



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

Daniel Zúñiga Monge \*

### Resumen:

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNEG), también llamados tumores carcinoides gastrointestinales, son neoplasias derivadas de células neuroendocrinas. Pueden formarse en todo el sistema gastrointestinal, siendo el íleon el lugar de origen más frecuente. Su forma de aparición es esporádica o asociada a síndromes familiares como von Hippel Lindau y neurofibromatosis. Los TNEG se diagnostican en su mayoría ya cuando la neoplasia ha invadido ganglios linfáticos u otros órganos distantes, ejemplo de esto es el síndrome carcinoide que se desarrolla por invasión hepática tumoral. La cirugía es el único tratamiento curativo.

### Palabras clave:

Tumores neuroendocrinos gastrointestinales, síndrome carcinoide, cirugía.

### Abstract:

Gastrointestinal neuroendocrine tumors (TNEG), also called gastrointestinal carcinoid tumors, are neoplasms arising from neuroendocrine cells. They may form all around the gastrointestinal system, being the ileum the most common place of origin. Its form of onset is sporadic or associated with familial syndromes such as von Hippel Lindau and neurofibromatosis. TNEG are mostly diagnosed when the tumor has already invaded lymph nodes or distant organs, being an example of this the carcinoid syndrome; which develops as a manifestation of hepatic invasion. Surgery is the only curative treatment.

### Key words:

Gastrointestinal neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, surgery.

\* Médico Cirujano Universidad de Costa Rica. Área de Salud de Cartago. Coordinador área médica. Comité Cantonal de Deportes de Cartago. Profesor del Departamento de Anatomía de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.  
Correo electrónico: dr.danielzuniga@medicos.cr

**Recibido para publicación:** 16 de diciembre de 2012. **Aceptado:** 15 de enero de 2013

## Introducción

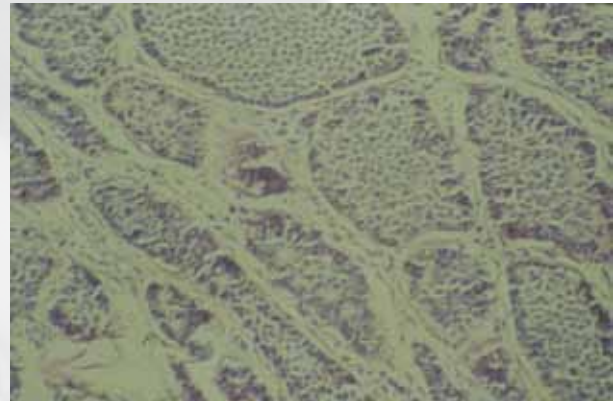
Los TNEG son tumores raros derivados de células neuroendocrinas <sup>(1)</sup>. Su frecuencia anual ronda los 8.4 / 100000 habitantes <sup>(2)</sup>, representando el 2% de las neoplasias gastrointestinales <sup>(3)</sup> y el 0,49% de todos los tumores en general <sup>(1)</sup>. En un estudio realizado por Modlin et al <sup>(4)</sup> el cual analiza 13.175 tumores carcinoides por 50 años, se señala al tracto gastrointestinal como el responsable de la gran mayoría de tumores carcinoides (67.5%), seguido por el sistema broncopulmonar (25.3%). Además, el íleon (41.8%), recto (27.4%) y estómago (8.7%) fueron los lugares de aparición más comunes en el tracto gastrointestinal.

Los tumores carcinoides sintetizan gran cantidad de aminas bioactivas como 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT), péptidos como la cromogranina A, taquicinas y varios factores de crecimiento entre ellos el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) <sup>(1)</sup>. Asimismo pueden presentarse de forma esporádica o asociados a síndromes familiares como el síndrome de Von Hippel Lindau y la neurofibromatosis <sup>(5)</sup>.

## Histopatología

El tumor carcinoides de células enterocromafines es el tipo histológico más común. Esta estirpe tumoral se caracteriza por: propiedades argentafines a la tinción, producción de serotonina y gránulos secretorios pleomórficos. Son de tamaño medio, muestran leve o moderada atipia, la tasa de crecimiento es lenta (menor a 2 mitosis/10 campos de alto poder) y no presentan necrosis tumoral. Se han establecido diferentes patrones de crecimiento tumoral: nodular o insular, trabecular, acinar, tubular y atípico <sup>(5)</sup>. En los pacientes con TNEG localizado en duodeno, yeyuno distal, íleon y apéndice predomina el patrón insular. En tumores de duodeno y yeyuno se encuentran en orden descendente de frecuencia: gastrinomas, somatostatonomas y paragangliomas gangliocíticos. En los tumores localizados en esófago, hígado y vesícula biliar se encuentra principalmente el patrón pleomórfico con atipia celular. Los tumores del recto se caracterizan por agregados de células pequeñas con necrosis extensa y ocasionalmente células secretoras de moco.

