

Carcinoma neuroendocrino gástrico.

Presentación de un caso clínico y revisión actual del manejo

Dr. Alejandro Mondragón-Sánchez,* Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez,**

Dr. Rigoberto Bernal Maldonado,* Dr. Javier Baquera-Heredia,*** Dra. Elvira Gómez-Gómez**

* Departamento de Cirugía General. Centro Médico ISSEMYM. ** Coordinación Quirúrgica. Centro Médico ISSEMYM.

*** Departamento de Patología. Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. Alejandro Mondragón Sánchez. Av. Hidalgo Ote. No. 411, Col. Centro. C.P. 50000. Toluca, México. Tel.: (722) 213 4214,

fax: (722) 215 3538. Correo electrónico: amondra1@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 02 de mayo de 2003.

Aceptado para publicación: 19 de mayo de 2003.

RESUMEN. Los tumores carcinoideos o neuroendocrinos del tubo digestivo, anteriormente considerados como extremadamente raros, son ahora diagnosticados cada día con mayor frecuencia debido al aumento en la capacidad para identificar las células del sistema neuroendocrino tanto en condiciones normales como patológicas. En ocasiones secretan una gran variedad de sustancias vasoactivas que producen el característico síndrome carcinoide. Los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican de acuerdo con su grado de diferenciación en bien diferenciados y mal diferenciados, también llamados carcinomas neuroendocrinos. Los tumores mal diferenciados o carcinomas neuroendocrinos gástricos, representan de 5 a 15% de todos los carcinoideos gástricos. Se presentan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y del sexo masculino, generalmente son grandes (> 5 cm) con infiltración local extensa y muy agresivos. Debido a su pobre diferenciación no son asociados a síndromes de secreción endocrina. Pueden presentarse en cualquier parte del estómago, pero se localizan con frecuencia en el antro. Por su comportamiento tan agresivo estos tumores deben ser tratados siempre que sea posible de manera radical.

Palabras clave: tumor carcinoide gástrico, cirugía.

ABSTRACT. Neuroendocrine or carcinoid tumors of the gastrointestinal tract considered previously extremely rare, are diagnosed at present with increased frequency due to the better capacity to identify neuroendocrine system cells in normal and pathologic conditions. Occasionally, these tumors secrete a great variety of vasoactive substances, producing the carcinoid syndrome. Gastric carcinoids are classified, according to their degree of differentiation into well differentiated and poorly differentiated tumors, also called neuroendocrine carcinomas. Neuroendocrine gastric carcinomas or poorly differentiated gastric carcinoids are seen in 5-15% of all gastric carcinoids, mainly in older male patients. Generally they are large, very aggressive tumors with extensive local infiltration. Due to poor differentiation, they are not frequently associated with an endocrine syndrome. They can be located in any part of the stomach but are mainly seen in antrum. These tumors have an aggressive behavior and must be treated in a radical manner; recurrences are not uncommon. We report the case of a patient with a neuroendocrine gastric carcinoma treated with an en bloc subtotal gastrectomy and colectomy.

Key words: Gastric carcinoid tumor, surgery.

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoideos del tubo digestivo, considerados anteriormente como extremadamente raros son diagnosticados cada día con mayor frecuencia debido al aumento en la capacidad para identificar las células del sistema neuroendocrino tanto en condiciones normales como patológicas. A pesar de su baja frecuencia, todo gastroenterólogo debe estar familiarizado con estos tu-

moreos al momento de considerar su tratamiento, porque su comportamiento biológico es diferente al de otros tumores del tubo digestivo.

La palabra "karzinoid" o carcinoide fue introducida en 1907 por Oberndorfer,¹ quien describe una clase morfológicamente distinta de tumores intestinales con comportamiento menos agresivo que los clásicos adenocarcinomas. Williams y Sandler, en 1963, clasificaron los tumores carcinoideos de acuerdo con su embriogénesis

en carcinoides del intestino anterior (estómago, páncreas, duodeno y yeyuno proximal), intestino medio (yeyuno distal, íleon, apéndice y ciego) e intestino posterior (colon y recto),² sin embargo, esta clasificación ha mostrado poca utilidad clínica.

En la actualidad, el término carcinoide ha sido redefinido para evitar la confusión causada debido a su utilización indistinta para tumores benignos, malignos, endocrinos y no endocrinos, clínicamente funcionales y no funcionales y se evita así el abuso de la palabra.³ Se ha propuesto una nueva clasificación para tumores endocrinos del pulmón, páncreas y tubo digestivo, que sustituya al término “carcinoide” por el de “tumor neuroendocrino” para todos los tumores con características neuroendocrinas.⁴ El término clásico carcinoide queda entonces únicamente como sinónimo para los tumores neuroendocrinos bien diferenciados y el término carcinoma neuroendocrino para los mal diferenciados evitando así la confusión.

