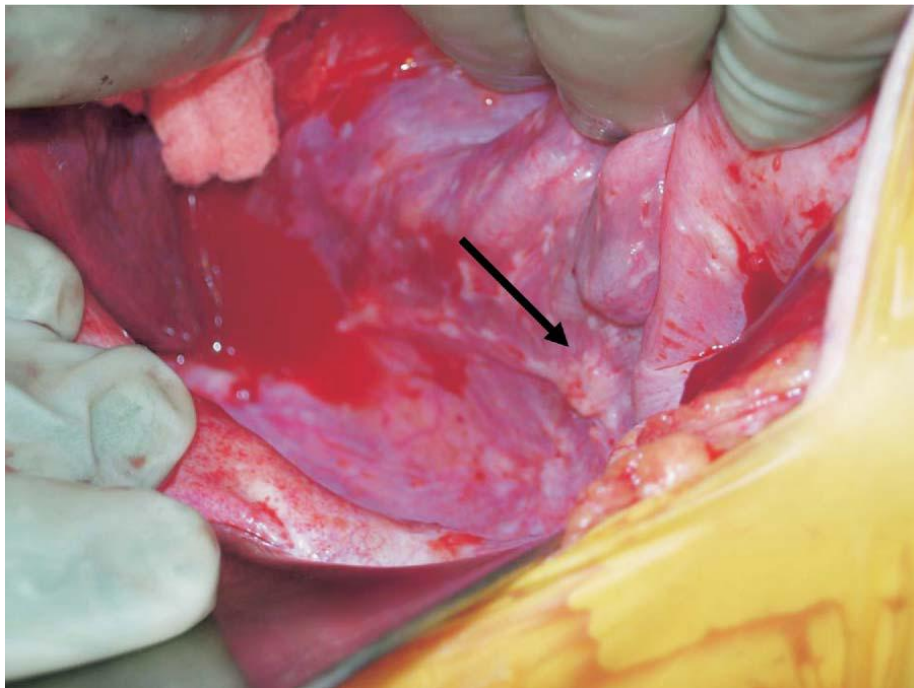


TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

REVISION DE LA LITERATURA



MONOGRAFIA DE GRADUACION EN CIRUGIA GENERAL

Dr. Pablo Martín Sciuto Varela

CLINICA QUIRURGICA "2" HOSPITAL MACIEL

PROFESOR Dr. José Luis Rodríguez Iglesias

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

INDICE

- INTRODUCCION
- DELIMITACION DEL TEMA
- SISTEMA ENDOCRINO DIFUSO ORIGEN DE LOS TUMORES
NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES
- HISTORIA EVOLUCION Y NOMENCLATURA ACTUAL DE LOS
TUMORES NEUROENDOCRINOS
- EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS
GASTROINTESTINALES
- PERFIL CELULAR Y METABOLICO
- GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR
- ESTUDIO DE UNA NEOPLASIA NEUROENDOCRINA
GASTROINTESTINAL
- CARCINOIDE GASTRICO
- CARCINOIDES DEL INTESTINO DELGADO
- CARCINOIDE APENDICULAR
- CARCINOIDE DE COLON
- CARCINOIDE DE RECTO
- TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS
- CONCLUSIONES
- REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS
- ABREVIATURAS

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

INTRODUCCION

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE G-I) son un grupo de neoplasias originadas de las células neuroendocrinas intestinales. Constituyendo solo el 1 a 2 % del epitelio intestinal, estas células conforman en conjunto el mayor órgano neuroendocrino del organismo, el denominado sistema endocrino difuso (SED) del tracto gastrointestinal.¹ Si bien los TNE G-I comparten aspectos fenotípicos comunes y producen sustancias bioactivas y factores de crecimiento, se caracterizan por su marcada heterogeneidad en términos de estirpe celular, localización anatómica, marcadores biológicos y potencial asociación con síndromes de hipersecreción lo que con frecuencia se traduce en un desafío diagnóstico y terapéutico.²

El tumor carcinoide (TCa) es el más frecuente de los TNE G-I y se origina de las células enterocromafines. Su conocimiento por parte del cirujano reviste particular importancia ya que en el tracto gastrointestinal se originan el 70% de todos los TCa.³ Si bien su prevalencia es baja, correspondiendo a un 2% de los tumores gastrointestinales, los TCa constituyen un tercio de los tumores del intestino delgado y la mitad de las neoplasias apendiculares.⁴ Además, es notorio el aumento en su diagnóstico en las últimas décadas, hecho seguramente influido no solo por los avances endoscópicos sino también por la creciente tendencia a la publicación de reportes de casos. Este último aspecto resulta particularmente interesante cuando se realiza una revisión del tema. Si bien es abundante y de fácil acceso, la literatura puede resultar confusa ya que suelen utilizarse en forma indistinta términos como TNE G-I, APUDomas, tumores endocrinos intestinales, tumores de células argentafines o TCa.

DELIMITACION DEL TEMA

La presente revisión inicia mencionando aspectos generales referidos al origen, historia, epidemiología, fisiopatología, clasificación y diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de origen gastrointestinal. Posteriormente revisaremos aspectos específicos de los tumores carcinoides gástricos, del intestino delgado, apéndice colon y recto, haciendo especial énfasis en sus aspectos diagnósticos y tratamiento actual. Finalmente analizaremos el tratamiento de las metástasis hepáticas en los TNE G-I

SISTEMA ENDOCRINO DIFUSO ORIGEN DE LOS TNE G-I

Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural y endodermo. Comparten características de las células neuronales aunque carecen de axones y sinapsis. Producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores los cuales están presentes en sus gránulos de secreción.⁵ Estas células pueden organizarse formando glándulas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios) o disponerse en forma difusa como en el páncreas, tracto intestinal y respiratorio, vía biliar, tracto urogenital, timo, tiroides (células C) y piel. En el tracto gastrointestinal estas células conforman el mayor órgano neuroendocrino del organismo el cual se denomina SED.⁵ Existen al menos 15 péptidos secretados por los distintos tipos de células neuroendocrinas del páncreas y del tracto gastrointestinal: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, ghrelina, GIP (péptido gastrointestinal), gastrina, secretina, Péptido YY, GLP-1 (*“glucagón péptido like”* tipo 1), GLP-2, neurotensina, serotonina, histamina, motilina, sustancia P, CCK (colecistokinina). Estos neuropéptidos regulan la homeostasis de la glucosa, la secreción pancreática exocrina, la motilidad y el vaciamiento gástrico, el crecimiento y la proliferación intestinal, entre otras funciones.⁵ El concepto clásico de Pearsen, que asumía que las células neuroendocrinas derivaban de la cresta neural y migraban luego al epitelio intestinal ha sido desplazado por los conocimientos actuales que demuestran que dichas células se originan en el endodermo a través de complejos programas de diferenciación de células madre.^{5 6} Este concepto cobra relevancia para entender el origen de los TNE G-I. Si podemos conocer los factores moleculares que intervienen tanto en el desarrollo, como en el mantenimiento de la función madura de las células neuroendocrinas ello nos puede llevar a comprender qué mecanismos hacen que estos tumores tengan distintos grados de diferenciación y agresividad.³

Tanto en el páncreas como en las criptas intestinales intervienen diversos factores

de transcripción que facilitan o impiden la diferenciación neuroendocrina de los cuales la Neurogenina 3 (Ng3) es el principal.^{5 7} En el intestino el proceso de diferenciación se inicia en las células pluripotenciales localizadas en las criptas intestinales las cuales derivarían en enterocitos, células de Paneth, células caliciformes y células neuroendocrinas. Este proceso se inicia a través de Math1, un factor de transcripción de la familia bHLH (“*basic helix-loop-helix*”). Posteriormente Ng3 inicia la diferenciación en los distintos tipos celulares neuroendocrinos: células D (somatostatina), D1 (VIP), I (CCK), K (GIP), M (motilina), N (neurotensina), L (PYY y GLP-1), S (secretina), EC (serotonina) y P/D1 (Ghrelin). En el estómago el desarrollo de células productoras de glucagón, gastrina y somatostatina es dependiente también de Ng3, sin embargo solo una parte de células ECL (“*enterocromafin like*”), EC y células productoras de Ghrelin se diferencian a través de este mecanismo.⁵

Algunos TNE G-I pueden conservar e incluso amplificar la producción de las células de origen. El producto clásico es la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT). La producción en exceso de esta amina es la responsable del síndrome carcinoide.³

HISTORIA EVOLUCION Y NOMENCLATURA ACTUAL DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Definidos conceptualmente por primera vez por Lubarsch en 1888 el término “Karznoid” (similar al carcinoma) fue acuñado por Oberndorfer en 1907 para describir a una serie de tumores gastrointestinales que tenían un comportamiento menos agresivo que los adenocarcinomas intestinales.^{3 6} Posteriormente el propio Oberndorfer fue reconociendo el potencial carácter maligno de estos tumores y modifico sus planteamientos iniciales referidos a la naturaleza “benigna” de los mismos.³ Varios años antes, en 1890, Ransom había informado de la existencia de 2 tumores en el íleon con similares características histológicas los cuales se asociaban con diarrea y sibilancias. En aquella época no se había apreciado aun la secreción de hormonas por parte de estos tumores.⁶ En 1914 Gosset y Masson plantearon que los TCa se originaban de las células EC gastrointestinales al identificar estas células en TCa lo que les confirió por primera vez el carácter de tumores endocrinos. En 1951 Scholte realiza la primera descripción del síndrome carcinoide y en 1953 Lembeck pudo extraer 5-HT de un TCa. En 1955 Page demostró la presencia de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIA) a nivel urinario en pacientes con síndrome carcinoide.^{3 6}

En nuestro medio diversos autores se han referido a este tema. En 1959 Acosta-Ferreira y Franco-Raffo⁸ publicaron acerca de la citofisiología e histoquímica de las células argentafines. Lorenzo, Losada y cols.⁹ publicaron en 1960 el primer caso de tumor carcinoide con síndrome carcinoide de nuestro medio. En 1961 Sanguinetti y cols.¹⁰ hacen referencia a la serotonina, tumor carcinoide y síndrome carcinoide. Filgueiras y Facal¹¹ en 1968 publican su trabajo sobre tumores primitivos del yeyunoíleon. Cassinelli y Estefan en 1970 publican un caso clínico acerca de un tumor carcinoide del íleon con síndrome carcinoide.¹² En 1973 Estrugo presenta su tesis de doctorado,

acerca de los tumores carcinoides del aparato digestivo.¹³ En agosto de 1975 se efectuó una mesa redonda en la Sociedad de Cirugía del Uruguay sobre tumores carcinoides del aparato digestivo. En esta mesa los tumores carcinoides son referidos como tumores de origen neuroectodérmico, ubicados en el tracto gastrointestinal, genitourinario, y bronquial, con una biología particular de crecimiento lento, secretores de aminas biogénicas, con características macro y microscópicas propias que permiten individualizarlos y distinguirlos de otros tumores.¹⁴ Más recientemente Krygier y Espasandín publican un caso clínico acerca de manifestaciones poco frecuentes del síndrome carcinoide.¹⁵ En el congreso uruguayo de cirugía del año 2003 se presentaron como temas libres 2 revisiones acerca de tumores carcinoides apendiculares y del recto.¹⁶ En el año 2009 se presentó en el congreso argentino de Buenos Aires un trabajo retrospectivo epidemiológico realizado en el Hospital Maciel acerca de carcinoides apendiculares.¹⁷

La primera clasificación de este grupo de neoplasias la realizaron Williams y Sandler en 1963 y las dividieron según el origen embriológico en carcinoides del intestino anterior (broncopulmonares, timo, estómago, duodeno y páncreas), carcinoides del intestino medio (intestino delgado, apéndice y colon derecho, ovarios y testículos) y carcinoides del intestino posterior (colon transversal, descendente, sigmoide y recto).^{2 4} Esta clasificación no tuvo una aceptación universal dado que en el mismo grupo hay lesiones de comportamiento biológico muy dispar. Sin embargo, sus investigaciones pusieron de manifiesto que los tumores desarrollados a partir de los diferentes sectores del intestino embrionario variaban en cuanto a características histológicas inmunohistoquímicas y producción hormonal.^{3 18} Los TCa del intestino anterior suelen ser argenteafínico negativos, presentan bajos niveles de 5-HT y a menudo secretan 5- hidroxitriptófano (5-HTP) e histamina. Los TCa del intestino medio son argenteafínico positivos y presentan

un elevado contenido de 5-HT, secretan taquininas, prostaglandinas y bradiquininas a la circulación. Los TCa del intestino posterior son argentafínicos negativos, rara vez contienen 5-HT o secretan 5-HTP.^{3 19} Aunque esta clasificación es útil y destaca las diferencias clínico patológicas entre los distintos TNE G-I es imprecisa para predecir el comportamiento biológico de cada tumor, sobre todo para los tumores derivados del intestino anterior.³

En 1980 la OMS clasificó como carcinoides a la mayor parte de los tumores endocrinos. Se distinguieron los tumores pancreáticos y de otras localizaciones extragastrointestinales. Los carcinoides a su vez se subdividieron en los originados de células EC, de células G o no especificados. Esta clasificación resultó confusa porque los patólogos denominaron carcinoide a todos los tumores con diferenciación neuroendocrina, aplicando este término a tumores con morfología clásica y a neoplasias atípicas, mientras que los oncólogos entendían como tal a aquellas neoplasias productoras de serotonina y de síndrome carcinoide.³ Una dificultad añadida en esta clasificación es el hecho de que los carcinoides diferían en su comportamiento según la localización.² Esto condujo a la elaboración de una nueva clasificación que fue establecida por la OMS en el año 2000 la cual consta de un esquema general aplicable a todas las neoplasias endócrinas gastroenteropancreáticas, independientemente de su localización anatómica.