Los tumores de estómago y vías biliares no tienen un patrón característico. La histología trabecular es común para ambos sitios <sup>(6)</sup>.



**Figura 1.** Histología característica de tumor carcinoides del intestino delgado. Patrón insular (hematoxilina y eosina). Imagen tomada de Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Novena edición. 2010.

## Clasificación y subtipos

La clasificación de los TNEG ha variado a través de los años. Recientemente nuevas clasificaciones dan énfasis en el grado de diferenciación del fenotipo neoplásico basándose en el potencial maligno. La conducta biológica de un tumor carcinoides puede cambiar con la localización tumoral, su tamaño o el índice de proliferación (Ki-67). Estas características, junto con otras asociaciones como los datos de invasión vascular, cambios biomoleculares tumorales, presencia de receptores de somatostatina y detección de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina (en tejidos y sangre periférica), son variables imprescindibles en la categorización de los tumores neuroendocrinos <sup>(7)</sup>.

La clasificación de la organización mundial de la salud, recientemente actualizada por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos en un sistema TNM con estratificación por grados según la tasa mitótica y el índice de Ki-67, es la más aceptada en la actualidad. Aunque todos los TNEG presentan potencial maligno, las guías simplifican el pronóstico del paciente según la localización del tumor, su tamaño, invasión y compromiso de ganglios linfáticos, así como la presencia de metástasis. El sistema de estratificación en grados nació del estudio de



tumores del llamado intestino anterior (bronquios, estomago, duodeno, páncreas y vías biliares), y posteriormente con el análisis de los TNEG bien diferenciados del intestino medio y posterior (desde el ligamento de Treitz hasta el recto incluyendo apéndice). Se toma en cuenta el índice mitótico y el índice de Ki-67, de la siguiente forma: G1 (<2 mitosis/10 Campos de alto poder (HPF) y/o índice Ki-67 ≤ 2%), G2 (2-20 mitosis/HPF y/o Ki-67 entre 3-20%) y G3 (> 20 mitosis / HPF y Ki-67 > 20%). G1 y G2 son tumores bien diferenciados que expresan cromogranina A y sinaptofisina. Los G3 son tumores mal diferenciados, con necrosis, bajos niveles de cromogranina A y tinción intensa con sinaptofisina. Estos conllevan un peor pronóstico <sup>(8)</sup>.

**Tabla 1**  
**Sistema de estratificación tumoral propuesta por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.**

Índice	Grados		
	G1	G2	G3
mitótico	< 2 mitosis/10 HPF	2-20 mitosis/HPF	> 20 mitosis / HPF
Ki-67	≤ 2%	3-20%	> 20%

*Adaptado de Rindi G (et al). TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. <sup>(8)</sup>*

Los subtipos de TNEG se dividen según su localización anatómica:

### **Esófago**

Los tumores carcinoides primarios del esófago son raros. Se localizan principalmente en el tercio distal del esófago. Disfagia y pérdida de peso son los síntomas más comunes en estos pacientes. Los tumores carcinoides de esófago pueden coexistir con adenocarcinomas producto de esófago de Barrett <sup>(9)</sup>.

### **Estómago**

Representan en promedio un 5% de los TNEG. Hay dos tipos de clasificaciones. Una divide los tumores gástricos carcinoides en 3 tipos:

- Tipo 1: asociado con gastritis atrófica de predominio corporal.
- Tipo 2: asociado con gastrinoma como parte del grupo MEN-1 (Neoplasias endocrinas múltiples tipo 1).
- Tipo 3: esporádico asociado a células enterocromafines, así como otros tipos de tumores neuroendocrinos o mixtos con o sin producción hormonal.

Otros autores han definido una clasificación de 4 tipos <sup>(10)</sup>:

- Tipo 1: asociado con gastritis atrófica.
- Tipo 2: forma esporádica.
- Tipo 3: asociado con gastrinoma y MEN-1.
- Tipo 4: abarca otros tipos de carcinomas endocrinos y mixtos.

