

Tumores neuroendocrinos.

Tumores neuroendocrinos

- Tumores derivados de células que liberan una determinada hormona en respuesta a señales del sistema nervioso.
- Las células neuroendocrinas se encuentran en toda la economía.
- Estos tumores secretan un exceso de hormonas causando una variedad de síntomas

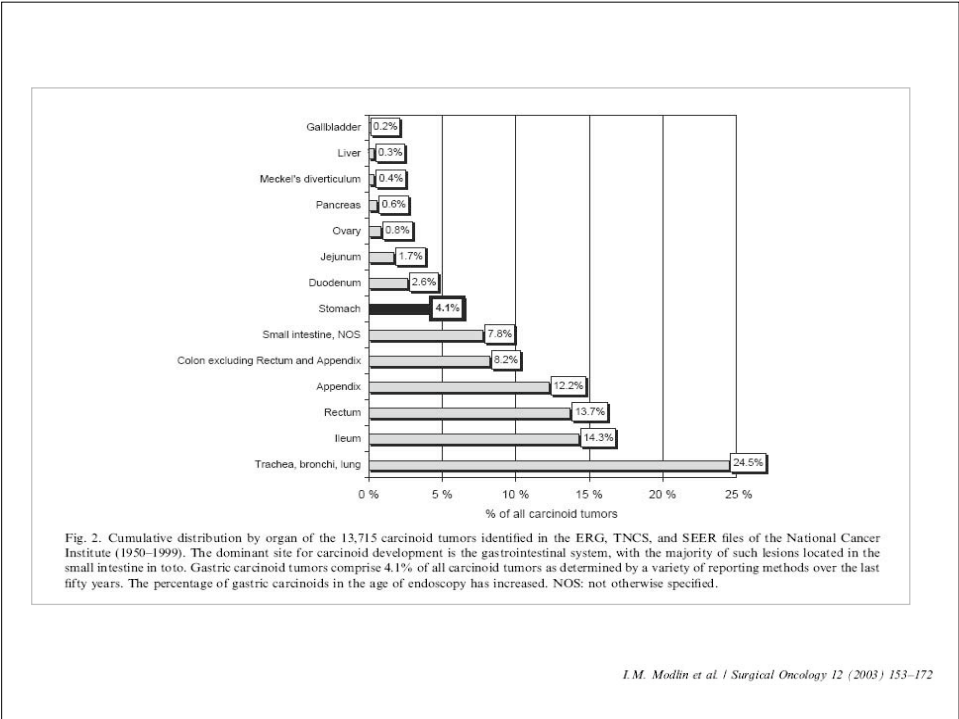
Definición: National Cancer institute

- 1888 Lubarsch describe múltiples carcinoides en íleon.
- 1890 Ransom describe Sd. Carcinoide
- 1907 Oberndorfer acuña el término *Karzinoide* (carcinoma - símil)
 - Evolución más benigna que los carcinomas
- 1914 Gossset y Masson relacionan carcinoide con tumores endocrinos.
- 1963 Williams y Sandler clasifican a los carcinoides según origen embriológico.

- 0,5% del total procesos malignos.
- A nivel GI: 67 – 70% de todos los casos.
- Leve mayor frecuencia en mujeres.
- 5ª - 6ª década de vida.
- Incidencia
 - 1 – 2 casos x 100.000 hbts. (series quirúrgicas)
 - 0.65 – 1.2% (series en autopsias)

- Amplia heterogenicidad morfológica y biológica.
- Tumores submucosos de crecimiento lento.
- Gran dificultad para diferenciar, clasificar y definir malignidad.
- Asociación con otras neoplasias (Adenoca GI, mama, linfoma)

Characteristics of Carcinoid Tumors			
	Foregut	Midgut	Hindgut
Localization	Stomach, duodenum, pancreas, bronchus	Jejunum, ileum, appendix, ascending colon	Transverse, descending, and sigmoid colon, rectum
Histology	Trabecular	Solid mass of cells	Mixed
Silver staining	Argyrophil	Argentaffin	Variable
Secretory products	5-hydroxytryptophan, serotonin, histamine, multiple polypeptides	Serotonin, prostaglandins, polypeptides	None
Metastasis to liver	Stomach – 20-25 percent	Small intestine – 35 percent, ascending colon – 60 percent, appendix – 2 percent	Rectum – less than 10 percent of tumors larger than 2 cm
Carcinoid syndrome	Atypical	Classical	Rare



