

# Carcinoide gástrico: actualización y controversias

Andrés Marambio G.<sup>(1)</sup>, Juan Francisco de la Llera K.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>*Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

<sup>(2)</sup>*Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

## SUMMARY

Gastric carcinoid corresponds to a rare malignancy, whose frequency increases with time. Several arguments attempt to explain this change. It's derived from one type of gastric neuroendocrine cell, the enterochromaffin-like cells. Various classifications have been used, however, the 1993 classification of Rindi remains the most used, which includes 3 types of gastric carcinoid based on its associated conditions, frequency, morphology, pathophysiology and prognosis. Also, a fourth type has been recognized that would represent a more aggressive neoplasm, like an adenocarcinoma. Diagnosis requires an upper gastrointestinal endoscopy, biopsies and ideally levels of chromogranin A as a serum marker. Once the type of gastric carcinoid is established the proper management can range from simple observation, endoscopic resection or surgery. In the case of metastatic disease a number of other treatments that might even eventually include liver transplantation are added. It is still much to learn from this disease, with many controversies in the pathophysiology and management, some of which we will try to clarify in the following article.

**Fecha recepción: diciembre 2013 | Fecha aceptación: diciembre 2013**

## INTRODUCCIÓN

El carciñoide gástrico es un tumor de muy baja frecuencia, correspondiendo a <1% de todos los tumores gástricos<sup>(1)</sup> y a 2% de todos los carcinoides<sup>(2)</sup>. En una revisión hecha por Modlin *et al*<sup>(3)</sup> sobre 13.715 carcinoides en 30 años; 562, eran gástricos, esto es 8,7% de todos los carcinoides gastrointestinales, estimándose una prevalencia 4,1% e incidencia de 1-2/1 mill. personas/año. La relación hombre/mujer es 1/1,8. Tal como se ve en este y otros trabajos, el número de carcinoides gástricos diagnosticados iría en aumento y la incidencia ahora variaría entre 3-41%. Las razones para

esto no están descifradas, pero incidirían un mayor número de endoscopías digestivas altas (EDA) realizadas, mayor número de biopsias tomadas, mejores tinciones, técnicas de inmunohistoquímica y también se ha postulado un mayor uso de bloqueador de la bomba de protones. Asociado a esto la detección ha sido más precoz: 23,8% eran avanzados en el período 1950-60, bajando a 6,5-7,9% en los 90<sup>(3)</sup>. En Japón hoy se han reportado cifras de prevalencia de 5,1%<sup>(4)</sup>.

Corresponde a un subtipo de tumor con diferenciación neuroendocrina, término que engloba muchos tipos celulares, tales como tumores glómicos,

schwanomas, neurinomas, etc. El término carcinoide fue descrito por primera vez por Oberndorf en 1907, mientras que el carcinoide gástrico propiamente tal fue descrito posteriormente en 1923 por Askanazy<sup>(5)</sup>. Pueden ocurrir en cualquier punto del organismo. En el estómago derivan de las células tipo enterocromafin (CTE) ubicadas en el cuerpo y fondo, o sea, en el área oxíntica. Estas fueron descritas por Hakanson y Capella en 1971. En el estómago se han descrito 7 tipos de células endocrinas, correspondiendo a un 2% de las células mucosas gástricas<sup>(6)</sup>. Estas se han denominado: D (secretan somatostatina); D1; CE (células enterocromafin, llamadas así por su reacción con el dicromato de potasio tornándose color marrón); CTE; G (secretan gastrina); P y X. La CTE es la principal célula neuroendocrina gástrica (30%)<sup>(7)</sup>, siendo extremadamente raros los tumores de células G o enterocromafin productoras de serotonina.