Ventajas de esta última clasificación radica en que las estirpes tumorales de células enterocromafines (tipos 1-3) se separan de las estirpes no semejantes a células enterocromafines (tipos 2 y 4). Además las condiciones hipergastrinémicas son consecutivas (tipo 1 y 2) y el grado de malignidad sigue un patrón ascendente, siendo el tipo 1 el de menor potencial maligno y el tipo 4 el de mayor potencial maligno. Una desventaja de esta clasificación es que en la práctica clínica es difícil e innecesario distinguir el tipo 3 del 4; por lo que la estratificación en 3 tipos es también válida <sup>(10)</sup>.

### **Páncreas**

Los tumores carcinoides de páncreas se caracterizan por su alta tasa metastásica, gran tamaño (promedio de 7 cm), una incidencia relativamente alta de síndrome carcinoide (23%) y, como en otras neoplasias pancreáticas, un diagnóstico tardío. Diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso son síntomas frecuentes. Esteatorrea y acromegalia son signos a tomar en consideración en este tipo de tumores <sup>(11)</sup>.

## **Duodeno**

Los tumores carcinoides duodenales son raros, abarcando de un 2% a un 3% de los TNEG. Se encuentran principalmente en la primera y segunda porción del duodeno. Tienden a confundirse con adenocarcinomas debido a que ambos pueden presentar en el análisis histológico un patrón insular. Raramente se originan de células enterocromafines, por lo cual no producen aumentos séricos significativos de serotonina. No obstante sí producen síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal y sangrado. Estas masas duodenales aparecen como pólipos sésiles y menos frecuentemente como masas intramurales. Aunque no son grandes en tamaño (< 2 cm), las metástasis regionales hacia ganglios linfáticos son usuales a la hora del diagnóstico. Los tumores neuroendocrinos duodenales se asocian con síndromes como Zollinger-Ellison, MEN-1, y neurofibromatosis tipo 1, especialmente si hay múltiples focos tumorales <sup>(4,12)</sup>.

## **Vesícula biliar y vías biliares**

Los tumores neuroendocrinos de las vías biliares se manifiestan con dolor, ictericia y prurito. El conducto colédoco es el sitio de afección más común. En la vesícula biliar estos tumores son muy raros, aproximadamente un 0.2% del total de TNEG. Los síntomas son casi indistinguibles de aquellos de la colecistitis aguda, por ello el diagnóstico se hace generalmente de forma incidental luego de realizar la colecistectomía por sospecha de colecistitis <sup>(4,13)</sup>.

## **Yeyuno e íleon**

En el íleon se originan más comúnmente los tumores carcinoides y a su vez son las neoplasias más frecuentes del intestino delgado. Un 17% del total de TNEG se encuentran en el íleon. La mayoría de estos se localizan a 60 cm de la válvula ileocecal <sup>(4)</sup>. Estos derivan de la transformación maligna de células enterocromafines, por lo que se espera un aumento en la producción de serotonina. Además hay aumento en los niveles de taquiquininas, neurokinina A, neuropéptido P y sustancia P <sup>(15)</sup>. El intervalo de edad al diagnóstico es de 55 a 63 años. Generalmente se presentan

con dolor abdominal y datos de obstrucción intestinal. Menos común son la diarrea, el sangrado gastrointestinal y la pérdida de peso. El síndrome carcinoide se puede presentar hasta en un 18% de los pacientes <sup>(14)</sup>. La invasión transmural y la fibrosis se observan en forma común y reflejan la agresividad local del tumor.

## **Apéndice**

El apéndice es uno de los lugares más comunes para el desarrollo de los TNEG. Hacia el principio del siglo XXI se consideraba al apéndice como el sitio más común de origen de TNEG, abarcando hasta un 75% del total de los tumores carcinoides <sup>(3)</sup>, sin embargo ha sido desplazado en los últimos años por el íleon y recto <sup>(5)</sup>. Estos tumores se diagnostican generalmente en la cuarta o quinta década de la vida y son más frecuentes en mujeres. En niños y adolescentes las neoplasias carcinoides del apéndice son los tumores gastrointestinales epiteliales más comunes, usualmente diagnosticados de forma incidental luego de una apendicetomía <sup>(16)</sup>.

Se pueden clasificar los tumores carcinoides del apéndice en dos tipos: carcinoides típicos y carcinoides atípicos, entre ellos los de células calciformes y los tumores adenocarcinoides. Los primeros son clínicamente silentes, usualmente pequeños (< 1 cm) y casi no producen metástasis. Los carcinoides atípicos constituyen una familia variada de neoplasias con morfologías distintas y comportamiento maligno. La supervivencia a 5 años en distintos subtipos puede ser hasta 42%; y de 17% a tres años en los subtipos más malignos <sup>(17,18)</sup>.

