

Tumores carcinoides: opciones de tratamiento y estrategia quirúrgica

C. González Puga, B. Mirón Pozo, F. Bravo Bravo, F. Pérez Benítez, J. Ruiz Castillo, J. de la Maza Inza

Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Prof. JM^a García Gil. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Introducción

La mayoría de los tumores carcinoides son de crecimiento lento y pueden ser tratados y a menudo curados, especialmente en estadios tempranos¹. Se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de las células de Kulchitsky. La mayoría se localiza en el tracto gastrointestinal (74%)³, pero pueden presentarse también en el pulmón, páncreas, vesícula y vías biliares, bronquios, ovario, tiroides, paratiroides, timo y tracto urogenital.²⁻⁸ Aproximadamente el 90% de los casos que precisan tratamiento quirúrgico en el tracto gastrointestinal se dan en apéndice, intestino delgado y recto.

Se caracterizan por el típico patrón de crecimiento (tabeular, glandular o formando rosetas), por su afinidad por la plata, por la expresión de marcadores neuroendocrinos (cromogranina A y enolasa neuroespecífica) y por la producción de aminas biógenas y hormonas polipeptídicas. En el análisis 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 monoaminooxidasa en 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), aunque también se han detectado otras sustancias como histamina, dopamina, neurotensina, corticotropina, sustancia P, prostaglandinas y calcitreína^{2-5, 9, 16}. Clásicamente se clasifican según su presumible origen en las divisiones embriológicas del tracto digestivo: carcinoides de intestino anterior o cefálico: 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; carcinoides de intestino medio: originados en yeyuno, íleon, divertículo de Meckel, apéndice y colon derecho, caracterizados por producir serotonina y raramente

ACTH y 5-hidroxitriptófano; carcinoides de intestino posterior o caudal: los originados en el colon izquierdo y recto, producen serotonina y ACTH, aunque también pueden producir somatostatina, 5-hidroxitriptófano, bradicinina, neurotensina, polipéptido pancreático, péptido YY y dopamina^{4, 8-10}.

Se han creado otras clasificaciones en función de sus características histológicas, el grado de diferenciación y otros aspectos^{5, 10-13, 16}.

Carcinoides gástricos

Apreciamos tres grupos según sus características clínicas e histológicas:

Carcinoides asociados a gastritis atrófica tipo A: Son más del 75% de los carcinoides gástricos, ya que la hipoclorhidria mantenida provoca una hipergastrinemia que ejerce un efecto trófico sobre las células enterocromafin-like, pudiendo al final desarrollar un tumor carcinóide. Suelen ser multifocales (más del 50%), casi siempre localizados en el cuerpo y fundus gástrico y con frecuencia presentan un tamaño menor de 1cm de diámetro. Generalmente son asintomáticos y metastatizan en menos del 10% de los casos^{5, 9, 12, 13, 17-19}.

Carcinoides asociados al Síndrome de Zollinger-Ellison: Suponen del 5-10% de los carcinoides gástricos y también se localizan preferentemente en el cuerpo y el fundus. Derivan de las células enterocromafin-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 genético⁴.

Carcinoides esporádicos. Alcanzan el 15-25% de los carcinoides gástricos. Aunque están constituidos en su mayoría por células enterocromafin-like, con frecuencia se observan otros tipos celulares. Suelen ser lesiones únicas, mayores de 1cm y tienen un comportamiento más agresivo, con crecimiento invasivo y metástasis en el momento del diagnóstico, provocando un síndrome carcinóide atípico^{4, 9, 11, 13, 18-21}.

Correspondencia: C. González Puga. Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

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. Suelen ser tumores multicéntricos, de mayor tamaño que los localizados en el apéndice y en 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 % en los tumores mayores de 2 cm, el 20-60% en los que tienen entre 1-2 cm y el 20-30% en los menores de 1 cm^{7, 9, 12, 18-21}.

Carcinoides apendiculares

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^{6, 9, 12, 22-24}.

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 diagnóstico⁹.

Carcinoides de recto

La mayor parte se localiza entre 4 y 13 cm por encima de la línea anocutánea^{9, 12, 22, 25}. Se considera que los carcinoides de esta localización tienen generalmente 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 1cm y la invasión de la muscular propia son los principales factores que favorecen el desarrollo de metástasis²⁶⁻³¹.

Las localizaciones de los tumores carcinoides más frecuentes dentro del tracto gastrointestinal son el intestino delgado (29%), el apéndice (19%) y el recto (13%)³³.