La CTE proviene principalmente de la mucosa oxíntica del fondo y cuerpo gástrico. Corresponde a una célula pequeña (8-10  $\mu\text{m}$ ) ubicada en el tercio basal de la glándula. En algunos casos se han descrito de ubicación antral<sup>(8)</sup>. Son células argirófilas, ya que tiñen fuerte con tinciones de plata (Grimelius y Sevier-Munger). Con inmunohistoquímica tiñen para cromogranina A (siendo este el mejor marcador disponible) y sinaptofisina, ambos productos de la CTE, aunque las células G también tiñen para estos productos. También son útiles anticuerpos contra las enzimas decarboxilasa de histamina o histidina (HDC), ya que también decarboxilan aminoácidos aromáticos (serotonina o L-DOPA), incluyéndose dentro del sistema de células APUD<sup>(2)</sup>. Otro *target* correspondería a VMAT-2 (vesicular monoamine transporter 2) el cual sería más específico de CTE. Este transportador se encuentra en las vesículas ubicadas en el citoplasma y tiene 2 subtipos dependiendo del sustrato transportado, el tipo 1 (dopamina,

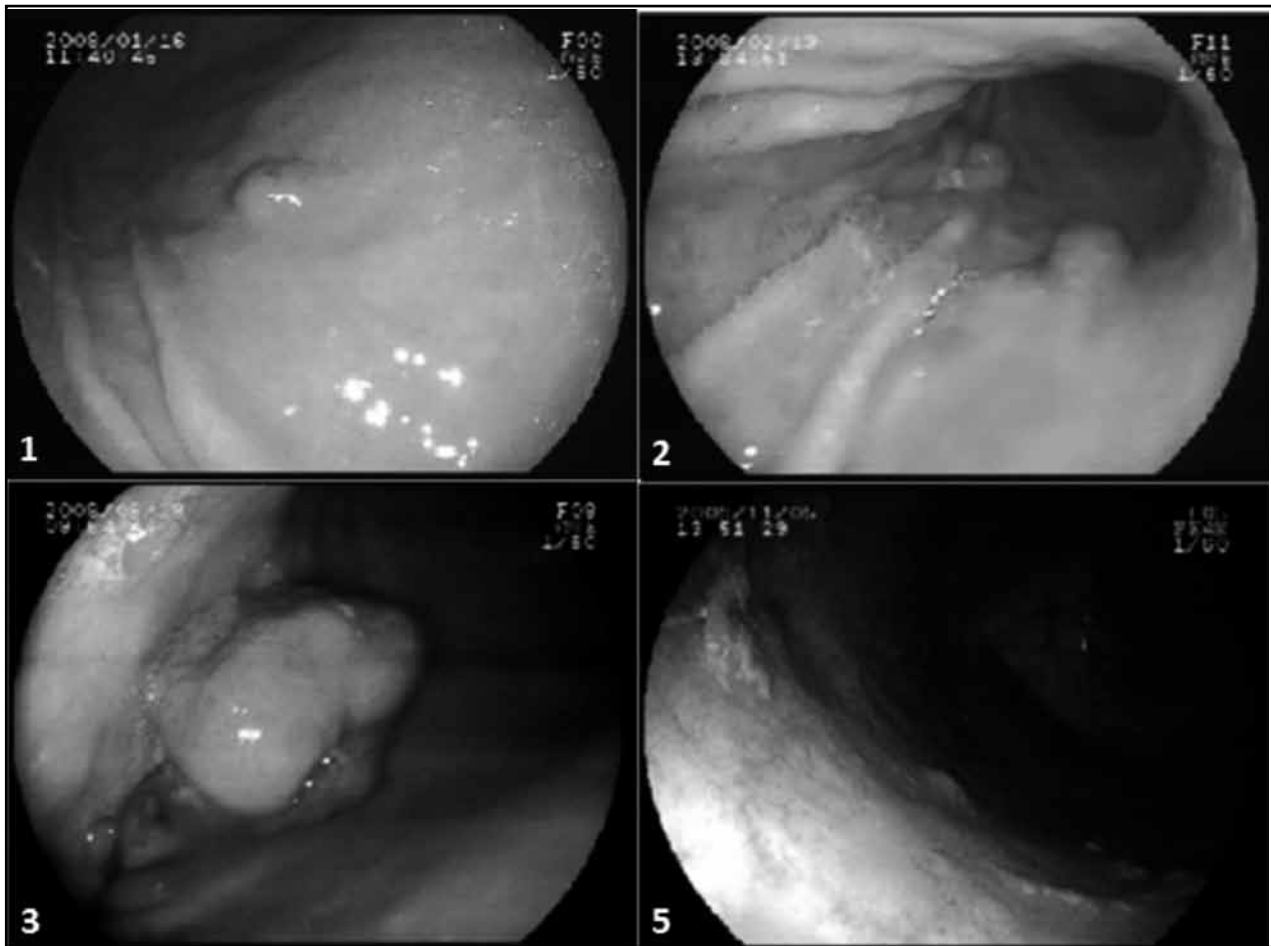
serotonina, epinefrina y norepinefrina) y el 2 (histamina)<sup>(9)</sup>.