Los tumores neuroendocrinos del estómago comprendían tradicionalmente 3% de todos los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo,⁵ sin embargo, en series recientes esta incidencia ha aumentado notablemente y varía entre 11% y 41%.³⁻⁶ Seguramente este importante aumento en el diagnóstico se debe al uso liberal de la endoscopia de tubo digestivo alto y al incremento en la capacidad para realizar diagnóstico histológico.

Presentamos el caso de un paciente con carcinoma neuroendocrino tratado quirúrgicamente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 64 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: tabaquismo positivo, 20 cigarrillos al día desde la adolescencia hasta los 45 años, diabetes mellitus tipo 2 controlada con hipoglucemiantes orales, apendicectomía y colecistectomía a los 35 y 50 años de edad, respectivamente. Su padecimiento actual inicia seis meses antes del ingreso al presentar distensión abdominal acompañada de dolor abdominal en hipocondrio izquierdo, el cual aumentaba a la ingesta de alimentos, además de hiporexia y pérdida de peso de 7 kg en dos meses y un episodio de evacuaciones melénicas. Los estudios de laboratorio se encontraban dentro de la normalidad a excepción de la hemoglobina de 10.9 g/dL.

La endoscopia de tubo digestivo alto demostró una masa friable de aspecto fungoso con áreas de necrosis que ocupa 75% del diámetro del estómago a nivel del cuerpo sobre la curvatura mayor, sin compromiso del antro ni del píloro. La biopsia de la lesión reportó carcinoma pobre-

mente diferenciado asociado a gastritis crónica, con abundantes bacterias (*Helicobacter pylori*).

La tomografía de abdomen demostró engrosamiento de la pared gástrica, con lesión a nivel de la curvatura mayor sin aparente infiltración a órganos vecinos. Además de reportar lesión de 2 cm de diámetro a nivel hepático en el segmento V sugestiva de metástasis. No se apreciaron adenomegalias. Fue sometido a laparotomía exploradora en que se encontró neoplasia gástrica de la curvatura mayor de 15 cm de diámetro localizada en el cuerpo y con invasión a colon transversal, además de una lesión sólida en el segmento V del hígado. Se realizó gastrectomía subtotal con resección en bloque de 20 cm de colon transversal y resección hepática del segmento V. Se realizó gastroyeyunostomía Y de Roux y colo-colo anastomosis latero-lateral, ambas con sutura mecánica.

El paciente tuvo buena evolución hasta el 4° día PO cuando presentó hemorragia de tubo digestivo alto masivo que requirió de transfusión de hemoderivados. La endoscopia reportó úlcera marginal sangrante, la cual fue controlada con escleroterapia y electrofulguración, además de inhibidores de la bomba de protones y antiácidos. La hemorragia cedió, su evolución posterior fue adecuada y se le dio de alta al 10° día PO. La endoscopia de control reportó úlcera anastomótica cicatrizada.

El resultado histopatológico mostró un carcinoma neuroendocrino gástrico ulcerado con extensión transmural hasta la serosa del colon con invasión vascular y linfática, así como metástasis en uno de siete ganglios linfáticos y bordes libres de lesión. El estudio histológico demostró neoplasia con patrón trabecular que ocupa la submucosa (*Figura 1*), además se observan áreas de necrosis e importante actividad mitótica (*Figura 2*). El estudio de inmunohistoquímica fue positivo para sinaptofisina, CK8, 18, 19, CK7, CK20 y antígeno carcinoembrionario y reacción intensa y difusamente positiva para cromogranina A (*Figura 3*).

El paciente no recibió tratamiento adyuvante y permaneció asintomático durante 18 meses de seguimiento cuando presentó recurrencia en cuerpo y cabeza de páncreas. Fue manejado con quimiorradioterapia y octreótida sin obtener respuesta y falleció a los 24 meses de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos gástricos son originados en las células endocrinas de la mucosa gástrica y han recibido diversos nombres tales como tumores “carcinoides”, “endocrinos” o “neuroendocrinos”.⁷ Actualmen-

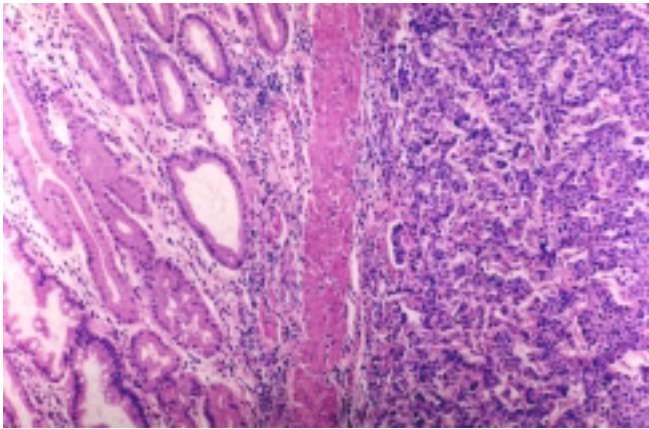


Figura 1. Crecimiento neoplásico con patrón trabecular ocupando la submucosa (HE).

