

Referencias

1. KAERLEV L, TEGLBJAERG PS, SABROE S, *et al.* Occupational risk factors for small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 516-522.
2. GILL SS, HEUMAN DM, MIHAS AA. Small intestinal neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 267-282.
3. TALAMONTI MS, GOETZ LH, RAO S, *et al.* Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002; 137: 564-571.
4. MEMON MA, NELSON H. Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1101-1118.
5. KULKE MH, MAYER RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
6. GALANDIUK S. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1186-1187.
7. MALIK AA, MOAZZAM N, POTTI A. Unusual abdominal tumors: case 1. Small bowel carcinoid presenting as an acute abdomen. *J Clin Oncol* 2003; 21: 950-951.
8. NISHIMURA M, KOMORI A, MATSUSHITA M, *et al.* Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: rare complication of acute disseminated intravascular coagulation without hematogenous metastasis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2271-2277.
9. SHEBANI KO, SOUBA WW, FINKELSTEIN DM, *et al.* Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract Carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229: 815.
10. FEARON ER. Cancers of the gastrointestinal tract. In: *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins. Copyright 2001.

Correspondencia:

MARÍA HELENA GAITÁN BUITRAGO
 mhg78@yahoo.com
 Medellín, Colombia.

Comentario

DR. ÁLVARO P. QUINTERO VEGA

Tumor neuroendocrino del intestino delgado Reporte de un caso

Los tumores neuroendocrinos son un reto para el ejercicio médico en su diagnóstico y manejo. Aunque en la última década se ha avanzado bastante en cuanto al conocimiento de su genética y biología molecular, aún falta mucho para considerar que dominamos el tema y que podemos ofrecer a los pacientes una detección suficientemente temprana que mejore las tasas de supervivencia.

En el caso que presentan los autores es evidente el diagnóstico tardío, característico en estas lesiones, en un paciente de sexo femenino en la séptima década de la vida, lo cual es una presentación común⁽¹⁾. Lo que no es común es tanto el tamaño descomunal de la lesión en

el momento de la presentación clínica (25x8x4 cm y 3 kilos de peso) sin dar síntomas previos, como la ausencia de metástasis hepáticas en una neoplasia tan grande y el origen subepitelial de una lesión neuroendocrina del intestino medio, caracterizadas por ser generalmente de origen epitelial a excepción de las localizadas en el apéndice cecal que tienden a ser subepiteliales⁽²⁾. El tamaño de esta lesión es más frecuente en tumores neuroendocrinos del colon, los cuales se presentan como lesiones de gran tamaño, con compromiso ganglionar y hepático.

El enfoque inicial siguió el algoritmo de masa abdominal con biopsia percutánea que reportó *carcinoma pobremente diferenciado* con antígeno carcinoembrionario (ACE) elevado que sugirió posible adenocarcinoma. Sin embargo, hay que recordar que el

ACE se encuentra elevado en cerca de dos terceras partes de los tumores neuroendocrinos del intestino delgado ⁽³⁾.

El reporte de patología mostró un *carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado* (de la estadificación de Rindi y Capella ⁽⁴⁾, quienes clasifican las lesiones neuroendocrinas como: a) tumor endocrino bien diferenciado, b) carcinoma endocrino bien diferenciado, c) carcinoma endocrino pobremente diferenciado (de célula pequeña) y d) carcinoma mixto endocrino y exocrino), *con áreas de diferenciación glandular compatibles con origen en submucosa del intestino delgado que respeta la luz intestinal con extensión a serosa del colon con invasión linfática extensa 55 de 56 ganglios peritumorales en colon, 15 de 18 proximales al tumor y 20 de 22 distales al tumor (90 de 96 ganglios positivos en el vaciamiento del colon) y 38 de 45 en el intestino delgado.*

El estudio histológico pobremente diferenciado requirió análisis inmunohistoquímicos que mostraron positividad para sinaptofisina y cromogranina (A?), los cuales junto a la enolasa específica de neurona son comunes a los tumores neuroendocrinos y estudio de citoqueratinas 7(CK 7) y 20 (CK 20) positivo y negativo respectivamente, patrón que muestran los tumores pobremente diferenciados de seno (ductal y lobular), pulmón (no de célula pequeña), ovario (seroso), endometrio, mesotelioma epitelial y timoma ⁽⁵⁾.

