



Volumen 17, Número 1, Marzo 2006

Resúmenes SIIC

● TRATAMIENTOS ADYUVANTES DE LA CIRUGIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON

Glasgow, Reino Unido

En los pacientes con cáncer de colon, la quimioterapia adyuvante brinda beneficios adicionales a la cirugía; en la actualidad, se evalúan nuevas estrategias terapéuticas de este tipo.

Drugs 65(14):1935-1947, 2005

Autores:

Waterston AM y Cassidy J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Oncology, Cancer Research UK, Beatson Oncology Centre, Glasgow, Reino Unido

Título original:

[Adjuvant Treatment Strategies for Early Colon Cancer]

Título en castellano:

Estrategias Terapéuticas Adyuvantes en el Cáncer de Colon Temprano

Introducción

En los países desarrollados, el cáncer colorrectal es una causa importante de morbilidad y mortalidad y en los EE.UU. constituye la segunda causa de muerte. La mayoría de los pacientes presentan tumores resecables y, por lo tanto, la cirugía es la primera opción terapéutica. El índice de recaída depende del estadio anatomopatológico en el momento de la intervención. Los pacientes se estadifican de acuerdo con el sistema *Tumor size-lymph Nodes-Metastases* (TNM) o el de Dukes. Estos son los criterios más comunes para establecer la necesidad de quimioterapia adyuvante. En este artículo, donde sólo se analiza el cáncer de colon, los autores evaluaron cuál es la terapia adyuvante óptima y qué pacientes se benefician más después del tratamiento quirúrgico. En general, en el cáncer de recto se implementa la radioterapia junto con la quimioterapia, por lo cual las dos enfermedades se consideran por separado. En el caso del cáncer de colon, un órgano móvil con importantes estructuras adyacentes como el hígado y los riñones, es difícil aplicar radioterapia sin toxicidad para estos órganos. No obstante, una revisión de la bibliografía sobre radioterapia adyuvante en el cáncer de colon sugiere los beneficios de la radioterapia locorregional para los tumores T4 N0-1, en tanto para las neoplasias T3 N0-1 los resultados son discordantes y este tratamiento no se recomienda.

Estadio y marcadores de pronóstico

La mayoría de las neoplasias de colon son adenocarcinomas. Se considera que se desarrollan mediante un proceso escalonado de errores genéticos, que llevan sucesivamente a la hiperplasia, al adenoma y al carcinoma franco. En principio, el adenocarcinoma de colon se desarrolla dentro del epitelio y se estadifica de acuerdo con su invasividad de la pared intestinal. Dentro de la clasificación de Dukes, el estadio D define al de las metástasis. En realidad, existen diversos factores involucrados en el pronóstico, como el compromiso linfático y perineural.

En un estudio se halló que, independientemente del estadio, la localización del tumor es un factor pronóstico significativo. Los tumores del colon izquierdo presentan el mejor pronóstico, mientras que los rectosigmoideos y rectales se asocian con la peor evolución. La obstrucción intestinal por el tumor, la perforación y el sangrado rectal son factores de pronóstico adverso. Por su parte, el compromiso de los ganglios linfáticos y la resección marginal constituyen factores pronósticos significativos. Un estudio concluyó que para lograr una probabilidad mayor al 25% de que una estadificación sea realmente negativa para T0 y T1 se requiere la evaluación mínima de 18 ganglios linfáticos, y un mínimo de 10 respecto de los estadios T2 y T3.

Por otra parte, los tumores muestran 3 márgenes de resección que el anatomopatólogo debe comentar: el distal, el proximal y el circunferencial radial. Estos márgenes se consideran positivos si contienen indicios macroscópicos (R2) o microscópicos de enfermedad (R1).

Los autores señalan que, en la mayoría de los pacientes, la recaída se presenta en el hígado, y se asocia con pronóstico adverso. Por último, los niveles preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario constituyen otro elemento significativo de mal pronóstico.

Nuevos indicadores pronóstico

La homeostasis celular normal se mantiene mediante el balance entre la proliferación celular y la muerte mediante apoptosis. El desarrollo del cáncer se debe a la acumulación de eventos genéticos que conducen a la disrupción de estos mecanismos. Se conocen numerosas moléculas que estarían comprometidas, como el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), el *SMAD2* y el *SMAD4*. Otro factor pronóstico lo constituye el marcador Ki-67; un incremento en su expresión se asocia con mejores desenlaces clínicos, aunque no necesariamente por una mejor respuesta a la quimioterapia. Otro defecto molecular en los pacientes con cáncer de colon esporádico es la metilación aberrante de la citosina con secuencias cortas ricas en dinucleótidos CpG, conocidos como islas CpG, en la región 5' de la mitad de todos los genomas humanos. En algunos cánceres, la metilación de estas regiones se asocia con la silenciamiento de genes supresores de la transformación neoplásica, mientras que en otros se observa una hipometilación general.

Indicadores de sensibilidad a la quimioterapia

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con cáncer de colon de grado C de la clasificación de Dukes (compromiso ganglionar) reciben quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo. No obstante, se debería predecir cuáles de estos pacientes realmente se benefician con esta terapia. Diversos estudios mostraron que los niveles de una enzima afectada por la droga –la timidilato sintetasa– se correlaciona con el grado de resistencia al fluorouracilo. Por otro lado, los niveles altos de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD) también se asocian con resistencia a la droga. Por otra parte, es interesante que en pacientes con cáncer de colon metastático, los niveles bajos de timidilato sintetasa, la timidina fosforilasa o el DPD se asocian con mayor respuesta a la quimioterapia y mayor supervivencia. Se necesitan nuevos estudios para determinar si los pacientes con bajos niveles de timidilato sintetasa y altos niveles de DPD podrían beneficiarse con quimioterapias alternativas como la de irinotecan administrado en forma adyuvante.

Quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon Dukes C

Antes de la era del tratamiento adyuvante, los pacientes con carcinoma de colon Dukes C presentaban un riesgo de recurrencia tumoral del 60%. El *United States Gastrointestinal Intergroup study 0035*, que investigó sobre el tratamiento adyuvante con fluorouracilo y levamisole, a los 3 años demostró una reducción del 41% en el índice de recurrencia, y del 33% en el índice de fallecimiento por cáncer de colon. A los 5 años, los resultados fueron los mismos, lo que indica que los beneficios de la quimioterapia se deberían a la curación, más que a la simple prolongación del tiempo hasta la recaída. La eficacia del levamisole no fue convincente, por lo que se lo descartó del tratamiento.

El fluorouracilo es uno de los agentes quimioterápicos más antiguos en el tratamiento del cáncer y se lo ha empleado como tratamiento adyuvante del cáncer de colon metastático durante varias décadas. Otro de los agentes empleados es capecitabina. En diversos estudios se demostró mayor tolerancia que al fluorouracilo; sólo el síndrome mano-pie fue peor en los pacientes tratados con capecitabina. Por último, en los últimos años se comprobaron los efectos beneficiosos de 2

anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de colon: el bevacizumab y el cetuximab.

Relevancia de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon Dukes B

En los pacientes con cáncer de colon sin compromiso linfático, el papel de la quimioterapia adyuvante es muy discutible. Los estudios sólo han reflejado tendencias respecto de la supervivencia de los pacientes, sin resultados concluyentes. Tampoco está claro si determinados pacientes se beneficiarían más que otros.

Inmunoterapia adyuvante

En general, la combinación entre una vacuna elaborada con células tumorales autólogas relacionadas con el bacilo Calmette-Guerin y la quimioterapia no mostró incremento de la supervivencia. Por el contrario, la fase II de un ensayo sobre inmunoterapia aislada indicó un mayor período libre de recurrencia, y en los pacientes con cáncer de colon Dukes B, una tendencia al incremento de la supervivencia. En la actualidad, existen escasos indicios de los beneficios de la inmunoterapia adyuvante en el tratamiento de este tipo de cáncer.

Conclusión

Durante los últimos 5 a 10 años, se presentaron grandes avances en el tratamiento del cáncer de colon. En el pasado, la única opción terapéutica era la cirugía; en la actualidad, se reconoce la efectividad de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de colon en estadio Dukes C. Asimismo, en el abordaje clínico se introdujeron nuevos regímenes terapéuticos que utilizan agentes biológicos y quimioterápicos de última generación.

Numerosos ensayos aleatorizados todavía se encuentran en desarrollo y no evalúan sólo las terapias adyuvantes óptimas sino que además analizan qué pacientes recibirían los mayores beneficios de estos tratamientos. Los autores señalan que se encuentran interesados especialmente en identificar a los pacientes con ganglios negativos (Dukes B) que se beneficiarían más con este tipo de tratamiento; para ello, se basan en diversos marcadores moleculares que predicen el pronóstico. Hasta no contar con indicios concluyentes, las ventajas y desventajas de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con ganglios negativos, jóvenes y con riesgo de recurrencia, al menos deberían discutirse.

En los pacientes con compromiso ganglionar (Dukes C), los autores recomiendan el agregado de oxaliplatino al tratamiento vigente de fluorouracilo y ácido folínico; en especial en pacientes jóvenes y en buen estado físico. Por último, la utilización de la quimioterapia oral – como la capecitabina– resultará en un cambio positivo en la forma en la cual se administra la quimioterapia, con mayor compromiso de la comunidad y beneficios adicionales para los pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la primera opción terapéutica en los pacientes con cáncer de colon?

- A. La cirugía.**
- B. La quimioterapia.**
- C. La radioterapia.**
- D. La inmunoterapia.**

Respuesta Correcta

● TERAPIA RADIANTE DE INTENSIDAD MODULADA DIRECTA EN

CANCER OROFARINGEO

Calgary, Canadá

A diferencia del método indirecto, la simulación directa permitiría superar, respecto de la incertidumbre de irradiación, las desventajas de la heterogeneidad interna y de la curvatura de superficie.

Physics in Medicine & Biology 50(15):3515-3533, Ago 2005

Autores:

Ploquin N, Song W, Lau H y Dunscombe P

Institución/es participante/s en la investigación:

Tom Baker Cancer Centre, Department of Medical Physics; Department of Physics and Astronomy, University of Calgary; Calgary, Canadá

Título original:

[Intensity Modulated Radiation Therapy for Oropharyngeal Cancer: The Sensitivity of Plan Objectives and Constraints to Set-Up Uncertainty]

Título en castellano:

Tratamiento Radiante de Intensidad Modulada para el Cáncer Orofaringeo: Sensibilidad de los Objetivos del Plan y Limitaciones por la Incertidumbre de Irradiación

Introducción

Actualmente, la disponibilidad de métodos efectivos y de fácil implementación para modular la intensidad de las radiaciones es un estímulo para explorar geometrías terapéuticas complejas, y además permitiría obtener mejores resultados para los pacientes. Aunque la terapia radiante de intensidad modulada (TRIM) está ampliamente difundida, todavía es una estrategia experimental que requiere validación mediante ensayos clínicos de calidad. Uno de ellos es el H-0022, un estudio en fase I/II sobre la irradiación de intensidad modulada y conformada para el cáncer orofaríngeo; su objetivo primordial es la preservación de la glándula parótida y el consiguiente flujo salival. Las técnicas de tratamiento conformadas tienen como objetivo la preservación de tejidos normales así como la dosificación, mediante el uso de márgenes ajustados alrededor del volumen blanco clínico (CTV). En tanto que acomoda casi la totalidad de los ángulos radiantes, la TRIM podría contribuir a la finalidad de este tratamiento. No obstante, el grado de conformación requerido es elevado. En múltiples regiones de la cabeza y el cuello, los márgenes expandidos del CTV que forman el volumen blanco planificado (PTV) son en gran parte responsables de la incertidumbre de irradiación. Márgenes pequeños implican precisión y reproducibilidad para la colocación del paciente, aunque la relación entre su tamaño, la incertidumbre de irradiación y la adaptabilidad a los objetivos del plan es difícil de establecer en forma cuantitativa.

