

Carcinoma neuroendócrino bien diferenciado: formas de presentación y consideraciones terapéuticas basadas en la patología, en la clínica y en la evidencia científica

Juan O'Connor

Instituto Alexander Fleming y Hospital de Gastroenterología "Dr C Bonorino Udaondo". Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Se puede afirmar que existe un aumento en la incidencia de tumores en general y también en los tumores neuroendócrinos. De allí que, de 1 por 100.000 casos en la década del '70, la estadística alcanza más de 5 por 100.000 casos a partir del 2000. Seguramente la enfermedad ha sido subreportada, ya que en los datos mencionados no se cuentan los tumores benignos.

Respecto a la distribución topográfica, se observa que el sistema digestivo encabeza la lista, pues allí se encuentran mayoritariamente las células enterocromafines, y corresponde a 2/3 partes del diagnóstico de estos tumores. El intestino delgado, tiene el primer lugar como sitio primario, seguido por recto e íleon, y un tercio de los casos corresponden al sistema broncopulmonar.

Presentación clínica. Síndrome carcinoide

Las características en cuanto a las presentaciones clínicas se pueden evaluar a través del órgano de origen. Se observa dolor abdominal y obstrucción intestinal, pero hasta un 50% de los pacientes no presentan síntomas. En muchos casos la presencia de síntomas inespecíficos retrasa varios años el diagnóstico. El **TNE rectal** se presenta generalmente como un pólipo y constituye un hallazgo incidental en estudios de rutina. Su pronóstico es excelente.

Una característica distintiva de los tumores neuroendócrinos es la preservación del estado general, aun con metástasis hepáticas. Sin embargo, los **TNE originados en colon** pueden estar asociados con deterioro del estado general y pérdida de peso similar a lo que se observa en otro tipo de tumores, como los adenocarcinomas.

En series anteriores como las de Moertel (1961), Sanders y Axtell (1964), y Grahame-Smith (1972) los porcentajes de presentación con **síndrome carcinoide** alcanzaban el 10% de los casos. Actualmente en las guías de TNE de ENETS se mencionan

aumentos de hasta 20% ó 30%, principalmente en los carcinoide originados en el intestino delgado.

Podemos resumir las características más importantes y los mediadores del síndrome carcinoide en la Tabla 1:

Tabla 1. Características y mediadores del síndrome carcinoide.

ÓRGANO	SÍNTOMAS	% PACIENTES	MEDIADOR
Piel	Flushing	85	Bradikina
	Telangiectasia	25	
	Cianosis	18	
	Pelagra	7	
Gastrointestinal	Diarrea	75	Consumo de triptofano
	Dolor abdominal (cólico)	85	
Cardiovascular	Compromiso ventricular derecho	40	5-HT (serotonina)
	Compromiso ventricular izquierdo	10	

Con respecto a los **TNE del apéndice**, en 1 de cada 300 piezas de apendicectomía se encuentra un tumor carcinoide. Estos tumores que se originan en el tejido subepitelial dan síntomas asociados a una apendicitis y en ese caso son un hallazgo como resultado del estudio histopatológico. En cuanto a los tumores endócrinos duodenales, constituyen hasta una tercera parte de los casos hallados, producto del incremento en el uso de estudios endoscópicos.

Características clínicas distintivas

En los tumores del **intestino delgado** el 33% de los pacientes presenta enfermedad multicéntrica. El síndrome carcinoide está presente en aproximadamente 20% de los casos, según series de casos más recientes.

Los tumores originados en el intestino delgado presentan en muchos casos una reacción desmoplá-

sica asociada a los tumores carcinoides, causa de morbimortalidad, por esto se insiste en la resección del tumor primario aún ante la presencia de una enfermedad metastásica. Las metástasis son frecuentes incluso cuando el tumor primario es pequeño, de menos de 2 cms. Aquí el tamaño es un factor pronóstico importante.

Los **carcinoides de colon** deben diferenciarse de los carcinoides rectales: son dos enfermedades distintas y esto marca la heterogeneidad de la enfermedad. Se ven en pacientes mayores (70 años) y los síntomas principales de presentación son: dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso. Si bien el compromiso del estado general no es frecuente en este tipo de tumores, en el caso particular de colon es una excepción. La mayoría de los tumores están localizados en el colon derecho.