Consta de cinco categorías principales que distinguen a las neoplasias con fenotipo endócrino puro de las neoplasias mixtas exocrino-endócrinas (con fenotipo divergente) y las lesiones pseudotumorales:

1. Tumor neuroendocrino (TNE) bien diferenciado (de comportamiento benigno/incierto).
2. Carcinoma neuroendocrino (CaNE) bien diferenciado (bajo grado de malignidad).

3. Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado (small cell), (alto grado de malignidad).
4. Carcinoma mixto neuroendocrino-exocrino (el más agresivo dicta el pronóstico).
5. Lesiones tumor - like.

Entre las neoplasias neuroendocrinas con fenotipo endócrino puro la distinción entre neoplasias endócrinas bien y pobremente diferenciadas se realiza en base al tamaño tumoral, su índice mitótico y rango de proliferación, invasión local y/o linfovascular y presencia de metástasis.²

El término de tumor neuroendocrino bien diferenciado se aplica a aquellas neoplasias con estructura monomorfa trabecular y microlobulillar, a veces con áreas más sólidas, atipía celular leve, bajo índice mitótico (1-2 mitosis/10 CGA) y bajo índice proliferativo valorado con el índice Ki67 (<2%).^{2 3}

El término de carcinoma neuroendocrino bien diferenciado se aplica a neoplasias que muestran predominio de nidos sólidos, con necrosis escasa, atipía más evidente y actividad mitótica importante (2-20 mitosis/10 CGA) a veces mitosis atípicas y un índice proliferativo valorado con Ki67 >2% y <20%.^{2 3}

El término de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado se aplica a neoplasias muy agresivas histológica y citológicamente, con atipía marcada, elevado índice mitótico (>20 mitosis/10 CGA), mitosis atípicas y abundante necrosis. Es frecuente observar invasión vascular y perineural. El índice proliferativo Ki67 es >20%.^{2 3}

En base a los criterios histopatológicos de la vigente clasificación, los TCa corresponden a la categoría de TNE bien diferenciados, sin embargo el término “carcinoide” persiste en el arraigo medico utilizándose en forma indistinta lo que genera complicaciones interpretativas a la hora de analizar estas neoplasias. Habitualmente se

designa con el término de “carcinoides” a los tumores del tubo digestivo que producen 5-HT o que inducen un síndrome carcinoide. Ello hace que el término se aplique esencialmente para los carcinoides de apéndice y de intestino delgado mientras que los restantes “tumores carcinoides” suelen designarse como TNE, con indicación posterior de su origen y de si se correlacionan o no con una endocrinopatía.³

En la presente revisión el término TCa será utilizado como sinónimo de TNE bien diferenciado con independencia de si produce 5-HT o no y de la inducción de un síndrome carcinoide.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia global de los tumores carcinoides gastrointestinales es de 2.5 a 5 por 100000 personas aunque probablemente estemos ante una subestimación de la misma dado que habitualmente son tumores asintomáticos.⁶ La incidencia y prevalencia de estos tumores ha aumentado significativamente a lo largo de las últimas décadas.²⁰ Según un análisis de 13715 casos de TCa, el 68% se originan en el tubo digestivo y el 25% lo hacen en las vías broncopulmonares. Los carcinoides del intestino delgado son los más frecuentes 45%, le siguen los rectales 20%, apéndice 16%, colon 11% y luego los del estomago con un 7%.²¹ La edad de los pacientes al momento del diagnóstico varia en relación a la topografía pero promedialmente es de 50 años. Los TCa son más frecuentes entre los hombres afro-americanos (aproximadamente 4,5 por 100.000 personas) que entre los varones de raza blanca (2,5 por cada 100.000 personas) siendo la incidencia por sexos similar o ligeramente más elevada en hombres.^{20 21} La incidencia ajustada por edad de los carcinoides del intestino delgado ha aumentando un 460% en los últimos 30 años. La prevalencia durante este mismo periodo aumento un 274 % en personas de raza blanca y un 500% en personas de raza negra, incremento que puede obedecer en parte al aumento de las comunicaciones de casos y a la mayor tasa de detección propiciada por los avances endoscópicos.³

PERFIL CELULAR Y METABOLICO

Descripción histopatológica

Los TCa gastrointestinales suelen aparecer como lesiones nodulares sólidas, únicas o múltiples, raras veces ulceradas. Estos tumores están habitualmente formados por capas monótonas de células pequeñas, uniformemente redondas, sin apenas atipias nucleares y escasas mitosis, que adoptan diversos patrones de crecimiento: insular (en nódulos sólidos), trabecular (en cintas entrelazadas), raras veces con disposición glandular o con aspecto indiferenciado y frecuentemente con un patrón mixto.²² (Fig. 1 y 2). Dos hechos histológicos, además de los descritos, destacan en estos tumores: por una parte, su acusada vascularización y, por otra, la intensa reacción desmoplásica que originan, en forma de fibrosis peritumoral.³ A pesar del patrón histológico de neoplasia indolente que coincide con su comportamiento clínico y que mereció hace un siglo el calificativo de “carcinoide” hoy sabemos que en una pequeña fracción de los TNE-GI (menos del 20%) se aprecian signos histológicos de agresividad (displasia celular, índices proliferativos elevados, imágenes de angioinvasión y necrosis tumoral), que no siempre implican un comportamiento biológico más agresivo.^{3 6} El hallazgo ultraestructural en el citoplasma de las células carcinoides, de vesículas grandes (de más de 80 nm de diámetro), con un grueso gránulo electrodense, donde se albergan los productos de secreción de aquéllas (aminas bioactivas y péptidos hormonales), junto con otras vesículas pequeñas (de 40-80 nm de diámetro), que corresponden a estructuras sinápticas neuronales, son 2 imágenes que avalan morfológicamente la naturaleza neuroendocrina de dichas células.²²

Inmunohistoquímica

La tinción de una parte de las células de los TCa-GI con cromato potásico justifica su definición como células “enterocromafín-símiles”, (EC-I), por sus siglas en inglés (*enterochromaffin-like*). Por otra parte, el contenido granular de las células carcinoides reacciona de manera diferente frente a las sales de plata. En una parte de dichas células este contenido reduce directamente las sales de plata (reacción argentafín, de ahí la denominación de tumores de células argentafines), mientras que en otras, para que se produzca esta reducción hasta plata metálica es necesaria la intervención de un agente reductor exógeno (reacción argirófila).^{6 22} Finalmente, con el tiempo se ha ido identificando una serie de proteínas ligadas a estructuras citoplasmáticas carcinoides que parecen comportarse como «marcadores paneuroendócrinos », más o menos específicos, entre los que se encuentran la enolasa específica de neuronas, la sinaptofisina y, sobre todo, las cromograninas A, B y C.^{3 6 22} (Fig. 3 4 y 5)

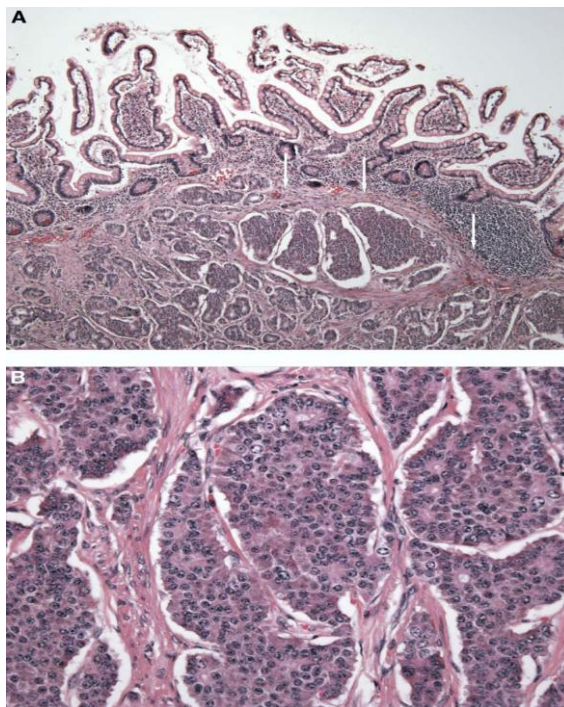
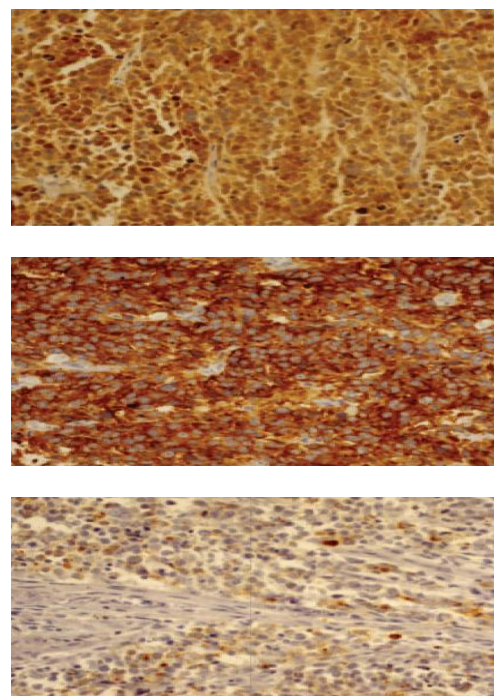


Fig. 1 y 2 Tumor carcinóide del intestino delgado
Patrón de crecimiento en nidos



Inmunohistoquímica

Fig. 3 Enolasa específica neuronal

Fig. 4 Sinaptofisina

Fig. 5 Cromogranina A

Perfil metabólico

Poco sabemos sobre las alteraciones metabólicas que presentan las células de los TCa-GI con excepción de la distorsión del metabolismo del triptófano. (Fig. 6).