## **Colon**

Los tumores neuroendocrinos de colon representan un 5% de los TNEG y usualmente ocurren en el colon derecho, específicamente en el ciego <sup>(19)</sup>. Estos tumores presentan tinción positiva por sinaptofisina, además de diseminación de células productoras de somatostatina y sinaptofisina. Comúnmente el diagnóstico se realiza en la sexta década, asociado a dolor abdominal, hematoquezia y cambios en el patrón intestinal. Debido a su potencial maligno y su capacidad para infiltrar tejidos vecinos, más de un



50% de los casos tienen metástasis al momento del diagnóstico <sup>(2)</sup>.

### **Recto**

• Los tumores carcinoides de recto son el segundo lugar de origen más frecuente, con porcentajes que van desde un 15% hasta un 27.5% <sup>(3,5)</sup>. Se ha presentado en los últimos años un incremento en la incidencia de estos tumores, principalmente debido a los nuevos protocolos de tamizaje con colonoscopia <sup>(20)</sup>. Otro aspecto a tomar en cuenta es la gran cantidad de pacientes asintomáticos (> 50%), lo que hace más difícil realizar el diagnóstico. Es de 3 a 4 veces más común en afroamericanos <sup>(6)</sup>. Los síntomas, si se presentan, abarcan constipación, pérdida de peso, cambios en el patrón intestinal, discomfórt rectal y sangrado rectal. Dolor anal severo y prurito anal se observan en fases más avanzadas <sup>(21)</sup>. Los tumores rectales neuroendocrinos producen metástasis de un 4% a 18% si se presentan como neoplasias pequeñas (< 1 cm), lo cual es lo más común. Si sobrepasan los 2 cm, tienen alto riesgo de infiltrar tejidos vecinos (60%-80%) <sup>(4)</sup>.

### **Clínica**

La mayoría de los pacientes se mantienen asintomáticos hasta que la neoplasia se encuentre en fase avanzada. Los síntomas se presentan por efecto compresivo local, fibrosis o secreción de productos bioactivos. Estos son inactivados por el hígado, sin embargo cuando hay metástasis hepáticas los agentes bioactivos se secretan en sangre sin sufrir metabolismo hepático, lo cual produce una serie de síntomas conocido como síndrome carcinoide (ver más adelante). La mayoría de los síntomas obedecen a la localización del tumor y el tipo de sustancia secretada por la neoplasia. Síntomas comunes a los TNEG son: dolor abdominal, pérdida de peso y cambios en el patrón intestinal <sup>(6, 22)</sup>.

### **Síndrome Carcinoide**

El síndrome carcinoide se desarrolla en un 10% a 15% de los pacientes con TNEG. Los síntomas

característicos son diarrea, enrojecimiento facial y falla cardíaca derecha, conocida como la “triada clásica” del síndrome carcinoide, ya que se presenta en más del 85% de los pacientes con este síndrome. Otros síntomas son broncoespasmo y pelagra (deficiencia de niacina o vitamina B3) <sup>(5,22)</sup>.

El enrojecimiento o flushing cutáneo es el primer síntoma discernible. Se observa en 90% de los pacientes, siendo la característica más frecuente de este síndrome <sup>(22)</sup>. El flushing tarda de 2-5 minutos inicialmente, luego se prolonga por horas. Se observa comúnmente en neoplasias ileoyeyunales. El prurito acompaña al enrojecimiento cutáneo debido a la liberación de histamina por las células enterocromafines. La causa del rubor cutáneo obedece a la liberación de aminas como serotonina y péptidos como bradiquininas y taquiquininas (neurocinina A y sustancia P) <sup>(23)</sup>. Causas que lo producen son: esfuerzo matutino, estrés emocional, relaciones sexuales, alcohol e ingesta de tiramina (en vino rojo, chocolates, queso bleu, entre otros) <sup>(5)</sup>.

La diarrea de alta tasa es característica de este síndrome, generando hasta 30 deposiciones acuosas por día acompañadas de dolor abdominal. Hay varias hipótesis sobre su origen: el aumento en los niveles de serotonina que aumenta la motilidad intestinal; obstrucción intestinal parcial por efecto de masa, isquemia intestinal segmentaria, síndrome de intestino corto debido a resección tumoral, o tránsito intestinal rápido que produce malabsorción y/o esteatorrea. La diarrea ocurre independientemente de la aparición del flushing cutáneo <sup>(22,24)</sup>.