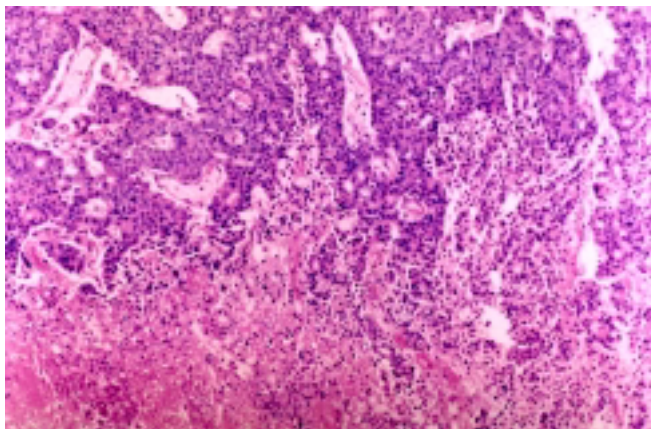


Figura 2. Extensas áreas de necrosis y prominente actividad mitótica (HE).

te los tumores neuroendocrinos gástricos se clasifican de acuerdo con su grado de diferenciación (*Cuadro 1*) en bien diferenciados y mal diferenciados, también llamados carcinomas neuroendocrinos.^{7,8} Algunos de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados han sido observados en pacientes con gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori*.⁹ Los tumores bien diferenciados, a su vez, se clasifican en tres subtipos: 1) asociado a gastritis crónica atrófica o hipergastrinemia, 2) asociado a síndrome de Zollinger-Ellison en presencia de neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) y 3) esporádicos.^{7,10,11} La importancia de esta clasificación radica en sus implicaciones pronósticas, en la cual los bien diferenciados son los de mejor pronóstico y, dentro de éstos, el subtipo 3 o esporádico es el que presenta la sobrevivencia menos prolongada. El tumor neuroendocrino mal diferenciado tiene una agresividad y pronóstico más grave tal como ha sido observado en nuestro caso.

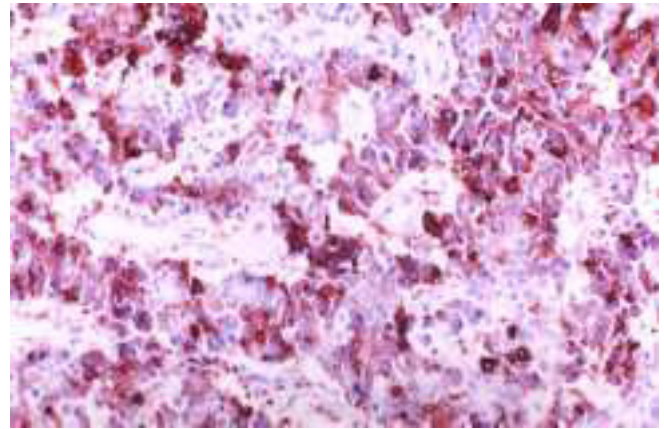


Figura 3. Inmunorreacción para cromogranina A positiva y difusa (CAB).

CUADRO 1

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS

Bien diferenciados (carcinoides)

Tipo 1	Asociado a gastritis crónica atrófica o hipergastrinemia
Tipo 2	Asociado a SZE* y NEM** tipo I
Tipo 3	Esporádicos

Mal diferenciados (carcinoma neuroendocrino)

* Síndrome de Zollinger Ellison.