Existen dos clases de estudios sobre la incertidumbre de irradiación: el método de convolución y la simulación directa. Muchos de los estudios sobre la imprecisión geométrica en tres dimensiones se basan en el primero. Este método brinda una representación adecuada de la distribución de la dosis en presencia de una incertidumbre de irradiación aleatoria, pero pierde precisión en los casos en que la heterogeneidad interna y la curvatura de la superficie pueden perturbar la distribución de la dosis en forma significativa. Este problema es particularmente importante en regiones anatómicas como la cabeza y el cuello, donde algunas estructuras importantes, como las glándulas parótidas, se hallan muy próximas a la superficie corporal del paciente.

Los autores destacan que la imprecisión sistemática es un componente esencial para determinar el margen entre el CTV y el PTV.

Las limitaciones del método de convolución llevaron a los autores a considerar el enfoque alternativo de la estimulación directa. En particular, este último reconoce la superficie y la heterogeneidad interna, especialmente relevantes en la región de la cabeza y el cuello.

En los últimos años, la gran disponibilidad de recursos llevó al análisis exhaustivo de temas como la elección del tamaño de los márgenes para geometrías específicas y los portales imagenológicos óptimos.

En este estudio, se analizó la influencia de la incertidumbre de irradiación sobre la conformidad a los criterios del H-0022. El protocolo de ese ensayo es explícito en cuanto a los criterios de dosis y volúmenes que deben cumplir tanto los tejidos blancos como los seis órganos en riesgo. Los autores señalan que cuando se introduce la incertidumbre de irradiación, los rigurosos requerimientos del protocolo podrían no cumplirse. Aunque aún no se identifica una relación directa entre la selección del tamaño de los márgenes y la incertidumbre de irradiación clínica, los autores deben hallar conclusiones generales sobre la probabilidad de adaptación a las condiciones del protocolo para los tejidos blanco y para los órganos en riesgo, en condiciones clínicas reales.

Material y métodos

El estudio se basó en los datos de dos pacientes que cumplieron los criterios para el H-0022. Se delimitaron el volumen tumoral y los ganglios linfáticos palpables con sospecha de metástasis (CTV66) y los grupos de ganglios linfáticos o niveles quirúrgicos cervicales en riesgo de metástasis subclínicas (CTV54). Tanto en el caso del CTV66 como en el del CTV54, se agregó un margen de 5 mm para formar los PTV66 y PTV54, respectivamente. En ambos casos, la dosis radiante difirió. También se delimitaron los seis órganos en riesgo de la laringe glótica, el tronco encefálico, la médula espinal, la mandíbula y las dos glándulas parótidas.

Las prioridades en el protocolo del H-0022 son las limitaciones importantes representadas por las estructuras normales, los objetivos constituidos por el PTV66 y el PTV54, y la preservación de las glándulas salivales. Asimismo, los autores describen las incertidumbres sistemáticas, entre las cuales la incertidumbre de irradiación de 2 mm constituye la de irradiación aleatoria fija.

Resultados

El protocolo del H-0022 requiere que las dosis de radiación prescritas abarquen por lo menos el 95% del PTV. Si se cumple esta condición y la colocación del paciente es precisa, el CTV recibirá una dosis adecuada. En este estudio, se satisficieron los criterios relacionados del PTV54 y el PTV66, con variaciones mínimas. Asimismo, se preservaron las estructuras normales, excepto la laringe glótica en uno de los pacientes.

Los autores elaboraron histogramas para los tejidos blanco y para los órganos en riesgo que se especifican en el protocolo. De este modo, se estimó la probabilidad de aceptación de las condiciones del protocolo en presencia de incertidumbre de irradiación. En este protocolo, la cobertura relevante es la del CTV, que se describe en función del grado de incertidumbre de irradiación. Por ejemplo, para una imprecisión sistemática de 2 mm o menos y una imprecisión aleatoria fija de 2 mm en cualquier dirección, más del 95% de los cursos de tratamiento lograrán administrar la dosis prescrita en al menos el 98% del CTV54 del paciente 1. Respecto de los órganos en riesgo, excepto por las parótidas, los autores especificaron las dosis límite máximas para cada uno. Este abordaje terapéutico simplemente resultó en que sólo el 50% de las parótidas recibieran una baja radiación. En tal sentido, se constataron diferencias entre la parótida derecha y la izquierda.

Discusión

La prioridad en la planificación de este protocolo fueron las limitaciones importantes representadas por los tejidos normales. Este objetivo fue alcanzado en condiciones estáticas, excepto en el caso de la laringe glótica en uno de los pacientes. No obstante, no fue posible lograr el objetivo relacionado con la irradiación terapéutica del PTV54 y el PTV66, aun en condiciones estáticas. Sin embargo, el volumen de interés no es el PTV sino el CTV. Aunque de acuerdo con las condiciones del protocolo, la cobertura del PTV no fue del todo adecuada, en los dos pacientes de estudio se logró la cobertura de los objetivos terapéuticos del CTV66 y del CTV54. A excepción de la glándula parótida contralateral, se advirtió la efectividad de los planes terapéuticos respecto de la preservación de los tejidos normales. Cabe destacar que, en este modelo, la imprecisión aleatoria fue fijada en 2 mm. Finalmente, los resultados en ambos pacientes fueron casi idénticos, excepto por la afección de la laringe glótica.

De interés particular fueron las glándulas parótidas, que respecto de la preservación tisular y de acuerdo con el protocolo, están terceras en prioridad. Los autores refieren que, en tal sentido, los objetivos se vieron comprometidos por incertidumbres de irradiación sistemáticas relativamente pequeñas.

Dado que en el caso del cáncer orofaríngeo el método indirecto no es adecuado, los autores se circunscribieron a la simulación directa.

Lamentablemente, esta última es costosa y, en muchos casos, no es aplicable sistemáticamente en todos los pacientes. En ausencia de recursos imagenológicos, un enfoque probabilístico como el descrito podría ser apropiado.

Conclusiones

Mediante algunas técnicas de simulación directa, en este estudio los autores analizaron la influencia de la inevitable incertidumbre de irradiación sobre los objetivos terapéuticos y las limitaciones de la TRIM. A diferencia del método de convolución, más simple, el de la simulación directa considera los importantes efectos de la falta de homogeneidad y el contorno de superficie. El método indirecto puede ser adecuado para el tratamiento de órganos como la próstata, cuya anatomía es más homogénea y su localización, así como la de los órganos en riesgo, más alejada de la superficie corporal. En este estudio se empleó un enfoque basado en la probabilidad, que permitió mensurar las probabilidades de que un determinado criterio pudiera ser cumplido ante determinadas condiciones de incertidumbre de irradiación; este enfoque es coherente con la realidad clínica.

Al tomar como ejemplo el ensayo H-0022, los autores demostraron que los márgenes sugeridos alrededor del CTV son relativamente insensibles a la habitual incertidumbre de irradiación (2 a 4 mm sistemáticos y 2 mm aleatorios). En general, también en estos niveles de incertidumbre de irradiación se respetan las dosis límite sobre los órganos en riesgo.

Sin embargo, la preservación de la función de las glándulas salivales, uno de los objetivos primordiales, podría verse comprometida ante valores relativamente pequeños (2 mm) de incertidumbre de irradiación sistemática.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los objetivos de las técnicas de tratamiento radiante conformado?

- A. Sólo la preservación de tejidos.
- B. Sólo la dosificación.
- C. La preservación de tejidos y la dosificación.
- D. Sólo la comodidad del paciente.

[Respuesta Correcta](#)

RESISTENCIA AL TAMOXIFENO EN TUMORES DE MAMA QUE NO EXPRESAN RECEPTORES DE PROGESTERONA

Houston, EE.UU.

Evaluación de las características de los tumores de mama que no expresan receptores de progesterona, y su asociación con el receptor del factor de crecimiento.

Journal of the National Cancer Institute 97(17):1254-1261, Sep 2005

Autores:

Arpino G, Weiss H, Lee A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Breast Center, Baylor College of Medicine and The Methodist Hospital, Houston, EE.UU.; Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Molecolare e Clinica, Università di Napoli Federico II, Nápoles, Italia

Título original:

[Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Negative Breast Cancer: Association with Growth Factor Receptor Expression and Tamoxifen Resistance]

Título en castellano:

Cáncer de Mama con Receptores de Estrógenos Positivos, Receptores de Progesterona Negativos: Asociación con la Expresión del Receptor del Factor de Crecimiento y la Resistencia al Tamoxifeno

En la mama y en los órganos reproductores la transcripción del gen del receptor de progesterona (RP) está regulada por los estrógenos. Los tumores con receptores de estrógenos positivos (RE+) que carecen de la expresión de RP suelen responder al tratamiento hormonal en menor medida que aquellos que los expresan.

Tanto los RE como los RP pueden cambiar en la historia natural de la enfermedad, o como consecuencia del tratamiento endocrino. Durante la terapia con tamoxifeno, los niveles de ambos receptores disminuyen, pero los de RP lo hacen en mayor magnitud. La mitad de los tumores pierden completamente la expresión de los RP a medida que desarrollan resistencia al tamoxifeno, se vuelven más agresivos y empeoran la supervivencia global, lo que sugiere la participación de otras alteraciones en los mecanismos moleculares que dirigen su crecimiento.

Varios estudios clínicos demostraron que el aumento de la transmisión de señales del factor de crecimiento, mediante el HER-1 (receptor del factor de crecimiento epidérmico) o el HER-2, está asociado con la disminución de los niveles de RP en el cáncer de mama y puede conducir a resistencia al tamoxifeno en algunas pacientes.

El objetivo de este estudio consistió en determinar si los tumores RE+/RP+ y RE+/RP- representan distintas entidades biológicas y clínicas, e investigar si la pérdida de RP está asociada con el aumento del HER-1 y del HER-2 en el cáncer de mama. Además, se investigó la asociación entre la expresión de RP y el resultado clínico de las pacientes tratadas con tamoxifeno.

Materiales y métodos

De la base de datos del *Breast Center at Baylor College of Medicine* se obtuvo información acerca de las condiciones de los receptores y el desenlace clínico de 54 865 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano (estadio I-IIIa) entre 1970 y 1998.

Los niveles de RE fueron medidos por el método de carbón cubierto con dextrano.

De 1970 a 1984 el [³H] estradiol fue utilizado como el ligando marcado. En el mismo período, los niveles de RP se midieron por el gradiente de densidad de sacarosa. En 1985, la técnica convencional de carbón cubierto con dextrano fue modificada para incorporar [¹²⁵I] estradiol y [³H] R5020 en un mismo análisis, lo que permitió la determinación simultánea de los RE y los RP. Se consideraron RE positivas las muestras que contenían al menos 3 fmol/mg de proteína y RP positivas aquellas que contenían al menos 5 fmol/mg de proteína. La ploidía del ADN y la fracción de la fase S se evaluaron mediante citometría de flujo. Los puntos de corte fueron determinados al calibrar la fracción de la fase S con el desenlace clínico en un grupo de más de 28 800 pacientes con cáncer de mama (bajo: < 6%; intermedio: 6% a 10%; alto: > 10%). La condición del HER-2 fue determinada mediante *western blot* con un anticuerpo policlonal de conejo dirigido contra el extremo C terminal de la proteína HER-2. El valor de corte entre una expresión baja (negativo) y alta (positivo) de HER-2 se estableció en 1 U/μg de proteína. A través de un análisis de unión de un radioligando se midieron los niveles de HER-1; se consideraron positivos aquellos de al menos 10 fmol/mg.

Las características clínicas y biológicas de las pacientes con tumores RE+/RP+ y RE+/RP- fueron

comparadas mediante tablas de contingencia, pruebas de chi-cuadrado y exactas de Fisher. Se compararon los niveles de RE y RP entre los tumores RE+/RP+ y RE+/RP- y según las condición de positividad del HER-1 y HER-2 empleando las pruebas no paramétricas de Wilcoxon.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calculó desde la fecha de la biopsia diagnóstica y las primeras recidivas, locales o a distancia, fueron registradas como un evento. La supervivencia global (SG) fue definida como el intervalo entre la biopsia diagnóstica y el óbito por cualquier causa. Las curvas de SLE y SG se estimaron con el método de Kaplan-Meier y se compararon con la prueba *log-rank*.