La cardiopatía es el evento adverso más serio y complicado del síndrome carcinoide. Aproximadamente un 50% de los pacientes con este síndrome mueren debido a falla cardíaca. Las válvulas más comprometidas son la tricúspide y pulmonar, ocurre generalmente en la enfermedad avanzada y es indicativo de un tumor altamente funcional. Dentro de sus manifestaciones está la insuficiencia tricúspide, estenosis pulmonar y arritmias cardíacas <sup>(25)</sup>.

El broncoespasmo se asocia generalmente con flushing cutáneo. A diferencia del asma bronquial,

la epinefrina puede provocar en estos casos un ataque vasomotor llevando a la muerte. Por lo tanto los esteroides son el tratamiento de elección. La pelagra es la deficiencia de niacina debido a la conversión de triptófano (derivado de la niacina) hacia serotonina. Escamas cafés en extremidades inferiores, lengua roja rutilante y alteraciones del estado mental son manifestaciones clínicas de la pelagra, las cuales resuelven fácilmente con suplementos de niacina <sup>(26)</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico de los TNEG debe realizarse usando marcadores bioquímicos seguido de estudios de imágenes, con el fin de localizar el tumor primario y focos de metástasis. Otras características particulares de los TNEG y para lo cual se debe tomar especial consideración son el comportamiento multicéntrico, la asociación con otras neoplasias y síndromes, y la aparición del síndrome carcinoide con su triada característica.

Los marcadores bioquímicos pueden dividirse en específicos y no-específicos <sup>(5)</sup>. El marcador específico por excelencia es la medición urinaria de ácido 5-hidroxiindol-3-acético (5-HIAA). Se encuentra disponible fácilmente y presenta una especificidad del 88%. Se requiere una colección de orina en 24 horas para realizar el test (prueba positiva: 5-HIAA > 6mg/24 horas). Esta prueba no está exenta de falsos positivos; tal como dificultad para la recolección de la orina y comidas o medicamentos ricos en serotonina (ver Tabla 2). Esto hace que la sensibilidad del 5-HIAA en orina de 24 horas pueda llegar a un 35% <sup>(1)</sup>. Se han encontrado altas concentraciones de 5-HIAA urinaria asociada a enfermedad cardíaca por el síndrome carcinoide <sup>(27)</sup>.

De los marcadores no específicos tenemos a la cromogranina A (CgA), la enolasa neuroespecífica (NSE) y la hormona gonadotropina coriónica (HGC).

La CgA forma parte de la familia de los cromograninas (CgA, CgB, CgC); se presentan como glicoproteínas almacenadas en gránulos secretorios de células neuroendocrinas <sup>(28,29)</sup>.

**Tabla 2**  
**Comidas y medicamentos que alteran el resultado de 5-HIAA urinario.**

<b>Factores que elevan el 5-HIAA urinario</b>	
<b>Alimentos</b>	<b>Medicamentos</b>
Aguacate	Acetaminofen
Bananos	Acetanilida
Chocolate	Cafeína
Café	Fluorouracilo
Pecanas	Guaifenesina
Piña	L-Dopa
Té	Melfalan
nueces	Metanfetaminas
	Salicilatos
<b>Factores que disminuyen el 5-HIAA urinario</b>	
ninguno	Corticotropina
	p- clorofenilalanina
	Clorpromazina
	heparina
	imipramina
	Isoniazida
	Metildopa
	IMAOs
	Fenotiazinas
	prometazina

*Adaptado de Feldman Mark, Friedman Lawrence, Brend Lawrence. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease <sup>(5)</sup>*

Aunque supera en sensibilidad al 5-HIAA urinario, poseen baja especificidad ya que otros tumores endocrinos no gastrointestinales también la elevan, como en páncreas, pulmón e incluso el carcinoma esporádico de próstata <sup>(30)</sup>. Hay una correlación significativa entre los niveles séricos de CgA y el crecimiento tumoral. La medición de CgA presenta falsos positivos en pacientes con disfunción renal y hepática <sup>(31)</sup>.

La NSE es el isómero neuroespecífico de la enzima glicolítica 2-fosfo-D-glicerato hidroxilasa o enolasa. Esta se encuentra presente en células neuroendocrinas. Los niveles séricos de NSE se elevan en diferentes tipos de tumores neuroendocrinos y se asocia con tumor pobremente diferenciado <sup>(32)</sup>.

La HGC es una glicoproteína sintetizada durante el embarazo por las células trofoblásticas de la placenta. Secreciones ectópicas de la subunidad alfa se encuentran frecuentemente asociadas con tumores neuroendocrinos, especialmente en pacientes con tumores carcinoides pobremente diferenciados <sup>(33)</sup>.