De lo anterior se puede deducir que el vaciamiento ganglionar fue adecuado, aunque según lo descrito por los autores, el procedimiento consistió sólo en resección segmentaria de yeyuno y colon, cuando lo aconsejable en estos casos es un vaciamiento ganglionar mesentérico completo, lo cual alivia los síntomas y, aun más importante, prolonga la supervivencia ⁽⁶⁻⁷⁾. Esto se puede realizar en el mismo tiempo quirúrgico o programado posteriormente, según el reporte de patología ⁽⁶⁻⁷⁾. No se refiere tampoco si se buscaron lesiones tumorales sincrónicas. A favor de los autores está el que no conocían el diagnóstico previamente. Sin embargo, la gran cantidad de ganglios positivos sugiere que queda lesión ganglionar residual importante en la paciente. El OctreoScan que se realizó es negativo, lo cual puede significar que no quedó lesión residual, o que esta lesión pertenece al 10% de los pacientes que no detecta el OctreoScan, o que la lesión no muestra receptores para

somatostatina, escenario que sólo se evidencia en 20% de los tumores neuroendocrinos ⁽⁸⁾.

Del patrón glandular (los otros patrones histológicos son insular, trabecular, indiferenciado y mixto) se debe decir que hay estudios que lo ubican junto al indiferenciado como los de peor pronóstico y supervivencia ⁽⁹⁾.

La cirugía es el único tratamiento que logra la curación del tumor. Para las lesiones del intestino delgado se aconseja la resección completa del tumor, vaciamiento ganglionar mesentérico ⁽¹⁰⁾ y la colecistectomía en los pacientes que son candidatos para manejo bioterapéutico con octreotida ⁽¹¹⁾. Pero antes se requiere clasificar adecuadamente al paciente entre lesión localizada, localmente avanzada con compromiso loco-regional y lesión metastásica. Si la lesión ya tiene metástasis hepáticas, en un paciente buen candidato quirúrgico, sin enfermedad extrahepática y con suficiente hígado residual para una función hepática postoperatoria adecuada (es decir, compromiso de menos del 50% del hígado), se debe agregar resección hepática con propósito curativo, lo cual mejora la sintomatología y la supervivencia ⁽¹²⁾. Incluso, una resección paliativa (donde más del 90% del compromiso hepático es resecado) puede lograr estos objetivos, teniendo en cuenta que los tumores neuroendocrinos son lesiones que producen síntomas específicos cuando tienen metástasis y que son tumores de crecimiento lento, por lo tanto una cirugía de citorreducción (“debulking”) puede ser beneficiosa para el paciente ⁽¹³⁾, aun en pacientes con lesiones irresecables localizadas únicamente en el hígado, buenos candidatos quirúrgicos, el trasplante hepático puede lograr la curación completa y supervivencia de hasta 70% a cinco años y una tasa de recurrencia de 18% ⁽¹⁴⁾.

Es posible combinar la cirugía con ablación por radiofrecuencia, crioterapia, embolización arterial hepática y quimioembolización, aunque algunos prefieren usar estos procedimientos en pacientes que son inoperables o irresecables ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

El seguimiento postquirúrgico se inicia a los tres meses con historia clínica, examen físico, marcadores tumorales y TAC o RNM. El diagnóstico posterior se lleva a cabo cada seis meses los primeros tres años y luego cada año, nuevamente con historia clínica, examen físico y marcadores tumorales, realizando estudios de imaginología con base en la clínica ⁽¹¹⁾.