El 99% del aporte del triptófano alimentario, se metaboliza, en condiciones fisiológicas, gracias a la acción de una oxidasa que lo transforma en ácido nicotínico, este es necesario fundamentalmente para el metabolismo cerebral pero también de otros tejidos.²² Sólo un 1% del triptófano sufre su transformación a 5-hidroxitriptófano (5-HTF) gracias a la acción de una hidroxilasa. Este modelo metabólico se rompe por completo, en sujetos afectados de un TCa-GI, ya que las células de estos tumores “reclaman” para sí hasta el 60% del triptófano dietético el cual es desviado hacia una hidroxilación que de este modo lo transforma masivamente en 5-HTF.⁶ Este último metabólico, bajo la acción de una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, se transforma en 5-hidroxi-triptamina o serotonina (5-HT), a su vez, se degrada a ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIA). Este último paso metabólico se realiza fundamentalmente en el hígado gracias a la acción de la monoaminoxidasa y, en menor cuantía, en el riñón, gracias a la aldehído-deshidrogenasa. Por último, el ácido 5-HIA se elimina en la orina como producto metabólico terminal. Esta distorsión del metabolismo del triptófano explica el anormal almacenamiento de 5-HT y 5-HTF, en los gránulos electrodensos de las células de muchos de estos tumores.^{3 6} Con el paso del tiempo se ha ido descubriendo que, además de la 5-HT y del 5-HTF, las células de los TCa son capaces de sintetizar, almacenar y, a veces, segregar unos 40 productos pertenecientes a diversas familias moleculares. Entre éstas destacan las siguientes: aminas bioactivas (5-HT, 5-HTF, histamina, etc.); péptidos hormonales, hormona del crecimiento (ACTH) gastrina, glucagón, somatostatina, gonadotropina coriónica, calcitonina, etc.); taquininas (sustancia P, neuropéptido K, kaliceína, etc.) y algunas prostaglandinas (PG-E). La

acción combinada de varias de estas sustancias, cuando llegan a la circulación general, conduce al desarrollo del denominado “síndrome carcinoide”^{3 6 23}.

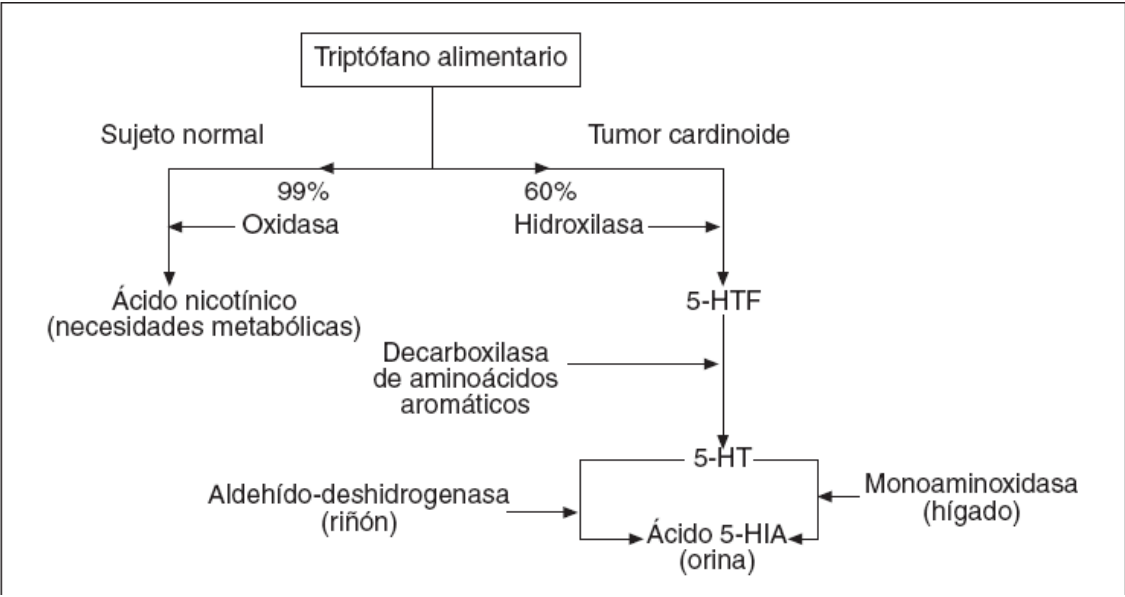


Fig. 6. Distorsión del normal metabolismo del triptófano en los tumores carcinoides.

GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

Los TCa se han asociado con una variedad de alteraciones genéticas. El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) es un trastorno autosómico dominante asociada con la pérdida del gen supresor tumoral en el cromosoma 11q13.⁶ Se caracteriza típicamente por la presencia de tumores de paratiroides e hipófisis, tumores endocrinos del páncreas y TCa los cuales tienen una incidencia de 10% en las personas afectadas por este síndrome.²⁴ Particularmente los TCa gástricos.²⁴ También se ha descubierto que el gen del síndrome de NEM 1 puede estar implicado en la tumorigénesis de los carcinoides esporádicos, incluso en ausencia de otras manifestaciones del síndrome NEM 1. En un estudio, la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11q13 se identificó en el 78% de 46 pacientes con TCa esporádicos.²⁵ Para los carcinoides del intestino medio, las áreas principales de la pérdida cromosómica son 18q (54%), 9p (15%), 11q (13%), y 16q (12%).^{26 27} Mutaciones del gen NEM 1 se han detectado sólo ocasionalmente en TCa del intestino medio.²⁸ Un estudio reciente asigna la pérdida de heterocigosidad en el gen NEM 1 en sólo 1 de 9 TNE del intestino medio mientras que 3 de los 9 tenían pérdida de heterocigosidad en 11q23.²⁹ Las mutaciones del gen supresor tumoral p53 han sido implicadas en el proceso de tumorigénesis aunque la inactivación de este gen sólo se ha demostrado en TCa atípicos broncopulmonares y no parece desempeñar ningún papel importante en los TCa G-I. También los genes Bcl 2 y Bax que intervienen en la regulación de la apoptosis celular han sido implicados.⁶ La apoptosis celular está influenciada por las diferencias en la expresión de las proteínas codificadas por estos genes, actuando algunas como promotoras y otras como inhibidoras de las señales de apoptosis. El heterodímero Bcl 2-Bax tiene efecto inhibitorio de la apoptosis en cambio la formación

de homodímeros Bax-Bax la favorece. Se ha demostrado sobreexpresión de Bcl 2 las lesiones metastásicas en comparación con el tumor primario.⁶

La expresión de factores de crecimiento como el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF α el TGF β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I y II), factor de crecimiento epidérmico (EGF) se ha demostrado en TNE G-I y pulmonares.^{3 6}

Otra característica del perfil biológico de las células de los TCa es la de expresar, en sus membranas, receptores para ciertas hormonas, como la somatostatina (SST-r), y varios de los factores de crecimiento mencionados, como el fibroblástico (FGF-r) el derivado de las plaquetas (PDGF-r), etc. Estos receptores parecen desempeñar algún papel en la patogenia de estos tumores y como veremos, en sus posibilidades diagnósticas y terapéuticas.^{3 6}

ESTUDIO DE UNA NEOPLASIA NEUROENDOCRINA GASTROINTESTINAL

Marcadores bioquímicos

Los TCa pueden manifestarse por síntomas poco ostensibles y comunes a otras afecciones del tracto gastrointestinal incluso ser asintomáticos, es por ello que generalmente se requiere de un alto nivel de sospecha y numerosas investigaciones para establecer su diagnóstico. Frente a la sospecha de un TCa debe solicitarse marcadores bioquímicos.³⁰ La medición de los niveles urinarios del metabolito principal de la 5-HT, el 5-HIA en una muestra de orina de 24 horas (rango normal de 2.8 mg/24 horas) es positiva en aproximadamente un 50% de los pacientes con TCa tengan o no síndrome carcinoide.^{3 6 30} Un nivel elevado de 5-HIA urinario tiene una sensibilidad diagnóstica del 70% y una especificidad de 88% al 100%. Los niveles se correlacionan con la carga tumoral. Sin embargo, las frutas y hortalizas, como banana, kiwi, ananá, ciruela, tomate y una variedad de frutos secos, incluyendo maní y nueces pueden aumentar los niveles urinarios de 5-HIA y deben evitarse antes del examen. Los fármacos con guaifenesina, paracetamol, salicilatos y la L-dopa también afectan los niveles urinarios de 5-HIA.^{3 30} Se ha informado que la medición de los niveles plasmáticos de 5-HT es más sensible que la de su metabolito en orina el 5-HIA para la detección de los TCa. Esto fue particularmente cierto en pacientes con tumores productores de bajos niveles de 5-HT. Además, los niveles de 5-HT no se vieron afectadas por la dieta.^{3 6}

Otro marcador tumoral es la cromogranina A (CgA). Esta proteína de 49 kd esta presenta en las vesículas neurosecretoras de las células de los TNE y es detectable en el plasma de los pacientes con TCa con independencia de la producción de 5-HT por lo cual es considerado como el gold standard en muchas instituciones.^{3 6 30} Debe saberse que niveles de CgA también pueden estar elevados en otras enfermedades endocrinas y no endocrinas. Es bien sabido que las drogas que suprimen la secreción de ácido

gástrico, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), pueden aumentar los niveles de gastrina.⁶ Los IBP, tan ampliamente utilizados, pueden causar, utilizados por tiempo prolongado, una hiperplasia de células EC-I con hipergastrinemia secundaria, condición esta que puede elevar los niveles de CgA. Los valores de CgA pueden permanecer elevados durante meses luego de la suspensión de los IBP.³¹ Algunos resultados falsos positivos se producen en presencia de insuficiencia renal, tratamiento con corticoides, hipergastrinemia y el uso de IBP.⁶ La CgA tiene un ritmo circadiano no vinculados a las catecolaminas en plasma, por lo tanto, la recolección de sangre para la medición de sus niveles debe hacerse aproximadamente a la misma hora del día.^{3 6}

El nivel de CgA para el diagnóstico y seguimiento de TNE tiene una sensibilidad del 62,9% y una especificidad del 98,4%. Los niveles son más elevados en tumores secretantes frente a los no secretantes y se relacionan con el grado de metástasis.^{3 6 30} Niveles mayores de 5000ug/L se asocian con peor pronóstico. Las mediciones seriadas cada 3 o 6 meses son un marcador confiable para el seguimiento después del tratamiento.^{3 6 30}

Perfil endoscópico imagenológico y utilidad de los radiomarcadores

La mayor disponibilidad de la endoscopia ha desplazado a la radiología simple o con bario y por lo tanto habitualmente TCa G-I, sobre todo los gástricos y colorectales son visualizados por endoscopia en pacientes que se encuentran en evaluación por anemia o dolor abdominal inespecífico.^{3 6}

La tomografía (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen tienen una sensibilidad del 80 al 90% para detectar secundarismo hepático (Fig. 7). También puede identificar el tumor primario y el compromiso ganglionar con una sensibilidad del 50 al 80% para tumores mayores al cm.^{3 6 30} El clásico signo indirecto de sospecha es la

presencia de la “imagen radiada” o en el signo de la “rueda de carro” que traduce la fibrosis mesentérica por el crecimiento de tipo desmoplásico de los TCa del intestino delgado (Fig. 8).³ La gammagrafía con análogos de la somatostatina (Fig. 9 y 10) es la técnica gold standard para evaluar la extensión lesional en los pacientes con TCa G-I.^{3 6 30} La mayoría de los TNE y en especial los TCa expresan receptores de membrana para el péptido somatostatina. En alrededor del 90% de los casos estos receptores se expresan tanto en los tumores primarios como en las metástasis. Actualmente se han descrito 5 subtipos de receptores de somatostatina que han sido enumerados del SST-1 al SST-5.³ Múltiples investigaciones han demostrado que alrededor de 90% de los TCa expresan el subtipo SST-2 y 50% el subtipo SST-5. Por esta razón el ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1 octreotide (*OctreoScan*®), que tiene afinidad por ambos subtipos de receptores, ha demostrado un elevado rendimiento para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de los TNE y en particular de los Tumores Carcinoides.³²

La utilización de tomografía por emisión de positrones (PET scan) se basa en el hecho que habitualmente las células neoplásicas tienen una mayor tasa replicativa y por lo tanto glucolítica que las células normales. El marcador 18fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) es el más comúnmente utilizado para identificar aumento de la captación por los tumores. Dado que la mayoría de los TCa son de replicación lenta la sensibilidad de este estudio es notoriamente inferior al del OctreoScan.³² Un estudio publicó 89% vs. 58% respectivamente.³² Se están desarrollando investigaciones de la utilidad del PET scan con otros radiomarcadores. El cambio se basa en las alteraciones del metabolismo del triptófano que se produce en pacientes con TCa utilizando el 5-HTP marcado con ¹¹C.³

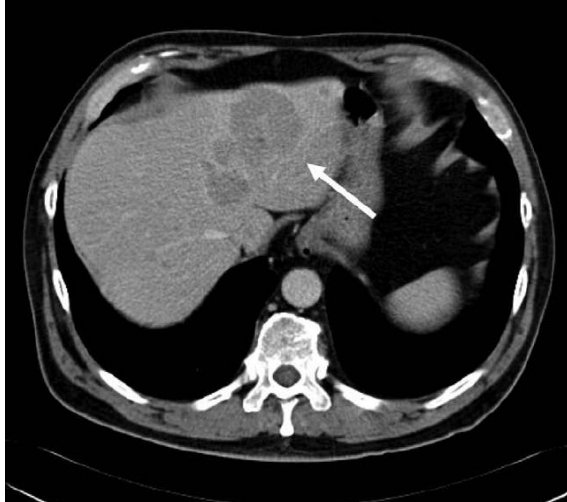


Fig. 7. Secundarismo Hepático.