Cuadro clínico

- **Mayoría de los casos asintomáticos.**
- **Efecto de masa tumoral (directos).**
 - Fibrosis (mesentérica, retroperitoneal).
 - Dolor abdominal inespecífico (crónico).
 - Intususcepción.
 - OI.
 - Hipermotilidad.
- **Efectos secundarios a actividad celular (indirectos)**
 - Fibrosis inducida por el tumor.
 - Secreción de sustancias bioactivas.
 - » Sd carcinoide clásico en menos del 10% de los casos

Sd. Carcinoide

- Enrojecimiento o rubor en la cara, cuello y tórax superior que dura 10 – 30 min.
- Hipermotilidad y diarrea (75%)
- Fibrosis cutánea Esclerodermia símil.
- Manifestaciones menos frecuentes:
 - Anormalidades valvulares cardíacas (enf. cardíaca por carcinoide).
 - Miopatía
 - Artropatía
 - Edema
 - Hiperpigmentación de la piel
 - Broncoespasmo
 - Fibrosis pulmonar
- Intensidad variable. Presencia de 'gatillantes' (café, queso, OH, etc)



Carcinoid symptoms and their putative mediators

Organ	Symptom	Frequency, percent	Putative mediator
Skin	Flushing	85	Bradykinin
	Telangiectasia	25	
	Cyanosis	18	
	Pellagra	7	Excess tryptophan metabolism
GI tract	Diarrhea and cramping	75-85	Serotonin
Heart	Valvular lesions		
	Right heart	40	Unknown
	Left heart	13	
Respiratory tract	Bronchoconstriction	19	Unknown

Table 1. Frequency of Symptoms in Gastrointestinal Carcinoids by Organ Site

	Small				
	Stomach	bowel	Appendix	Colon	Rectum
Carcinoid syndrome	1+	2+	1+	1+	1+
Weight loss	1+	1+	1+	3+	2+
Vomiting	2+	1+	1+	1+	1+
UGI bleeding	1+	2+	1+	1+	1+
Rectal bleeding	1+	1+	1+	2+	2+
Obstruction	1+	3+	1+	1+	1+
Constipation	1+	1+	1+	1+	1+
Palpable mass	1+	2+	1+	2+	1+
Pain/discomfort	2+	2+	2+	3+	2+
Asymptomatic	2+	2+	3+	1+	2+

NOTE. Data from references,^{87,175,196,210,216,221,230,239,244,251}
 1+, rare (<10%); 2+, modest (11-50%); 3+, frequent (>50%).

Table 1. Frequency of Symptoms in Gastrointestinal Carcinoids by Organ Site

	Stomach	Small bowel	Appendix	Colon	Rectum
<u>Carcinoid syndrome</u>	1+	<u>2+</u>	1+	1+	1+
<u>Weight loss</u>	1+	1+	1+	<u>3+</u>	2+
<u>Vomiting</u>	2+	1+	1+	1+	1+
<u>UGI bleeding</u>	1+	<u>2+</u>	1+	1+	1+
<u>Rectal bleeding</u>	1+	1+	1+	2+	2+
<u>Obstruction</u>	1+	<u>3+</u>	1+	1+	1+
<u>Constipation</u>	1+	1+	1+	1+	1+
<u>Palpable mass</u>	1+	2+	1+	2+	1+
<u>Pain/discomfort</u>	2+	2+	2+	3+	2+
<u>Asymptomatic</u>	2+	2+	<u>3+</u>	<u>1+</u>	2+

NOTE. Data from references,^{87,175,195,210,218,221,230,239,244,251}
 1+, rare (<10%); 2+, modest (11-50%); 3+, frequent (>50%).