La diferencia respecto de los carcinoides del recto

es clara puesto que pueden ser producto de un hallazgo incidental en la mayoría de los pacientes cuyas edades oscilan entre los 50 y 60 años. Los síntomas de presentación son poco frecuentes y también es poco frecuente que estén asociados al síndrome carcinoide.

En el **carcinoide gástrico** a menudo se observan múltiples masas polipoides. En cuanto a los subtipos, el Subtipo I es el más frecuentemente asociado a gastritis crónica atrófica. Cada subtipo está asociado a una entidad clínica distinta. Los síntomas también están asociados a cada subtipo en particular. Por ejemplo, en los TNE pobremente diferenciados el comportamiento clínico es agresivo y se equipara al adenocarcinoma gástrico. Podemos observar en la Figura 1 las características fisiopatológicas más importantes y en la Tabla 2, los diferentes subtipos.

Figura 1. Fisiopatología de los tumores carcinoides gástricos.

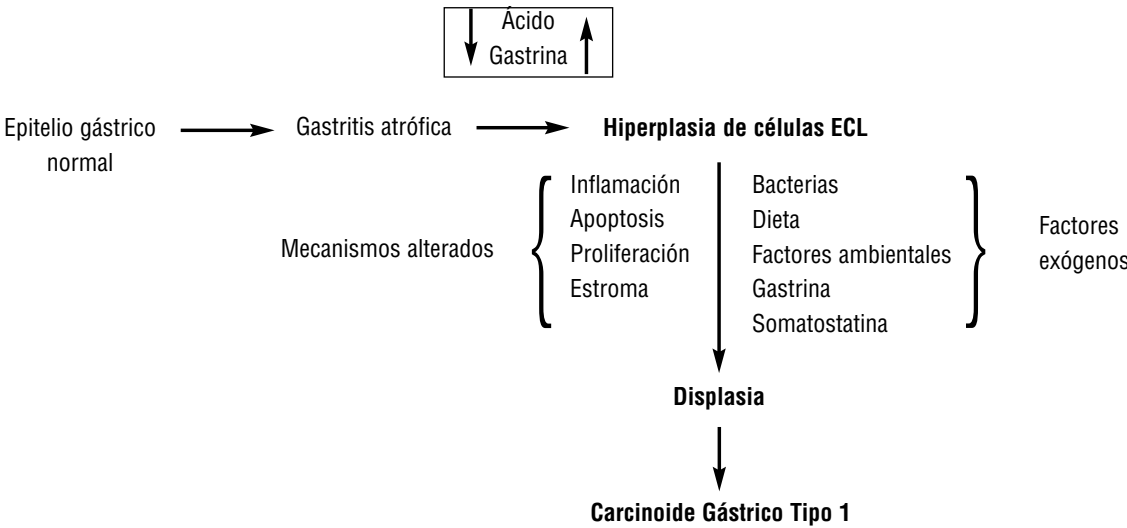


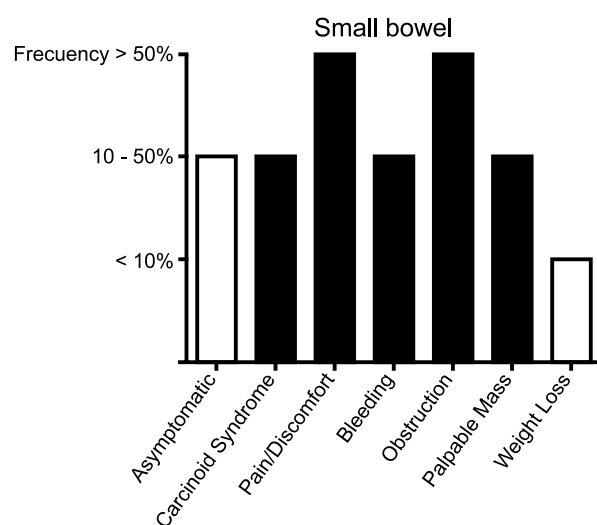
Tabla 2. Subtipos de TNE gástricos.