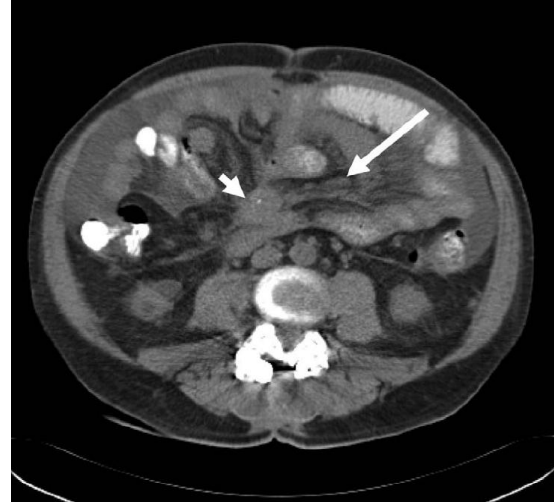


Fig. 8. Signo de la rueda de carro

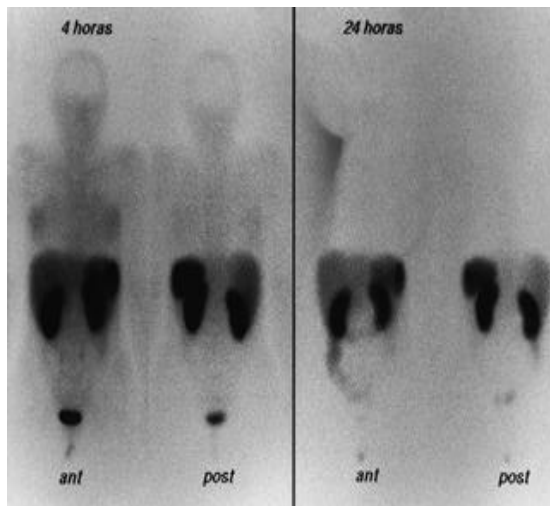


Fig.9. OctreoScan. Exploración normal



Fig. 10. OctreoScan. Metástasis hepáticas y peritoneales

TUMORES CARCINOIDES GASTROINTESTINALES

CARCINOIDE GASTRICO

En el estómago las dos principales células endocrinas son las G, ubicadas en el antro y productoras de gastrina y las células EC-I localizadas en el cuerpo y fondo, productoras principalmente de histamina. Desde el punto de vista de la célula de origen se han caracterizado 2 tipos principales de TNE, el originado de las células G llamado gastrinoma y las neoplasias de células EC-I o TCa. Estas últimas constituyen la gran mayoría de las neoplasias neuroendocrinas de estomago; los gastrinomas son extremadamente infrecuentes.³¹ Los TCa gástricos constituyen el 4% del total de los TCa G-I y el 1% de las neoplasias gástricas, se clasifican en 4 tipos. Los 3 primeros se originan en las EC-I, siendo los de tipo 1 y 2 tumores dependientes de la gastrina.³ Se ha demostrado que el porcentaje de carcinoides gástricos va en aumento. Los primeros datos recopilados en los años 70 registran una incidencia del 2.5% mientras que los más recientes hacen referencia a una incidencia del 6%. También se ha observado que el porcentaje de carcinoides gástricos en relación al conjunto de las neoplasias de estomago ha crecido de un 0.4% a un 1,8%. No se sabe con precisión si estos datos corresponden a una pauta de crecimiento real o se deben a la mejora de los métodos diagnósticos y al mayor número de comunicaciones de casos.^{3 31}

CARCINOIDE GASTRICO DE TIPO 1

Los carcinoides gástricos de tipo 1 constituyen el 70 a 80% de los carcinoides del estomago y se desarrollan como consecuencia del efecto trófico de la gastrina sobre las EC-I.^{3 6 31} Estos tumores se asocian con gastritis atrófica crónica autoinmune en el 50% de los casos. La gastritis atrófica puede estar condicionada por anemia perniciosa o por infección por *Helicobacter pylori* (*H pylori*); en el primer caso, los anticuerpos

anticélulas parietales producen atrofia de la mucosa oxíntica y en el segundo, la gastritis asociada con *H pylori* puede llevar a atrofia gástrica; la hipoclorhidria resultante, con disminución del pH del contenido gástrico es un estímulo para que las células G del antro aumenten la secreción de gastrina; esta última, además de estimular a las células parietales para que incrementen la producción de ácido, tiene un efecto trófico sobre las células EC-I del cuerpo y fondo. Si el estímulo persiste por tiempo prolongado, se produce hiperplasia de células G, hipergastrinemia e hiperplasia de células EC-I, lo que puede conducir, después de un tiempo prolongado a tumores de células EC-I denominados TCa gástricos.³¹ Es características de estos tumores el hecho de ser múltiples y pequeños (<2cm). Se topografían con mayor frecuencia en el fundus o cuerpo y dada que generalmente se asocian a malabsorción de vitamina b12 y anemia perniciosa su incidencia es mayor en mujeres a partir de los 50 años.^{3 6 31}

El diagnostico suele establecerse en forma accidental durante la realización de una fibrogastroscofia (Fig. 11) ya que estos pacientes son generalmente asintomáticos. Aunque también se han reportado casos sintomáticos caracterizados por dolor abdominal y episodios de sangrado.³⁰ La mayoría de estos tumores son de comportamiento benigno y desde el punto de vista histológico la mayoría clasifican como tumor neuroendocrino bien diferenciados.³ Se han comunicado metástasis hasta en 3 a 5% de los casos que deben ser evaluadas mediante estudios de imagen como TAC (Fig. 12) o RNM. En cuanto al tratamiento quirúrgico, las lesiones polipoides menores de 1 cm, en escaso número (5 o menos) pueden ser tratadas con éxito mediante escisión endoscópica. Posteriormente se deben realizar controles endoscópicos con toma de biopsias cada 6 meses con el fin de detectar recurrencias, que de presentarse condicionan un tratamiento quirúrgico mediante escisión local de la lesión y antrectomía, ya que en diversos estudios se ha comunicado la desaparición de TCa

asociados a hipergastrinemia mediante antrectomía, la cual lleva a la normalización de los valores de gastrina.^{3 6 31 33} Cuando existen más de 5 lesiones o el tamaño es mayor de 1 cm, el tratamiento recomendado es la antrectomía junto con escisión local de las lesiones mayores de 1 cm. Si en el seguimiento se objetiva recurrencia, se debe realizar gastrectomía. Si en el momento del diagnóstico existe crecimiento invasivo o afección de ganglios linfáticos también se aconseja practicar gastrectomía total.^{3 6 31 33} También se han empleado análogos de la somatostatina para reducir los niveles de gastrina y ello ha puesto de manifiesto cierta disminución de las recidivas aunque no existen protocolos claros en cuanto a su indicación.³ La tasa de supervivencia a 5 años para estos tumores es próxima al 98% lo cual refleja el carácter benigno de este tipo de tumores.^{3 31}

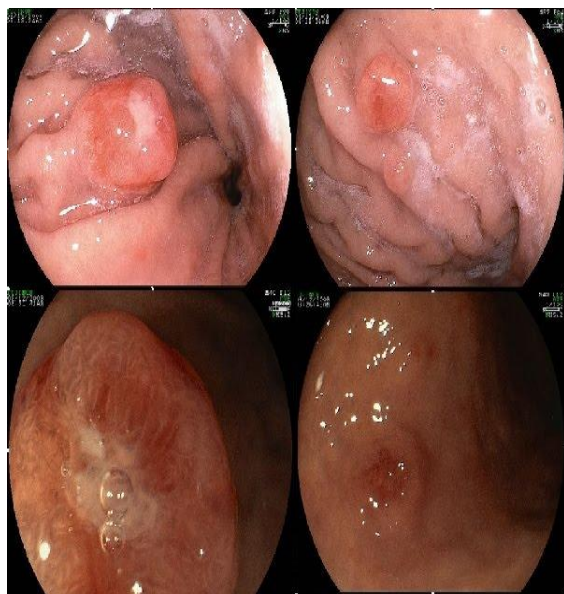


Fig. 11 Aspecto endoscópico carcinoide gástrico



Fig. 12 TAC carcinoide gástrico



Fig. 12 TAC carcinoide gástrico

CARCINOIDE GASTRICO DE TIPO 2

Estos tumores al igual que los de tipo 1 son gastrina dependiente y a menudo multifocales. Se desarrollan en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y se producen casi invariablemente en pacientes con síndrome NEM 1.^{3 6 31} En estos pacientes la hiperplasia de las células ECL es habitual siendo posible que hasta un 15 a 30% de estos pacientes desarrollen carcinoides en el cuerpo y fundus del estomago. A diferencia de los de tipo 1 estos pacientes registran niveles elevados de ácido gástrico y presentan las manifestaciones típicas del SZE.³ Además de la hipergastrinemia parece existir otro factor causal de tipo genético (gen de la NEM 1).³¹ Los TCa gástricos de tipo 2 representan el 5% de los carcinoides gástricos y presentan igual distribución por sexos. Histológicamente son similares a los de tipo 1 aunque su potencial maligno es mayor. Se ha comunicado afectación de ganglios linfáticos en un 30% de los casos y metástasis regionales en un 10%.²¹ En consecuencia la mayoría de los “carcinoides gástricos” de tipo 2 son considerados desde el punto de vista histológicos carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados.³ El tratamiento quirúrgico se centra en la eliminación del tumor primario y de la fuente de hipergastrinemia, resecando el gastrinoma y sus metástasis en los ganglionares. El tratamiento del TCa gástrico es similar al del tipo 1, con mucosectomía endoscópica de tumores <1 cm. Resección quirúrgica y vaciamiento ganglionar regional en los tumores más grandes y multifocales con angioinvasión o invasión de la pared.^{3 33} Más recientemente se ha comunicado la regresión de tumores carcinoides múltiples en pacientes con SZE asociados a NEM 1 mediante tratamiento con lanreótido y acetato de octreótido.^{3 6} En estos pacientes se observó una disminución progresiva de los valores de gastrina y una reducción del número y tamaño de los tumores, que se atribuyó a la disminución de la gastrinemia. La supervivencia a 5 años es de 90%.³

