

REVISIÓN

TUMORES CARCINOIDES

Jack Antonio Díaz Brito*, Jesús Vázquez**

HISTORIA

En 1907 Oberndorfer llamó "Karzinoides" a tumores malignos del tracto gastrointestinal que exhiben un patrón de crecimiento semejante a los carcinomas pero con un comportamiento menos agresivo. Gosset y Masson encontraron en 1914 que los tumores carcinoides son argentafines que se originan de células enterocromafines de las glándulas de Lieberkuhn, Feyter amplió un poco más el campo de investigación en 1938 y los describió como neoplasias del sistema endocrino, Lembeck en 1953 encontró que secretaban serotonina, en 1963 William y Sandler clasificaron los tumores carcinoides de acuerdo al sitio

de origen Intestino anterior (tracto respiratorio, estómago, duodeno, yeyuno) intestino medio (íleon, apéndice, colon derecho) e intestino posterior (colon izquierdo y recto), y finalmente, Pearse en 1969 mostró células similares encontradas en órganos fuera del tracto gastrointestinal con capacidad similar al sistema APUD (tumores de absorción de precursor amino y descarboxilación). En recientes décadas el refinamiento de métodos en patología (inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular) ha confundido aún más la clasificación y nomenclatura de los tumores carcinoides.

NOMENCLATURA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió todos los tumores carcinoides integrantes del sistema neuroendocrino excepto el cáncer (Ca) medular del tiroides, Ca de células pequeñas del pulmón, paragangliomas, tumor de Merkel de la piel, tumor de islotes pancreáticos, adenomas pituitarios y feocromocitoma.

Con el advenimiento de las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular se ha

confundido el panorama de los tumores carcinoides, pero numerosos investigadores han querido clasificarlos de acuerdo con:

1. Sitio de origen: apéndice, recto, intestino delgado, etc.
2. Comportamiento del tumor: benigno, maligno.
3. Categorización biológica: histología, angioinvasión, tamaño, etc.
4. Función Hormonal

HISTOLOGÍA

Las células enterocromafines son las más frecuentes células endocrinas del intestino presentándose en toda la región del sistema gastrointestinal excepto en el esófago, muestran reacciones argentafines y argirofílicas al microscopio de luz y a la

inmunohistoquímica, y son más numerosas en el duodeno, íleon terminal y el apéndice.

Por microscopía de luz los tumores carcinoides son fácilmente identificables por sus núcleos redondos

* Residente de Cirugía - CES

** Cirujano General - Universidad Pontificia Bolivariana

uniformes y el patrón de crecimiento regular: trabecular o giriforme, medular o insular, glandular o tipo roseta o tipo mixto de esos tres tipos.

Los tumores carcinoides embriológicamente derivados del ectodermo producen numerosas sustancias catalogadas como aminas y péptidos, los cuales son almacenados en gránulos secretorios tipos: células A, B, D, G, ECL (semejante a enterocromafines), y EC. Las células EC constituyen la mayoría de los tumores del sistema bronquial y del intestino medio mientras que los gránulos péptidos son encontrados en el intestino posterior.

Con el desarrollo de la inmunohistoquímica se ha detectado marcadores para células neuroendocrinas

y sus tumores (enolasa específica neuronal, cromograninas y sinaptofisinas) lo que permite la diferenciación de tumores endocrinos y no endocrinos.

Entre las aminas y péptidos que se secretan están: Serotonina, histamina, caliceína, gastrina, taquininas (sustancia P, neurokinina A y B, neuropéptido K), prostaglandinas, somatostatina, glicentina, péptido YY, sustancia P, etc.

En el cuadro 1. se presentan los síntomas clínicos del síndrome carcinoide (que se describirá más adelante) y el patrón inmunohistoquímico de acuerdo con la clasificación mencionada antes por William y Sandler.