Se han descrito diversos productos celulares de las CTE (cromogranina A, pancreastatina, gonadotropina coriónica humana, enteroglucagón, PYY, etc.) la mayoría de función no conocida, destacando la histamina cuya liberación es gatillada por la gastrina, péptido producido las células G antrales, participando de esta forma en la regulación de la producción de ácido. El resto de las funciones se desconocen.

El objetivo del siguiente trabajo es revisar el estado actual del enfrentamiento y manejo del carcinoide gástrico además de exponer algunos puntos de controversias que suscitan permanente investigación, quedando aún varias dudas por resolver y cuyo resultado podría influir directamente en la prevención y manejo de esta patología.

## CLASIFICACIÓN

En 1993 Rindi propuso 3 tipos de carcinoide según características clínicas y patofisiológicas<sup>(10)</sup>, clasificación que actualmente sigue siendo usada con modificaciones. Otra clasificación referida frecuentemente es de la organización mundial de la salud para tumores neuroendocrinos gastrointestinales<sup>(8,11)</sup>, dividiendo en 3 grados según su diferenciación: 1) tumor endocrino bien diferenciado (carcinoide), 2) carcinoma endocrino bien diferenciado (carcinoide maligno) y 3) carcinoma endocrino pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas). Posteriormente han surgido más clasificaciones como la TNM y según actividad proliferativa<sup>(12)</sup>; sin embargo, la clínico-patológica de Rindi permanece como la más usada. A nivel histológico las lesiones carcinoideas se definen como intramucosas (lesiones > 500  $\mu\text{m}$ , de crecimiento expansivo o infiltrativo) o invasores que invaden la submucosa o más allá<sup>(2)</sup>.



**Figura 1.** Imagen endoscópica de 4 pacientes con carcinóide gástrico\*.

\*Las fotos 1 y 3 corresponden a pacientes con carcinóide gástrico tipo III. Las fotos 2 y 5 corresponden a pacientes con carcinóide gástrico tipo I.

### Tipo I

El tipo I (70-80%) corresponde a varias lesiones solitarias pequeñas, menores de 1-2 cm., de ubicación en mucosa de cuerpo y fondo, en general múltiples y de aspecto benigno (Figura 1). Se asocian a gastritis crónica autoinmune, aclorhidria, atrofia de glándulas oxínticas y déficit de factor intrínseco (FI). El 70% de estos pacientes tienen anticuerpos anticélulas parietales y el 35% anti FI, asociándose a la anemia autoinmune. Se pueden asociar a otras enfermedades autoinmunes como el hipotiroidismo, diabetes, enfermedad de Addison e hiperparatiroidismo<sup>(13)</sup>. El pH gástrico suele estar elevado (> 4). Hay hipergastrinemia e hiperplasia

de células G. Es más frecuente en hombres, con una relación hombre/mujer de 2-3/1 (Tabla 1).