CARCINOIDE GASTRICO DE TIPO 3

Los tumores de tipo 3 o esporádicos son responsables del 20% de los “carcinoides gástricos”. A diferencia de los de tipo 1 o 2 no se asocian a niveles elevados de gastrina y suelen ser únicos y grandes siendo más frecuente en hombres mayores de 50 años.^{3 31} Histológicamente pueden considerarse tumores neuroendocrinos bien diferenciados no obstante las lesiones grandes tienden a presentar histología atípica con pleomorfismo, alta tasa de mitosis y frecuentemente Ki 67 elevado en consecuencia muchos de ellos corresponden a carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados.³ La afectación de ganglios regionales se registra en un 50% de los casos aproximadamente y las metástasis hepáticas se dan dos tercios de los pacientes.^{6 21} Un síndrome carcinoide atípico puede desarrollarse en el 5 al 10% de los pacientes con carcinoide de tipo 3.³¹ Dicho síndrome es consecuencia de la liberación de histamina y se caracteriza por enrojecimiento parcheado de la piel, edema cutáneo, inflamación de las glándulas salivales y lagrimeo excesivo. La dosificación plasmática de histamina y urinaria de su metabolito, methylimidazoleacetic ácido (MelAA) sirve como marcador tumoral.^{6 31} El TCa gástrico esporádico se trata de forma similar al adenocarcinoma de estomago realizando resección en bloque de los niveles ganglionares 1 y 2 según su topografía.³ A diferencia de los carcinoides de tipo 1 y 2 la sobrevida a 5 años para los carcinoides de tipo 3 es de solo un 50% cayendo al 10% si presentan metástasis al momento del diagnóstico.³

CARCINOIDE GASTRICO DE TIPO 4

Corresponden a carcinomas endocrinos mal diferenciados y carcinomas mixtos exocrinos-endocrinos. La gastritis atrófica está presente en un 50% de los casos. Son generalmente tumores únicos ulceroinfiltrantes y avanzados con lo cual el porcentaje de

resecabilidad es bajo. Su pronóstico es malo con una mediana de sobrevida publicada de apenas 8 meses. Dado los malos resultados terapéuticos se ensayan en este tipo de tumores planes quimioterápicos.³

CARCINOIDE DEL INTESTINO MEDIO

Son los tumores carcinoides más frecuentes constituyendo el 25% de los tumores neuroendocrinos abdominales. Se originan con mayor frecuencia en el íleon terminal siendo las localizaciones siguientes más frecuentes el apéndice y el colon derecho.²¹ Aunque estos tumores comparten el mismo desarrollo embriológico parecen ser biológicamente diferentes. Los carcinoides apendiculares son distintos de los del intestino delgado ya que suelen ser pequeños y rara vez metastatizan o son causa de síndrome carcinoide. Por otra parte dicho síndrome se produce en un tercio de los pacientes con carcinoides del intestino delgado siendo también habitual la diseminación regional y a distancia al momento del diagnóstico.³ La mayor parte de los carcinoides del intestino delgado son carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados mientras que es más probable que los del colon derecho sean mal diferenciados.³

CARCINOIDES DEL INTESTINO DELGADO

Representan el 29,6% a 42,3% de todos los tumores primarios del intestino delgado. Su distribución es diferente a la del adenocarcinoma de delgado. Los TCa se encuentran raramente en el duodeno representando un 3,4% al 11,9% de las neoplasias duodenales siendo por tanto el 0,7% a 1,8% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado.⁶ Los TCa son igualmente poco frecuentes en el yeyuno, representando el 9,3% al 30,9% de todas las neoplasias del yeyuno lo cual equivale al 1,7% a 5,2% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado.⁶ Sin embargo, estos tumores son mucho más comúnmente identificados en el íleon, y de hecho son la neoplasia más común en los últimos 60 cm del íleon.⁶ Los TCa ileales representan el 54,6% al 67,2% de los tumores ileales constituyendo el 15,8% al 25,8% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado.⁶ Como describió por primera vez por Lubarsch, no es poco frecuente que se

presenten como grupo de lesiones. Su incidencia es mayor en la sexta o séptima década de vida. Su presentación clínica es similar a la de otros tumores del intestino delgado: obstrucción intestinal, dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal. El 40% de los pacientes son detectados durante una cirugía de urgencia por una oclusión intestinal.³ La enfermedad avanzada induce una reacción desmoplásica característica dando lugar a fibrosis retroperitoneal y mesentérica que genera retracción mesial (Fig. 13) y provoca obstrucción intestinal e isquemia mesentérica.³ Aunque el mecanismo biológico de la fibrosis asociada al TCa sigue siendo desconocida, algunos factores de crecimiento están siendo evaluados como potenciales agentes etiológicos, los candidatos incluyen el PDGF, IGF-I y II, EGF, TGF α , el TGF β .⁶ Los ganglios linfáticos regionales y el hígado son la localización más frecuente de diseminación de la enfermedad. Al momento del diagnóstico el 70% de los pacientes presenta ganglios positivos y un 50% metástasis hepáticas.³ El síndrome carcinoide se produce en el 20 a 30% de los casos de TCa del intestino delgado.¹⁵ El síndrome consta de una constelación de síntomas derivados del exceso de aminas biogénicas, péptidos y otros factores tales como 5-HT, taquininas y bradiquininas en la circulación sistémica. Debido a la capacidad del hígado para desactivar la serotonina el síndrome carcinoide suele desarrollarse cuando hay metástasis. Sin embargo también se desarrolla por invasión retroperitoneal o por disfunción hepática sin metástasis.^{3 6 30} El síntoma más habitual cuando se presenta el síndrome carcinoide es el Flushing o rubefacción que se da en el 94% de los pacientes.⁶ Esta rubefacción se ha asociado a varios factores incluidos la 5-HT, taquininas e histamina. Los episodios de rubefacción se asocian a menudo con una sensación incómoda de calor facial y de la parte superior del tórax que pueden acompañarse de lagrimeo, prurito, palpitaciones, edema facial o de la glándula salival, diarrea e hipotensión. La rubefacción puede ser inducida por consumo de queso, vino, chocolate,

frutos secos o por estrés.^{3 6} La diarrea es la siguiente manifestación más frecuente y se registra en el 80% de los pacientes. Puede ser acuosa o espumosa, o pueden parecerse a la esteatorrea en hasta un 67% de los pacientes. La frecuencia de las evacuaciones varía de 2 a 30 por día. El grueso total de la esteatorrea es superior a 15 g por día en el 46% de los pacientes. La diarrea puede estar mediada por gastrina, 5-HT, VIP, o la prostaglandina.⁶ Las telangiectasias faciales, presentes en el 25% de los pacientes con síndrome carcinoide, probablemente provienen de la absorción sistémica de 5-HT, VIP, la bradicinina o prostaglandina.⁶ El broncoespasmo, identificado en el 15% de los pacientes, resulta de la liberación de bradicinina, histamina, prostaglandinas, o 5-HT.⁶ La pelagra está presente en el 5% de los casos de síndrome carcinoide y se debe a la deficiencia de niacina secundaria al metabolismo anormal del triptófano.⁶ La cardiopatía carcinoide afecta el 40 a 50% de los pacientes que padecen este síndrome.^{3 6} Fue descrita por primera vez por Björck en 1952. Se caracteriza por depósitos de tejido fibroso en las válvulas tricúspide y pulmonar y en el endocardio. La formación de estos depósitos da lugar al engrosamiento endocárdico que a su vez determina retracción y fijación de las válvulas con la consiguiente disfunción valvular. El mecanismo patológico detrás del desarrollo de la enfermedad cardíaca sigue siendo incierto. La fibrosis endocárdica puede ser inducida por la continua alta concentración de aminas circulantes.⁶ La enfermedad afecta predominantemente al lado derecho del corazón en tanto que los pulmones son capaces de desactivar la serotonina antes de que penetre en la aurícula izquierda. Sin embargo también se han comunicado casos de cardiopatía del lado izquierdo en menos del 10% de los pacientes.³ La crisis carcinoide es una forma potencialmente mortal de síndrome carcinoide que se activa por eventos específicos, tales como anestesia, cirugía o quimioterapia.^{6 16} Estos eventos precipitantes supuestamente estimulan la liberación de una enorme cantidad de

compuestos biológicamente activos, como las catecolaminas. Los síntomas específicos incluyen flushing, diarrea, taquicardia, arritmias, hipertensión o hipotensión, broncoespasmo y estado mental alterado. Los síntomas suelen ser refractarios a la resucitación con líquidos y la administración de vasopresores. La crisis carcinoide puede ser precipitada por la anestesia o complicaciones intraoperatorias que ocurren en el 11% de los pacientes.⁶ Durante la operación, el octreotide, agentes bloqueadores de los receptores de 5-HT deben estar fácilmente disponibles.¹⁶ La presión arterial puede cambiar rápidamente, lo que requiere una estrecha vigilancia. Incluso con octreotida, se puede producir broncoespasmo, que requiere tratamiento con broncodilatadores.⁶ Ante la sospecha de un TCA de delgado los niveles urinarios de 5-HIA y CgA deben ser evaluados para diagnosticar una secreción excesiva de 5-HT además resultan útiles para monitorizar el tratamiento y progresión de la enfermedad.³⁰ Entre las técnicas diagnósticas para valorar la extensión de la enfermedad debe solicitarse TAC y/o RM. El hallazgo característico de la TAC es la presencia de una masa mesentérica con densidades radiadas, denominado patrón en rueda de carro (Fig. 8), que se considera patognomónica de afectación mesentérica por carcinoide del intestino delgado.³ La TAC y la RM son igualmente eficaces en la detección de metástasis hepáticas (Fig. 7 y 14) con sensibilidades respectivas de 77 y 80% aunque subestiman el alcance de la enfermedad en un 25% de los casos.^{3 6 30} El gold standard es el OctreoScan, con una sensibilidad del entorno del 90% y un valor predictivo positivo del 100% complementando la imagen anatómica en la valoración de la extensión de la enfermedad.^{3 6 30} Este estudio es de baja disponibilidad además de costoso por lo cual se han investigado en nuestro medio análogos de la somatostatina de más fácil acceso y económicos con buenos resultados preliminares.³² El PET scan clásico con FDG puede ser de utilidad en carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados negativos para el

OctreoScan.³ El PET con 5-HTP radiomarcado ha demostrado en estudios preliminares recientes ser más sensible que el OctreoScan.³

El tratamiento quirúrgico de estos tumores requiere de resección del segmento intestinal, el mesenterio y los ganglios linfáticos adyacentes, debido a las frecuentes recidivas.^{3 23} Además, como suelen cursar casi siempre con obstrucción de la luz por intensa reacción desmoplásica o con obstrucción vascular con isquemia secundaria, el tratamiento quirúrgico está indicado aun en presencia de metástasis hepáticas.^{3 6 33} Si la resección intestinal no es posible, se puede intentar la realización de un *bypass* con el fin de paliar la obstrucción. Siempre que sea posible se recomienda, la resección de la máxima masa tumoral ya que parece prolongar la supervivencia. En un estudio desarrollado por Hellman, la resección de la masa tumoral y ganglionar se relacionó con una sustancial mejora de la supervivencia con respecto a la registrada en los pacientes en los que no se pudo conseguir este objetivo.³⁴ Esta mejora se registro tanto con metástasis hepáticas como sin ellas. Se ha indicado que la resección del tumor primario aun en presencia de metástasis hepática mejora la supervivencia y da lugar a una superior mediana de supervivencia libre de progresión.³⁴ Givi y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva de TNE G-I con metástasis hepáticas en la que hallaron que los pacientes sometidos a resección del tumor primario presentaban una mediana de supervivencia más prolongada que los no sometidos a resección. Aunque retrospectivo, este estudio evidencia que la resección del tumor primario es importante no solo para aliviar los síntomas intestinales sino para privar a las metástasis hepáticas de una continua fuente de hormonas y factores de crecimiento que pueden acelerar su proliferación.³⁵

El pronóstico de los carcinoides del intestino medio suele ser desfavorable si se compara con los carcinoides gástricos tipo1 y tipo 2 y con los rectales.³ Como todos

los TNE los carcinoides del intestino medio dependen del estadio que se encuentren. Las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años, para los carcinoides del intestino delgado bien diferenciados con enfermedad localizada, es del 63 al 73%, cuando la enfermedad es regional cae al 46 al 71% y para metástasis a distancia de 30%.³ El tratamiento de estos pacientes se basa en un enfoque multidisciplinario.^{3 6 33} Los datos de supervivencia publicados por una serie de centros dedicados a este tipo de abordajes multidisciplinarios han demostrado una mejora en la mediana de sobrevida en pacientes con tumores estadio IV con respecto a registros históricos. Las estimaciones Kaplan-Meyer sobre supervivencia a 5 años superan el 65-75% en pacientes con carcinoides estadio IV mientras que los controles son de solo el 33%. Aunque la cirugía constituye la primera opción terapéutica para los carcinoides del intestino delgado son necesarios tratamientos adicionales ya que son pocos los pacientes que alcanzan curación solo con la cirugía.³