Cuadro 1. Síntomas clínicos y patrón inmunohistoquímico del síndrome carcinoide, según origen y órganos comprometidos

Origen	Órganos	Síntomas clínicos	Patrón inmunohistoquímico
Intestino Anterior	Respiratorio	Síndrome Carcinoide Cushing: Raro	Serotonina Neuropéptidos Hormonas Pituitarias
	Estómago Duodeno Yeyuno	Flushing Hipersecreción gástrica Diarrea Diabetes Cushing	Péptidos gastrointestinales Serotonina Histamina
Intestino medio	Íleon	Síndrome carcinoide	Serotonina Péptidos Grupo Takininas
	Apéndice	Ninguno	
	Colon derecho	Síndrome carcinoide	
Intestino posterior	Colon izquierdo	Ninguno	Múltiples péptidos intestinales
	Recto	Ninguno	

SÍNTOMAS CLÍNICOS

Tumores carcinoides difieren en su presentación dependiendo de su ubicación anatómica, los localizados en el estómago pueden ser silentes, pero cuando son sintomáticos producen dolor y sangrado, los localizados en el bronquio producen hemoptisis, neumonitis o disnea. Los tumores localizados en el intestino medio (apéndice e intestino delgado) son

encontrados incidentalmente en cirugía, pueden ocasionar apendicitis, obstrucción intestinal, dolor abdominal inespecífico, diarrea, masa palpable, pérdida de peso etc. Los tumores localizados en el intestino posterior (colon y recto), producen sangrado, pérdida de peso y dolor abdominal.

CARCINOIDE DEL APÉNDICE

Es el tumor más común del apéndice alcanzando hasta el 80% de su presentación, según Moertel y Dockerty han encontrado una prevalencia de 0.32% entre 34.505 apendicectomías, y aproximadamente el 40-50% de los tumores neuroendocrinos del intestino son encontrados en el apéndice; la mayoría son clásicos argentafines compuestos de células EC que producen serotonina y sustancia P, solamente unos pocos son células L no argentafines que producen péptidos relacionados a glicentina (enteroglucagón) y PP- PYY.

Ellos ocurren usualmente en adultos jóvenes con una edad media de 40 años y cuando son encontrados en población más anciana frecuentemente están calcificadas con solo remanentes de células tumorales. Esta neoplasia generalmente se desarrolla en la punta del apéndice en el 70% raramente son mayores de 2 cm y muestran un patrón insular, más raramente 7% ocurren en la base. También se ha visto que la infrecuente ocurrencia de metástasis está claramente relacionada con el tamaño del tumor, la frecuencia de metástasis está entre el 1.4 - 8.8%, y los que la presentan son usualmente mayores de 2 cm. En un análisis de 414 casos de la literatura McGillivray et al., encontraron que el tamaño del tumor mayor de 2 cm y la invasión del mesoapéndice fue estrechamente relacionado a la presencia de metástasis, y en pacientes con tumores menores de 2 cm pero con invasión al mesoapéndice fue significativamente relacionado con metástasis lo que coloca a la invasión del mesoapéndice como un valor predictivo para el riesgo incrementado de metástasis.

El 70 - 90 % de todos los tumores carcinoides del apéndice son menores de 1 cm de diámetro, con una frecuencia de producción de metástasis de cero, el 4 al 25 % son de 1 a 2 cm y generan metástasis en menos del 1% de los casos, por último, son pocos los tumores mayores de 2 cm y sus metástasis son del 20 - 85 %.

El tratamiento de elección para el tumor carcinoides del apéndice debería ser simple apendicectomía para menores de 1 cm, y hemicolectomía derecha para mayores de 2 cm. Existe todavía el debate de aquellos tumores entre 1 y 2 cm para éstos tumores se necesitan criterios adicionales extensión al mesoapéndice o invasión subserosa y la edad realizando hemicolectomía derecha en pacientes jóvenes con invasión del mesoapéndice y tratamiento menos agresivo para pacientes ancianos.

El síndrome carcinoides es raramente observado en tumores neuroendocrinos del apéndice, cuando se manifiesta casi siempre es asociado con metástasis extensas predominantemente al hígado y al retroperitoneo.

La cirugía para carcinoides del apéndice es usualmente curativa dando un favorable pronóstico a 5 años del 90 - 100%.

TUMORES CARCINOIDES DEL COLON Y RECTO

Solamente cerca del 5% de los tumores carcinoides son localizados en el colon y predominantemente en el colon derecho. En éste sitio al menos tres tipos de tumores neuroendocrinos han sido identificados: tumores de células L que producen péptidos relacionados a glicentinas y PP-PYY, tumores de células EC que producen serotonina y sustancia P, y tumores pobremente diferenciados (células pequeñas).