El comportamiento de este tumor fue atípico. Es un tumor neuroendocrino de la clase de las neoplasias “no funcionales”, las cuales tienden a ser más agresivas que las lesiones funcionales (es decir, producen síntomas típicos de la secreción de proteínas o aminas biológicamente activas) ⁽¹⁷⁾. Los tumores neuroendocrinos no funcionales representan entre la tercera y la mitad de los tumores neuroendocrinos ⁽¹⁷⁾. Esto conforma un cuadro aún más raro de un tumor descomunal, neuroendocrino, no funcional que además no tiene metástasis hepáticas al momento del diagnóstico. Por tanto, poco se puede decir acerca del pronóstico de esta paciente, porque no ha sido de comportamiento típico. El patrón glandular, el tamaño de la lesión, el ser no funcional y la posible lesión ganglionar residual sugiere un pronóstico pobre, pero la lesión aparentemente localizada puede aclarar el panorama para el pronóstico. Aunque los factores de riesgo asociados con una tasa de supervivencia baja dependen del tipo histológico, grado de diferenciación, índice mitótico, KI-67 >10%, tamaño del tumor (>2 cm), profundidad, localización del tumor, presencia de metástasis ganglionares y hepáticas y edad mayor de 50 años, los dos factores de riesgo que tienen más peso estadístico son el tamaño del tumor y la presencia de metástasis ⁽¹⁸⁾.

¿Qué hacer con la paciente? Si fuéramos muy academicistas para precisar el diagnóstico y como estudio de seguimiento, deberíamos solicitar cromogranina A y polipéptido pancreático (PP) que son los marcadores más útiles en casos de tumores neuroendocrinos no funcionales ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, aunque posiblemente a esta altura sus niveles ya han bajado.

Aunque la paciente mostrada por los autores tal vez ya esté tratada y no se beneficie de más esfuerzos terapéuticos médicos o quirúrgicos, si fuésemos suspicaces pensando en lesión tumoral residual o si hubiese quedado lesión macroscópica en la paciente o en pacientes con una enfermedad tan avanzada que no se benefician de la cirugía, deberíamos pensar en manejos suplementarios como la bioterapia o la quimioterapia.

Esta paciente no se puede manejar con análogos de la somatostatina, que han sido uno de los avances más significativos en este campo, porque tenemos un OctreoScan negativo.

Tendríamos que pensar en manejo con bioterapia con interferón alfa (INF ±) o quimioterapia. ¿Cómo tomamos la decisión de manejo? Basándonos en las propiedades de crecimiento del tumor. Tumores de proliferación rápida (KI-67 >10%) se benefician de tratamiento con quimioterapia y los de proliferación lenta (KI-67 <10%) se benefician con INF ± ⁽²⁰⁾. Normalmente los tumores neuroendocrinos del páncreas y bronquios son lesiones de proliferación rápida y los de intestino medio lenta ⁽²¹⁾, por lo que es posible que esta paciente se beneficiara de manejo con interferón pegylado. Los resultados con éste señalan una tasa de respuesta bioquímica del 50% y una reducción de la masa del 15% ⁽²¹⁾.

Las terapias radiactivas con análogo de la somatostatina (In-111-DPTA-octreotida y Y-90-DOTA-octreotida) en este momento no son de amplio uso, pero se han reportado con ellas respuestas clínicas del tumor hasta de 30 y 40% ⁽²²⁾. Faltan aún estudios grandes que aclaren sus indicaciones precisas. La radioterapia es útil únicamente en el manejo de metástasis cerebrales, compresión medular y en metástasis óseas ⁽²³⁾.

Como conclusión sobra decir la importancia de la sospecha clínica en estos tumores; el estudio de marcadores como la cromogranina A ayuda en el diagnóstico, pronóstico y como seguimiento; la necesidad de evaluación prequirúrgica lo más exacta posible de la lesión para lo cual se debe hacer uso de todo el armamentario paraclínico como endoscopia, colonoscopia, TAC o RNM y OctreoScan; el valor de la cirugía como el único tratamiento curativo, paliativo o como reductor de tumor, y la importancia de un manejo multidisciplinario en estos tumores.