Manifestaciones clínicas

A pesar de su baja incidencia, los tumores carcinoides son los tumores endocrinos del aparato digestivo más frecuentes y representan entre el 13 y el 34% de todas las neoplasias de intestino delgado. Desde el punto de vista clínico, los carcinoides se presentan con una sintomatología que depende del órgano sobre el que asientan, y raramente (aproximadamente un 10% en el caso de la localización intestinal)³³, se asocian a un conjunto de síntomas sistémicos englobados dentro del



Figura 1.— Intususpección intestinal por tumor carcinóide que provoca cuadro de obstrucción intestinal

denominado Síndrome carcinoide entre los que predominan el enrojecimiento facial (*flushing*) y la diarrea⁵⁴. Además el síndrome carcinoide completo incluye broncoconstricción y fibrosis endocárdica con insuficiencia tricuspídea. Dado que los síntomas del síndrome carcinoide no son específicos, éste suele diagnosticarse tarde, muchas veces cuando el paciente presenta diseminación. Con la excepción de algunos tumores que drenan directamente a la circulación venosa sistémica (bronquio, ovario), los carcinoides intestinales son responsables del síndrome carcinoide sólo en presencia de metástasis hepáticas o metástasis ganglionares masivas, sea porque estas producen una gran cantidad de productos hormonales activos sea porque disminuyen la capacidad del hígado para aclararlos de la circulación. Esto ocurre en un 20% de los casos.

Los síntomas iniciales más frecuentes en los carcinoides de intestino delgado son la obstrucción intestinal (figura 1), el dolor abdominal y con mucha menor frecuencia la diarrea y el flushing. A nivel pulmonar destacan por orden de frecuencia el hallazgo casual de una masa pulmonar, la neumonitis y la tos. Sólo en los casos de origen desconocido, el enrojecimiento y/o la diarrea son los síntomas más frecuentes de presentación, seguido por el dolor abdominal u óseo por metástasis^{3, 14, 15}.

Diagnóstico

Pruebas bioquímicas

Los tumores carcinoides pueden segregar gran número de aminas y péptidos con actividad hormonal. El más conocido, y el que llevó a la caracterización bioquímica del síndrome carcinoide, es la serotonina. Por ello el diagnóstico bioquímico del síndrome carcinoide se fundamenta en la determinación de la serotonina y sus metabolitos. En algunos casos la dosificación de dopamina, histamina o sustancia P puede ayudar

al diagnóstico. La prueba fundamental para el cribaje del síndrome carcinoide es la determinación de ácido 5-hidroxi-indoloacético en orina (AHIA) (normal 2-8 mg/24 horas), que es la prueba diagnóstica cuando supera los 25-30 mg / día siempre que se realice sin alimentos o administración de drogas que puedan interferir en su determinación. La determinación de concentraciones de serotonina en sangre y en orina deben acompañar a las de AHIA, pues las plasmáticas (0,10-32 mcg / dl) se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico y los cambios del tamaño tumoral, y las urinarias parecen más específicas en los casos de tumores del intestino anterior. Los tests de provocación (ingestión de alcohol, adrenalina) tienen el la actualidad escaso o nulo valor diagnóstico. También se puede utilizar la detección en plasma de cromogranina A (Cg A), sobre todo en lesiones metastásicas de tumores intestinales, pero aunque es una prueba sensible, resulta poco específica puesto que estos niveles también se elevan en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple⁵⁵.

Técnicas de localización

La gammagrafía con octeótrido marcado es la técnica fundamental para la localización de tumores carcinoides y sus posibles metástasis, pues es capaz de demostrar tumores de pequeño tamaño, metástasis hepáticas e incluso restos postquirúrgicos. Puede aumentar su sensibilidad si se realiza simultáneamente una tomografía con emisión de positrones (SPECT). El diagnóstico se puede completar realizando la prueba intraoperatoriamente en lesiones pequeñas de intestino delgado⁵⁵. Hay que tener en cuenta que en los pacientes con carcinoide en intestino delgado se debe realizar una búsqueda de múltiples lesiones primarias. El estudio radiológico baritado es poco específico, dependiendo del tamaño y de las complicaciones que haya originado el tumor (efecto masa, defectos de repleción, acortamiento, rigidez, fijación, acodamiento, estenosis, obstrucción intestinal). También se puede utilizar la ultrasonografía transabdominal, la ultrasonografía endoscópica, la endoscopia con videocápsula, la tomografía axial computerizada, la resonancia magnética nuclear y la angiografía abdominal selectiva.