Para determinar la asociación de la condición del HER-1 y HER-2 con la SLE y la SG en las pacientes con tumores RE+/RP+ y RE+/RP- tratadas con tamoxifeno se utilizó un modelo de regresión de Cox univariado. La asociación simultánea de estos receptores del factor de crecimiento con las características clínicas y biológicas fue valorada en un modelo de regresión de Cox multivariado. La potencial interacción entre la condición de RE/RP y la de HER-1 y HER-2 también fue evaluada con este modelo, que incluyó las siguientes variables y puntos de corte: tamaño del tumor (< 2 cm vs. > 2 cm), ganglios axilares (0, 1 a 3, > 4), edad (< 50 años vs. > 50 años), ploidía (diploide vs. aneuploide), fracción de fase S (baja 0% a < 6%, intermedia 6% a 10%, alta > 10%), HER-1 (negativo < 10, positivo > 10 fmol/mg), HER-2 (negativo < 1, positivo > 1 U/μg), y condición de RE y RP (RE+/RP+ vs. RE+/RP-).

El tiempo medio de seguimiento fue de 72 meses (rango: 0 a 120 meses).

Resultados

De 54 865 casos de cáncer de mama temprano se identificaron 31 415 (57%) con tumores RE+/RP+ y 13 404 (25%) con tumores RE+/RP-. De aquellas mujeres de las que se conocía la condición de los RE y los RP, el 41% (18 538) no recibió tratamiento adyuvante sistémico y el 25% (11 399) fue tratado sólo con terapia hormonal (el 97% de ellas utilizó tamoxifeno). Siete mil ochenta y tres pacientes (16%) recibieron sólo tratamiento adyuvante con quimioterapia, 4 385 (10%) tratamiento hormonal más quimioterapia, y se desconocía el tratamiento adyuvante en 3 408 (8%) mujeres. La terapia con tamoxifeno fue utilizada con mayor frecuencia por las pacientes que tenían tumores RE+/RP+ que por las que presentaban los del tipo RE+/RP- (27% vs. 22%), mientras que la quimioterapia fue más frecuente en las mujeres de este último grupo (14% vs. 19%).

En las pacientes mayores de 50 años se hallaron con mayor frecuencia tumores RE+/RP- que RE+/RP+ (82% vs. 77%, respectivamente; $p < 0.001$). Los tumores RE+/RP- tuvieron mayor diámetro (> 2 cm) que los RE+/RP+ (51% vs. 45%, respectivamente; $p < 0.001$). Además, el 19% de las pacientes cuyos tumores eran RE+/RP- tenía 4 o más ganglios axilares comprometidos, en comparación con el 16% de aquellas con RE+/RP+ ($p < 0.001$).

Los tumores RE+/RP- presentaron las características de un fenotipo biológico más agresivo. Por ejemplo, el nivel medio de RE en los tumores de este grupo fue alrededor de la mitad que en los tumores RE+/RP+ (media = 47 fmol/mg, 3-2 211, vs. media = 103 fmol/mg, 3-3 290, respectivamente; $p < 0.001$). Los tumores RE+/RP- fueron con mayor frecuencia aneuploides en comparación con los RE+/RP+ (54% vs. 48%, respectivamente; $p < 0.001$). Además tuvieron tasas más altas de proliferación, tal como lo demuestra su fracción de fase S más elevada (33% para los RE+/RP- vs. 19% para los RE+/RP+, $p < 0.001$).

Sólo se evaluaron HER-1 y HER-2 en un grupo de pacientes debido a que la aplicación de las pruebas de detección de estos marcadores no era una rutina convencional al momento en que se confeccionó la base de datos. Los tumores RE+/RP- tendieron a expresar HER-1 3 veces más que los RE+/RP+ (25% vs.

8%, respectivamente; $p < 0.001$) y sus niveles correspondieron aproximadamente al doble de los observados en los últimos (mediana = 40 fmol/mg vs. 24 fmol/mg; $p = 0.02$). Los tumores RE+/RP- también tendieron a sobreexpresar HER-2 (21% vs. 14% para los RE+/RP+; $p < 0.001$). Tanto el HER-1 como el HER-2 constituyen marcadores de agresividad tumoral en las células del cáncer de mama y de ovario. En consecuencia, los tumores que expresaban HER-2 o HER-1 tendieron a presentar fracciones de fase S intermedias o altas, en comparación con los que no expresaban estos marcadores. Sin embargo, la diferencia en la fracción de fase S entre los

tumores RP+ y RP- fue mayor en los que expresaban HER-1 que en los que no lo hacían ($p = 0.01$). También se observó un *odds ratio* (OR) más alto para la fracción de fase S en los tumores HER-2 positivos (OR = 1.97, IC 95% = 1.2 a 3.3) en comparación con los negativos (OR = 1.67, IC 95% = 1.3 a 2.1), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Al comparar las mujeres en las que se evaluó el HER-1, el HER-2, o ambos, con aquellas en quienes no se estudiaron estos marcadores, no se observó una diferencia marcada en edad, tamaño del tumor, condición de los ganglios, nivel de RE, ploidía o fase S.

De las 11 399 pacientes (8 421 con cáncer de mama RE+/RP+ y 2 978 con RE+/RP-) que recibieron tamoxifeno como único tratamiento sistémico sólo hubo información disponible acerca de la condición del HER-1 en 465 de ellas. Las mujeres con tumores HER-1 positivos presentaron mayor probabilidad de recidiva que aquellas con tumores HER-1 negativos (RR = 1.9, IC 95% = 1.0 a 3.5; $p = 0.05$). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SG. Sólo se obtuvo información acerca del HER-2 en 392 mujeres. Tal como sucedió con las pacientes cuyos tumores expresaban HER-1, en las que tuvieron sobreexpresión de HER-2 se observó un riesgo más alto de recidiva en comparación con aquellas que no los expresaban (RR = 2.3, IC 95% = 1.24 a 4.3; $p = 0.006$). Además, éstas tuvieron una mayor probabilidad de fallecer por cualquier causa, en comparación con las que tuvieron HER-2 negativos (RR = 1.6, IC 95% = 1.0, 2.75; $p = 0.05$).

En las pacientes con tumores RE+/RP+, la expresión de HER-1 y la sobreexpresión de HER-2 no estuvieron asociadas a la SLE o a la SG. Por el contrario, en aquellas con tumores RE+/RP- tratados con tamoxifeno estuvieron asociadas a una SLE significativamente peor (para HER-1, RR de recidiva = 2.4, IC 95% = 1.0 a 5.4; $p = 0.036$; para HER-2, RR = 2.6, IC 95% = 1.1 a 6.0; $p = 0.022$). Además, se observó una asociación entre la sobreexpresión de HER-2 y una peor SG en este grupo (RR = 2.2, IC 95% = 1.0 a 4.8; $p = 0.05$), pero la expresión de HER-1 no demostró esta asociación.

En el análisis multivariado, sólo la expresión de HER-2 (RR = 2.31, IC 95% = 1.18 a 4.51; $p = 0.014$) y la condición histológica de los ganglios (RR = 2.04, IC 95% = 1.48 a 2.82; $p < 0.001$) mostraron una relación estadísticamente significativa con la SLE, mientras que sólo la última estuvo asociada a la SG (RR = 1.91, IC 95% = 1.44 a 2.52; $p < 0.001$).

En la cohorte RE+/RP-, los tumores HER-1 negativos presentaron niveles de RE 8 veces más altos (mediana = 91 fmol) que los HER-1 positivos (mediana = 11 fmol; $p < 0.001$). Sin embargo, análisis posteriores de esta asociación con el control de los niveles continuos de RE en un modelo de Cox, en el subgrupo de pacientes RE+/RP-, demostraron una SLE y una SG significativamente peores en las mujeres con tumores HER-1 positivos que en aquellas con HER-1 negativos. Esto sugiere que el nivel más bajo de RE en los tumores RE+/RP-, HER-1 positivos, no justifica los peores resultados en estas pacientes. Por el contrario, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el nivel de RE en los tumores que sobreexpresaban HER-2, en comparación con aquellos que no lo hacían, en el grupo de pacientes RE+/RP+. Sin embargo, en las mujeres con tumores RE+/RP-, el nivel medio de RE fue 5 veces menor en aquellos que sobreexpresaban HER-2 (mediana = 18 fmol, 4-1 092), en comparación con los que no lo hacían (mediana = 94 fmol, 3-777; $p = 0.004$). Tal como se observó con HER-1, la sobreexpresión de HER-2 en los tumores RE+/RP-, estuvo significativamente asociada a una peor SLE ($p = 0.03$) y SG ($p = 0.04$).

Discusión

El hallazgo de características clínicas y biológicas más desfavorables en los tumores RE+/RP- y de peores desenlaces clínicos con la expresión de HER-1 y la sobreexpresión de HER-2, sugiere que estos tumores representan un subgrupo diferente de carcinomas de mama y que el conocimiento de la condición de los RP tiene importancia clínica.

Se observó que los tumores RE+/RP- presentan características más agresivas que los RE+/RP+, tienen mayor diámetro, tienden a ser aneuploides y proliferan más rápidamente. Además, se asocian con una frecuencia significativamente mayor de sobreexpresión de HER-2 y de expresión de HER-1.

Los resultados de este estudio sustentan la hipótesis de que la pérdida de los RP en los tumores RE+ es un marcador de la actividad tirosinquinasa aberrante de los receptores del factor de

crecimiento, que produce la resistencia al tamoxifeno hallada en estas pacientes. Según los autores, es posible que la sobreexpresión de HER-1, de HER-2, o de ambos, altere la respuesta al tamoxifeno sólo cuando los RP son negativos. Si la expresión de los RP se mantiene, probablemente la transmisión de señales a través de las vías de la familia de los receptores HER sea baja, aunque estén sobreexpresados.

Los autores concluyen que, en caso de confirmarse esta hipótesis, sería conveniente investigar el empleo de tratamientos dirigidos a las vías del factor de crecimiento en combinación con el tamoxifeno en aquellas pacientes con tumores RE+/RP-.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes opciones acerca de los tumores de mama que no expresan receptores de progesterona (RP) es correcta?

- A. Son menos agresivos que los tumores RP+.
- B. No expresan receptores del factor de crecimiento.
- C. Son menos sensibles al tamoxifeno.
- D. Suelen ser euploides.

[Respuesta Correcta](#)

● DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ENDOCRINOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Berlín, Alemania

Los tumores neuroendocrinos de intestino y páncreas se originarían en las células epiteliales especializadas de origen endodérmico que conforman el sistema endocrino difuso intestinal.

Neuroendocrinology 80:394-424, 2004

Autores:

Plöckinger U, Arnold R, Rindi G y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Hepatology and Gastroenterology, Interdisciplinary Center for Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlín; Department of Gastroenterology, Philipps Universität, Marburgo, Alemania; Department of Pathology, University of Parma, Parma, Italia, y otros centros participantes

Título original:

[Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. A Consensus Statement on Behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS)]

Título en castellano:

Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Neuroendocrinos Gastrointestinales: Declaración de Consenso Surgida de la *European Neuroendocrine Tumour Society* (ENETS)

Introducción

Rindi G (Department of Pathology, University of Parma, Parma, Italia) La historia de las células enteroendocrinas y de los tumores derivados de ellas se remonta a finales del siglo XIX. Debido a su afinidad por las sales de cromo fueron denominadas células enterocromafines; forman parte de un sistema complejo que ejerce acciones locales paracrinas a través de la producción y secreción de péptidos o aminas. En la década del '60 se identificó un tumor epitelial de crecimiento lento denominado carcinoide (similar al carcinoma), con propiedades argentafines.

Aproximadamente 15 células epiteliales altamente especializadas de origen endodérmico conforman el sistema endocrino difuso (SED) intestinal, las que parecen dar origen a los tumores carcinoides intestinales y a los tumores del páncreas endocrino.

Las células intestinales del SED y los tumores derivados expresan varios antígenos compartidos por elementos nerviosos, en general definidos como marcadores neuroendocrinos (NE), que comprenden la enolasa neuronal específica (ENE) y el producto génico proteico 9.5 (PGP 9.5) localizados en el citoplasma, las cromograninas (A, B y C o secretogranina) asociadas con gránulos electrodensos, y la sinaptofisina dentro de vesículas sinápticas pequeñas.