Puede asociarse a la presencia de microcarcinoides dispersos e hiperplasia de CTE, no evidenciables en la EDA, concepto conocido como microcarcinoidosis<sup>(14)</sup>. Corresponden a tumores benignos o de bajo grado, con ausencia de mitosis y Ki-67 bajo (< 30 x 10 campos de alto aumento), estimándose que el 50% puede tener angio / linfoinvasión y que un 3-8% puede dar metástasis linfáticas a ganglios locales y 2% a distancia. Un 27% son mucosos, 64% invaden la mucosa y/o submucosa y 9% invaden la muscular<sup>(15)</sup>.

**Tabla 1. Principales características de los carcinoides gástricos según la clasificación de Rindi et al.<sup>(10)</sup>**

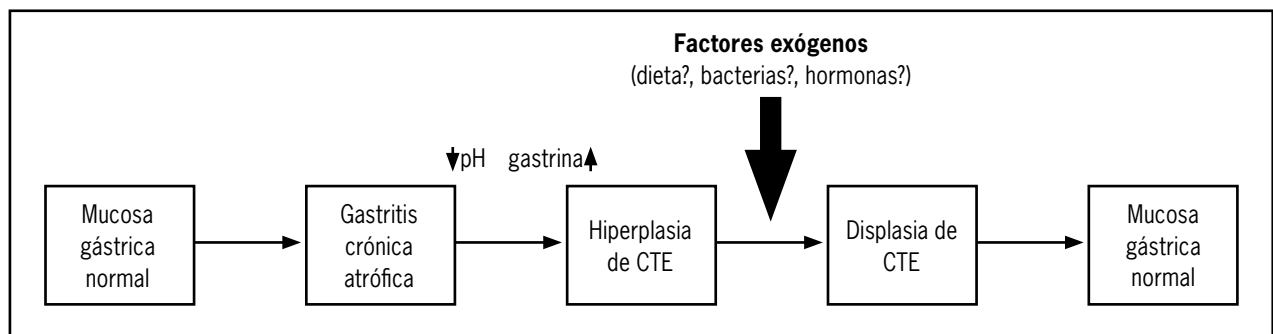
Tipo	I	II	III	IV
Enf. asociada	Gca; anemia p.	SZE/NEM I	Esporádico	Esporádico
Frecuencia	80%	5%	15%	6-8%
Sitio	Fondo	Fondo	Antro y fondo	Antro y fondo
Número	Múltiples	Múltiples	Único	Único
Tamaño	< 1 cm.	< 1 cm.	2-5 cm.	> 2 cm.
Gastrina	Elevada	Elevada	Normal	Normal
Secr. basal ác.	Baja	Alta	Normal	Normal
Pronóstico	Bueno	En gral. Bueno	Malo	Malo
Histología	bien dif.	bien dif.	bien / mal dif.	mal dif.
Histopatología	hiperplasia/dis.	hiperplasia/dis.	s/lesión previa	s/lesión previa
Riesgo MTT	2-5%	10-30%	50-100%	80-100%

Gca: gastritis crónica atrófica; SZE: síndrome de Zollinger-Ellison; NEM I: neoplasia endocina múltiples tipo I; secr. basal ác.: secreción basal de ácido; dif.: diferenciado; dis.: displasia; MTT: metástasis.

Se ha descrito un modelo de carcinogénesis para la formación del carcinóide tipo I, dado por la secuencia de gastritis crónica autoinmune, aclorhidria y déficit de FI, hiperplasia de células G, hipergastrinemia, hiperplasia de CTE, displasia y finalmente carcinóide (Figura 2). La hiperplasia de CTE ha sido clasificada en 4 tipos según su disposición. La hiperplasia simple o difusa corresponde a un aumento del número de células las cuales se encuentran dispersas (esta se ve en el gastrinoma esporádico/síndrome de Zollinger Ellison). El resto corresponde a la hiperplasia lineal, la micronodular (nódulos de CTE < 150 µm, lo cual suele verse en gastritis crónica atrófica) y la adenomatoide, la cual es micronodular severa y hay que diferenciarla de la displasia, ya

que presenta nódulos entre 150-500 µm con células atípicas.