Los carcinoides rectales y gástricos pueden ser sospechados mediante estudios endoscópicos con biopsia, y los torácicos, mediante radiografía de tórax.

La gammagrafía ósea con tecnecio radiactivo nos puede indicar la presencia de metástasis óseas⁵⁵.

Tratamiento

La cirugía es el tratamiento de elección sobre todo en los tumores diagnosticados en estadios precoces. Es el tratamiento más efectivo, tanto para los efectos locales como para los síntomas causados por las sustancias secretadas. El tipo de intervención está condicionado al área anatómica de localización, grado de invasión local y presencia de metástasis hepáticas o a distancia. La supervivencia a los 5 años es muy buena en carcinoides del apéndice (86%) y del recto (72%), mientras que los de intestino delgado (55%), gástricos (49%) y colónicos (42%) presentan un peor pronóstico⁵³.

Táctica quirúrgica (figura 2)

Se basa en la extirpación del tumor primario y sus vías de diseminación linfática. Si tras la cirugía, intencionalmente curativa, se localizan focos de diseminación metastásica subclínica mediante la gammagrafía con octeótrido, está indicada la exploración quirúrgica de la zona.

Los *carcinoides gástricos asociados a gastritis atrófica tipo A*, si son menores de 1cm y en escaso número (5 o menos) pueden tratarse mediante resección endoscópica, aunque 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 para disminuir las cifras de hipergastrinemia^{11, 21}. Cuando existen más de 5 lesiones o el tamaño es mayor de 1cm, el tratamiento recomendado es la antrectomía junto con escisión local de las lesiones mayores de 1 cm. Si en el seguimiento se objetivan recurrencias, se debe realizar gastrectomía. Si en el momento del diagnóstico existe crecimiento invasivo o afección de ganglios linfáticos también se aconseja practicar gastrectomía total^{2, 4, 9, 11, 18, 19, 21}. Los *carcinoides gástricos asociados a Síndrome de Zollinger-Ellison (MEN_1)* se tratan de forma similar, aunque se ha descrito la regresión de tumores carcinoides múltiples 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 el tamaño de los tumores, que se atribuyó a la disminución de la gastrinemia¹⁷. Los *carcinoides esporádicos* suelen ser mayores de 1 cm y requieren un tratamiento agresivo, con resección quirúrgica en bloque que incluya los ganglios linfáticos regionales^{4, 9, 11, 13, 18-21}.

Los *carcinoides duodenales* pueden ser resecados localmente, y los *ampulares* mayores de 1 cm mediante duodenopancreatectomía³².

Los *carcinoides pancreáticos*, prácticamente siempre de gran tamaño, se extirparan mediante resecciones segmentarias de acuerdo a su localización³².

En los *carcinoides intestinales* está indicada la resección amplia del asa afectada, mesenterio y vías linfáticas de diseminación, aún en el caso de que existan metástasis hepáticas, ya que 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. Sólo en el caso de que la resección intestinal no sea posible, debe plantearse cirugía paliativa para evitar las futuras complicaciones obstructivas y/o isquémicas, como la realización de un bypass. La resección de la máxima masa tumoral parece prolongar la supervivencia^{2, 7, 9, 12, 22, 32, 54}.

Los *carcinoides apendiculares* menores de 1 cm se tratan correctamente mediante apendicectomía, así como los menores de 2 cm en niños. No es necesario seguimiento si el tumor está confinado en la pared. Los tumores mayores de 2 cm serán tratados mediante hemicolectomía derecha y linfadenectomía regional. 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 de los ganglios linfáticos y/o del mesoapéndice, aunque hay autores que sugieren que la invasión del mesoapéndice no es realmente un factor predictor del potencial metastásico⁵³. Así, en pacientes jóvenes con tu-

mores que afecten a la base, presenten invasión subserosa, del mesoapéndice, linfática, neural o patrón histológico mucinoso es aconsejable realizar una hemicolectomía derecha. 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^{2, 3, 7, 9, 10, 12, 22-24, 32}. La supervivencia a los 5 años suele ser del 94% en el caso de lesiones bien localizadas, del 84,6% en caso de afectación regional y del 33,7% en presencia de metástasis a distancia³³.