Característica	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Enfermedad asociada	GCA-A y anemia perniciosa	Sme Zollinger-Ellison y MEN 1	Ninguna
Proporción de tumores	80%	5%	15%
Sitio del tumor	Fundus	Fundus	Antro o fundus
Número de tumores	Múltiple	Múltiple	Único
Tamaño del tumor	< 1cm	< 1cm	2-5 cm
Gastrina plasmática	Alta	Alta	Normal
Nível ácido gástrico	Bajo	Alto	Normal
Pronóstico	Muy bueno	Bueno	Pobre

En cuanto a los tumores endócrinos pancreáticos, existen dos variantes a tener en cuenta. Los **funcionantes** (insulinomas o gastrinomas) tienen síntomas clásicos, como por ejemplo, la tríada de Whipple en el caso del insulinoma, hipoglucemia < 40 mg/dl, síntomas neuroglucopenia y respuesta a reposición con glucosa. El 60 a 80% de estos tumores son **no funcionantes** y, dado que los síntomas no son específicos, el diagnóstico siempre es tardío, y en 2/3 de los pacientes se observa metástasis al momento del diagnóstico.

Recientemente se publicó una excelente revisión del Dr Irvin Modlin (*Current Opinion in Oncology* 2008;20:1-12), donde se describen las características clínicas. Citemos como ejemplo los TNE originados en el intestino delgado, como se observa en la figura 2, entre 10 y 50% de los casos pueden dar síndrome carcinoide, pero el dolor abdominal puede ser más frecuente como presentación inicial (>50%) o incluso la obstrucción intestinal (>50%).

Figura 2. Frecuencia de síntomas en TNE intestino delgado (*Current Opinion in Oncology*, 2008).



En el caso de colon y recto se describen síntomas menos específicos. En cuanto al apéndice el 50% son asintomáticos. También hay síntomas inespecíficos que en un primer momento no se asocian a tumor carcinoide, impidiendo su diagnóstico temprano.

Abordaje multidisciplinario

En la decisión terapéutica desde un punto de vista práctico se puede diseñar un algoritmo considerando el estado del paciente, el objetivo del tratamiento, si es curativo o paliativo, si es para mejo-

rar síntomas, y cómo evaluamos la evidencia actual en la toma de decisiones. Por eso es tan importante aplicar un abordaje multidisciplinario. Para empezar debemos analizar desde el punto de vista clínico si estos tumores son funcionantes o no. En el caso de los primeros la morbimortalidad dependerá del síndrome de hipersecreción y también del crecimiento tumoral. En el caso de los no funcionantes la morbimortalidad se relaciona sólo con el crecimiento tumoral.

En cuanto a las manifestaciones del síndrome carcinoide, se observa *flushing* y diarrea, y no debemos olvidarnos de la complicación cardíaca (fibrosis del endocardio derecho que produce estenosis de la válvula pulmonar y tricúspide e insuficiencia). También se hallan telangiectasias y dermatitis de tipo pelagra por deficiencia de ácido nicotínico. Esto se observa en paciente con larga evolución de la enfermedad y estadios avanzados. Además, se observa broncoconstricción y aumento de secreción urinaria de 5-HIAA.

Por ende, al hablar de síndrome carcinoide no debemos olvidar las complicaciones, en particular, la enfermedad cardíaca carcinoide, que es lo que marca el pronóstico en estos pacientes.

En cuanto a la enfermedad cardíaca carcinoide en el grupo ARGENTUM, el grupo de cardiólogos que hace el seguimiento de estos pacientes cuenta con los datos de la serie con 53 meses de seguimiento. Resulta interesante marcar que el 60% de los pacientes con síndrome carcinoide ya presenta algún daño cardíaco en la primera evaluación. De aquí la importancia del diagnóstico precoz, puesto que la mortalidad en estos pacientes se asocia a la enfermedad cardíaca.

La clasificación de la OMS nos ayuda a decidir conductas y a tomar decisiones terapéuticas. Es recomendable usar dicha clasificación para homogeneizar los pacientes y hablar en un mismo lenguaje.