La complejidad de los tumores derivados de las células endocrinas intestinales deriva de la heterogeneidad de las células originarias. La reciente introducción de una clasificación más estructurada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del SED suscitó el interés para delinear guías de diagnóstico y tratamiento en Europa.

El presente trabajo reúne la información obtenida por los médicos clínicos que integraron la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENE

TS), quienes estudiaron los tumores NE y el tratamiento de los pacientes afectados para obtener datos validados y organizados respecto del tema.

Tumores endocrinos del intestino anterior

Eriksson B (Section for Endocrine Oncology, Department of Medical Sciences, University Hospital, Uppsala, Suecia) Estos tumores incluyen los originados en el estómago, duodeno, páncreas, pulmón y timo (estos dos últimos no se incluyen en estas recomendaciones). Desde un punto de vista clínico, estos tumores pueden dividirse en tumores funcionantes –con síntomas hormonales– y no funcionantes.

La mayoría de los tumores endocrinos son bien diferenciados, no funcionantes y de crecimiento lento. Algunos son carcinomas endocrinos de células pequeñas poco diferenciados (PD), con rápido crecimiento y pronóstico adverso. Además, no debe descartarse la posibilidad de que el tumor endocrino forme parte de una enfermedad genética familiar, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1).

Una delección específica en el cromosoma 11q13 constituye la base genética de la NEM-1. El gen codifica la menina, una proteína que funciona como supresor tumoral. La NEM-1 se asocia con hiperparatiroidismo, tumores pancreáticos endocrinos, adenomas hipofisarios, carcinoides tímicos, gástricos y bronquiales, hiperplasia adrenocortical y fibromas y lipomas cutáneos. La edad promedio de diagnóstico es de 30 años, aunque en familias estudiadas es de 15 años. Se desconoce la incidencia exacta, pero se ha informado una prevalencia de 0.2; posiblemente la NEM-1 esté subdiagnosticada.

El síndrome clínico más comúnmente asociado con NEM-1 y los tumores endocrinos duodenales o pancreáticos es el de Zollinger-Ellison (SZE); otros síndromes son el de hipoglucemia, el vipoma y el glucagonoma. La mayoría de los tumores son no funcionantes al inicio. Debe ofrecerse estudio genético para NEM-1 a los miembros de la familia, y aquellos con lesiones genéticas deben ser evaluados anualmente para detectar enfermedad paratiroidea, hipofisiaria, pancreática y otros tumores.

Tumores endocrinos del estómago

La incidencia informada es de aproximadamente de 0.2 por 100 000 habitantes, aunque quizá se

encuentren subdiagnosticados. La mayoría de los tumores son bien diferenciados. Además de los tumores productores de gastrina, de somatostatina (SS) y de células productoras de serotonina (EC) son en su mayoría tumores bien diferenciados que están compuestos principalmente –pero no en forma exclusiva– por células similares a enterocromafines (SEC) y se localizan en la mucosa ácido-péptica. También se denominan carcinoides SEC y se reconocen tres subtipos bien diferenciados.

El tipo 1 es la neoplasia NE más común del estómago, con una incidencia relativa del 70% al 85%; el tumor suele ser pequeño, polipoide, múltiple y benigno (grupo 1 de la OMS). Es secundario a hipergastrinemia, y está relacionado con gastritis atrófica y con hiperplasia de células SEC. Afecta con mayor frecuencia a mujeres; no se registran muertes debidas al tumor luego de un seguimiento medio de 53 meses.

El tipo 2 es un tumor poco frecuente asociado con hipergastrinemia primaria como manifestación de SZE, el cual forma parte de la NEM-1. Suelen manifestarse en forma de pólipos benignos múltiples (grupo 1 de la OMS) y sólo son metastásicos en situaciones excepcionales (grupo 2 de la OMS, carcinoma endocrino). La supervivencia media es de 84 meses.

El tipo 3 es el segundo tumor NE gástrico más frecuente, con una incidencia relativa de 13% a 20%. Aparece esporádicamente, sin factores predisponentes locales (gastritis atrófica) o genéticos (NEM-1: SZE). Suele ser solitario y pertenece al grupo 2 de la OMS: Ki-67 > 2%, > 2 cm de diámetro y con metástasis ganglionares y hepáticas. En menos del 5% de los casos puede causar síndrome carcinoide (SC) atípico, que incluye rubor generalizado, edema, asma y diarrea por la producción de histamina. La supervivencia media es de 28 meses.

Los tumores poco diferenciados son muy malignos, poco frecuentes (< 5% de los tumores endocrinos) y pertenecen al grupo 3 de la OMS (células pequeñas, carcinomas endocrinos). La tinción positiva para sinaptofisina indica origen endocrino. La supervivencia media es de sólo 7 meses. Los carcinoides gástricos pequeños suelen ser asintomáticos y se diagnostican en pacientes con anemia perniciosa. Los carcinoides de mayor tamaño pueden sangrar. En ocasiones, los pacientes pueden presentar rubor o SC atípico.

Los métodos de diagnóstico por imágenes incluyen gastroscopia, ecografía endoscópica, tomografía computarizada (TAC) o tomografía por resonancia magnética (TRM) con contraste de abdomen y centellograma con octreotide (Octreoscan). Para el diagnóstico histopatológico es esencial la gastroscopia con realización de biopsias múltiples. El diagnóstico bioquímico comprende la determinación de cromogranina A, el marcador más sensible para la detección de tumores gástricos endocrinos (no en los tipos 1 y 2), gastrina (para revelar gastritis atrófica e hipergastrinemia), metabolitos de histamina en orina (elevados en el 33% de los carcinoides gástricos tipo 1 y en el 80% de los de tipo 3), anticuerpos contra las células parietales y para descartar NEM-1 (en los tumores gástricos endocrinos tipo 2): calcio ionizado, PTH y hormonas hipofisarias. La histopatología requiere la tinción con hematoxilina y eosina, para cromogranina, sinaptofisina y Ki-67 (este último para demostrar la capacidad de proliferación tumoral; un nivel elevado, > 15% a 20%, indica pronóstico adverso).

Respecto del tratamiento curativo para los tumores tipo 1 y 2 con pólipos < 1 cm, se recomienda vigilancia por un año. En caso de un número de 1 a 6 pólipos > 1 cm, resección endoscópica y vigilancia; > 6 pólipos > 1 cm, extensión a la capa muscular o recurrencias: resección quirúrgica o antrectomía que reduzca la estimulación por gastrina de las células G del antro. En caso de evolución maligna o recurrencia a pesar de la resección quirúrgica se sugiere la gastrectomía parcial o total con resección ganglionar. Para los tumores tipo 3 y los PD se indica la gastrectomía parcial o total con resección ganglionar. En caso de tumores SEC múltiples con gastritis atrófica o SZE/NEM-1, los análogos de la SS (AS) inducirían regresión de los tumores tipo 1 y 2, aunque no existen recomendaciones al respecto. En tumores de tipos 2 y 3 diseminados puede intentarse la terapia con interferón. La quimioterapia (QT) sólo debe utilizarse en caso de enfermedad metastásica, principalmente en tumores tipo 3 y PD. En tumores menos agresivos se recomienda estreptozotocina (STZ) en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU)/doxorubicina, y en tumores PD, cisplatino/carboplatino más etopósido.

Tumores endocrinos del duodeno

La incidencia anual es < 0.1 por 100 000 individuos. Los tumores del duodeno y del yeyuno

proximal se clasifican en conjunto. Los tumores bien diferenciados (carcinoides) constituyen la mayoría. Suelen estar compuestos por células productoras de gastrina, SS o EC y ser benignos o de comportamiento incierto (grupo 1 de la OMS) o de bajo grado de malignidad (grupo 2 de la OMS, carcinoma). Los tumores de células G no funcionantes suelen localizarse en el duodeno proximal. Los gastrinomas (funcionantes) pueden hallarse en cualquier sitio del duodeno o del yeyuno y cuando se asocian con NEM-1 suelen ser múltiples. En general, los tumores de células D son no funcionantes y pueden asociarse con neurofibromatosis. Los tumores de células EC son poco frecuentes. Los paragangliomas gangliocíticos se localizan en la región ampular, suelen ser benignos y es excepcional que sean de bajo grado de malignidad. Los carcinomas PD del grupo 3 de la OMS (carcinomas endocrinos PD de células pequeñas) son de la región ampular, muy malignos y relativamente poco frecuentes. La tasa de supervivencia a 5 años es del 66% para la enfermedad localizada, 28% para la regional, 17% en caso de metástasis a distancia y 51% para todos los estadios. En general, el diagnóstico es incidental.

Los métodos de diagnóstico por imágenes para visualizar el tumor comprenden endoscopia con biopsia, ecografía endoscópica, TAC o TRM de abdomen con contraste y centellograma con octreotide. Para el diagnóstico bioquímico se determinan diferentes marcadores tumorales, como cromogranina A (el marcador más confiable en tumores endocrinos duodenales), gastrina, calcitonina, SS, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario. El diagnóstico de tumores endocrinos debe demostrarse con histopatología con tinción para cromogranina A y sinaptofisina.

La tinción para hormonas específicas puede indicar el tipo de tumor (S-100, gastrina, SS, EC) y la determinación de Ki-67, la tasa de proliferación celular.

Respecto del tratamiento quirúrgico, los tumores duodenales pequeños pueden resecarse por endoscopia o cirugía, pero debe realizarse resección pancreático-duodenal (procedimiento de Whipple) a los pacientes con tumores de mayor tamaño y resección duodenal en caso de tumores del duodeno distal. En caso de metástasis hepáticas debe considerarse la cirugía paliativa. Los AS pueden emplearse en pacientes con síntomas hormonales e intentarse la administración de interferón en caso de enfermedad diseminada. La QT debe utilizarse sólo en caso de enfermedad metastásica. Se recomienda la combinación de STZ y 5-FU/doxorubicina en tumores con proliferación baja a moderada y cisplatino/carboplatino más etopósido en tumores PD. En tumores productores de gastrina deben utilizarse inhibidores de la bomba de protones para los síntomas de acidez.

Tumores endocrinos del páncreas

La incidencia de tumores detectados clínicamente es de 4 a 12 por millón de habitantes y de 1% en autopsias. Los tumores bien diferenciados son la mayoría, de los cuales, son más frecuentes los insulinomas (40% de los casos) y los tumores no funcionantes (30% a 35%). Dentro del grupo 1 de la OMS se incluyen aquellos de carácter benigno, limitados al páncreas, no angioinvasivos, < 2 cm, < 2 mitosis por 10 campos de alto poder, < 2% de índice de proliferación Ki-67 y no funcionantes (con excepción de los insulinomas). Dentro del grupo 1, pero con conducta incierta, se incluyen los tumores limitados al páncreas, > 2 cm, que invaden vasos o el espacio perineural o > 2 mitosis por 20 campos de alto poder o > 2% de índice de proliferación Ki-67, no funcionantes o funcionantes (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, somastatinoma o con síndrome de Cushing, hiperpotasemia o acromegalia). Los tumores del grupo 2 de la OMS comprenden los de bajo grado de malignidad con invasión de estructuras vecinas. Se clasifican dentro del grupo 3 de la OMS los carcinomas de alto grado de malignidad, PD, con células pequeñas, metástasis a distancia, sólidos con necrosis, alto índice mitótico/de proliferación Ki-67 y frecuente hiperexpresión de p53.

La tasa de supervivencia a 5 años es del 60% a 100% para la enfermedad localizada, 40% para la regional, 29% en caso de metástasis a distancia y 80% para todos los estadios. De los tumores endocrinos de páncreas, el 50% son no funcionantes; 25%, insulinomas; 15%, gastrinomas, y 15%, vipomas, glucagonomas y somastatinomas. Los pacientes con tumores malignos pueden presentar síndromes mixtos o modificación clínica de los tumores con el paso del tiempo. Los tumores endocrinos del páncreas pueden presentarse a cualquier edad y afectan a ambos sexos por igual. Entre el 15% y 30% de los pacientes tienen NEM-1, con tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos, en general no funcionantes en edades tempranas, y funcionantes después de los 40 años. En la enfermedad de Von Hippel-Lindau, los tumores endocrinos pancreáticos suelen ser no

funcionantes.