En modelos ratones susceptibles genéticamente de carcinóide, al suprimirles la acidez se provoca hipergastrinemia y aparición de carcinoides. Al quitarles el estímulo luego de 16 semanas, el carcinóide ya es independiente de gastrina<sup>(16)</sup>. Hay que tener en cuenta que tanto la hiperplasia como la displasia no se ven en la EDA. Se ha reportado que pacientes con displasia de CTE y gastritis crónica atrófica tienen 26 veces más riesgo de carcinóide<sup>(17)</sup>; sin embargo, se ha reportado que solo el 5% de los pacientes con gastritis crónica autoinmune desarrollan carcinóide. El rol de la gastrina en hiperplasia es claro, no así en la progresión.



**Figura 2.** Modelo de carcinogénesis propuesta para el carcinóide tipo I.

Secuencia que ocurre en la formación del carcinóide tipo I según el modelo de hiperplasia – displasia. CTE: células tipo enterocromafin. (modificado de: Burkitt MD. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 1305-20).

Se plantea que existen otros factores que influirían en el desarrollo de la hiperplasia/dislusia de las CTE, tales como factores genéticos. Se ha reportado asociación de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I) con la presencia de carcinoides gástricos tipo II, donde se ha identificado una alteración del gen MENIN, dando un riesgo de 20-30% de desarrollar un carcinóide<sup>(18)</sup>. De hecho, 75% de los pacientes con NEM I con carcinóide tienen pérdida de heterocigocidad en el cromosoma 11q3, con lo cual se pierde la producción de MENIN, lo que también se ve en el 50% de los carcinoides gástricos tipo I, lo que podría sugerir un similar mecanismo de carcinogénesis. Otros factores que estarían involucrados serían factores de crecimiento (FGF, TGF $\alpha$ ) y otras moléculas tales como Bcl2, Reg, p53, CpG y MMP9<sup>(9)</sup>, aún no bien esclarecido. Otras fuentes de hipergastrinemia como la vagotomía no se han asociado al desarrollo de tumores carcinoides. Aquí se ha descrito la presencia del neuropéptido PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*) el cual estimula las CTE con mayor afinidad que gastrina<sup>(19)</sup>. La regulación vagal sería mediante PACAP y a pesar de que la vagotomía produce hipergastrinemia, provoca una disminución de PACAP.

### Tipo II

El tipo II (5-8%) presenta similar morfología y ubicación que el tipo I, aunque se ha descrito también ubicación antral. Se diagnostica en el contexto de un gastrinoma / síndrome de Zollinger-Ellison, sobre todo si ocurre asociado a una NEM I. De hecho, los pacientes con la asociación a esta última patología tienen un 29-34% de riesgo de tener un carcinóide tipo II, lo que baja en forma importante a 0-1% si el gastrinoma es esporádico<sup>(18)</sup>, a pesar de tener hipergastrinemia e hiperplasia, lo que reafirma la importancia del factor genético más que la hipergastrinemia, aunque al reseca el gastrinoma hay regresión del carcinóide. Se asocia a hipergastrinemia y pH bajo; sin embargo, aunque poseen

un buen pronóstico y baja actividad proliferativa (< 2%), posee una mayor agresividad biológica, dado que el 30% tiene metástasis linfáticas y el 10% a distancia. Incluso pueden asociarse a carcinoma cuando hay compromiso de la muscular, angioinvasión o metástasis. Presenta similar frecuencia entre hombres y mujeres (Tabla 1).

### Tipo III

El tipo III (15-20%) corresponde a un carcinóide esporádico, lesión habitualmente única, de mayor tamaño (> 2 cm.), de ubicación corporal o fúndica, aunque hay casos descritos en antro (Figura 1). Puede presentar estigmas malignos tales como úlcera, necrosis o nódulos satélites. Su origen y mecanismo de producción es distinto. Mientras la hipergastrinemia da un estímulo a toda la mucosa fúndica (varias lesiones), el esporádico es único y la mucosa gástrica adyacente es normal. Está conformado por CTE, aunque puede tener un componente mixto (CE o X). Tiene un comportamiento más parecido a un adenocarcinoma gástrico, ya que al diagnóstico suele infiltrar la muscular o tener angioinvasión y el 50-100% ya tiene metástasis. Tiene distintos grados de diferenciación según lo cual se puede estimar el pronóstico, ya que mientras los bien diferenciados tienen 50-70% de metástasis, los mal diferenciados se acercan al 100%. De estos últimos se han descrito distintos patrones histológicos: carcinoma de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes. Suelen tener linfoinvasión, angioinvasión y compromiso profundo de la pared, asociándose a una actividad proliferativa > 2%. Se ve principalmente en hombres (80%) (Tabla 1).