** Neoplasia endocrina múltiple.

CUADRO 2

ÍNDICE DE METÁSTASIS RELACIONADO CON EL DIÁMETRO DE LOS TUMORES CARCINOIDES

Diámetro del tumor (cm)	Metástasis (%)
< 1	0
1-2	16
2-5	33
> 5	76

El tamaño tumoral es otro factor pronóstico importante relacionado con estos tumores.^{12,13} La mayoría de los tumores neuroendocrinos gástricos son pequeños (< 1 cm de diámetro) bien diferenciados y se encuentran confinados a la mucosa o submucosa, habitualmente localizados predominantemente en las regiones corporal y fúndica o en la zona de transición corporo-antral. Pueden ser múltiples hasta en 13% de los casos, y presentan en general metástasis en 40% de los casos al momento

del diagnóstico. Éstas se encuentran fuertemente ligadas al tamaño del tumor (*Cuadro 2*). Los tumores < de 1 cm no presentan metástasis, los de 1-2 cm 16%, 33% de los tumores de 2-5 cm presentan metástasis y 76% de los tumores > 5 cm presentan metástasis hepáticas al ser diagnosticados,^{14,15} como lo observado en este caso, el cual presentó una metástasis en el segmento V del hígado al momento del diagnóstico. El tratamiento de los tumores neuroendocrinos gástricos menores de 1 cm es la resección local. Sin embargo, los tumores mayores de 2 cm deben ser llevados a cirugía radical con linfadenectomía regional tal como lo dicta el tratamiento para el carcinoma gástrico.¹⁶

Los tumores mal diferenciados o carcinomas neuroendocrinos gástricos se presentan en 5-15% de todos los tumores neuroendocrinos gástricos. Se presentan con mayor frecuencia en individuos de edad avanzada y predominantemente del sexo masculino, generalmente son grandes (> 5 cm) con infiltración local extensa y su comportamiento biológico es muy agresivo. Debido a su pobre diferenciación generalmente no se asocian a síndromes de secreción endocrina. Histológicamente estos tumores se componen de células pequeñas a medianas pobremente diferenciadas que forman grandes trabéculas con áreas de necrosis y alto grado de mitosis. Presentan bajo contenido de gránulos endocrinos y tiñen débilmente a marcadores neuroendocrinos tales como la cromogranina. Se asocian frecuentemente con invasión vascular y presencia de metástasis linfáticas regionales o a distancia (hígado, pulmón y piel). Pueden presentarse en cualquier parte del estómago, pero se localizan frecuentemente en el antro. Suelen invadir profundamente la pared gástrica hasta llegar a la muscularis y en más de 60% de los casos sobrepasan hasta la serosa. Estas características, tanto microscópicas como macroscópicas fueron observadas en nuestro paciente. Debido a su comportamiento tan agresivo, estos tumores deben ser tratados siempre que sea posible de manera radical. Sin embargo, las recurrencias son comunes aun después de un tratamiento quirúrgico agresivo.⁷

Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados independientemente de su tamaño se relacionan con un pronóstico pobre con un corto periodo de supervivencia. La terapia adyuvante no ha mostrado beneficio en el tratamiento del carcinoma neuroendocrino y su uso es limitado a los casos asociados a síndrome carcinóide.¹⁶

CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos gástricos son diagnosticados cada día con mayor frecuencia. Los tumores bien diferenciados menores a 2 cm de diámetro tienen buen pronóstico. Sin embargo, el carcinoma neuroendocrino gástrico es un tumor sumamente agresivo con alto porcentaje de metástasis al momento del diagnóstico, la recurrencia es la regla, lo que influye importantemente en la supervivencia. La cirugía radical con resección en bloque de órganos contiguos es la mejor opción de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dunndarms. *Frankf Zschr Pathol* 1907; 1: 426.
2. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238.
3. Kloppel G, Heitz P, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132-41.
4. Capella C, Heitz P, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of the neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547.
5. Goldwin JD. Carcinoid tumors: an analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36: 560.
6. Sjoblom SM, Sipponen P, Miettinen M, Karonen SL, Jarvinen HJ. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy* 1988; 20: 52.
7. Rindi G, Cesare B, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-72.
8. Bishop AE, Power RF, Polak JM. Markers of neuroendocrine differentiation. *Pathol Res Pract* 1988; 119: 183.
9. Solcia E, Rindi G, Fiocca R y col. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale J Biol Med* 1992; 65: 793.
10. Rindi G, Iuineti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoids and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994.
11. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994; 18: 473.
12. Moreaux J, Martin E, Saliou C. Carcinoid tumors and neuroendocrine carcinomas of the stomach. Prognosis and therapeutic management. Study of 6 cases. *Ann Chir* 1997; 51: 121-9.
13. Sherbani KO, Souba WW, Finkelstein DM, Stark PC, Elgadi KM, Tanabe KK, Ott MJ. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229: 815-21.
14. Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *World J Surg* 1996; 20: 173-82.
15. Modlin IM, Sandor A, Tang LH, Kidd M, Zeltermann D. A 40-year analysis of 265 gastric carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 633-8.
16. Thomas RM, Baybick JH, Elsayed AM, Sobin LH. Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 104 patients. *Cancer* 1994; 73: 2053.