Los tumores de células L muestran un patrón trabecular y usualmente ocurren en el recto y acontecen aproximadamente en el 10% de todas las neoplasias neuroendocrinas del intestino. Los tumores de células EC son de tipo carcinoides clásico con patrón insular de crecimiento son raros en el recto, estas neoplasias son el tipo más frecuente de

neoplasias neuroendocrinas en el colon con gran prevalencia en el recto. Los tumores pobremente diferenciados se presentan como masas abultadas que crecen rápidamente, su distribución en el colon semeja al del adenocarcinoma del colon, microscópicamente las células son pequeñas a tamaño intermedio dispuestas en grupos sólidos con necrosis extensa tienen pobre pronostico.

La distribución de los tumores carcinoides en el colon y recto, de acuerdo con su tamaño es la siguiente:

El 80 % son menores de 1 cm y producen metástasis en menos del 3%.

El 15% están entre 1 y 2 cm, con una producción de metástasis entre el 7 - 11 %.

Y los mayores de 2 cm sólo en el 5 %, con el 80 - 100 % de metástasis.

El tamaño del tumor y la presencia de invasión de la muscular propia ha sido considerada como un índice de agresividad del tumor y del pronostico.

Aunque es baja la incidencia de metástasis regionales a nódulos linfáticos en tumores de menos de 2 cm se recomienda realizar resecciones colónicas estándar oncológicas así como aquellos de más de 2 cm, con porcentajes de supervivencias del 37% a los 5 años.

Los tumores carcinoides del recto son más pequeños y sólo el 50% causa síntomas principalmente sangrado transanal (18%), constipación (17%), y prurito anal (3%). Los carcinoides rectales son conocidos por ser hormonalmente inactivos, y asociados con elevada fosfatasa ácida elevada en el 80% de los pacientes y elevado CEA en el 25%. Hay acuerdo general que las lesiones menores de 1 cm pueden ser removidos por excisión local endoscópica. Tumores de 1 a 2 cm se les pueden realizar resección quirúrgica local, y tumores de más de 2 cm, con invasión de muscular propia se debe realizar una resección quirúrgica estandarizada, en caso de enfermedad diseminada solamente medidas locales deberían ser llevadas a cabo a síntomas paliativos locales como sangrado u obstrucción.

TUMORES CARCINOIDES DEL YEYUNO E ILEON

Estos ocupan entre el 20 y 30 % de todas las neoplasias neuroendocrinas del intestino. La mayoría de los tumores son del típico argentafín clásico compuestos de células EC que producen serotonina y sustancia P. Estos dos péptidos ocurren preferencialmente en la segunda parte del íleon, macroscópicamente aparecen como nódulos amarillogrisosos en la submucosa y que protruyen en el lumen intestinal, histológicamente son de un patrón insular.

El tumor carcinoide que ocurre en un divertículo de Meckel es raro, histológicamente muestran un patrón trabecular e inmunohistoquímicamente son coloreados mas para gastrina o somatostatina que para serotonina; pobremente diferenciados tumores carcinoides del yeyunoileon son raros. Del 20 al 40 % de los tumores carcinoides del intestino delgado son multicéntricos y la mayoría son pequeños entre 1 a 2 cm. El riesgo de metástasis a nódulos linfáticos depende del tamaño y localización del tumor siendo en menores de 1 cm del 40%, de 1 a 2 cm del 80% y mayores de 2 cm del 90%. La mayoría de los pacientes son operados por signos y síntomas de obstrucción intestinal la cual es causada por una reacción desmoplástica la cual produce una retracción del mesenterio y la dicha obstrucción. Ha habido debate acerca del tratamiento quirúrgico en ésta localización debido a su multicentricidad por lo tanto la recomendación aún para pequeños tumores es una resección extendida con un vaciamiento ganglionar adecuado.

TUMORES CARCINOIDES DEL DUODENO

Tienen una incidencia relativa de 1 al 2 %, se han identificado cinco tipos de tumores neuroendocrinos: productores de gastrina, productores de somatostatina, paragangliomas gangliocíticos, serotonina/calcitonina/PP y carcinomas pobremente diferenciados.