Los *carcinoides de colon* suelen ser mayores de 2 cm (5 cm de diámetro como media) e invadir la muscular propia en el momento del diagnóstico, por lo que requieren resección colónica amplia incluyendo disección linfática. Por este motivo, estos tumores son los que presentan peor pronóstico de entre todos los carcinoides gastrointestinales, con una supervivencia a los 5 años del 33-42%, ya que generalmente se evidencia un alto porcentaje de metástasis a distancia. Sólo las lesiones menores de 2 cm pueden ser tratadas mediante escisión local quirúrgica, o mediante resección endoscópica, especialmente cuando son pediculadas^{3, 9, 12, 22, 32, 53}.

En los *carcinoides rectales* menores de 1 cm de diámetro, la escisión local quirúrgica suele ser suficiente. La resección endoscópica es uno de los tratamientos más efectivos para los tumores pequeños, menores de 1 cm, sin atipia, que no sobrepasen la capa submucosa y en ausencia de metástasis hepáticas o en los ganglios linfáticos perirectales²⁶⁻²⁸. 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, si no presentan en la ecografía rectal invasión de la muscular pueden tratarse mediante escisión local; todos los demás y los atípicos mediante resección anterior o amputación abdominoperineal. No obstante, la edad y las condiciones del paciente deben ser tenidas en cuenta con el fin de individualizar cada caso y poder decidir el tratamiento más apropiado^{2, 7, 9, 12, 22, 25, 27-32}. La ultrasonografía endoscópica desempeña un papel primordial en la selección de los pacientes, pues permite determinar la profundidad del tumor en la pared rectal y detectar la presencia de metástasis ganglionares³⁸. Algunos autores aconsejan tratamiento quirúrgico adicional cuando se detectan células tumorales próximas a los márgenes de resección o sobre ellos²⁶. Debido a su bajo potencial metastatizante, estos tumores tienen un pronóstico favorable, con una supervivencia a los 5 años del 72%; el tamaño tumoral y la ausencia de microinvasión son probablemente los principales factores pronósticos³³.

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 carcinoides 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^{2, 3, 12, 33}.

Tratamiento médico

El síndrome carcinoides consiste en un conjunto de síntomas desencadenados por el paso de las sustancias sintetizadas por el tumor carcinoides a la circulación sistémica, generalmente debido a la existencia de metástasis hepáticas^{3, 8, 34, 35}.

El tratamiento del síndrome carcinoides consiste en el tratamiento de la diarrea, broncoespasmo y flushing en los casos de tumores avanzados, dependiendo en gran parte de la severidad de la sintomatología del paciente. Para el control sintomático se han empleado como referimos anteriormente diversos fármacos con acción antiserotonérgica, como ciproheptadina, metisergida, ketanserina y paraclorofenilalanina. Sin embargo, aunque controlan la sintomatología de un modo variable, sus efectos secundarios deben ser tenidos en cuenta para su utilización (por ejemplo la metisergida puede ocasionar fibrosis retroperitoneal por lo que deben realizarse controles ecográficos periódicos encaminados a revelar precozmente una dilatación del sistema excretor renal). Otros fármacos empleados para el tratamiento de la diarrea son la loperamida y el difenoxilato. Más recientemente se han empleado antagonistas 5-HT₃ específicos, como el ondansetrón, el tropisetron o el alosetron que reducen la diarrea asociada a carcinoides, 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 dos veces al día^{4, 35, 38}.

Los análogos de la somatostatina son los fármacos de elección en el tratamiento del síndrome carcinoides, 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 observado en todos los estudios^{39, 40}. En otros, se ha comunicado también un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados. El octeótrido mejora bastante el flushing y la hipotensión asociada así como el broncoespasmo (hasta en el 90% de los casos), la diarrea (en el 80%)^{2-4, 8, 9, 12, 33, 36, 40-42} (especialmente cuando domina el componente secretor); las sibilancias, aunque la mejoría de las pruebas funcionales pueden aparecer pasados dos o tres meses y la miopatía, incluso con mejoría electromiográfica. Aunque la respuesta sobre los patrones bioquímicos es variable y no existe una correlación con la respuesta clínica, el tratamiento prolongado con octeótrido disminuye o normaliza la excreción de 5-HIAA (50-77% de los pacientes) con escasa modificación de los niveles plasmáticos de serotonina. 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 tumorales⁸. 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 carcinoides^{4, 9, 36, 40, 43}.