Respecto de los métodos de diagnóstico por imágenes, se utiliza ecografía, ecografía endoscópica, TAC o TRM de abdomen con contraste, angiorrresonancia para toma de decisión quirúrgica y centellograma con octreotide. La ecografía endoscópica con biopsias constituye el método más sensible para detectar tumores pancreático-duodenales. La ecografía, TAC y resonancia magnética nuclear (RMN) también pueden utilizarse para detectar tumores primarios y metástasis. Los tumores más pequeños pueden ser difíciles de visualizar con el centellograma con octreotide, por lo que se emplea la ecografía intraoperatoria, el método más sensible hasta la fecha; otra opción incluye tomografía computarizada de emisión de positrones (PET) con 5-HTP o L-dopa. La ecografía puede detectar el 9% de los gastrinomas primarios; la TAC, 31%; la RMN, 30%; la angiografía, 28%, y el centellograma con octreotide, 58%. La sensibilidad para detectar metástasis hepáticas es del 46% con ecografía, 42% con TAC, 71% con RMN, 62% con angiografía y 92% con centellograma con octreotide. Es decir que el Octreoscan tiene una sensibilidad que excede la combinación de los demás métodos.

Los estudios bioquímicos comprenden la determinación de cromogranina A, insulina, péptido C, proinsulina, gastrina, VIP, glucagón, calcitonina y SS, de acuerdo con los síntomas característicos de cada tipo tumoral. La cromogranina A es un marcador tumoral general que aumenta en casi todos los tipos de tumores endocrinos del páncreas. Otro marcador general es el polipéptido pancreático (PP). Para el diagnóstico de insulinoma se recomienda un ayuno de 12 a 72 horas. Para el diagnóstico de gastrinoma se sugiere la medición de la secreción gástrica basal y máxima para excluir hipergastrinemia secundaria; una prueba de secretina puede apoyar el diagnóstico. En el estudio de NEM-1 se incluye la determinación de hormonas hipofisarias, calcio ionizado y PTH, junto con una prueba de estimulación con comida con medición de PP y gastrina para la detección temprana de compromiso pancreático. El estudio histopatológico incluye la tinción con hematoxilina y eosina, para cromogranina A, sinaptofisina, hormonas específicas y Ki-67.

Respecto de la terapia quirúrgica, existe consenso general sobre el intento de cirugía curativa aun en caso de enfermedad metastásica. Los procedimientos prequirúrgicos deben incluir exploración de todo el abdomen, ecografía intraoperatoria de páncreas e hígado y transiluminación del duodeno en SZE. El tipo de cirugía depende de la localización del tumor. La gran mayoría de los insulinomas son benignos y los pacientes suelen curarse por enucleación o resección pancreática. La cirugía es el único tratamiento que puede curar los gastrinomas, la mayoría de los cuales se localizan en la cabeza del páncreas y el duodeno. En los otros tipos tumorales, la cirugía radical constituye el único tratamiento curativo, aunque no suele ser posible al momento del diagnóstico. En general, la cirugía no cura los tumores pancreático-duodenales de los pacientes con NEM-1; sin embargo, se la utiliza para evitar la evolución posterior a malignidad.

Siempre debe considerarse la resección de las metástasis hepáticas, dado que pueden retrasar la progresión de la enfermedad tumoral, con ecografía intraoperatoria para la detección de todas las metástasis. La enfermedad metastásica debe estar confinada al hígado. La cirugía debe llevarse a cabo sólo si el 90% de la masa tumoral es resecable. Para evitar crisis hormonales se indica la infusión de AS perioperatorios. Debe realizarse sincrónicamente la colecistectomía para prevenir la formación de cálculos durante la terapia posterior con AS o las complicaciones luego de la embolización hepática. En cuanto a la cirugía paliativa, se han ampliado las indicaciones para resección de tumor primario y metástasis hepáticas, con la inclusión de síntomas hormonales graves no controlables con tratamiento médico.

La embolización selectiva aislada o en combinación con QT intraarterial (quimioembolización) constituye un procedimiento establecido para reducir los síntomas hormonales y las metástasis hepáticas. Se prefiere la embolización selectiva de las arterias periféricas (que induce isquemia temporaria), procedimiento que puede repetirse. Las tasas de respuesta se encuentran entre el 30% y 70%; y la duración de la respuesta, entre 10 y 30 meses. La quimioembolización consiste en inyección intraarterial de drogas citotóxicas –doxorubicina, 5-FU o mitomicina C– junto con material para embolización. Aún no se ha establecido si la quimioembolización es más eficiente que la embolización sola. El procedimiento conlleva una tasa de mortalidad del 5% al 10%, con morbilidad significativa. Los efectos colaterales menores incluyen fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, aumento de enzimas hepáticas y reducción de los niveles de albúmina y del recuento de plaquetas. Los efectos colaterales mayores comprenden necrosis vesicular, síndrome

hepatorrenal, pancreatitis y abscesos hepáticos. La infusión intravenosa de AS se indica para prevenir crisis hormonales, la diuresis forzada y el síndrome hepatorrenal. La ablación por radiofrecuencia puede utilizarse para reducir la masa tumoral hepática (no > 10 lesiones hepáticas, diámetro no > 4 cm) y los síntomas hormonales.

En pacientes sin metástasis extrahepáticas, antecedente de procedimiento de Whipple o carcinomas agresivos puede considerarse el trasplante hepático, aunque la experiencia es limitada. Este puede indicarse en pacientes con tumores que producen síntomas hormonales que ponen en peligro la vida y en aquellos que no responden a la terapia médica o que no tienen acceso a otras intervenciones quirúrgicas. En la terapia médica se incluyen la bioterapia (AS, interferón) y la QT sistémica. Los AS constituyen el tratamiento principal para pacientes con síntomas hormonales de tumores endocrinos. Entre el 80% y 90% de los pacientes con vipoma o glucagonoma tienen mejoría rápida y superan el cuadro de diarrea y erupción cutánea; entre el 60% y 80% logran una reducción de los niveles de VIP y glucagón. Además, los AS tienen efecto directo sobre el órgano blanco periférico, con alivio de los síntomas, y también pueden emplearse en gastrinomas e insulinomas malignos positivos para receptores de SS en el centellograma. En los insulinomas debe tenerse precaución, dado que la hipoglucemia puede agravarse debido a una supresión más profunda de GH y glucagón que la insulina producida por el tumor.

La reducción significativa del tamaño tumoral se ha observado en < 10% de los pacientes, pero la estabilización del crecimiento tumoral documentado por TAC ocurre en el 30% a 50% de los casos. El interferón alfa ejerce un efecto directo sobre las células tumorales al inhibir la síntesis de proteínas y bloquear el ciclo celular en la fase G1/S y ejerce un efecto indirecto al estimular el sistema inmunitario. En pacientes con tumores gastrointestinales endocrinos reduce los niveles de hormonas circulantes en 30% a 60% de los pacientes, reduce el tamaño tumoral en forma significativa en 10% a 15% de los casos y logra estabilización tumoral en 40% a 60% de los sujetos. Puede combinarse con los AS. La dosis usual de interferón alfa es de 3 a 5 millones de unidades 3 a 5 veces por semana por vía subcutánea; actualmente existen formulaciones de acción prolongada de interferón alfa pegilado. Los efectos tóxicos más graves abarcan la fatiga crónica, la depresión y los fenómenos autoinmunitarios, que pueden requerir interrupción del tratamiento. La reducción del recuento de células sanguíneas y el aumento de enzimas hepáticas puede tratarse con ajustes de la dosis.

La QT se indica en pacientes con enfermedad metastásica; el tratamiento de primera línea comprende la combinación de STZ con 5-FU o doxorubicina. En > 50% de los pacientes se observa respuesta bioquímica con una duración media de más de 2 años y en 20% a 35% de los casos el tamaño tumoral disminuye en forma significativa (> 50%). Este esquema de QT puede inducir el inicio de una crisis hormonal. En pacientes con vipoma deben administrarse AS como protección. Los efectos colaterales principales –náuseas y vómitos– pueden evitarse con bloqueantes 5-HT₃. La toxicidad limitante de dosis es la nefrotoxicidad; la hidratación es fundamental para proteger los riñones. En pacientes con tumores NE PD (Ki-67 > 15% a 20%) la combinación de cisplatino/carboplatino más etopósido puede inducir remisión objetiva en 55% a 80% de los casos. La duración media de la respuesta es de 8 a 11 meses. Este esquema también puede provocar crisis hormonal en los pacientes. La toxicidad es significativa, con alopecia, depresión de la médula ósea, nefrotoxicidad y neuropatía. Las náuseas y los vómitos pueden tratarse con bloqueantes 5-HT₃.

Durante el tratamiento y después de éste debe realizarse un seguimiento de los pacientes. En aquellos con metástasis hepáticas el seguimiento debe incluir ecografía o RM/TAC, marcadores bioquímicos cada 3 meses y estudio de metástasis óseas (centellograma con octreotide, RM). En aquellos sin metástasis hepáticas debe realizarse un seguimiento a largo plazo debido a la posibilidad de recurrencias tardías. Si se practicó cirugía curativa, luego de 6 meses debe efectuarse Octeoscan o PET. En caso de tumores PD debe realizarse un estrecho seguimiento cada 2 a 3 meses con ecografía, TAC, TRM u otros métodos, según los órganos afectados.

Tumores NE del intestino medio

Arnold R (Department of Gastroenterology, Philipps-Universität, Marburg, Alemania) Los tumores endocrinos son tumores sólidos bien diferenciados que presentan gránulos secretorios en el estudio ultraestructural y comparten características del sistema celular neuroendocrino con expresión

simultánea de proteínas marcadoras; en muy pocas ocasiones son PD. Los tumores endocrinos del intestino medio incluyen los originados en el yeyuno distal, íleon, apéndice y colon derecho. Se clasifican en clínicamente funcionantes o no funcionantes. La mayoría son bien diferenciados y de crecimiento lento; en pocos casos son tumores PD de células pequeñas, de crecimiento rápido y pronóstico adverso. Además, en general no forman parte de enfermedad genética familiar (NEM-1, síndrome de Von Hippel-Lindau).

Epidemiología

La incidencia de los tumores endocrinos del intestino medio es superior a la de los que se originan en el intestino anterior o posterior. Las tasas de incidencia son de 0.28 a 0.8 por 100 000 personas por año. Los tumores del yeyuno distal y del íleon constituyen el 23% al 28% de todos los tumores gastrointestinales endocrinos y son más frecuentes que los del apéndice. Los tumores del intestino medio se presentan en igual proporción en hombres y mujeres y son más frecuentes en la sexta y la séptima décadas. Suelen ser multicéntricos y en 15% de los casos se asocian con neoplasias malignas metasincrónicas, como adenocarcinoma gastrointestinal, cáncer de mama y otros. La mayoría de los tumores se localizan en el íleon terminal cerca de la válvula ileocecal. La tasa de incidencia de los tumores endocrinos del apéndice es de 0.075 nuevos casos por 100 000 personas por año. De todos los tumores gastrointestinales endocrinos, el 19% afectan el apéndice. Se presentan con mayor frecuencia en la cuarta y la quinta décadas de la vida y en mujeres.

Pronóstico Intestino delgado distal. En general, el pronóstico es desfavorable en comparación con los tumores endocrinos duodenales, gástricos y del recto, dado que suelen presentar metástasis ganglionares y a distancia. La supervivencia a 10 años es del 60% en ausencia de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico y del 15% a 25% en presencia de metástasis hepáticas, resulta más favorable si se reseca el tumor primario.

La supervivencia de los pacientes con tumores endocrinos del intestino medio se correlaciona con el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico; a 5 años es del 65% en pacientes con enfermedad local y regional y del 36% en aquellos con metástasis a distancia. Los sujetos con tumores bien diferenciados de crecimiento lento o con índice Ki-67 bajo viven más que aquellos con tumores bien diferenciados de crecimiento más rápido o con Ki-67 alto.