GASTROENTEROLOGY 2005;128:1717-1751

Localizaciones más frecuentes

Intestino delgado

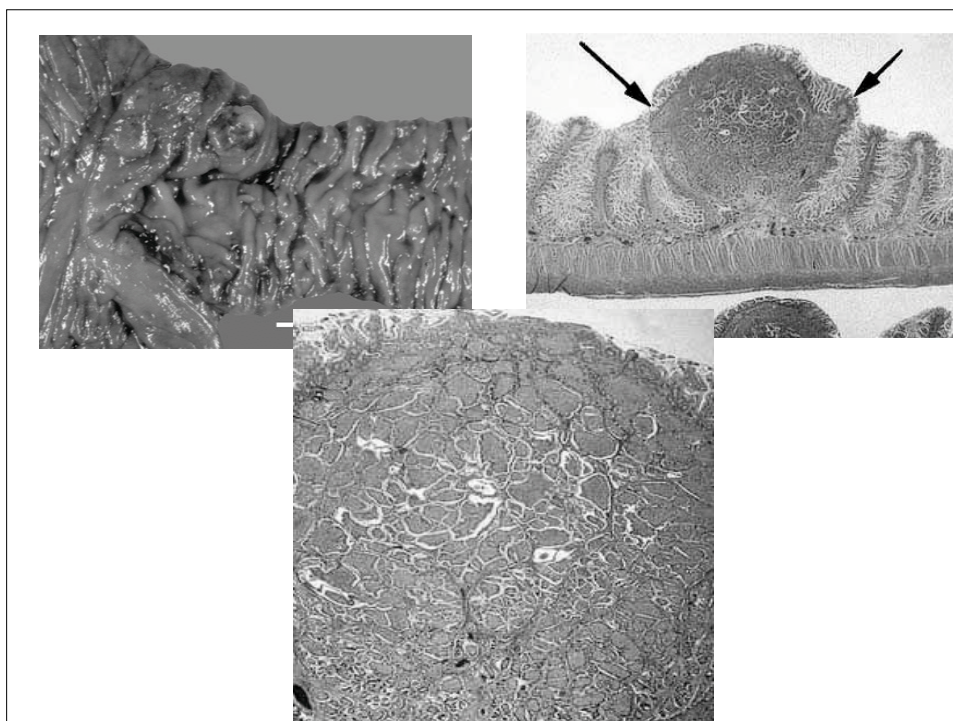
- Localización más común.
- 24 - 28% de todos los carcinoides.
- 95% de todas las neoplasias primarias del intestino delgado.
- 88% hallazgos incidentales.
- 6 – 8 veces más frecuente en íleon que duodeno y yeyuno.
- Multicentricidad.

Duodeno y yeyuno proximal

- Duodeno: 5 tipos de TNE
 - Gastrinomas duodenales (65%)
 - Somatostatinomas (15%)
 - No funcionantes
 - Pobremente diferenciados (carcinomas NE Ampolla)
 - Paraganglioma gangliocítico duodenal
- Asociación con:
 - Enf de von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I)
 - Sd Zollinger Ellison
 - MEN 1

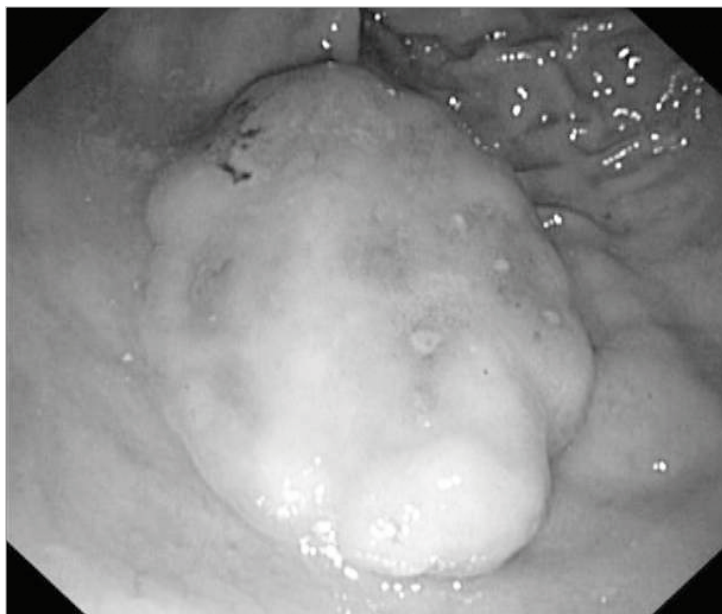
Yeyuno distal e íleon

- Generalmente hallazgos por complicaciones.
 - Obstrucción intestinal
 - Sangramiento
 - Perforación.
- 18% de los casos presenta Sd Carcinoide.
- 64.1% no localizado.
- 26 – 30% multicéntrico.



Colon

- Colon
 - 7.8% de los casos. 40 – 50% en ciego.
 - < 5% con Sd carcinoide.
 - Pattern histológico más agresivo.
- Apéndice
 - 70 – 80% en la punta, 5 – 20% cuerpo, 7 – 8% base.
 - Generalmente lesiones benignos.
 - Muy raro sd carcinoide.
- Recto
 - 12.6% del total carcinoides
 - 50% de los casos asintomáticos.
 - Hallazgos o estudio HDB, cambio hábito intestinal, síntomas anorrectales inespecíficos, constipación.
 - 4 – 18% metástasis.