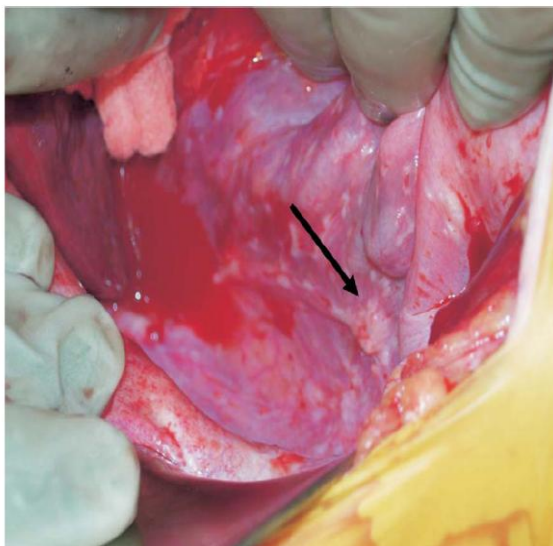


Fig. 13. Crecimiento desmoplásico y fibrosis retroperitoneal hallazgo patognomónico del carcinóide de intestino delgado

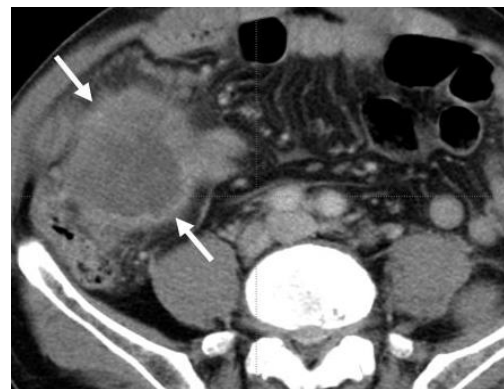


Fig. 14 TAC carcinóide de íleon con metástasis hepáticas

CARCINOIDE APENDICULAR

La incidencia de los carcinoides apendiculares ha disminuido y actualmente se sitúa en el 8% de los TNE –GI.²⁰ No obstante este tipo de lesión continúa siendo la neoplasia mas frecuente del apéndice, resultando responsable de entre el 32 y 57% del total de los tumores que afectan a este órgano.³⁶ No está claro si los estudios epidemiológicos reflejan cambios en el comportamiento diagnostico o terapéutico o cambios reales en la prevalencia de la enfermedad.³ En una serie de autopsias de 26294 muestras examinadas en un estudio desarrollado por Malmö, la prevalencia de carcinoides apendiculares fue del 8.4 por 100000 mientras que los datos epidemiológicos clásicos referidos por centros estadounidenses son del 4.5 por 100000.²⁶ La enorme mayoría de los TCa apendiculares es detectado de forma accidental en una de cada 300 apendicetomías.¹⁷ La tasa global de metástasis es del 4%, con metástasis a distancia en un 0.7%.³³ Los tumores de menos de 1 cm rara vez generan metástasis en tanto que el compromiso ganglionar está presente hasta en un 30% de los casos cuando el tumor tiene un tamaño que supere los 2 cm. En una serie de la Mayo Clinic el 21% de los tumores de 2-3 cm y el 44% de los de más de 3 cm registraron metástasis.³ Sobre la base de estos hallazgos se debe realizar la hemicolectomía derecha en tumores apendiculares mayores a los 2 cm. Los tumores completamente resecaos y de menos de 1cm pueden ser tratados adecuadamente mediante apendicetomía.^{3 33} Aunque no hay datos concretos al respecto, el tratamiento de las lesiones comprendidas entre 1 y 2 cm debe ser individualizado en función de los criterios patológicos del tumor.^{3 6} Los rasgos pronósticos indicativos de una mayor agresividad a tener en cuenta son, invasión del mesoapéndice, invasión linfovascular, compromiso de la serosa, márgenes de resección, ganglios linfáticos positivos, Ki67 mayor al 2%, variante de células caliciformes. Por lo tanto se debe considerar realizar la hemicolectomía derecha en lesiones de entre 1 y 2 cm con

características de agresividad a fin de valorar el estado de los ganglios mesiales.^{3 6 3333} Aquellos pacientes que tengan afección ganglionar deben ser sometidos a seguimiento mientras que aquellos que tengan ganglios negativos deben ser considerados curados.^{3 6 33} Afortunadamente la mayoría de los tumores son menores al cm. y situados en la punta del apéndice y en consecuencia curados en forma sistemática con apendicetomía.³³ Una variante poco frecuente es el carcinoide de células caliciformes, clasificado como tumor mixto endocrino-exocrino el cual constituye una excepción al excelente pronóstico de estas lesiones. Estos tumores son agresivos y con frecuencia dan lugar a afectación peritoneal. Con independencia de su tamaño este tumor debe ser tratado mediante hemicolectomía derecha oncológica y considerar realización de quimioterapia sistemática independientemente de la afección ganglionar.³ Los tumores diseminados han sido tratados mediante peritonectomía, la supervivencia a 10 años para estas lesiones es solo del 60%.³

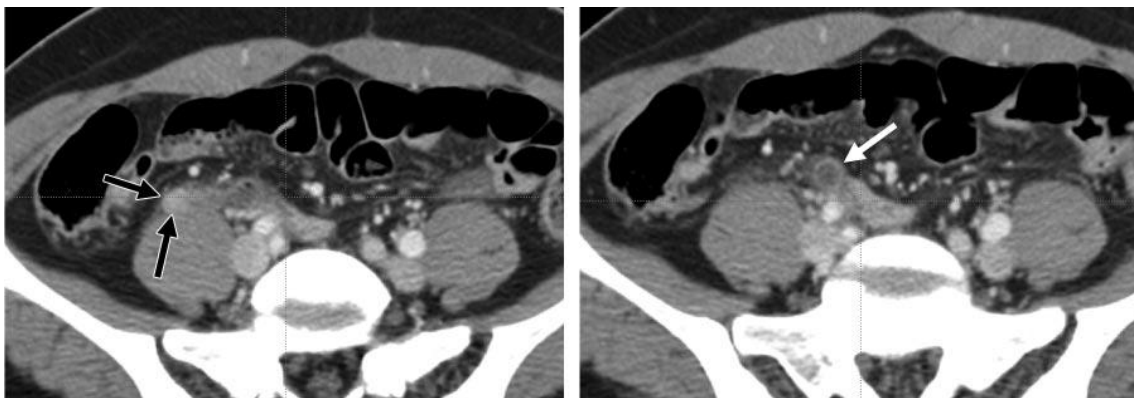


Fig. 15 TAC carcinoide de apéndice

CARCINOIDE DEL INTESTINO POSTERIOR

CARCINOIDE DE COLON

Los carcinoides del colon son poco frecuentes suponiendo apenas el 8 al 11% de los TNE-GI.²¹ Representan menos del 1% de los tumores primarios de colon, aunque esta incidencia aumenta al 3.9% cuando se realizan estudios de inmunohistoquímica a lesiones que fueron informadas como poco o mal diferenciadas, incluso la incidencia es 8 veces superior en estudios postmortem.³ Alrededor del 50% se localizan en el ciego, otro 15% en el colon ascendente; 10-15% puede ser detectado en el transversal, descendente y colon sigmoideos.³⁷ La localización más frecuente en el colon derecho se explicaría por una mayor densidad de células neuroendocrinas.³⁷ Los pacientes típicamente se presentan en la séptima década. Inicialmente asintomáticos, los síntomas, como dolor, anorexia y pérdida de peso se presentan por lo general cuando la enfermedad es avanzada (Fig. 16). En la mayoría de los casos de tumores localmente avanzados se puede palpar una masa. El diámetro promedio al momento de la presentación es de 5 cm. Al igual que con los hallazgos clínicos en el adenocarcinoma, los TCa de colon derecho son más grandes, más avanzados y se detecta más tarde en comparación a los TCa del colon izquierdo.³⁷ Histopatológicamente se caracterizan por ser carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados y dos tercios de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica regional o a distancia.³ Entre un 25 y un 40% presentan una segunda neoplasia maligna G-I o genitourinaria.³⁷ Como mencionamos anteriormente, a diferencia de las lesiones de delgado, solo alrededor del 50% secretan 5-HT y solo se asocian a síndrome carcinoide en 5% de los casos.³

El diagnóstico se establece mediante endoscopia y biopsia (Fig. 17). La TAC o la RNM se deben realizar para valorar el tumor, la presencia de metástasis hepática y el compromiso ganglionar (Fig. 16). También se pueden identificar segundas neoplasias

sincrónicas de delgado o colon.^{3 6 37} El OctreoScan raramente es positivo en los TCa del colon. El análisis de 5-HT y 5-HIA sólo se justificaría en TNE bien diferenciados y solo para estos pacientes tendría valor para el seguimiento.^{3 20 37} El tratamiento quirúrgico para el TCa de colon sigue los mismos preceptos del adenocarcinoma de colon, colectomía oncológica con resección en bloque de los mesos.^{3 33 37} Siempre debe intentarse la resección oncológica aun en presencia de metástasis hepáticas.³

El pronóstico puede ser confuso ya que los porcentajes de sobrevida son muy variables en las publicaciones hecho que seguramente se explique por sesgo de selección de pacientes.³⁷ La supervivencia global a 5 años para TNE bien diferenciados del colon es del entorno del 80%, por desgracia la tasa de TNE bien diferenciados es baja.³⁷ Para carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados se estima una sobrevida a 5 años bastante más baja, de 6 al 7%. Un análisis de 8305 TNE G-I incluyendo 714 TNE del colon obtuvo una tasa global de supervivencia a 5 años de 41,6% en comparación al 60,9% en adenocarcinomas colon.³⁸ Si se ajusta la tasa de sobrevida a la variable estadio de la enfermedad, comparando enfermedad localizada regional y a distancia de los TCa con adenocarcinomas en etapa localizada (Dukes A y B), etapa regional (Dukes C) y a distancia (Dukes D), las grandes series muestran una tasa de sobrevida menor de los TNE.³⁷