Tumores endocrinos (carcinoides) de apéndice.

La mayoría de estos pacientes presentan pronóstico favorable. Los carcinoides < 2 cm, confinados a la pared apendicular y no angioinvasivos son curados por completo con la apendicectomía. La invasión del mesoapéndice, de los vasos, con tamaño > 2 cm y los tumores de la base del apéndice con compromiso del margen quirúrgico o del ciego presentan un potencial de malignidad incierto. La supervivencia a 5 años para los pacientes con carcinoides apendicular es del 95% en caso de enfermedad localizada, 85% para la regional y 34% para los casos de metástasis a distancia. Los carcinoides de células caliciformes –que presentan crecimiento submucoso predominante– son tumores más agresivos, pero no tan malignos como los adenocarcinomas del apéndice.

Estadificación clinicopatológica e histológica Yeyuno distal e íleon. Son tumores de células enterocromafines que contienen serotonina, aunque una minoría presenta enteroglucagón, PP, taquiquinina o polipéptido YY.

Pueden clasificarse en carcinoides bien diferenciados (benignos, confinados a la mucosa o submucosa, no angioinvasivos, < 1 cm; producirían EC o enteroglucagón); conducta incierta (no funcionantes, mucosa-submucosa, > 1cm o angioinvasivos, productores de EC o enteroglucagón); carcinoma endocrino bien diferenciado o carcinoides malignos (de bajo grado de malignidad, invasión profunda o con metástasis, productores de EC con síndrome carcinoides o sin él o productores de enteroglucagón); carcinoma endocrino poco diferenciado de células pequeñas (alto grado de malignidad) y carcinoma mixto endocrino y exocrino (malignidad moderada a alta).

Tumores endocrinos del apéndice.

La clasificación incluye tumor endocrino bien diferenciado o carcinoide (benigno, no funcionante, confinado a la pared, no angioinvasivo, productor de serotonina) o enteroglucagón (conducta incierta, confinado a la subserosa, > 2 cm o angioinvasivo); carcinoma endocrino bien diferenciado o carcinoide maligno (bajo grado de malignidad, invasión del mesoapéndice o más allá de éste o con metástasis, productor de serotonina con síndrome carcinoide o sin él); carcinoma mixto endocrino-exocrino y carcinoide maligno de células calciformes (bajo grado).

Presentación clínica Tumores no funcionantes. Los tumores pequeños del intestino delgado distal se hallan cuando se busca el tumor primario en pacientes con metástasis hepáticas o de manera incidental durante la colonoscopia. Los tumores > 1 cm de diámetro en su mayoría son malignos, con metástasis en ganglios regionales y después a distancia. El síntoma principal es el malestar abdominal intermitente –que puede durar años–, con agravamiento posterior y posible evolución a obstrucción intestinal intermitente por angulación del intestino delgado debida a reacción desmoplásica del mesenterio. En la mayoría de los casos los carcinoides del apéndice se detectan en forma incidental durante la apendicectomía.

Tumores funcionantes.

Entre el 4% y 10% de los pacientes con metástasis hepáticas por tumor endocrino del intestino delgado distal presentan síndrome carcinoide (rubor, diarrea, enfermedad cardíaca carcinoide, broncoconstricción intermitente). Los síntomas asociados incluyen dolor abdominal por reacción desmoplásica del mesenterio como consecuencia de factores de crecimiento secretados por el primario y sus metástasis ganglionares y reacciones cutáneas tipo pelagra (poco comunes). Durante la anestesia o la cirugía puede presentarse exacerbación de los síntomas con rubor extenso y prolongado, hipertensión e hipotensión, broncoespasmo grave y arritmias cardíacas. Esto no es frecuente, en particular si los pacientes no se encuentran en tratamiento continuo con SS, pero puede ser fatal.

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico por imágenes empleados incluyen ecografía abdominal, TAC o RMN abdominal con contraste con biopsia con aguja fina, centellograma con octreotide, endoscopia, ecocardiograma (en pacientes con síndrome carcinoide) y gammagrafía ósea o RMN de columna para detectar metástasis óseas en caso de Octreoscan negativo. El centellograma con octreotide es positivo en 80% a 90% de los pacientes con tumores endocrinos del intestino medio y permite detectar el tumor primario y las metástasis ganglionares y a distancia. La limitación de esta técnica se relaciona con el tamaño del tumor (< 0.5 cm) y la densidad de los receptores. En 10% a 15% de los casos, estos tumores no expresan receptores de SS. La evaluación con TAC o RMN de las áreas positivas permite estimar el tamaño de las lesiones. En caso de tumor primario de localización desconocida, con sospecha de localización en el intestino medio, la colonoscopia puede identificarlo en el íleon distal, la válvula ileocecal o el colon derecho. Otra técnica consiste en la enteroclisia del intestino delgado.

El diagnóstico bioquímico específico comprende la determinación de cromogranina A o 5-HIAA en orina de 24 horas. La cromogranina A –que regula la génesis de gránulos secretorios– es un marcador tumoral sensible pero no específico para tumores endocrinos del intestino medio y los niveles excesivamente elevados (> 1 000 pg/ml) indican un pronóstico desfavorable. Por su parte, el 5-HIAA es un producto excretorio de la serotonina y constituye un marcador tumoral sensible para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome carcinoide. En los pacientes con este síndrome tratados con AS de acción prolongada, la reducción de cromogranina A y 5-HIAA urinario es paralela al alivio de los síntomas. En pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones se observa un leve incremento de cromogranina A circulante; en sujetos con gastritis tipo A, este incremento es marcado.

Puede producirse falsa elevación de los niveles urinarios de 5-HIAA por ingestión de palta, ananá, banana, kiwi, melón, ciruela, acetaminofenn, cumarina, reserpina, nicotina, cafeína, melfalán, paracetamol, fenacetina y fenobarbital. El etanol, aspirina, inhibidores de la monoaminoxidasa, ranitidina, entre otros, pueden causar los niveles bajos falsos. La EC no se emplea como marcador de tumores endocrinos debido a las dificultades para la medición confiable.

Histopatología

Los tumores de células enterocromafines están formados por nidos redondeados de células tumorales con una empalizada periférica (tipo A). Los acúmulos tumorales tipo roseta o estructuras símil glandulares (tipo A más C) tienen pronóstico más favorable y suele observarse abundante reacción desmoplásica. Los vasos cercanos pueden encontrarse engrosados y provocar lesiones isquémicas intestinales por oclusión de su luz. La mayoría de las células tumorales son argirófilas y reaccionan con anticuerpos contra cromogranina A. Un 30% de las células tumorales reaccionan con fosfatasa ácida prostática. Los tumores de células enterocromafines se identifican mediante la tinción para EC y algunos pueden ser positivos para PP/PYY, glucagón/enteroglucagón. La mayoría de los tumores endocrinos del apéndice resultan positivos para EC y una minoría produce péptidos tipo glucagón y PP/PYY.

Los tumores de células calciformes se caracterizan por un crecimiento predominantemente submucoso, con respecto de la mucosa, compuestos de pequeños acúmulos redondeados de células con forma de sello, semejantes a células calciformes intestinales que expresan CEA. El componente endocrino reacciona con anticuerpos contra serotonina, cromogranina A, enteroglucagón, SS y PP. Los niveles elevados de Ki-67 y del número de mitosis indican pronóstico adverso. En ausencia de límites definidos, índice Ki-67 > 10% y mitosis > 10/campos de alto poder indicarían carcinoma endocrino agresivo.

Tratamiento de los tumores NE del intestino medio

Plöckinger U, Krenning EP, De Herder WW, Wiedenmann B (Department of Hepatology and Gastroenterology, Interdisciplinary Center for Metabolism, Endocrinology, and Diabetes, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania; Department of Nuclear Medicine; Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos) Tratamiento quirúrgico

Debe intentarse el tratamiento quirúrgico curativo de los carcinoides del intestino medio con enfermedad local y tenerse en cuenta que aun en pacientes con lesiones primarias muy pequeñas (< 1 cm) se observan metástasis ganglionares y hepáticas. Los carcinoides apendiculares pueden curarse con apendicectomía en caso de que el tumor esté localizado en la punta del apéndice y el diámetro tumoral sea < 1 cm. La hemicolectomía derecha se indica en caso de diámetro tumoral > 2 cm, invasión de vasos o nervios, ubicación del tumor en la base del apéndice, carcinoide de células calciformes o tumor mixto endocrino-exocrino, tumor entre 1 y 2 cm de tamaño con compromiso del mesoapéndice o márgenes positivos.

Respecto de los carcinoides del intestino medio con metástasis hepáticas, la cirugía es la única terapia con potencial curativo. La resección tumoral curativa –del tumor primario, metástasis ganglionares y hepáticas– es posible en hasta 20% de los pacientes. La mortalidad perioperatoria es < 3% en la mayoría de los informes y la tasa de supervivencia posoperatoria a 5 años es de 61% o mayor. La tasa de supervivencia luego del inicio de los síntomas es de 8 años. En pacientes con carcinoides del intestino medio y metástasis hepáticas sin tratamiento quirúrgico, la tasa de supervivencia a 5 años es de 30% (13% a 54%), con una supervivencia media de 3 a 4 años. En tumores del intestino medio no funcionantes con metástasis, las metástasis a distancia diferentes de las hepáticas descartan la cirugía hepática. Respecto de la cirugía paliativa de los tumores endocrinos del intestino medio con metástasis hepáticas, la cirugía citorreductora puede considerarse en todos los pacientes en los que el 90% del tumor puede resecarse. La resección del tumor primario se indica para prevenir la obstrucción intestinal o las complicaciones isquémicas debido a la reacción fibrótica del mesenterio o compresión de la vena mesentérica debido a la masa tumoral. Dado que existe correlación entre la masa tumoral y los síntomas, la reducción de la primera confiere alivio sintomático en el 70% a 100% de los casos. Se ha observado incremento de la supervivencia, desde 69 a 139 meses, luego de la resección tumoral intraabdominal. Si los síntomas funcionales del síndrome carcinoide no pueden tratarse con terapia médica sola, sería útil, comentan los autores, la reducción de la masa tumoral hepática. En el 90% de estos pacientes se observa respuesta sintomática, con una duración media de 19.3 a 45.5 meses. La mayoría de los tumores presenta progresión o recurrencia luego de la cirugía paliativa (84% a 91% a los 5 años). El tiempo medio hasta la progresión varía entre 20 y 16 meses (de acuerdo con el

tipo de cirugía: resección completa o paliativa). Los datos históricos indican una supervivencia a 5 años del 30% y supervivencia a 5 y 10 años luego de la cirugía de 39% a 76% y de 35% a 60%, respectivamente. La cirugía puede retrasar la progresión tumoral e incrementar la eficacia de terapia médica adyuvante. Este procedimiento debe realizarse sólo en caso de que pueda resecarse al menos el 90% de la masa tumoral. La morbilidad de la cirugía hepática paliativa es del 30%, y la mortalidad, de 3% a 5%. Debido a que la enfermedad cardíaca carcinoide tiene efecto sobre la supervivencia, debe tratarse quirúrgicamente antes de iniciar la reducción de la masa tumoral. No existen estudios comparativos entre el efecto de la cirugía sincrónica del tumor primario y de las metástasis hepáticas y la cirugía metacrónica. El análisis de subgrupos indicaría un mejor pronóstico para los pacientes con cirugía hepática posterior a la resección del tumor primario. En los sujetos con enfermedad metastásica confinada al hígado, el trasplante hepático constituiría una opción terapéutica, aunque hasta la fecha no puede considerarse un procedimiento de rutina. Las indicaciones para el trasplante incluyen tumores no accesibles para cirugía curativa o citorreductora, y casos que no responden a la terapia médica o que presentan síntomas hormonales que ponen en riesgo la vida. Deben excluirse los carcinomas agresivos rápidamente proliferativos. El trasplante hepático produce una elevada mortalidad perioperatoria y alta tasa de recurrencia. Además, se requieren métodos que permitan detectar las metástasis extrahepáticas antes de realizar el procedimiento.