pudiendo seleccionarse indirectamente a los pacientes en base a la captación del isótopo en los estudios gammagráficos aunque puede haber casos que no sigan esta regla. Por ello el estudio gammagráfico con pentetreotide-Indio 111 y el test de inhibición con Sandostatin® descrito por el grupo de Proye, debería realizarse siempre. 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 somatostatina⁸. Por ello, está indicado en casos graves en los que el síndrome carcinóide provoca una discapacidad o una alteración severa de la calidad de vida del paciente^{2, 10, 33, 40}. 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 colestiasis^{2, 10, 33, 40}. Administrado por vía subcutánea, se debe iniciar el tratamiento con la dosis mínima efectiva (50-100 µg /día) que se aumenta individualizadamente según la respuesta efectiva hasta alcanzar conseguir el control de los síntomas, hasta una dosis máxima de 500-600 µg / día. 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, puesto que con dosis mayores no mejoran los resultados y aumenta la toxicidad. En pacientes diabéticos insulino dependientes se debe ajustar la dosis de insulina y en los no insulino dependientes disminuir inicialmente la dosis de antidiabéticos^{2, 8, 11, 41}.

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^{2, 3, 14, 36, 42, 44, 45}.

Es aconsejable la preparación preoperatoria con p-clorofenilalanina u octeótrido para reducir el riesgo de crisis carcinoides.

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

ALGORITMO para TRATAMIENTO de TUMORES CARCINOIDES EN TRACTO GASTROINTESTINAL (1.Gástricos y de Intestino delgado)



estrecho control de los pacientes con el fin de modificar la dosis o incluso suspender el tratamiento en función de la tolerancia^{2, 8, 9, 11, 12, 34, 36, 42, 43}.

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^{7, 10-12, 19}. 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 resecaos, 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 reseca 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^{2, 7, 9, 46, 47, 54}.

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 quirúrgico⁹. Por otra parte, la ecografía intraoperatoria también permite detectar metástasis hepáticas no detectadas con anterioridad⁴⁶. Las metástasis hepáticas únicas deben ser extirpadas de forma segmentaria, evitando las resecciones hepáticas amplias que en el futuro puedan comprometer el tratamiento de lesiones nuevas. Si el paciente presenta una afectación hepática difusa, pueden considerarse en casos seleccionados las resecciones hepáticas mayores; si esta no es posible o hay metástasis no resecables otra opción quirúrgica es la ligadura de la arteria hepática^{7, 10, 12, 48}. En estos casos, también se pueden utilizar como alternativa a la resección quirúrgica técnicas ablativas como la criocirugía, radiofrecuencia e inyecciones de alcohol percutáneas.

Se ha sugerido que el trasplante ortotópico hepático podría ser una opción terapéutica válida en pacientes muy seleccionados, si bien esta última técnica queda reservada para casos muy concretos, fundamentalmente pacientes jóvenes 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, los resultados obtenidos hasta la fecha son desalentadores, estando limitado por el número de donantes^{2, 4, 49, 50}.

Embolización angiográfica

Las terapéuticas de oclusión vascular hepática están indicadas sobre todo en los casos que no responden a la quimioterapia sistémica o al octeótrido. La embolización angiográfica de la arteria hepática produce la necrosis de las metástasis hepáti-

cas, 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^{4, 7-12, 19, 36, 47, 48}. 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^{4, 36}. Son contraindicaciones para su realización la existencia de una masa hepática funcionante inferior al 50%, la bilirrubinemia superior a 2 mg/dl, los niveles de LDH mayores de 400U/ml, los de GOT mayores de 100U/ml, la existencia de oclusión portal, coagulopatía, alergia al medio de contraste, mal estado general o predominio de la afectación extrahepática.

Quimioterapia

Se han utilizado diversos fármacos citotóxicos, solos o en combinación, para el tratamiento del síndrome carcinoide. Los más empleados, de todos modos, son la estreptozocina, el 5-fluorouracilo (5-FU), la doxorubicina y la ciclofosfamida. También la dacarbazina, etopósido y cisplatino. Las tasas de respuesta oscilan entre un 10 y un 60%. La doxorubicina 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 doxorubicina, 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^{2, 3, 8-12, 42}.

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^{9, 10, 51}.

¹³¹I-MIBG (metaiodobenzylguanidina)

Se han utilizado con disminución dosis terapéuticas de la misma obteniendo mejoría de los síntomas en estudios preliminares⁵⁵.

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 doxorubicina 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)^{2, 8-12, 33, 36, 48}. En un estudio en el que se combinó tratamiento con octeótrido, 200 µg 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 que respondía que en los no respondían. Los pacientes tratados con octeótrido durante más de 3 meses previamente al tratamiento combinado respondieron mejor que los tratados durante 3 meses o menos⁴³. En otro estudio, un grupo de pacientes con síndrome carcinoide a los que se reseco 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 interferón⁵².