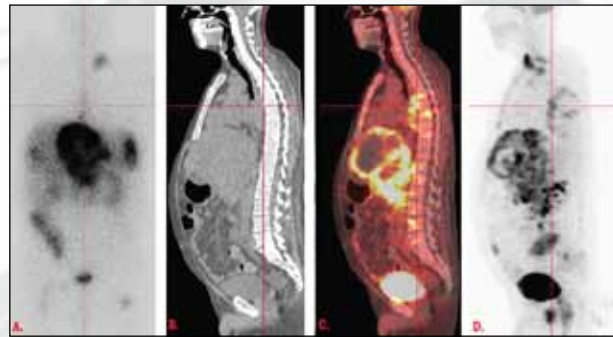
La localización del tumor se realiza por estudios de imágenes, entre ellos gastroscopia, ultrasonido endoscópico, radiografías con contraste de bario, ultrasonografía, TAC, resonancia magnética, angiografía, radioscan utilizando receptores de somatostatina (SRS), PET (tomografía por emisión de positrones), radioscan con metayodobencilguanidina (MIBG) y cápsula endoscópica.

La endoscopia es muy importante por el hecho de que se puede identificar la lesión rápidamente con la opción de toma de biopsia e inclusive resección tumoral. El ultrasonido endoscópico aporta imágenes de alta resolución de estructuras adyacentes al tracto gastrointestinal <sup>(34)</sup>.

La RM y TAC juegan un papel crucial en el diagnóstico y manejo de pacientes con TNEG. Los hallazgos más importantes son las metástasis hepáticas, fibrosis alrededor del tumor primario debido a reacción desmoplásica tumoral y metástasis ganglionares <sup>(35)</sup>.

Los estudios con radioisótopos son fundamentales en este tipo de tumores, entre ellos el radioscan con octreótido. Existen en humanos 5 subtipos de receptores de somatostatina (SST<sub>1</sub>- SST<sub>5</sub>). Los TNEG expresan en su mayoría los subtipos SST<sub>2</sub> y SST<sub>5</sub>. El octreótido, un análogo de somatostatina, presenta alta afinidad por estos mismos receptores, por tanto se usa el Indio – 111 alanil difenil ácido dietilentriaminapentaacético octreótido (111- In-DTPA octreótido) como agente

para la localización de los tumores carcinoides. Este estudio presenta alta sensibilidad y excelente especificidad, sin embargo puede expresarse en otras patologías como tuberculosis, enfermedad tiroidea y linfomas. Otros marcadores como 11C-5-HT, 18F-DOPA y 18Ga-DOTA han sido probados en algunos estudios con mejores resultados que el 11-DTPA octreótido <sup>(1)</sup>.



**Figura 2.** Adenopatía paraesofágica por tumor carcinóide, señalada por la convergencia de líneas rojas. A. 111- In DTPA octreótido. B-D. PET-CT scan, cortes sagitales. Imagen tomada de *Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. Journal of clinical gastroenterology. Volume 40. 2006*

## Tratamiento

El único tratamiento curativo es la cirugía. El manejo quirúrgico difiere según la localización, tamaño y subtipo del tumor. Tumores gástricos tipo 1 y 2 que sean menores a 1 cm se realiza resección endoscópica; mientras que los mayores a 2 cm requieren cirugía. No se ha establecido el manejo definitivo para tumores entre 1-2 cm. En los tumores gástricos tipo 3 se debe realizar cirugía además de resección ganglionar regional en todos los casos debido a su potencial maligno <sup>(36)</sup>.

Las neoplasias neuroendocrinas de intestino delgado tienen alto potencial maligno, independiente de su tamaño, por lo tanto se debe realizar resección quirúrgica y extirpación de ganglios linfáticos adyacentes en todos los casos. Inclusive en tumores mayores a 2 cm se realiza una cirugía más extensa dependiendo de su localización <sup>(37)</sup>.

En el caso de tumores apendiculares se clasifican previamente en neoplasias típicas o atípicas (tumor carcinóide de células calciformes o tumor

adenocarcinoide). La apendicetomía convencional se realiza en los carcinoides típicos menores a 2 cm, mientras que la hemicolectomía derecha se realiza en tumores típicos mayores a 2 cm (o entre 1-2 cm si se extiende a la muscular propia y/o se localiza cerca de la base de la apéndice) y carcinoides atípicos. Además de llevar a cabo la hemicolectomía derecha en carcinoides atípicos, se debe hacer resección ganglionar combinada con quimioterapia <sup>(38)</sup>.