Terapia ablativa locorregional

La oclusión de la arteria hepática permite la interrupción del aporte sanguíneo de las metástasis hepáticas neuroendocrinas muy vascularizadas. En un principio se logró mediante ligadura quirúrgica de la arteria hepática sola o combinada con QT intraarterial pero, debido al riesgo perioperatorio, la mortalidad y la rápida revascularización por circulación colateral, este procedimiento se abandonó. Por ello surgieron otras opciones que incluyen embolización selectiva y terapia ablativa local. La embolización selectiva de las arterias periféricas induce isquemia temporal pero completa y puede realizarse en forma repetida. La tasa de supervivencia oscila entre 59 y 64 meses luego del inicio de los síntomas del síndrome carcinoide. Para la quimioembolización, el agente citotóxico utilizado con mayor frecuencia es la doxorrubicina, la cual se indica en caso de que la cirugía no sea factible como tratamiento antiproliferativo. La combinación de embolización de la arteria hepática con QT citotóxica local reduce de manera efectiva los síntomas del síndrome de hipersecreción no tratable por otros métodos y aquellos debidos a una masa tumoral de gran tamaño.

Aún debe demostrarse si la quimioembolización puede prolongar la supervivencia. Sin embargo, se han observado respuestas completas o parciales respecto de los síntomas, marcadores tumorales e imágenes, con duración de la respuesta sintomática entre 14 y 22 meses y tiempo medio de supervivencia de 24 a 32 meses. La mortalidad debida al procedimiento es baja (0% a 3.3%) en manos experimentadas. Suelen observarse efectos colaterales menores como vómitos (50% a 70%), dolor en hipocondrio derecho (50% a 60%), fiebre (30% a 60%) y elevación de las transaminasas (100%). Los efectos colaterales mayores incluyen necrosis vesicular, síndrome hepatorenal, pancreatitis, absceso hepático y aneurismas. Este procedimiento está contraindicado en pacientes con trombosis completa de la vena porta e insuficiencia hepática. Aún no resulta claro si la quimioembolización es preferible a la embolización, la secuencia temporal de las embolizaciones repetidas y la elección de los agentes citotóxicos (doxorrubicina en comparación con STZ).

La terapia ablativa local comprende ablación por radiofrecuencia, crioterapia, radioembolización hepática y la inyección de alcohol. En la actualidad se prefiere la ablación por radiofrecuencia en comparación con la crioterapia; no hay datos sobre la terapia térmica por láser en tumores NE. La ablación por radiofrecuencia es efectiva para reducir la masa tumoral hepática o extrahepática en carcinoides del intestino medio funcionantes o no funcionantes. Puede realizarse por vía laparoscópica o percutánea, según la localización del tumor, aunque la ecografía intraoperatoria es esencial para la estadificación. Puede utilizarse en forma repetida dentro de una metástasis. Se observó mejoría sintomática en el 95% de los pacientes, reducción de los marcadores tumorales en el 65%, supervivencia media de 1.6 años, con ausencia de progresión de la enfermedad en el 41%

de los pacientes. En manos experimentadas, la morbilidad y la mortalidad son bajas (5%). La ablación por radiofrecuencia puede emplearse en forma complementaria con la terapia quirúrgica. La combinación de ablación por radiofrecuencia con criocirugía puede reducir la morbilidad de la criocirugía (coagulopatía y trombocitopenia); las lesiones superiores a 3 cm pueden tratarse en forma más efectiva por criocirugía que por ablación por radiofrecuencia. La radioembolización hepática constituye un abordaje experimental para las metástasis hepáticas que emplea microesferas marcadas con isótopos radioactivos para la embolización hepática y la irradiación local simultánea (braquiritoterapia). La inyección de alcohol dentro de las metástasis hepáticas ha sido empleada en diferentes tumores, aunque la experiencia con carcinoides pequeños del intestino medio es escasa.

Terapia médica Bioterapia. Incluye el empleo de AS o de interferón. Los AS mejoran los síntomas de los pacientes con síndrome carcinoide. El efecto antsecretorio determina la reducción de los marcadores bioquímicos en hasta un 40% y la mejoría sintomática en 40% a 80% de los pacientes. La duración de la remisión puede verse limitada por desensibilización o taquifilaxia. La estabilización del crecimiento tumoral tiene lugar en 24% a 57% de los pacientes con progresión tumoral documentada previa a la terapia con AS, aunque aún debe establecerse si inhibe el crecimiento tumoral o induce reducción del tumor. Debe comenzarse el tratamiento con análogos de acción corta (octreotide) para evaluar la tolerancia y eficacia en cada paciente. Luego, para suprimir los síntomas resultan efectivas las formulaciones de depósito: lanreotide de acción prolongada (AP) IM (cada 2 semanas), lanreotide autogel subcutáneo u octreotide AP IM (cada 4 semanas). La dosis debe titularse en forma individual. La eficacia del lanreotide y del octreotide es comparable.

Los efectos colaterales menores iniciales –que suelen disminuir en pocas semanas– incluyen malestar abdominal y, en ocasiones, esteatorrea. En los pacientes con esta enfermedad puede ser útil la suplementación con enzimas pancreáticas. Los efectos adversos mayores comprenden la formación de litiasis vesicular (50%, raramente sintomática) y, en pocos casos, malabsorción por esteatorrea persistente. Para prevenir la crisis carcinoide, los AS deben administrarse durante los procedimientos que se realizan en pacientes con síndrome carcinoide.

Los antagonistas de EC y los análogos de la morfina pueden inducir diarrea por síndrome de hipersecreción. La diarrea puede deberse a diferentes mecanismos, como la pérdida de ácidos biliares o el sobrecrecimiento bacteriano luego de la cirugía abdominal. Por ello, deben tenerse en cuenta las opciones terapéuticas adicionales, como colestiramina y antibióticos.

El interferón tiene las mismas indicaciones que los AS, con excepción de la crisis carcinoide. El control de los síntomas –aunque con respuesta tardía– puede compararse con los AS. Sin embargo, debido a los efectos colaterales, el interferón se emplea como terapia de segunda línea para el control sintomático. Los datos de 13 estudios con interferón realizados entre 1986 y 2003, en 302 pacientes, mostraron una respuesta bioquímica y sintomática en el 50% de los casos, con remisión parcial del volumen tumoral en 10% de los sujetos. El tiempo medio hasta la progresión fue de 12 meses y la supervivencia media, entre 44 y 80 meses. Los efectos colaterales menores incluyen síndrome gripal, anorexia con pérdida de peso y fatiga. Los efectos colaterales mayores comprenden hepatotoxicidad, reacciones autoinmunes, depresión y trastornos mentales. La depresión grave de la médula ósea es poco frecuente. Aún se debate si la combinación de AS e interferón alfa incrementa la eficacia terapéutica.

Quimioterapia sistémica.

En pacientes con carcinoides del intestino medio metastásicos los resultados de la QT sistémica han sido escasos, con tasas de respuesta inferiores al 10%. Por ello no suele indicarse en pacientes con tumores endocrinos del intestino medio bien diferenciados con metástasis. La terapia con un solo agente como adriamicina o 5-FU presenta tasas de respuesta > 20%. Los resultados informados respecto de la poliquimioterapia (5-FU, dacarbazina y epiadriamicina) indican 50% de remisión parcial, 25% de estabilización y 3% de enfermedad progresiva en 12 pacientes. La eficacia de la QT sistémica es superior en tumores de rápido crecimiento o PD. En tumores de crecimiento rápido, la combinación de cisplatino y etopósido demostró eficacia. En este subgrupo agresivo de tumores NE, la supervivencia a 2 años es inferior al 20%.

Terapia con radionucleidos

La mayoría de los tumores endocrinos del intestino medio expresan receptores para SS –en especial, el subtipo 2 (ss2)– sobre la membrana celular. El empleo de AS radiomarcados contra estos receptores puede ser útil no sólo para el diagnóstico por imágenes (centellograma con octreotide u Octreoscan) sino también para la radioterapia.

Dos AS para la terapia con radionucleidos que presentan resultados prometedores para la enfermedad metastásica con expresión de ss2 son el [90Y-DOTA-Tyr3] octreotide y el [177Lu-DOTA-Tyr3] octreotato. En estudios de fase 1 y fase 2, su empleo mejoró la calidad de vida, en parte debido a los efectos antisecretorios. La terapia con [90Y-DOTA-Tyr3] octreotide determinó un tiempo medio hasta la progresión de 30 meses y una supervivencia media > 59 meses, y con [177Lu-DOTA-Tyr3] octreotato, > 30 meses. Esta terapia se indica en tumores endocrinos del intestino medio metastásicos con Octreoscan positivo. El empleo de coinfección de aminoácidos (lisina y arginina) permite la administración de dosis terapéuticas mayores.

Enfermedad cardíaca carcinoide

El estudio para detectar esta enfermedad debe realizarse de manera regular. La insuficiencia cardíaca puede limitar la expectativa de vida en mayor medida que la enfermedad metastásica. En caso de insuficiencia cardíaca, debe instaurarse la terapia médica apropiada y considerarse la cirugía cardíaca con reemplazo valvular en pacientes con buen estado general o previamente a la cirugía de metástasis hepáticas.

Tumores NE del intestino posterior

Goede A y Caplin M (Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido) Estos tumores se encuentran más allá de la arteria cólica media en el colon transverso. La mayoría se presenta en el recto, como enfermedad localizada, con buen pronóstico. Los tumores NE de origen posterior excluyen el ciego, el sitio colónico más común. La gran mayoría de tumores NE de colon se diagnostican cuando presentan un tamaño considerable y son invasivos.

Epidemiología Tumores de recto y de colon.

La incidencia de tumores carcinoides del recto se encuentra en aumento en la práctica clínica. Los datos más recientes muestran que los carcinoides rectales representan el 18.54% de todos los tumores carcinoides y el 27.44% de todos los carcinoides gastrointestinales. Los carcinoides rectales tienen una incidencia 3 veces mayor en la población de raza negra en comparación con la población blanca de los EE.UU. Además, se diagnostican en pacientes relativamente jóvenes, de 56.2 años en promedio. Los carcinoides de colon son poco frecuentes y totalizan el 7.84% de todos los tumores carcinoides en la revisión de Modlin y colaboradores. *Pronóstico*

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los carcinoides de recto se encuentran localizados (75% a 85%) y las metástasis a distancia son poco frecuentes, entre 1.7% y 8.1% de los casos. Presentan una tasa de supervivencia a 5 años de 75.2% a 88.3%. Si en el momento del diagnóstico la enfermedad se encuentra localizada, la tasa de supervivencia a 5 años es de 84% a 90.8%, se reduce a 36.3% a 48.8% en la enfermedad regional y a 20.6% a 32.3% en la enfermedad a distancia. Por lo tanto, la gran mayoría presenta una supervivencia superior al 80% a 5 años, que resulta favorable en comparación con la supervivencia global para todos los carcinoides gastrointestinales (67%). Los carcinoides de colon presentan el pronóstico más adverso a 5 años de todos los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal, entre 33% y 60%, según el sitio específico. Esto podría deberse al estadio avanzado en que estos tumores se diagnostican. Más del 40% de los tumores de ciego presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico. La supervivencia para los tumores de sigmoides y otros tumores de colon distal es superior y ha mejorado en la última década, posiblemente debido al diagnóstico y al tratamiento más temprano con acceso más fácil a endoscopia de alta calidad.

Histopatología

Los tumores carcinoides bien diferenciados (grupo 1 de la OMS) presentan células uniformes con mitosis poco frecuentes y ausencia de producción de mucina organizadas en nidos y cordones submucosos con menor probabilidad de invasión de ganglios linfáticos, vasos sanguíneos o capa

muscular. Los carcinomas endocrinos bien diferenciados o carcinoides malignos (grupo 2 de la OMS) muestran una histología similar, aunque con mayor índice mitótico, compromiso profundo de la pared e invasión linfoide y de vasos. Los carcinomas endocrinos de células pequeñas PD (grupo 3 de la OMS) indican una estructura sólida con abundante necrosis central, atipia grave con alto recuento mitótico e índice Ki-67 elevado, invasión profunda de la pared con invasión de vasos sanguíneos y linfáticos. También puede observarse producción de mucina. Los tumores endocrinos del colon distal y recto suelen ser asintomáticos y considerados, por lo tanto, como no funcionantes. Sin embargo, muchos producen enteroglucagón o PP, mientras que la producción de serotonina no se observa con frecuencia.