Fig. 16 TAC carcinoma neuroendocrino de ciego

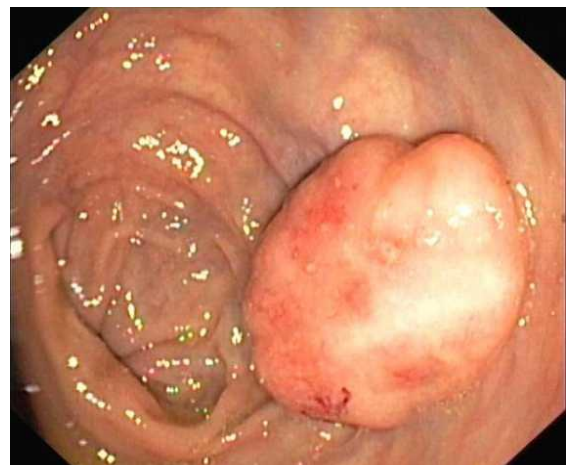


Fig. 17 aspecto endoscópico carcinoide colorectal

CARCINOIDE DE RECTO

La incidencia de estas lesiones va en aumento constituyendo el 11 al 15.8% de los TNE-GI y el 1.5% de las neoplasias del recto.²¹ Son más frecuentes en afroamericanos y se dan más a menudo en mayores de 55 años. El 60% de ellos son pequeños, menores al cm. y suelen ser detectados accidentalmente durante la realización de una endoscopia.³ Hay pocos datos sobre la localización TNE dentro del recto.¹⁶ Alrededor del 65% se encuentran en el tercio medio y el 25% y 10% en la parte superior y el tercio inferior, respectivamente.³⁷ La sintomatología es similar al adenocarcinomas de recto y la presencia de la misma evidencia un tumor avanzado de mal pronóstico. El síndrome carcinoide es infrecuente.³ El diagnóstico es habitualmente endoscópico y muchas veces incidental.⁶ Las lesiones menores al cm, por su aspecto amarillento submucoso pueden plantear diferenciales que serán descartados con inmunohistoquímica.^{6 37} Lesiones de entre 1 y 2 cm deben ser evaluados mediante ecografía endorectal (EE) (Fig. 18), TAC (Fig. 19) y RNM para determinar grado de invasión parietal, compromiso ganglionar e invasión del mesorrecto.^{3 16 37} El OctreoScan no tiene ningún valor siendo también poco frecuente la elevación de la 5-HIA y la CgA incluso en caso de enfermedad diseminada.³⁷ En carcinomas indiferenciados puede tener valor al PET scan³² Al igual que para el adenocarcinoma de recto, la resección es el tratamiento de elección. Los carcinoides rectales de menos de 1 cm pueden ser tratados satisfactoriamente mediante resección endoscópica. La ausencia de afectación de ganglios linfáticos en tumores menores al cm valida la resección endoscópicas o endoanal de estas lesiones.^{3 6 16 33 37} Los tumores de 1-2 cm de tamaño tienen infiltración de por lo menos la capa muscular un 50% de los casos, metástasis en ganglios linfáticos en 3,5% y metástasis a distancia en 7-34%.^{3 37} Los tumores de más de 2 cm (que afectan al 15% de los pacientes) presentan diseminación regional y a

distancia en el 67 al 100% de los casos.³ La evidencia de invasión o enfermedad regional justifica una resección mesorectal total que también es el tratamiento que se recomienda para las lesiones mayores a los 2 cm.^{3 6 16 33 38} La tasa de supervivencia a cinco años en TNE rectales es 72-92%, dependiendo del sesgo de selección en relación a tumores inferiores al cm. Cuando se ajusta la variable del estadio la sobrevida en relación al adenocarcinoma de recto resulta similar o incluso menor.³⁷

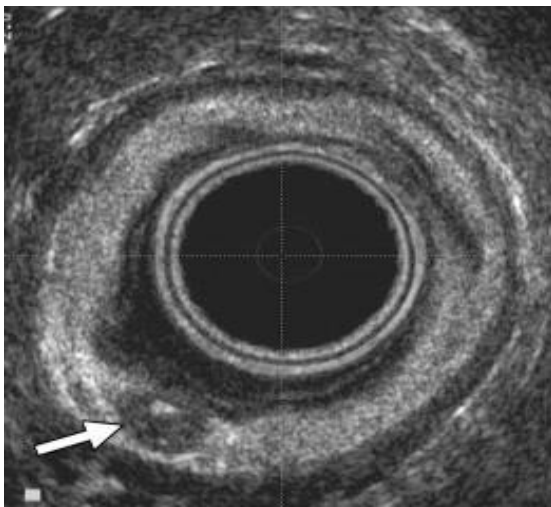


Fig. 18 ecografía endorectal carcinoide de recto



Fig. 19 Tac carcinoide de recto

TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS

Los fármacos actualmente disponibles por lo general no obtienen buenas respuestas en la enfermedad diseminada y a menudo muestran efectos adversos graves. La cirugía es la que ofrece los mejores resultados en cuanto a sobrevida y la mejor calidad de vida sin embargo está gravada de una alta morbilidad.

Las opciones dependerán de la extensión de la enfermedad hepática y su localización anatómica. Las opciones van desde la una resección en cuña, una hepatectomía o incluso el trasplante hepático al uso de técnicas ablativas locales si existe múltiples metástasis que no puedan ser resecadas. En casos de metástasis difusas o múltiples, o para pacientes en los que no pueda plantearse resección, la oclusión o embolización de la arteria hepática ha sido desarrollada como una modalidad alternativa. Este enfoque se basa en la premisa de que la mayor parte de la vascularización de las metástasis se origina de las ramas de la arteria hepática mientras que el parénquima hepático normal, recibe suministro de sangre adicional del sistema venoso portal. Inicialmente, la desvascularización y necrosis de las metástasis hepáticas se lograba a través de la ligadura quirúrgica de la arteria hepática común. Actualmente con el desarrollo de la radiología intervencionista se puede realizar embolización selectiva de la vasculatura del tumor obteniéndose una reducción significativa de la angiogénesis y la futura formación de colaterales, con menor morbilidad que la cirugía.^{23 39}

En la actualidad, la mayoría de protocolos de oclusión vascular implican quimioembolización arterial transcáteter a través de la inyección de una droga citotóxica (por lo general estreptozocina o doxorubicina) en las ramas de la arteria hepática, seguida de embolización con partículas de esponja de gelatina, coils o microesferas hasta lograr una disminución significativa en el flujo sanguíneo. La inyección terapéutica es precedida por la arteriografía de la mesentérica superior y tronco celíaco

para evaluar la distribución arterial y la permeabilidad de la vena porta y evaluar el flujo sanguíneo del tumor.^{40 41} El principio que subyace detrás de la combinación de quimioterapia intraarterial y la embolización de la arteria hepática se basa en la idea de que una combinación de reducción de la vascularización y anoxia aumentará las concentraciones locales de drogas y disminuirá el tiempo de lavado en la metástasis.^{42 43} Técnicas de criocirugía o de ablación por radiofrecuencia por lo general se reservan para pacientes con enfermedad localizada residual o se utilizan como adyuvantes a la cirugía de resección primaria. La embolización hepática con irradiación local con microesferas radiactivas (braquiradioterapia) y la inyección de alcohol directamente en los focos del hígado también se han utilizado para las metástasis de diferentes tumores, pero la experiencia con los carcinoides gastrointestinales es limitada.^{44 45}

Existen más de una docena de ensayos en la última década sobre los efectos de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas. En nuestro medio Gonzalez y col presentaron en el 2004 un caso clínico donde se realizó una hepatectomía conservando los segmentos IV y I en el tratamiento de las metástasis múltiples de un carcinóide de colon.⁴⁶ (Fig 20) Otros reportes sin embargo, no discriminan claramente entre TCa, TNE G-I o tumores neuroendocrinos del páncreas. A pesar de ser heterogéneo el universo muestral, se ha descrito luego de la resección quirúrgica, una tasa de respuesta bioquímica del 75% y una mejoría sintomática del casi 100% de los pacientes con una duración media de entre 19 y 45 meses.⁴⁷ En la experiencia de la Clínica Mayo que involucra pacientes con TNE y metástasis hepáticas sometidos a resección entre 1970 y 1989 sobre un total de 37 pacientes con TNE (24 con TCa) se resecaron con intención curativa 10 pacientes, 9 alcanzaron una respuesta clínica completa, 13 pacientes se sometieron a resecciones paliativas, 6 de 7 (86%) mostraron respuestas bioquímicas completa.⁴⁸ En una serie del año 1996 sobre un total de 64 pacientes con TCa del

intestino medio con metástasis hepáticas, se realizó resección quirúrgica a 14 pacientes (22%), de éstos un 78% presentaron reducción en la secreción de 5-HIA en orina, la sobrevida a 5 años fue del 100%, 40 pacientes con la enfermedad hepática bilobar fueron sometidos a embolización en combinación con octreótido, en este grupo, los niveles de 5-HIA se redujeron en un 55% de los pacientes, 43% mostró una respuesta objetiva del tumor y la tasa de supervivencia a 5 años fue del 56% .⁴⁹ La mayor revisión hasta la fecha que incluye 120 pacientes con TCa informó una respuesta bioquímica del 96% entre los pacientes cuyas metástasis hepáticas se resecaron quirúrgicamente.⁵⁰ Esto se asoció con una tasa de supervivencia a 5 años del 61%, en contraste, la tasa de supervivencia a 5 años sin tratamiento quirúrgico que fue aproximadamente 30%.⁵¹ La quimioembolización utilizando doxorubicina en lipiodol, seguida de embolización de partículas de esponja de gelatina o de coils embebidos en fármacos citotóxicos, como el cisplatino, estreptozina o doxorubicina presentaría, según algunos estudios mejores resultados que la embolización blanda de partículas sin fármacos citotóxicos. La respuesta bioquímica sería de 75% con una respuesta tumoral del 57%^{52 53 54 55} El aspecto más beneficioso de la terapia de oclusión vascular es el control de síntomas del síndrome carcinoide con menor mortalidad que la cirugía. Aunque la respuesta se obtiene en casi el 100% de los pacientes es de corta duración, con una media para el alivio de los síntomas de entre 14 y 22 meses^{52 53 54 55} La ablación por radiofrecuencia induce la destrucción celular por la conversión de corriente alterna de alta frecuencia en calor, alcanzando temperaturas superiores a 60°C. La crioterapia consiste en ciclos de congelación y descongelación por medio de una criosonda colocado dentro de los focos tumorales.⁵⁶ En una serie de pacientes que se sometieron a la crioterapia, cerca del 90% experimentaron un alivio completo de los síntomas durante un intervalo medio de 11 meses y aproximadamente el 60% mostraron

una disminución de la secreción de 5-HIAA.⁵⁷ Al igual que para la embolización de la arteria hepática en un periodo de seguimiento de aproximadamente 2 años el 90% de los pacientes experimentaron recurrencia. Aproximadamente el 50% de las recidivas se observaron en los focos anteriormente ablacionados. Otro estudio de 13 pacientes tratados con criocirugía para las metástasis hepáticas neuroendocrinas reportó una tasa de supervivencia del 92% con una mediana de seguimiento de 13,5 meses.⁵⁸ En una serie de 32 pacientes con TNE con metástasis hepáticas que se sometieron a ablación por radiofrecuencia laparoscópica, entre ellos 13 TCa, se informó una disminución significativa en los marcadores tumorales en el 65% de los pacientes con una media de seguimiento de 1,6 años.⁵⁹ La recidiva local en el hígado ocurrió en el 13%, progresaron lesiones preexistentes en un 13%, se desarrollaron nuevas en el 28% y un 25% de los pacientes desarrollaron enfermedad extrahepática. La respuesta sintomática a la ablación por radiofrecuencia se prolongó durante una media de 10,1 meses (rango 6-24 meses). El estudio informó que no hubo mortalidad perioperatoria y la estadía media hospitalaria fue de 1,1 días. En general, la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia son de uso limitado en los tumores más grandes de 35 mm y en pacientes con metástasis hepáticas multifocales (alrededor de 5).⁴¹

Si no es posible controlar los síntomas con otro tratamiento, en la actualidad, estaría indicado el trasplante hepático siempre que se haya excluido extensión extrahepática y se haya conseguido una resección completa del primario.⁶⁰ Si bien existen estudios que han informado los beneficios de este procedimiento para las metástasis hepáticas de TNE la experiencia se limita a series pequeñas y en escasos centros de referencia. Aproximadamente se han descrito 50 trasplantes hepáticos para TNE. El alivio sintomático ocurrió en el 90%-100% de los pacientes. La primera serie prospectiva incluyó 9 pacientes con TCa, pero sólo 3 fueron seguidos durante más de 3 años. La

tasa de supervivencia reportada a 5 años fue del 81%.⁶¹ Algunas series nuevas reportan altas tasas de mortalidad perioperatoria y la frecuente recurrencia del tumor. En la serie por Lang ⁶² hubo un fallecido en el intraoperatorio y 2 pacientes fallecieron en el postoperatorio como consecuencia de la sepsis y/o recurrencia del tumor. Del mismo modo, en una serie de 6 pacientes sometidos a trasplante hepático por TCa la mediana de supervivencia fue de 20 meses, con recurrencia de la enfermedad en 5 pacientes en un seguimiento de 11 meses.⁶² En otra serie de cuatro trasplantes de hígado por tumores carcinoides, 3 pacientes estaban vivos a 15 - 62 meses.⁶³

La serie más grande hasta la fecha que incluye 15 pacientes con tumores carcinoides en un grupo de 31 pacientes con TNE metastásicos sometidos a trasplante hepático ortotópico reportó una tasa de supervivencia a 5 años del 73%, con casi 50% de pacientes libres de enfermedad durante el seguimiento.⁶⁴