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 µg de octeótrido por vía intravenosa en bolo, seguido de 50 µg 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 µg cada 8 h por vía subcutánea, a fin de prevenir su aparición^{12, 39, 47}.

Bibliografía

- 1 Moertel CG: Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 5 1987; 10: 1502-22.
- 2 Ortiz V, Nicolás D, Pastor MA, Olasso V, Berenguer J. Síndrome carcinoide: avances en diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 61-9.
- 3 Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799-805.
- 4 Caplin ME, Hodgson HJ, Dhillon AP, Begent R, Buscombe J, Dick R, et al. Multimodality treatment for gastric carcinoid tumour with liver metastases. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1945-8.
- 5 Creutzfeldt W. Historical background and natural history of carcinoids. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3): 3-10.
- 6 Sandor A, Modlin IM. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 422-8.
- 7 Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3): 98-103.
- 8 Harris AJ, Redfern JS. Octeotride treatment of carcinoid syndrome: analysis of published dose-titration data. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 387-94.
- 9 Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
- 10 Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GRK, Bouchier-Hayes D. Carcinoid disease. Review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 349-62.
- 11 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.
- 12 Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1101-18.
- 13 Granberg D, Wilander E, Srisberg M, Granerus G, Skogseid B, Öberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment and prognosis in patients with gastric carcinoid tumors. *Gut* 1998; 43: 223-8.
- 14 Jensen RT, Norton JA. Carcinoid tumors and carcinoid syndrome. En VT de Vita, S Hellman y SA Rosenmerg (eds), *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Lippincott- Raven, Philadelphia 1997; 1704-1723.
- 15 Larrad Jiménez A. Síndrome carcinoide. *Cir Esp* 1997; 62: 224-233.
- 16 Elizalde I, Borda F. Tratamiento actual del tumor carcinoide. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (8): 508-13.
- 17 Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoids tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000; 343: 551-4.
- 18 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.
- 19 Modlin Im, Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Darr U. Gastric carcinoids. The yale experience. *Arch Surg* 1995; 130: 250-5.
- 20 Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
- 21 Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D, Cummings OW. Rapid regression of enterocromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409-18.
- 22 Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3): 86-91.

- 23 Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993; 217: 385-90.
- 24 Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 67-71.
- 25 Sauven P, Ridge JA, Quan SH, Sigurdson ER. Anorectal carcinoid tumours. *Ann Surg* 1990; 211: 67-71.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Treatment of rectal carcinoid tumors. *Am J Surg* 1990; 160: 262-5.
- 32 Larrad Jiménez A. Bases quirúrgicas del tratamiento de los tumores endocrinos del aparato digestivo. *Cir Esp* 1997; 61:440-449.
- 33 Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasising carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):60-3.
- 34 Öberg K, Erikson B. The role of interferons in the management of carcinoid tumours. *Br J Haematol* 1991;79(Suppl 1):74-9.
- 35 Saslow SB, Scolapio JS, Camilleri M, Forstrom S, Thomforde GM, Burton DD, et al. Medium term effects of a new 5HT₃ antagonist, alosetron, in patients with carcinoid diarrhoea. *Gut* 1998;42:628-34.
- 36 Halford S, Waxman J. The management of carcinoid tumours. *Q J Med* 1998;91:795-8.
- 37 Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. *Farmacología de la migraña*. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 3.a ed. Barcelona: Masson, 1997; p. 305-25.
- 38 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.
- 39 Arnol R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Bennis M, Neuhaus C, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-8.
- 40 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.
- 41 Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors: the place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):107-13.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 Ruzsniwskij 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.
- 45 Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1468-71.
- 46 McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091-6.
- 47 Ahlman H. The role of surgery in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Digestion* 1996;(Suppl 1):86-7.
- 48 Clouse ME, Perry L, Stuart K, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Digestión* 1994;55(Suppl 3):92-7.
- 49 Casanovas T. Trasplante hepático en los tumores primitivos y metastásicos del hígado exceptuando el hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24 (Supl 1):75-8.
- 50 Frilling A, Rogiers X, Knöfel WT, Broelsch CE. Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3):104-6.
- 51 Chakravarthy A, Abrams RA. Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors. *Cancer* 1995; 75:1386-90.
- 52 Jacobsen MB, Hanssen LE, Kolmannskog R, Schrumpf 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.
- 53 Läufer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 (3): 271-287.
- 54 Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid. *Ann Surg.* 2005; 241 (6): 839-845.
- 55 Van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49 (5): 850-60.