### Tipo IV

Se ha descrito un cuarto tipo también llamado carcinóide atípico maligno, el cual sería un subtipo del tipo III asociado a alteraciones de las células parietales con presencia de aclorhidria, hipergastrinemia

e hiperplasia de células parietales<sup>(20)</sup>. Un 82% se asociaría a gastritis crónica autoinmune; un 30%, a hipergastrinemia y un 25%, a hiperplasia de CTE. Corresponde a una lesión única, grande (> 4 cm.) e invasora. Este correspondería a un adenocarcinoma gástrico con diferenciación neuroendocrina. Se ha sugerido que al menos un 10% de los carcinomas gástricos son neuroendocrinos. Presenta abundantes mitosis, polimorfismo nuclear, hipocromasía y nucléolo prominente, además de una actividad proliferativa > 20-30%. La inmunohistoquímica suele marcar para sinaptofisina, siendo raro para cromogranina A o VMAT-2. A veces presenta un componente escamoso o de adenocarcinoma propiamente tal. Es un tumor pobremente diferenciado y de alto grado. Suele verse en pacientes hombres mayores de 60 años y la cirugía habitualmente cumple un rol paliativo (sangrado, obstrucción, etc.).

### CLÍNICA / DIAGNÓSTICO

En general suelen ser pesquisados como un hallazgo durante una endoscopia digestiva alta solicitada por otro motivo, por ejemplo, anemia en el contexto de una gastritis crónica atrófica. Suelen ser pacientes en la quinta década de la vida o algo más jóvenes en el caso de los carcinoides tipo II<sup>(21)</sup>. Sin embargo, también se debería sospechar su presencia en pacientes con factores de riesgo, como los ya descritos. Cuando existen síntomas estos pueden ser por efecto de masa, tales como dolor, sangrado, vómitos, diarrea u obstrucción, o por efecto neuroendocrino, aunque la mayoría son no funcionantes. El síndrome carcinóide clásico es poco frecuente en estos pacientes (bochornos, diarrea, síntomas cardiopulmonares) y en general cuando ocurre es atípico por la liberación de 5-hidroxitriptófano desde la CTE (no tienen DOPA-decarboxilasa y al secretar serotonina terminan secretando 5-hidroxitriptófano y no 5-hidroxitriptamina), provocando *flushing*, edema facial, epífora, cefalea y broncoconstricción. Cuando ocurre suele verse más en los carcinoides tipo III, sobre todo por la existencia de distintos tipos celulares.

Para el diagnóstico necesitamos de una biopsia endoscópica e idealmente niveles de cromogranina A plasmática elevados (glicoproteína de 439 aminoácidos ubicada en los gránulos secretores de las CTE, que se correlaciona bien con la densidad de células endocrinas). Tanto la cromogranina A sérica como la medición de ácido N-metilimidazol acético urinario tienen una sensibilidad de 71-100% y especificidad de 17-74% para el diagnóstico. El resto de los marcadores no son útiles, tales como el ácido 5-hidroxiindolacético o la gastrina, con sensibilidades cercanas al 50%<sup>13</sup>. También se ha propuesto la medición de histamina y serotonina plasmáticas, Bcl2, gonadotropina coriónica humana (tipo I) y B-microseminoproteína (50% de los tipo I y 100% de los tipo III), sin estar claro su uso en la actualidad.