El tumor productor de gastrina es el más frecuente representando más del 60% de todos los casos, aproximadamente el 33% de los tumores son asociados al síndrome de Zollinger Ellison el cual puede ser parte del síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN I). De acuerdo a De Lellis cerca del 9 % de los pacientes con síndrome MEN I tiene carcinoide y la mayoría son de origen del intestino anterior 24% timo, 27% bronquio, 3% estómago y 14% duodeno. Los gastrinomas duodenales asociados a MEN I residen preferencialmente en la primera y segunda porción del duodeno y tienen alta multicentricidad, macroscópicamente son pequeños (menos de 1 cm), son nódulos submucosos, sésiles e histológicamente con un patrón trabecular oseudorroseta.

Los otros tipos los productores de somatostatina acontecen entre el 15 y el 20 %, ocurren exclusivamente en la ampolla de Vater y tienen un patrón glandular, los paragangliomas gangliocíticos ocurren en el área ampular- periampular y con componentes gangliocíticos. Los productores de serotonina/calcitonina son raros, pequeños con comportamiento benigno, y los pobremente diferenciados son muy raros ocurren en la ampolla de Vater y representan carcinomas indiferenciados.

Las metástasis a ganglios regionales tienen una frecuencia del 30 al 70 % en tumores de menos de 1 cm. La resección quirúrgica dependiendo de la localización es el tratamiento de elección, la supervivencia es excelente después de resección alcanzando un 85% a los 10 años.

TUMORES CARCINOIDES DEL ESTÓMAGO

Estos causan el 3% de todas las neoplasias endocrinas del intestino según estudios realizados por McDonald y Godwin, sin embargo de acuerdo a recientes investigaciones parece ser que su incidencia es probablemente mayor como previamente se había reconocido estando entre un 11 y 41%. Estos tumores pueden ser clasificados de acuerdo a ciertas formas de gastritis y otras enfermedades dentro de tumores

asociados con hipergastrinemia y gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa o con tumores asociados al síndrome de Zollinger Ellison en asociación al síndrome MEN I.

La mayoría de los tumores gástricos son pequeños (menores de 1 cm), bien diferenciados y confinados a la mucosa y submucosa de la región del cuerpo y fundus y de la corporoantral. Están compuestos principalmente de células ECL las cuales son argirófilas y producen histamina, los tumores bien diferenciados se originan esporádicamente en la mucosa gástrica siendo mayores de 2 cm o muestran angioinvasión y metástasis en más del 60%. Los tumores del estómago pobremente diferenciados están compuestos principalmente de células de tamaño intermedio y tienen un pobre pronóstico.

El tamaño del tumor es el más importante factor pronóstico, de este modo, los tumores menores de 1 cm siguen un curso benigno, los de 1 a 2 cm simples o múltiples, asociados o no al síndrome de Zollinger Ellison o MEN I son difíciles de predecir, y los tumores mayores de 2 cm pueden ser considerados malignos y frecuentemente desarrollan metástasis.

El tratamiento de los tumores carcinoides gástricos pequeños pueden ser manejados con fulguración endoscópica, pero los de mayor tamaño necesitan resección quirúrgica. Los asociados con metástasis pueden desarrollar un síndrome carcinoide atípico relacionado con histamina el cual requiere tratamiento con somatostatina.

TUMORES CARCINOIDES ESOFÁGICOS

Estos tumores son raros y muestran características de carcinomas indiferenciados de alto grado e indistinguible de los carcinomas de células pequeñas del pulmón. Ciertos tumores muestran características combinadas de carcinomas de células pequeñas con diferenciación glandular o escamosa, microscópicamente ocurren en la mitad inferior del esófago y se presentan como masas funcionales o ulceradas, tienen un pobre pronóstico.

TUMORES CARCINOIDES DEL PÁNCREAS

Los tumores de células insulares pancreáticas son generalmente caracterizadas con respecto a su hormona predominante con presencia de inmunorreactividad mínima a serotonina, histológicamente aparecen como clásicos carcinoides y pocos presentan síndrome carcinoide. Son manejados quirúrgicamente de forma similar a las neoplasias malignas del páncreas. Las metástasis hepáticas pueden ser manejadas con somatostatina, quimioterapia o interferón.