Estómago

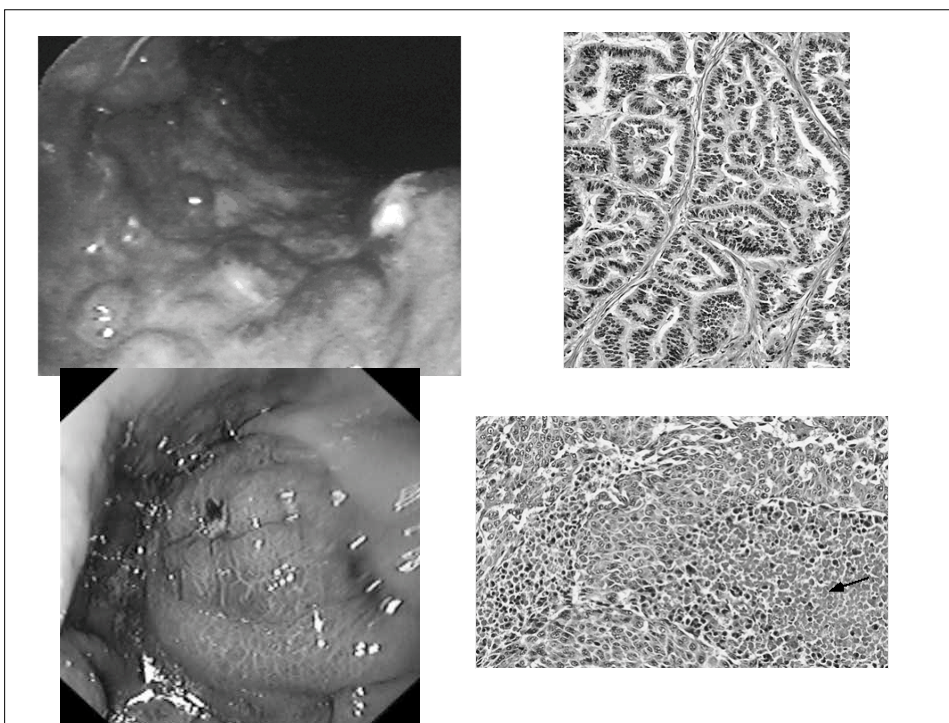
- 10 – 30% de todos los carcinoides.
- Incidencia aumentada en:
 - Gastritis atrófica
 - Anemia perniciosa
 - Enfermedades autoinmunes
 - MEN – 1 (gastrinoma asociado)
- Tres tipos de tumores:
 - I 70 - 80%
 - II 5%
 - III 20%

- Tipo I
 - Gastritis crónica atrófica tipo A
 - Asociado a hipergastrinemia.
 - Lesión ubicada en mucosa oxíntica atrófica (Cuerpo y fondo)
 - Multicéntrica, pequeña, polipoídea. Metástasis raras
- Tipo II
 - Asociado a Sd ZE y MEN 1
 - Hipergastrinemia
 - Mucosa rugosa (displasia, hiperplasia céls oxínticas)
 - Metástasis (+)
- TIPO III
 - 24 – 55% metástasis
 - Lesiones solitarias y alargadas
 - Sin asociación con atrofia y MEN - ZE

Table 3
Characteristics of gastric carcinoid tumors

	Type I	Type II	Type III
Tumor site	Fundus	Fundus	Antrum or fundus
Tumor characteristics	Usually multicentric, polypoid	Usually multicentric	Single, solitary
Tumor size	< 1-2cm	< 1-2cm	2-5cm
Histopathology	ECL cell lesion; progression: hyperplasia to dysplasia to neoplasia	ECL cell lesion; progression: hyperplasia to dysplasia to neoplasia	ECL, EC, or x cell lesion without pre-neoplastic status; normal adjacent mucosa
Biological behavior	Slow growth; rarely metastasizes	Slow growth; may metastasize	Relatively aggressive; frequent metastases to regional nodes (55%) and liver (24%)
Plasma gastrin level	Elevated	Elevated	Normal
Gastric acid output	Low or absent	High	Normal or low
Secretin test	Negative	Positive	Negative