Tanto la historia clínica como la apariencia endoscópica y en algunos casos los niveles de gastrina, nos orientarán al tipo de tumor. Los siguientes pasos son determinar la extensión y presencia de metástasis y finalmente el grado histológico. El estudio de diseminación hoy en día está comandado por exámenes que combinan el escáner helicoidal con técnicas de medicina nuclear, principalmente PET, luego de administrar análogos de somatostatina marcados (DOTATATE), ya que más del 85% de estos tumores expresan receptores para somatostatina. Otro estudio que previamente se usaba con mayor frecuencia corresponde a la cintigrafía con somatostatina marcada con In<sup>111</sup>, la cual posee una sensibilidad de 76% y especificidad de 95%, pero da pobre localización anatómica, no siendo útil en lesiones pequeñas, sino que más bien para el seguimiento de los pacientes. Por lo tanto, el escáner nos permite ver mejor la presencia de adenopatías o metástasis con un rendimiento óptimo al combinarlo con el PET.

Un aspecto importante durante el estudio endoscópico es la biopsia de los sitios aledaños (mapeo) por la posible presencia de otras lesiones no

evidenciables durante la EDA, reconociendo que en los tipos más frecuentes se afecta toda la mucosa. También se recomienda un mapeo extenso por EDA en pacientes con factores de riesgo (por ejemplo, hipergastrinemia) al menos 4 biopsias del fondo y 2 del antro además de la lesión principal<sup>(22)</sup>. Muchas veces corresponden a tumores submucosos, recomendándose el estudio con endosonografía para ver la profundidad e idealmente estudio histológico mediante punción con aguja.

El grado histológico es importante, ya que nos orientará el manejo y pronóstico de la enfermedad. En un estudio de Rindi *et al*<sup>(23)</sup> se analizaron 15 variables clínico-patológicas incluyendo 3 proteínas (p53, Bcl2 y Ki-67) como predictoras de malignidad. Se observó que además del tipo de tumor, la presencia de angioinvasión y compromiso profundo, un índice mitótico > 9, un Ki-67 > 300 y un tamaño > 20 mm fueron las variables que mejor predecían la ocurrencia de metástasis. Así tumores de bajo potencial maligno serían tumores pequeños < 1 cm, sin angioinvasión y tumores de alto potencial, > 3 cm, con índice mitótico > 9 y Ki-67 > 300.

En los carcinoides tipo I se debe descartar además la presencia autoinmunidad (estudio de anemia perniciososa) y realizar estudio de hiperplasia de células G. En el tipo II se debe realizar estudio de gastrinoma (si gastrina > 1000 se confirma el diagnóstico, entre 100-1000 se recomienda realizar test de estimulación con secretina) y descartar la presencia de una NEM I (test genético).

## TRATAMIENTO

El tratamiento ha sido controversial y va a depender del tipo de carcinoides y estadio de la enfermedad. Las dudas han surgido respecto del tratamiento ideal de los carcinoides benignos (tipo I fundamentalmente), ya que su pronóstico es favorable pudiendo incluso ser solamente observados.

En los carcinoides gástricos malignos (III y IV) es claro que el tratamiento debe ser como un adenocarcinoma gástrico.

### Tipo I

Dado el buen pronóstico de estas lesiones no hay claridad del mejor tratamiento, ya que pueden no afectar la sobrevida y ser asintomáticos, siendo aún controversial si tratarlos o simplemente seguirlos cada 6-12 meses, no existiendo ventaja demostrada de un tratamiento sobre el otro, ya que no hay estudios controlados, aunque la tendencia actual es la resección endoscópica<sup>(24)</sup>.