SÍNDROME CARCINOIDE

Este ocurre generalmente en menos del 10% de los pacientes con tumor carcinoide, su incidencia es de 0.5 casos por 100.000 habitantes/año. El síndrome carcinoide es desarrollado cuando el drenaje venoso llega a la circulación sistémica y escapan a la degradación hepática además deben ser hormonas maduras, ésta situación se obtiene de tres formas:

1. Metástasis Hepáticas
2. Metástasis retroperitoneales drenan en venas paravertebrales
3. Tumor carcinoide fuera del tracto gastrointestinal.

La clínica se caracteriza por la existencia de "flushing" (enrojecimiento), sudoración, diarrea, dolor abdominal, fibrosis valvular cardíaca y dermatosis por pelagra.

Entre los mediadores bioquímicos implicados están: serotonina, prostaglandinas, sustancia P, kalikreina, histamina, dopamina, neuropéptido K, PP, motilina, etc.

El diagnóstico se hace detectando el ácido 5 hidroxindolacético en orina o en sangre y mediante la medición de 5 hidroxitriptamina, siendo los test más confiables para confirmar el diagnóstico. Ocasionalmente las medidas de niveles plasmáticos de sustancia P y neurotensina por RIE pueden ser útiles.

El tratamiento puede ser quirúrgico en metástasis abdominales, hepáticas (lobectomía, resección local o enucleación). Paliativo como el tratamiento isquémico del hígado (embolización arterial), la embolización con quimioterapia y el trasplante hepático ortotópico para metástasis hepáticas irresecables. Y farmacológico usando antagonistas de serotonina (ciproheptadina, metotrimeprazina y metisergida maleato), interferón, agentes quimioterapéuticos y somatostatina y análogos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Oberndorfer, S.:** *Karzinoiden tumoren des Dunndarms. Frankfort Z. Pathol. 1:426, 1907*
- **Capella, C., Heitz, P.U., Hofler, H., Solcia, E., Kloppel, G.:** *Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. Digestion 50 (Suppl. 3):11, 1994*
- **Buchanan, K. D., Johnston, C. F., O'Hare, M. T., et al.:** *Neuroendocrine tumors:*
- **A European view. Am. J. Med., 81(suppl. 66):14, 1986**
- **Sabiston, D., Lyerly, H.,** *The biological basis of modern surgical practice. Textbook Of surgery. 15 ed. Pg 950-54. 1997*
- **Soga, J., and Tazawa, K.:** *Pathologic analysis of carcinoids: Histologic reevaluation Of 62 cases. Cancer, 28:990, 1971*
- **Johnson, L. A., Lavin, P., Moertel, C.G., et al.:** *Carcinoids: The association of Histologic growth pattern and survival. Cancer, 51:882, 1983*
- **Tompkins, R. World journal of surgery: World progress in surgery-carcinoid tumors Vol 20, number 2, 1996**
- **Sindelar, W., Devita. Cancer of the small intestine. Textbook of cancer. Pg 616-640 1996**

- **Solcia, E., Fiocca, R., Rindi, G., Villani, L., Cornaggia, M., Capella, C.:** *The pathology of the gastrointestinal endocrine system. Endocrinol. Metab. Clin. Nort. Am. 22:795, 1993*
- **Chejfec, G., Falkmer, S., Askunsten, U., Grimelius, L., Gould, V.E.:** *pract. 183:143, 1988*
- **Bowman, G.A., Rosenthal, D.:** *Carcinoid tumors of the appendix. Am. J. Surg. 146:700.1983*
- **Thirlby, R.C., Kasper, C.S., Jones, R.C.:** *Metastatic carcinoid tumor of the appendix: report of a case and review of the literature. Dis. Colon Rectum 27:42, 1984*
- **Solcia, E., Rindi, G., Sessa F.:** *Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. In Diagnostic Histopathology of neuroendocrine Tumours, J.M. Polak, editor. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993, pp.123-149*
- **Moertel, C., Sleisenger, S.,** *Gastrointestinal infectious diseases: Gastrointestinal carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. Chapter 68 pg 1363-1378.1997.*
- **Woods, H.F., Bax, N.D.S., Smith, J.A.R.:** *Small bowel carcinoid tumors. World J. Surg. 9:921, 1985.*