Con respecto a los tumores neuroendocrinos rectales, se subdivide igualmente si son mayores a 2 cm o menores a 1 cm.

Se realiza resección endoscópica si el tamaño es menor a 1 cm, o si se encuentra entre 1-2 cm sin infiltración o metástasis regionales. En tumores mayores a 2 cm se recomienda resección anterior baja con extirpación de nódulos regionales y anastomosis primaria <sup>(39)</sup>.

En casos de tumor resecable y metástasis hepáticas, estas últimas pueden ser extirpadas con beneficios para el paciente, incluso de forma curativa. Se recomienda la resección si al menos un 90% del tumor primario es resecable <sup>(38)</sup>.

Además del manejo quirúrgico, existe tratamiento no-quirúrgico para pacientes en estadios irresecables del tumor o no candidatos a cirugía: quimioembolización arterial transcateter (TACE), quimioterapia, análogos de somatostatina, interferon- $\alpha$  y agentes biológicos. La TACE es un método importante a la hora de abordar pacientes con enfermedad avanzada. Quimioembolicaciones con doxorubicina y estreptozotocina, o ambos, han producido mejoría sintomática y disminución de los niveles de 5-HIAA urinario <sup>(40)</sup>. La quimioterapia en general ha sido poco satisfactoria en el manejo de los TNEG. Los análogos de somatostatina (octreótido y lanreótido) controlan los síntomas, especialmente asociados al síndrome carcinoide, en un 60%-80% de los pacientes <sup>(5)</sup>. El interferon- $\alpha$  se ha utilizado desde los años 80 en el tratamiento de TNEG, ya que disminuye la sintomatología del paciente y presenta, al igual que los análogos de somatostatina, efecto tumoricida (disminuye el tamaño tumoral). Sin embargo este tratamiento se asocia con efectos adversos frecuentes,

como síntomas flu-like, fatiga y pancitopenia <sup>(41)</sup>. Los nuevos agentes biológicos entre ellos el bevacizumab (inhibidor del VEGF o factor de crecimiento endotelial vascular) han sido motivo de estudios recientes, especialmente relacionado a la disminución del tamaño tumoral y aumento de la sobrevida del paciente con estos regímenes <sup>(42)</sup>.

## Conclusiones

- Los TNEG son un grupo infrecuente de neoplasias con alto potencial maligno, por lo cual se deben tomar siempre en cuenta en el estudio de las neoplasias gastrointestinales.
- La mayoría de los TNEG se diagnostican de forma tardía, por lo tanto se debe mejorar en los métodos de diagnóstico, estadiaje y tratamiento de los mismos.
- La medición de 5-HIAA urinaria aunque muy específica tiene poca sensibilidad debido a múltiples falsos positivos.
- No se ha encontrado el método de imágenes ideal para la localización del tumor y posibles focos metastásicos.
- Aún quedan pendientes mejoras en el tratamiento no quirúrgico de los tumores carcinoides, prueba de ello es el advenimiento y estudio de agentes biológicos.

## Bibliografía

1. Modlin, I. M., Latich, I., Zikusoka, M. et al. (2006). Gastrointestinal Carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol*, 40, 572-582.
2. Northrop, J. A. & Lee, J. H. (2007) Large Bowel carcinoid tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 23, 74-78.
3. Beard, L. N. & Thompson, W. M. (2003) Carcinoid Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 26(25), 1-5.