I.M. Modlin et al. / Surgical Oncology 12 (2003) 153-172



Ubicaciones poco frecuentes

- Esófago
- Páncreas
- Hígado
- Vía biliar extrahepática
- Vesícula Biliar

Diagnóstico

- **Marcadores Bioquímicos**

- 5 – HIAA (ácido 5 hidroxindoleacético) urinario (serotonina)
- Cromagranina A (CgA)

- **Localización Topográfica**

- Rx doble contraste, TAC, RNM
- Endosonografía
- Enteroscopia
- Cápsula endoscópica.
- Octreotide scan (¹¹¹Indium-octeotride)
 - » Cintigrama de receptor de somatostatina (SSRS)
- Tomografía con emisión de positrones (PET scan)
- ¹²³I MIBG (cintigrama metaidobenzilguanidina marcada)

Table 5 Sensitivities (%) of the various imaging modalities for locating specific neuroendocrine tumours^{35 45-58}

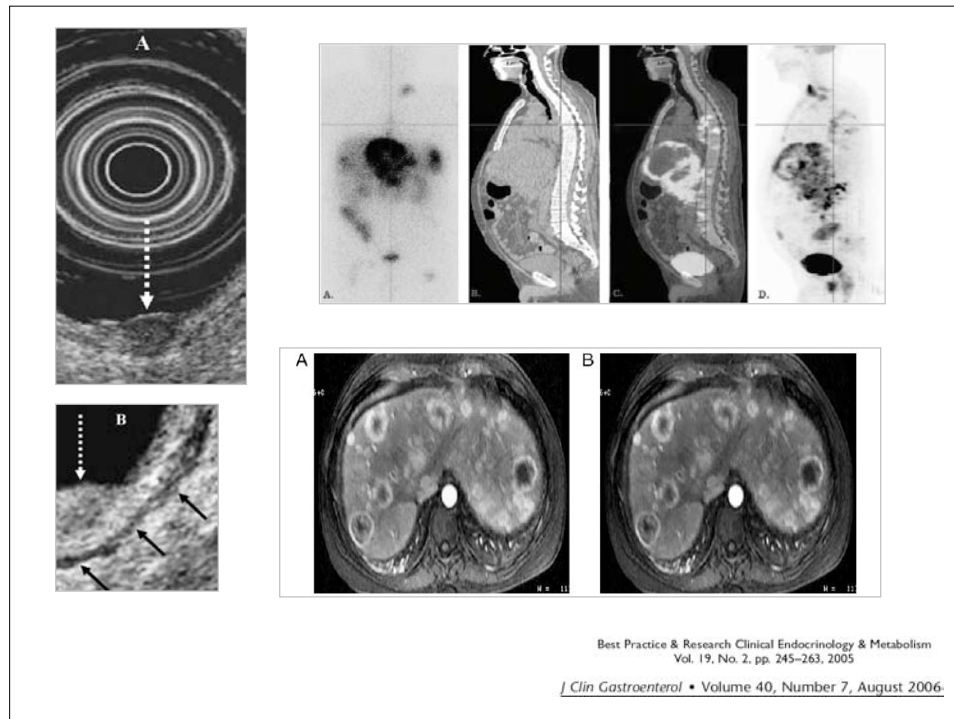
	Primary carcinoid tumour	Carcinoid liver metastases	Primary gastrinoma	Gastrinoma liver metastases	Primary insulinoma*
Ultrasound	46	83	23	50	27
CT	64	88	38-75	54-88	30
MRI	56	85	22-90	63-90	10
SSRS	80	90	72	97	25
EUS	80 gastric		90-100		88
Angio+Ca Stim			93		95

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; SSRS, somatostatin receptor scintigraphy; EUS, endoscopic ultrasound; Angio+Ca Stim, angiography with calcium stimulation.

*Metastatic insulinoma is rare; no data available.