Tumores neuroendócrinos en el contexto de los principios de la medicina basada en evidencia

En patologías poco frecuentes es difícil obtener datos de estudios randomizados, ya que si se hacen estrictos los criterios de inclusión es difícil el reclutamiento de pacientes. Por otra parte, si se flexibilizan los criterios de inclusión, la población puede ser heterogénea y puede no ser factible extrapolar los datos.

Cuando contamos con un fármaco o un procedimiento con resultados que van en una dirección,

por ejemplo control del síndrome carcinoide con el uso de análogos de somatostatina, no es necesario realizar un estudio randomizado para demostrar este resultado. Pero podemos contar con drogas que han pasado la fase preclínica y aún se desconoce su efectividad, y en estos casos el espectro puede ser amplio, incluso se deben conocer datos de seguridad, con lo cual se requiere de estudios clínicos para evaluar si existe un real beneficio con el uso de nuevos fármacos. En estos casos los mejores estudios son los de diseño en fase II. Cuando nos proponemos verificar la eficacia o superioridad de un tratamiento respecto de otro, se plantea la posibilidad de llevar a cabo estudios prospectivos o randomizados. Algunas veces nos encontramos con la limitante de que no existe suficiente número de pacientes debido a la baja frecuencia y heterogeneidad de la enfermedad. Sin embargo, muchos nuevos tratamientos se introducen en la medicina sin un estudio randomizado controlado formal. Pero a la hora de establecer líneas de tratamiento, sería lo aconsejable (Tabla 3).

Tabla 3. Sesgo, factores y metodos de control.

SESGO	FACTORES	MÉTODOS DE CONTROL
Sesgo de detección Sesgo de observador	Inadecuada evaluación de resultados	Ciego Evaluación estandarizada
Co-intervenciones Factores de confusión	Diferentes centros Procedimientos	Adecuada asignación de tratamiento Estandarización de procedimientos
Sesgo de publicación	Publicación de resultados positivos Análisis de subgrupos	Registro del estudio randomizado Registro de pacientes
Sesgo de selección Comparaciones válidas	Controles históricos Inapropiados criterios de inclusión Selección de tratamiento	Adecuada asignación Aleatorización Estudios prospectivos

Factores que afectan la fuerza y dirección de los resultados en estudios clínicos

Por ejemplo, en tumores neuroendócrinos podemos evaluar los estudios randomizados que compararon el uso de análogos de somatostatina, con o sin interferon, los cuales han mostrado resultados controversiales en cuanto al efecto aditivo de dicha combinación. Resumimos en la Tabla 4 los resultados más importantes mostrados en estos estudios.

La heterogeneidad de los pacientes incluidos, como así también los diferentes tratamientos realizados, dificultan obtener datos concluyentes en cuanto al real beneficio de la combinación de análogos de somatostatina e interferón.

Tabla 4. Análogos de somatostatina e interferón.

Autor	Pacientes	Grupos	Resultados
Kolby, 2003	68	1.- INTERFERÓN 2.- OCT + INTERFERÓN	36.6 meses (SV 5 años) 56.8 meses (SV 5 años)
Faiss, 2003	80	1.- INTERFERÓN 2.- LANREOTIDE 3.- INTERF + LANR.	44.4 (SLP 1 año) 44 (SLP 1 año) 50 p. 0.69
Arnold, 2005	109	1.- OCT 2.- OCT + INTERFERÓN	35 (m SV) 51 (mSV)

SV: sobrevida, SLP: sobrevida libre de progresión, m SV: sobrevida mediana

En un intento de obtener resultados sumando los diferentes trabajos realizamos un análisis combinado de los mismos, midiendo como puntos finales de interés, la sobrevida libre de progresión a un año y la sobrevida a cinco años. Observamos una reducción del 62% del riesgo de progresión por enfermedad a 1 año, estadísticamente significativa, aunque sin diferencias significativas en la sobrevida a 5 años (OR: 1,27), (Figuras 3 y 4).

Si bien este tipo de estudios con inclusión de pocos pacientes, si bien no permiten sacar conclu-

Figura 3. Sobrevida libre de progresión a un año.