4. Modlin, I. M., Lye, K. D. & Kidd, M. (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *American Cancer Society*. 97, 934–959.
5. Feldman, M., Friedman, L. & Brend, L. (2012). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. (9<sup>o</sup> ed). Chapter 31: Gastrointestinal carcinoid tumors (gastrointestinal neuroendocrine tumors) and the carcinoid syndrome. USA: Elsevier.
6. Vishal, G. (et al). (2009). Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Southern medical journal*. 102(10): 1032-1040.
7. Domenichini, E. (2009) Claves en el diagnóstico histopatológico de los TNE-GEP. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 39(1), 10-14.
8. Rindi, G. (et al). (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451, 757–762.
9. Lindbergh, G. M., Molberg, K. H., Vuitch, M. F. & Albores, J. (1997) Atypical Carcinoid of the esophagus: A case report and review of the literature. *American Cancer Society*, 79,1476–81.
10. Borch, K. (et al). (2005). Gastric Carcinoids: Biologic Behavior and Prognosis After differentiated Treatment in Relation to Type. *Ann Surg*, 242, 64–73.
11. Soga, J. (2005). Carcinoids of the pancreas: An analysis of 156 cases. *Cancer*; 104, 1180-1187.
12. Burke, A. P., Sobin, L. H., Federspiel, B. H., et al (1990). Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med*, 114, 700-704.
13. Chamberlain, R. S. & Blumgart, L. H. (1999). Carcinoid tumors of the extrahepatic bile duct. A rare cause of malignant biliary obstruction. *Cancer*, 86, 1959–1965.
14. Modlin, I. M., Kidd, M. & Latich, I., et al. (2005). Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*, 128, 1717-1751.
15. Burke, A. P., Thomas, R. M. & Elsayed, A. M., et al. (1997) Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*, 79, 1086–1093.
16. Dall'igna, P. (et al). (2005) Carcinoid Tumor of the Appendix in Childhood: The experience of Two Italian Institutions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40, 216–219.
17. Abt, A. B. & Carter, S. L. (1976) Goblet cell carcinoid of the appendix. An ultrastructural and histochemical study. *Arch Pathol Lab Med*, 100, 301-306.
18. Kabbani, W., Houlihan, P. S. & Luthra, R., et al (2002). Mucinous and nonmucinous appendiceal adenocarcinomas: Different clinicopathological features but similar genetic alterations. *Mod Pathol*, 15, 599-605.
19. Buck, J. L. & Sobin, L. H. (1990). From the archives of the AFIP: carcinoid of the gastrointestinal tract. *Radiographics*, 10, 1081.
20. Avenel, P., (et al). (2010). Gastrointestinal carcinoids: An increasing incidence of rectal distribution. *The American Surgeon*. 76(7), 759-763.
21. Koura, A. N., Giacco, G. G., Curley, S. A., et al. (1997). Carcinoid tumors of the rectum: Effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis-free survival. *Cancer*, 79,1294-1928.
22. McCormick, D. (2000). Carcinoid Tumors and Syndrome. *Gastroenterology nursing*. 25(3), 105-113.
23. Feldman, J. M. (1987). Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol*, 14, 237-246.
24. Jensen, R. T. (1999). Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis*, 10, 156-172.
25. Westberg, G. (et al). (2001). Prediction of prognosis by echocardiography in patients with midgut carcinoid syndrome. *British Journal of Surgery*, 88, 865-72.

26. Fauci, A.S., (et al). (1998). Harrison's principles of internal medicine. New York, USA: McGraw-Hill. pp. 561-589.
27. Zuetenhorst, J. M., Bonfrer, J. M., Korse, C. M., et al. (2003). Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer*, 97, 1609-1615.
28. Stridsberg, M., Oberg, K. & Li, Q., et al (1995). Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumors and endocrine pancreatic tumors. *J Endocrinol*, 144, 49-59.
29. Elsayes, K. M., (et al). (2011) Imaging of Carcinoid Tumors: Spectrum of Findings with Pathologic and Clinical Correlation. *J Comput Assist Tomogr*, 35, 72-80.
30. Sciarra, A., Monti, S. & Gentile, V., et al. (2005). Chromogranin A expression in familial versus sporadic prostate cancer. *Urology*, 66, 1010-1014.
31. Nobels, F. R., Kwekkeboom, D. J., Coopmans, W., et al. (1997) Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 82, 2622-2628.
32. Baudin, E., Gigliotti, A., Ducreux, M., et al. (1998). Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*; 78, 1102-1107.
33. Grossmann, M., Trautmann, M. E., Poertl, S., et al. (1994) Alpha-subunit and human chorionic gonadotropin-beta immunoreactivity in patients with malignant endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur J Clin Invest*, 24, 131-136.
34. Varas, L. (et al). (2006) Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig*, 98, 828-836.
35. Rockall, A. G., & Reznick, R. H. (2007). Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21, 43-68.
36. Norton, J. A., Melcher, M. L., Gibril, F. & Jensen, R. T. (2004) Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery*, 136, 1267-1274.
37. Hellman, P., Lundstrom, T., Ohrvall, U., et al. (2002). Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg*, 26, 991-997.
38. Goede, A. C., Caplin, M. E. & Winslet, M. C. (2003). Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg*, 90, 1317-1322.
39. Vogelsang, H. & Siewert, J. R. (2005). Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19, 739-751.
40. Roche, A., Girish, B. V., De Baere, T., et al. (2003). Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*, 13, 136-140.
41. Oberg, K. (2001) Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol*, 12(suppl. 2), 111-114.
42. Kulke, M.H., (etal). (2011). A prospective phase II study of 2-methoxyestradiol administered in combination with bevacizumab in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 68, 293-300.