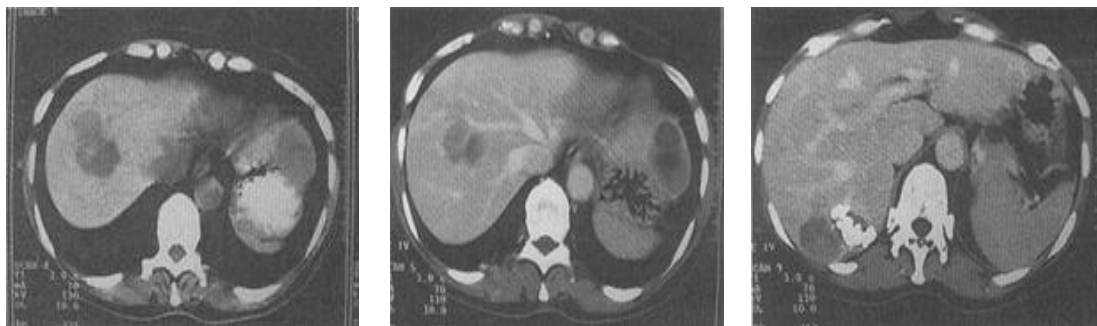


Fig. 20 TAC

A-B- metástasis en segmento II y VIII

C- quiste hidático

D- control postoperatorio



CONCLUSIONES

Los TNE G-I agrupan un heterogéneo grupo de tumores que se desarrollan a partir de las células enterocromafines del tubo digestivo. El término carcinoide ha sido adoptado por los médicos en referencia a una gran variedad de tumores neuroendocrinos hoy reconocidos como de potencial maligno muy variable. Además del sitio de origen y el tamaño tumoral, el perfil histológico, celular y molecular permiten definir con mayor certeza el comportamiento biológico, lo cual ha permitido una mejor categorización de los mismos, aunque debe insistirse en la búsqueda de marcadores predictores de un comportamiento más agresivo. Aunque la cirugía continua siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los TNE G-I, la enfermedad avanzada requiere de un enfoque multimodal. El octreotrida es la terapia adyuvante actualmente aceptada. Los regímenes de quimioterapia no han sido alentadores. La escasa incidencia de estos tumores ha determinado la carencia de estudios aleatorizados en los que se evalúen las diversas opciones terapéuticas. Los estudios futuros deberían investigar las terapias dirigidas a los factores de crecimiento expresados por los tumores carcinoides.

ABREVIATURAS

TNE tumores neuroendócrinos

G-I gastrointestinales

TCa tumor carcinoide

CaNE carcinoma neuroendocrino

SED sistema endócrino difuso

GIP péptido gastrointestinal

GLP *glucagón péptido like*

CCK colecistokinina.

Ng 3 Neurogenina 3

bHLH *basic helix-loop-helix*

VIP polipéptido intestinal vasoactivo

PYY polipéptido YY

EC células enterocromafines

ECL células *enterocromafin like*

5-HT serotonina

5-HIA ácido 5-hidroxiindolacético

5-HTP 5- hidroxitriptófano

MelmAA ácido methylimidazoleacetic

ACTH hormona del crecimiento

NEM 1 neoplasia endocrina múltiple tipo 1

bFGF factor básico de crecimiento de fibroblastos

VEGF factor de crecimiento vascular endotelial

TGF α factor de crecimiento transformante alfa y beta (el TGF β)

TGF β factor de crecimiento transformante beta

PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas

IGF-I y II factores de crecimiento similares a la insulina I y II

EGF factor de crecimiento epidérmico

SST-r receptor de somatostatina

FGF-r receptor de factor básico de crecimiento de fibroblastos

PDGF-r receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas

CgA cromogranina A

IBP inhibidores de la bomba de protones

TAC tomografía axial computarizada

RNM resonancia nuclear magnética

PET scan tomografía por emisión de positrones

EE ecografía endorectal

¹⁸F-2DG 18fluoro-2-desoxi-D-glucosa

SZE síndrome de Zollinger-Ellison

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Lu Cortez L, Clemente C, Puig V, Mirada A. [Carcinoid tumor. An analysis of 131 cases]. *Rev Clin Esp* 1994;194:291-3.
- ² Zamora V. La nueva clasificación de la OMS. Nuevos desafíos. II Jornadas de Actualización en TNE-GEP. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana – Vol 39 / Suplemento 1 / Marzo 2009*
- ³ Janice L. Tumores Carcinoides. *Surg Clinn N Am* 2009. Vol 89;1123-1137
- ⁴ Sanchez-Fayos Calabuig et al. Tumores Carcinoides Gastrointestinales. Biología celular, expresión molecular y consecuencias fisiopatológicas de una neoplasia enigmática. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(6):356-65
- ⁵ Díaz J. Curso de la Escuela Europea de Oncología (ESO). Biología celular y genética de los tumores neuroendocrinos. *Sistema neuroendocrino: origen y desarrollo*. 2008
- ⁶ Raut CP, Kulke MH, Glickman JN, Swanson RS, Ashley SW. *Curr Probl Surg* 2006;43:391-450.
- ⁷ Johansson KA, Dursun U, Jordan N et al. Temporal control of neurogenin 3 activity in páncreas progenitors reveals competence windows for the generation of different endocrine cell types. *DevCell* 2007; 12:457-65
- ⁸ Acosta-Ferreira W, Franco-Raffo H. Citofisiología y Histoquímica de las células argentafines. *An. Fac. Med. Montevideo*. 1959, 44:177
- ⁹ Lorenzo y Losada H. Amargos A., Sanguinetti C., Cerviño J., Castiglioni C., Grosso O., Rial M., Iraola de Solari M. Tumor carcinoide de íleon con síndrome del carcinoide. *An. Fac. Med. Montevideo*. 1961, 46:163.
- ¹⁰ Sanguinetti C, Lorenzo y Losada H, Cassinelli F. Serotonin. Tumores carcinoide (argentafinomas) y síndrome carcinoide. *An. Fac. Med. Montevideo*. 1961, 46:163.
- ¹¹ Filgueiras L. Facal L. Tumores primitivos del yetunoíleon. *Cir. Uruguay*, 1968, 38:51-9.
- ¹² Cassinelli D, Estefan A. Tumor carcinoide de íleon. Síndrome carcinoide. *Cir. Uruguay*, 1970, 40 (5): 394-7.
- ¹³ Estrugo R. Tumores carcinoides del aparato digestivo. Tesis de doctorado. *Fac. Med. Montevideo*. Uruguay, 1973.
- ¹⁴ D'Auria , Reissenweber N, Estrugo R, Cassinelli D, Gardiol V, Perdomo R, Bonifacio J, Acosta-Ferreira W, de los Santos J, Bonaba R, Fernández I. Tumores carcinoides del aparato digestivo. *Cir. Uruguay*, 1977, 47 (6): 494-507.
- ¹⁵ Krygier G, Espasandín J. Manifestaciones poco frecuentes de un síndrome carcinoide *Revista Médica del Uruguay* Vol. 13 - Nro. 2 Agosto de 1997
- ¹⁶ Viola M, Amorín R, Barreiro C. Tumores carcinoides de recto. Presentado como Tema Libre en el 53º Congreso Uruguayo de Cirugía. Colonia 26-29 de noviembre de 2003.
- ¹⁷ Pontillo M. Chambon C. Lattanzio P. Domínguez F. Telles L. Bogliaccini M. Rondan M. Carrerou L. Rodríguez G. Tumor carcinoide de apéndice cecal. Experiencia clínica. Presentado como tema libre. Congreso argentino de cirugía. Bs As 2009

-
- ¹⁸ Dayal Y. GI-NETs –uniform but also diverse . *Endocr Pathol* 2007;18:135-40
- ¹⁹ Oberg K. Diagnosis and treatment of carcinoids tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003;3:863-77
- ²⁰ Yao J, Hassan CM, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063–3072
- ²¹ Modlin IM. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. *CANCER* February 15, 2003 / Volume 97 / Number 4
- ²² Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology*. 2005; 128:1717-51
- ²³ Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncológica*. 2003;42:672-92.
- ²⁴ Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, et al. Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon
- ²⁵ Jakobovitz O, Nass D, DeMarco L, et al. Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3164-7
- ²⁶ Kytola S, Nord B, Elder EE, et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas, and abdominal paragangliomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34:325-32
- ²⁷ Lollgen RM, Hessman O, Szabo E, et al. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 2001;92:812-5.
- ²⁸ Gortz B, Roth J, Krahenmann A, et al. Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol* 1999;154:429-36
- ²⁹ Petzmann S, Ullmann R, Halbwedl I, Popper HH. Analysis of chromosome-11 aberrations in pulmonary and gastrointestinal carcinoids: an array comparative genomic hybridization-based study. *Virchows Arch* 2004;445:151-9
- ³⁰ Ghevariya V. Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Southern Medical Journal*. Volume 102, Number 10, October 2009
- ³¹ Angeles-Angeles A. Tumores endocrinos del estómago. Análisis de 13 casos. *Gac Méd Méx* Vol.141 No. 3, 2005
- ³² Gómez M, Ferrando M, Vilar J, Hitateguy R. 99mTc-OCTREOTIDE en pacientes con tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Vol 40 / N° 4 / Diciembre 2010
- ³³ Akerström G. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology&Metabolism* Vol. 21, No. 1, pp. 87–109, 2007
- ³⁴ Hellman P. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease, with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002;26:991-7
- ³⁵ Givi B. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 2006;140:891-7
- ³⁶ Sinner B. Neuroendocrine tumors (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:729-38

-
- ³⁷ Vogelsang Surgeon H. *Endocrine tumours of the hindgut. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Vol. 19, No. 5, pp. 739–751, 2005
- ³⁸ Modlin IM & Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cáncer* 1997; 79(4): 813–829.
- ³⁹ Ruszniewski P, O'Toole D. Ablative therapies for liver metastases of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80:74–78.
- ⁴⁰ Saltz L, Kemeny N, Schwartz G, et al. A phase II trial of alphainterferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors. *Cancer* 1994;74:958–961
- ⁴¹ Chuang VP, Soo CS, Carrasco CH, et al. Superselective catheterization technique in hepatic angiography. *AJR Am JRoentgenol* 1983;141:803–811.
- ⁴² Ahlman H, Nilsson O, Olausson M. Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl1):67–73.
- ⁴³ Taourel P, Dauzat M, Lafortune M, et al. Hemodynamic changes after transcatheter arterial embolization of hepatocellular carcinomas. *Radiology* 1994;191:189–192.
- ⁴⁴ Baere T, Dufaux J, Roche A, et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study. *Radiology* 1995;194:165–170.
- ⁴⁵ Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001;25:693–696
- ⁴⁶ Gonzalez D, Rodríguez G, Plazzotta C, Balboa O. Extensa hepatectomía conservando los segmentos IV y I en el tratamiento de las metástasis múltiples de un carcinoide de colon. Trabajo presentando en la Sesión Científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 10 de noviembre de 2004
- ⁴⁷ Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, et al. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35:1637–1644.
- ⁴⁸ McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, et al. Cytoablative hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990;108:1091–1096
- ⁴⁹ Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29–37
- ⁵⁰ Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998;187:88–93.
- ⁵¹ Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2005;80:394–424
- ⁵² Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, et al. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147:149–154.
- ⁵³ Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624–2630.-
- ⁵⁴ Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189:541–547

⁵⁵ Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, et al. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 1994;116:1111–1117.

⁵⁶ Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799–805.

139. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:193–200.

⁵⁷ Liu LX, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:193–200

⁵⁸ Chung MH, Pisegna J, Spirt M, et al. Hepatic cytoreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery* 2001;130:954–962

⁵⁹ . Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998;14:175–183

⁶⁰ Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, et al. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004;187:39–46

⁶¹ Arnold JC, O'Grady JG, Bird GL, et al. Liver transplantation for primary and secondary hepatic apudomas. *Br J Surg* 1989;76:248–249.

⁶² Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997;225:347–354

⁶³ Routley D, Ramage JK, McPeake J, et al. Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transpl Surg* 1995;1:118–121.

⁶⁴ Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, et al. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996;20:908–915