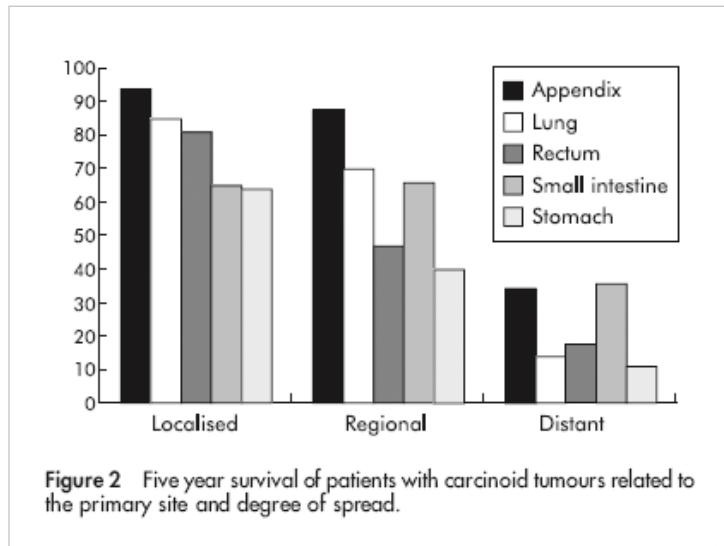
All of the above sensitivities for detecting tumour are further enhanced by intraoperative ultrasound.

Gut 2005;54(Suppl IV):iv1-iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314



Cirugía

- La cirugía sigue siendo considerada la mejor alternativa tanto para las manifestaciones o complicaciones locales como para las secundarias.
- Malignidad
 - Tamaño tumoral.
 - Sitio de origen.
 - Grado de invasión.
- Mejor pronóstico
 - Carcinoide de Apéndice y Recto (< 1cm)
- Peor pronóstico
 - Intestino delgado y Colon, tumores extensos o mtt.
- Se debe resear > 90% de la lesión para lograr paliación.



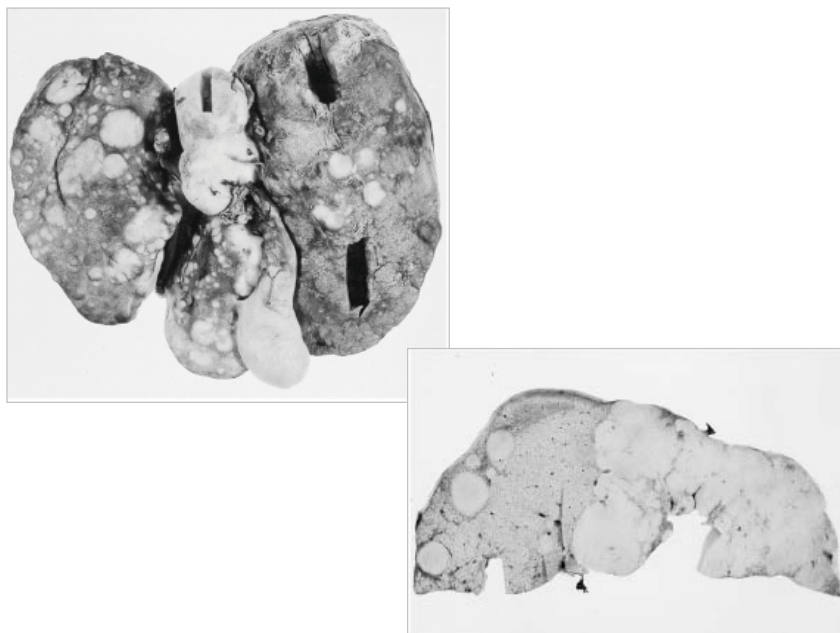
Gut 2005;54(Suppl IV):iv1-iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314

Tratamiento: Somatostatina

- Neurotransmisor inhibitorio con capacidad reguladora
 - Secreciones exocrinas
 - Secreciones glandulares
 - Neurotransmisión
 - Contracción músculo liso
 - Absorción nutrientes
 - Agente citostático de células tumorales
- Análogos de la somatostatina
 - Octeotride, Lanreotide, SMS201 – 995, SOM230
 - Alta afinidad por receptores de membrana

Tratamiento: Otras terapias

- Interferon
 - » Inhibición directa de la proliferación tumoral
 - » Citotoxicidad inmunológica mediada por células.
 - » Inhibidor de la angiogénesis
 - » Actúa a nivel de la etapa Go – G1
- Tamoxifeno
- Radioterapia
- Quimioterapia
 - » 5 – fluoracilo, doxorubicina, actinomicina D, dacarbazina, streptozocina, ciclofosfamida.
 - » Sin efectos beneficiosos demostrados.



Tratamiento: Metástasis hepáticas

- Cirugía
 - Tamaño, número.
 - Alternativas: Crioablación y ablación por radiofrecuencia.
- Oclusión de la arteria Hepática
- Terapia radionucleótida del receptor péptido
 - ¹³¹I - MIBG