome carcinoide establecido (20). Al resto de las posibles alteraciones hormonales se les ha atribuido un papel mínimo en los episodios de rubor y diarrea (17-19). Pese al amplio espectro de alteraciones hormonales, los tumores carcinoides, localizados en el apéndice, no manifiestan clínica compatible con síndrome carcinoide tanto en la situación previa al hallazgo como en los raros casos de metástasis a nivel regional. Estos datos se manifiestan en el 100% de los casos cuando se analizan grandes series (2 y 7-12).

Conclusiones

Los resultados obtenidos en el seguimiento de nuestros pacientes tanto a nivel de pruebas exploratorias como bioquímicas junto con la su-

pervivencia en el 100% de los casos, nos lleva a concluir que:

- 1.º) Para tumores inferiores a 2 cm es un tratamiento adecuado la simple apendicectomía y un control basado en la historia clínica en búsqueda de posibles síntomas.
- 2.º) Para tumores mayores de 2 cm, creemos se debe particularizar el caso en función de la posible invasión del meso apendicular antes de proceder a hemicolectomía.
- 3.º) Dada la ausencia de síndrome carcinoide en los tumores de situación apendicular, las determinaciones de serotonina a nivel plasmático, intraplaquetario o su metabolito en orina (5-HIAA) pueden tener escasa rentabilidad en el seguimiento en estos tumores. ◀

M. del Olmo Escribano, A. Cózar Ibáñez, M.ª D. González Olid, A. Gómez Ortega, B. Sánchez Muñoz, Servicio Cirugía General del Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén».

Bibliografía

1. GODWIN, J.: «Carcinoid tumors: an analysis of 2.837 cases». *Cáncer*, 1975; 36:560-569.
2. ANDERSON, J. y WILSON, B.: «Carcinoids tumors of the appendix». *Br. J. Surg.*, 1985; 72:545-546.
3. LYSS, A. P.: «Appendiceal malignancies». *Seminars in Oncology*, 1988; 15:129-137.
4. DEL OLMO, M.; GUTIÉRREZ, A.; DOMÍNGUEZ, A., y cols.: «Tumores de intestino delgado». *Rev. And. Pat. Digest.*, 1991; 14:49-52.
5. DEL OLMO, M.; MARTÍNEZ DE VICTORIA, J. M.; LÓPEZ, P., y cols.: «Esclerolipomatosis apendicular». *Cirugía Española*, 1988; 41:957-961.
6. MASSON, G. R.: «Tumors of the duodenum and small intestine». En Sabiston D. C. Jr. (ed.). *Textbook of Surgery*; págs. 868-873. Saunders, Philadelphia, 1986.
7. MOERTEL, C.: «Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome». *J. Clin. Oncol.*, 1983; 1:727-740.
8. ANDERSON, J. R.; y WILSON, B.G.: «Carcinoid tumors of the appendix». *Br. J. Surg.*, 1985; 72:545-546.
9. SVENDSEN, L.; y BULOW, S.: «Carcinoid tumors of the appendix in young patients». *Acta Chir Scand*, 1980; 146:137-139.
10. PONKA, J. L.: «Carcinoid tumors of the appendix». *Am. J. Surg.*, 1973; 126:77-83.
11. DENT, T. L.; BATSAKIS, J. C.; y LINDENAUER, S. M.: «Carcinoids tumors of the appendix». *Surgery*; 1973; 73:828-832.
12. FELDMAN, J. M.: «Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome». *Curr Probl. Surg.*, 1989; 26:833-917.
13. FELDMAN, J. M.; BLINDER, R. A.; LUCAS, K. J., y cols.: «Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy of carcinoid tumors». *J. Nucl. Med.*, 1986; 27:1.691-1.696.
14. FELDMAN, J. M.; PLONK, J. W.; BIVENS, C. H., y cols.: «Glucose intolerance in the carcinoid syndrome». *Diabetes*, 1975; 24:664-671.
15. MELMON, K. L.: «Función endocrinológica de diversos autacoides seleccionados». En Williams, R. H. (ed.). *Tratado de Endocrinología*, págs. 552-632. Interamericana, Madrid, 1985.
16. DEL OLMO, M.: *Papel de la serotonina en los traumatismos*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, 1986.
17. GRAHAME, S. D.: «What is the cause in carcinoid flush». *Gut*, 1987; 28:1.413-1.416.
18. FELDMAN, J. M.: «Increase dopamine production in patients with carcinoid tumors». *Metabolism*, 1985; 34:255-260.
19. LUCAS, K. J., y FELDMAN, J. M.: «Flushing in the carcinoid syndrome and plasma kallikrein». *Cancer*, 1986; 10:2.290-2.293.
20. FELDMAN, J. M.; y PLONK, J. W.: «Gastrointestinal and metabolic function in patients with the carcinoid syndrome». *Am. J. Med. Sci.*, 1977; 273:43-54.