Finalmente, quisiera repetir la opinión de Öberg, quien considera que el nombre de los tumores debería ser *tumores neuroendocrinos del tracto digestivo*, reservando el término de *tumores carcinoides* únicamente para los del intestino medio que secretan grandes cantidades de serotonina ⁽⁴⁾.

Felicito a los autores por la presentación que hicieron y agradezco a los editores de la *Revista Colombiana de Cirugía* por invitarme a este comentario.

Referencias

1. MODLIN IM, SANDOR A. An analysis of 8305 of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813
2. LUNDQVIST M, WILANDER E. A study of the histopathogenesis of carcinoid tumors of the small intestine and appendix. *Cancer* 1987; 60: 201.
3. BURKE AP, THOMAS RM, ELSAYED AM, SOBIN LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086.
4. ÖBERG K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38.
5. SPITALNIK P, DI SANT'AGNESE PA. The pathology of cancer. In Rubin P, (editor) "Clinical oncology. A multidisciplinary approach for physicians and students" Chap 3. 8th ed.. WB Saunders Company, 2001.
6. OHRVALL U, ERIKSSON B, JUHLIN C, KARACAGIL S, RASTAD J, HELLMAN P, AKERSTROM G. Method for dissection for mesenteric metastases in midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 2000; 26: 998.
7. SOREIDE O, BERSTAD T, BAKKA A, SCHRUMPF P, HANSEN LE, ENGH V, BERGAN A, *et al.* Surgical treatment as a principle in patients with advanced in abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111: 48.
8. SOGA J, TAZAWA K. Pathologic analysis of carcinoids: histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28: 990.
9. JOHNSON LA, LAVIN PT, MOERTEL CG. Carcinoids: the prognostic effect of primary site histologic type variations. *J Surg Oncol* 1986; 33: 81.
10. SUTTON R, DORAN HE, WILLIAMS EMI, VORA J, VINJAMURI S, *et al.* Surgery for midgut surgery. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 469.
11. CLARK O, AJANI JA, KULKE M, BENSON B, *et al.* Neuroendocrine tumors. In "National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology", v. 1, 2005.
12. TOUZIOS JG, KIELY JM, PITT SC, RILLING WS, QUEBBEMAN EJ, WILSON SD, PITT HA. Neuroendocrine hepatic metastases. Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241: 776.
13. SARMIENTO JM, HEYWOOD G, RUBIN J, ILSTRUP DM, NAGORNEY DM, QUE FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29.
14. LE TREUT PY, DELPERO JR, DOUSSET B, CHERQUI D, SEGOL P, MANTION G, *et al.* Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225: 335.
15. HELLMAN P, LADJEVARDI S, SKOGSEID B, AKERSTROM G, ELVIN A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26: 1052.
16. VENOOK AP. Embolization and chemoembolization therapy for neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 1999,11: 38.
17. ÖBERG K, KVOLS M, KAPLIN G, FAVE D, DE HERDER W, RINDI G, *et al.* Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966.
18. RAMAGE JK, DAVIES AHG, ARDILL JES, CAPLIN M, SUTTON R, *et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54: 1.
19. ARDILL JES, ERIKSSON B. The importance of measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 459.
20. ÖBERG K. Management of neuroendocrine tumors. In Perry M, (editor) "American Society of Clinical Oncology. Educational book", 2002.
21. ÖBERG K, ERIKSSON B. The role of interferons in the managements of carcinoid tumors. *Acta Oncol* 1991; 30: 789.
22. OTTE A, MÜLLER-BRAND J, DELLOS S, *et al.* Ytrim-90 labelled somatostatin analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 315: 417.
23. SCHNIRER II, YAO JC, AJANI JA. Carcinoid. A comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 7: 672.

Correspondencia:
ÁLVARO P. QUINTERO VEGA, MD.
apqui47@yahoo.com.ar
Medellín, Colombia.