Las células pueden presentar tinción positiva para enolasa específica neuronal y PGP 9.5, aunque la especificidad de estos marcadores no es absoluta. La tinción es difusa y de localización citosólica y nuclear. La sinaptofisina –asociada con pequeñas vesículas– es un marcador sensible para tumores NE. Por su parte, la cromogranina A es un marcador poderoso universal para este tipo de tumores. En el intestino posterior se han identificado 2 tipos de tumores endocrinos bien diferenciados, los tumores de células L y los de células EC. Los rectales suelen ser tumores de células L, que sintetizan productos relacionados con glicentina y péptidos PP-PYY. Los tumores EC de células argentafines con producción típica de EC son muy poco frecuentes en el recto. Los marcadores específicos para investigar los tumores NE de recto son aquellos que identifican las células L, como glucagón-29, glucagón-37, glicentina, PYY, PP y sus precursores. Aunque la tinción argentafín y la positividad para EC son poco frecuentes, deben excluirse. En tumores de células EC, la enfermedad metastásica puede asociarse con el síndrome carcinoide. Los carcinomas de células pequeñas PD suelen expresar sinaptofisina y marcadores citosólicos de diferenciación neuroendocrina como PGP9.5 y enolasa específica neuronal.

Entre el 80% y 100% de los carcinoides rectales expresan fosfatasa ácida prostática y también HCG beta, lo que se relaciona con el potencial maligno de las lesiones. Para identificar lesiones con alto potencial maligno debe evaluarse el índice mitótico y la tinción para Ki-67 para determinar el índice proliferativo tumoral.

Estadificación clínico-patológica y clasificación.

Los tumores endocrinos bien diferenciados o carcinoides son tumores benignos, no funcionantes, de tamaño pequeño (< 2 cm), de localización mucosa o submucosa, no angioinvasivos. Comprenden los tumores trabeculares productores de enteroglucagón y los productores de EC localizados en ciego o colon (infrecuentes). Los tumores de conducta incierta son no funcionantes, > 2 cm y se encuentran en la mucosa o submucosa, con invasión de vasos. Incluyen tumores productores de enteroglucagón o de serotonina (ciego o colon). El carcinoma endocrino bien diferenciado o carcinoide maligno es un tumor de bajo grado de malignidad, con invasión profunda o metástasis; incluye el carcinoma productor de enteroglucagón y el carcinoma productor de serotonina. El carcinoma endocrino poco diferenciado o carcinoma de células pequeñas es un tumor de alto grado de malignidad.

Presentación clínica

Los tumores de recto pueden manifestarse por hemorragia rectal, cambio en el hábito intestinal, síntomas anorrectales como tenesmo, molestias o dolor, hallazgo incidental por sigmoidoscopia o colonoscopia (asintomático) o anemia. Su manifestación es poco frecuente con características del síndrome carcinoide, dado que los tumores productores de serotonina son poco comunes. La enfermedad metastásica puede presentarse con hepatomegalia, dolor en el hipocondrio derecho, letargo, emaciación y anorexia. Aunque no se observa con frecuencia, puede producirse obstrucción intestinal por tumores de recto (lesiones de recto-sigmoide o sigmoide) o por enfermedad intraabdominal avanzada. Los carcinoides de colon suelen presentarse en forma tardía, con un tamaño considerable y enfermedad metastásica extensa al momento del diagnóstico.

Los pacientes pueden manifestar malestar, letargo, dolores abdominales difusos, trastorno del hábito evacuatorio, dolor en hipocondrio derecho o pérdida de peso; la anemia puede ser la primera característica de presentación. La obstrucción intestinal puede constituir una posible forma de presentación, como emergencia.

Diagnóstico

Respecto de las determinaciones bioquímicas, puede observarse aumento de la cromogranina A relacionada con la masa tumoral. Puede ser útil la determinación de PP y enteroglucagón para la evaluación de los carcinoides de recto. El 5-HIAA urinario de 24 horas suele ser negativo. En los tumores positivos para fosfatasa ácida prostática, los niveles séricos de fosfatasa ácida pueden encontrarse elevados, igual que los niveles de HCG beta. La mayoría de las lesiones de recto se diagnostican por endoscopia, muchas en forma de pólipos, que se remueven por completo por técnicas adecuadas de polipectomía. Para excluir enfermedad colónica concomitante se requiere la realización de colonoscopia. La depresión mucosa central o la ulceración sugieren alto potencial metastásico. El enema de bario puede demostrar tumores de colon previamente a la realización de endoscopia.

La ecografía endoanal o rectal es útil para evaluar los tumores carcinoides de recto en forma preoperatoria. Puede determinar en forma precisa el tamaño tumoral, la profundidad de invasión y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos pararectales. Por su parte, la ecografía abdominal tiene baja sensibilidad para la enfermedad primaria y localizada pero es útil para visualizar metástasis hepáticas y para guiar la biopsia de lesiones sospechosas. La TAC y la RMN son más sensibles. La TAC helicoidal es posiblemente la más útil para estadificar el tórax, el abdomen y la pelvis, aunque la RMN es superior para determinar metástasis hepáticas. El centellograma con octreotide resulta útil para investigar enfermedad metastásica, aunque la detección del tumor primario, en especial en el recto, puede resultar difícil. Además, la captación de las lesiones del intestino posterior de alto grado suelen ser negativas. Por último, el centellograma óseo es importante para evaluar las metástasis óseas.

Tratamiento

La única opción curativa para los carcinoides de recto es la resección completa de la lesión localizada; el beneficio de la cirugía radical para la enfermedad más avanzada no resulta claro. La mejor predicción respecto de la conducta tumoral deriva de la invasión de la capa muscular en la histología, junto con el tamaño de la lesión. El grado de atipia y el alto índice mitótico también son importantes, así como la determinación de la extensión de la enfermedad mediante diagnóstico por imágenes. Las lesiones < 1 cm tienen bajo riesgo de producir metástasis y deben resecarse por completo por vía endoscópica o por otra técnica local transanal. El riesgo de metástasis para carcinoides de recto < 1 cm de diámetro es < 3%. La evolución de las lesiones entre 1 cm y 2 cm no resulta clara y el riesgo de metástasis se considera entre 10% y 15%. Algunos autores informaron tratamientos exitosos con cirugía local o radical. Es posible reconocer tumores con atipia y alto índice mitótico antes de realizar el último procedimiento. Las lesiones > 2 cm presentan riesgo metastásico significativamente mayor, entre 60% y 80%. Es común la invasión de la capa muscular, que indica elevado potencial metastásico. La resección local en los pacientes con enfermedad metastásica puede proveer alivio sintomático local. En ocasiones, las lesiones pequeñas pueden presentar compromiso de ganglios linfáticos perirrectales en la radiología, lo que sugiere que se trata de un tumor metastásico agresivo. En los pacientes jóvenes, la cirugía puede ser una opción razonable, aunque no garantiza la curación, por lo que deben ofrecerse opciones terapéuticas multidisciplinarias.

Los factores que favorecen la conducta metastásica incluyen tamaño > 2 cm, alto grado de malignidad, escasa diferenciación histológica, invasión de la capa muscular, angiogénesis, invasión neural, aumento del índice proliferativo-índice mitótico tumoral, Ki-67, características endoscópicas y características de la ecografía endoanal. En los casos de enfermedad metastásica, el tratamiento intensivo de la lesión primaria no altera la supervivencia. En pacientes con lesiones con alto riesgo de metástasis sin evidencias al momento del diagnóstico, el tratamiento intensivo sería curativo en casos individuales. En pacientes con carcinoides rectales con bajo potencial metastásico, la cirugía tiene un riesgo significativo respecto de la morbilidad y la mortalidad, por lo que se sugiere la resección local.

Los carcinoides de colon se tratan en forma similar a los adenocarcinomas de colon. Dado que la gran mayoría de los tumores invaden la capa muscular y muestran un tamaño > 2 cm, es apropiado realizar colectomía localizada con resección oncológica del drenaje linfático. Estas lesiones pueden ser obstructivas; se aconseja el tratamiento en la mayoría de los casos, aun con

carácter paliativo. En caso de enfermedad metastásica avanzada, la remoción del tumor primario funcionante o no funcionante puede indicarse para prevenir la obstrucción intestinal o las complicaciones isquémicas debidas a la masa tumoral. La reacción desmoplástica no es tan evidente en los carcinoides del intestino posterior en comparación con los del intestino medio. En caso de metástasis hepáticas bilobulares, la resección hepática es una opción. La cirugía debe realizarse sólo si al menos el 90% de la masa tumoral puede removerse con éxito. Un prerrequisito de la cirugía hepática es una reserva funcional hepática suficiente luego de la resección. La mortalidad por cirugía hepática paliativa no supera el 5% y la morbilidad, el 30%. En forma concomitante con la cirugía hepática debe realizarse colecistectomía para prevenir la formación de litiasis en pacientes que requieren terapia con AS y las complicaciones isquémicas de la vesícula posteriores a la quimioembolización.

La terapia citorreductora de las metástasis hepáticas puede indicarse en pacientes con síndrome carcinoide (poco frecuente en tumores del intestino posterior) o que presentan alivio sintomático insuficiente con la terapia médica o síntomas debido a la acelerada progresión tumoral. El alivio sintomático de la hipersecreción hormonal se correlaciona con la reducción de la masa tumoral. Las estrategias citorreductoras, además de la terapia quirúrgica, se indican en pacientes con metástasis sin posibilidad de resección quirúrgica y síntomas relacionados con enfermedad hepática progresiva. Las opciones disponibles incluyen embolización de la arteria hepática, crioterapia, ablación por radiofrecuencia, radioembolización hepática, inyección de alcohol y trasplante hepático.

El objetivo de la embolización de la arteria hepática consiste en interrumpir el aporte sanguíneo a las metástasis neuroendocrinas hepáticas altamente vascularizadas. Puede indicarse en pacientes con metástasis bilobulares irresecables o en pacientes con síndrome de hipersecreción hormonal sin posibilidad de tratamiento. La ligadura de la arteria hepática puede producir isquemia y esto puede combinarse con QT sistémica o embolización selectiva sola o combinada con QT intraarterial (quimioembolización). La crioterapia reduce con eficacia la masa tumoral en pacientes con síndrome de hipersecreción sin posibilidad de tratamiento, puede realizarse en forma repetida y no descarta la posterior reducción quirúrgica de la masa tumoral. La ablación por radiofrecuencia es efectiva para reducir la masa tumoral hepática en carcinoides intestinales funcionantes. Puede utilizarse en forma repetida y junto con la terapia quirúrgica. Este procedimiento no se recomienda para tumores > 4 cm de diámetro y en caso de un número > 6 tumores. La radioembolización hepática constituye un abordaje experimental para las metástasis hepáticas. Por su parte, la inyección de alcohol dentro de las metástasis hepáticas puede ser útil para tumores < 3 cm de tamaño. El trasplante hepático es una opción para pacientes con metástasis confinadas al hígado.

Terapia médica Bioterapia. Los AS mejoran los síntomas en los pacientes con síndrome carcinoide. El interferón podría ser beneficioso en sujetos con bajo índice proliferativo.

QT sistémica. En carcinoides de crecimiento lento, la QT sistémica se indica en pocas ocasiones. En caso de enfermedad progresiva, suele emplearse la combinación de STZ con 5-FU o doxorubicina, aunque la tasa de respuesta es < 25%. La eficacia de la QT sistémica es mayor en tumores de crecimiento rápido o PD, en los que la combinación de cisplatino y etopósido ha probado su eficacia.

Autoevaluación de Lectura

Señale los tumores que conforman la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1):

A. Carcinoides gástricos.

B. Tumores pancreáticos endocrinos.

C. Adenomas hipofisarios.

D. Todas son correctas.

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología, integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación
Médica Continuada