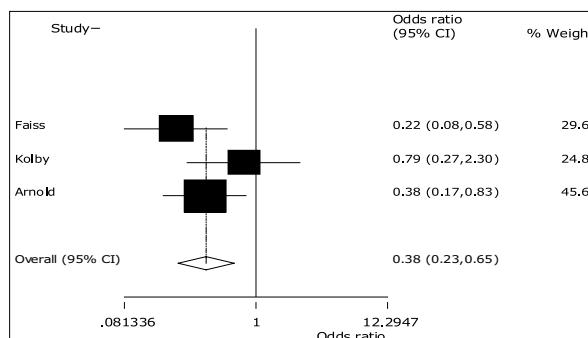
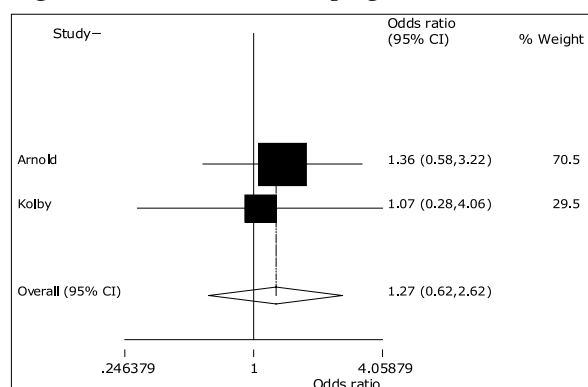


Figura 4. Sobrevida libre de progresión a cinco años.



siones definitivas, sirven para generar hipótesis e intentar evaluar el tratamiento en forma prospectiva en un estudio diseñado en forma pragmática. Sin embargo, en una reciente revisión del tema, publicado por el Dr Nicola Fazio y el Dr Oberg, se sugieren el tratamiento secuencial como mejor estrategia terapéutica.

Consideraciones finales

En tumores neuroendócrinos actualmente contamos con guías terapéuticas, como el Consenso de ENETs (Sociedad Europea de Tumores Neuroendócrinos), publicado en la revista *Neuroendocrinology* o guías desarrolladas en Latinoamérica, tomadas de la experiencia del Grupo Europeo, pero en el contexto de las dificultades locales.

A partir del desarrollo de la clasificación de la OMS, se ha mejorado notablemente en la clasificación, adquiriendo ésta un sentido práctico y con implicancias terapéuticas. Probablemente en el futuro se puedan diferenciar los distintos subgrupos en función de características moleculares que nos permitan separar a los pacientes no sólo en función de los factores pronósticos ya establecidos, como tamaño, angioinvasión, Ki-67 y grado de diferenciación, entre otros.

El desafío más importante en tumores neuroendócrinos es la realización de estudios prospectivos bien diseñados que nos permitan obtener conclusiones válidas en cuanto a tratamientos específicos.

Referencias

1. Yao, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;30:63-3072.
2. Gustafson BI, Modlin I, et al. Current Opinion in Oncology 2008;20:1-12.
3. Modlin I, Zikusoka M, Kidd M, et al. The history and epidemiology of neuroendocrine tumours. In: Caplin M, Kvols L. Handbook of Neuroendocrine Tumours, Their current and future management: eds Bio Scientifica; 2006.
4. Kaltsas G, Grossman A. Clinical features of gastroenteropancreatic tumours. Handbook of Neuroendocrine Tumours, Their current and future management: eds Bio Scientifica; 2006.
5. Burkitt M, Pritchard M. Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24,1305-1320.
6. De Herder, W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 1. Stomach, Duodenum and Pancreas 2006;84:N3, neuroendocrinology.
7. De Herder, W, O'Toole D, Rindi G, Wiedenmann B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors. Part 2. mid-gut and Hindgut Tumors 2008;87:N1, neuroendocrinology.
8. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007;18:13-19.
9. Costa F, Domenichini E, O'Connor J, Management of neuroendocrine tumor: A meeting of experts from Latinamerica 2008;88:N3.
10. O'Connor J, Parenti F, Roca E, et al. Somatostatin analogues versus somatostatin analogues plus interferon alfa in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a meta-analysis based in published data. Abstract presented ENETS meeting, 2007.