El tratamiento debe ir a resecar las lesiones o remover la fuente productora de gastrina. El tratamiento resectivo puede ser endoscópico (polipectomía o resección mucosa) si las lesiones son < 1cm y < 3-5 en número, a no ser que tengan factores de riesgo para enfermedad metastásica tales como angioinvasión, compromiso de la muscular o índice de proliferación > 2%<sup>(24,25)</sup>. El resto de los casos van a cirugía, abarcando distintos tipos de gastrectomía incluyendo el antro, aunque generalmente requiriendo la resección de todo el estómago (gastrectomía total) por el carácter proximal de las lesiones. Se debe evaluar bien el fondo, ya que ante la presencia de microcarcinoidosis se prefiere la gastrectomía total. En Japón se realiza tratamiento quirúrgico a todos los tipo I > 10 mm mientras que en Europa a todos los tipo I > 20-30 mm<sup>(25)</sup>. En ancianos preferir el tratamiento conservador, un ejemplo, es el tratamiento con análogos de somatostatina (c/s interferón alfa), cuyo uso prolongado desaparece lesiones pequeñas (< 10 mm) y podrían usarse también cuando las lesiones no son resecables (por ser muchas por ejemplo), aunque no han sido aprobados formalmente para esto<sup>(26)</sup>. También se ha propuesto la antrectomía con el fin de remover la fuente de gastrina, asociado a la excisión local de las lesiones. Esto también se ha planteado para el tratamiento de la recurrencia,

siempre que sean tumores no autónomos lo cual se demuestra con el test de octreotide, el cual provoca una disminución de la histidina decarboxilasa y RNAm de cromogranina A en las CTE. Otras indicaciones de esta cirugía serían cuando existe compromiso muscular o margen positivo post resección endoscópica, no existiendo estudios que demuestren beneficio en la sobrevida.

### Tipo II

Esta lesión se trata en forma similar que el carcinóide tipo I, básicamente resección endoscópica, uso de análogos en lesiones múltiples o cirugía en caso seleccionados (según número y tamaño, factores de riesgo para enfermedad metastásica o agresividad histológica en la biopsia). Además se debe tratar el gastrinoma concomitante. Hay que tener en cuenta la posibilidad de un gastrinoma duodenal en la NEM I, el cual puede ser difícil de ubicar en las imágenes o durante la cirugía (transiluminación, ecografía intraoperatoria, etc.).

### Tipo III - IV

Estos dos tipos de carcinóide tienen un pronóstico peor que los ya comentados. A pesar de que el tipo III presenta un comportamiento más benigno que el tipo IV, para efectos prácticos se consideran bajo un mismo grupo al momento de decidir un tratamiento, el cual corresponde a cirugía como si enfrentáramos un adenocarcinoma, lo que implica gastrectomía radical más linfadenectomía, siguiendo los principios oncológicos habituales del cáncer gástrico. Se ha planteado que el tipo III podría someterse a resección mucosa endoscópica si cumple ciertos criterios, como un tamaño < 10 mm y un bajo índice de proliferación<sup>(25)</sup>.

### ENFERMEDAD METASTÁSICA

El principal sitio de metástasis corresponde al hígado, donde las posibilidades de tratamiento son variadas e incluyen:

1. Cirugía: resección local, dependiendo de la ubicación y tamaño de la lesión, lo que disminuye en forma importante los síntomas y mejoraría la sobrevida cuando la resección es oncológicamente adecuada.
2. Análogos de somatostatina: el octreotide es un agente muy útil para tratar el síndrome carcinóide<sup>(27)</sup>.
3. Antagonistas 5-HT: tanto el ondansetrón (5-HT3) como la cyproheptadina (5-HT2) han sido usados para tratamiento sintomático<sup>(9)</sup>.
4. Medicina nuclear: se usa octreotide con algún isótopo radioactivo (In<sup>111</sup>, Y<sup>90</sup> o Lu<sup>177</sup>).
5. Radiología intervencional: quimioembolización, radiofrecuencia o crioblación.
6. Quimioterapia: 5-FU, ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido, estreptozotocina e interferón han sido usadas. La quimioterapia presenta un 20-40% de respuesta en este estadio<sup>(28)</sup>.
7. Trasplante hepático: es una opción cuando la enfermedad extrahepática se encuentra controlada.

### CONTROVERSIAS

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de estas lesiones, surgen con este desarrollo varias incógnitas que influyen en el manejo de la patología y cuya respuesta aún se encuentra pendiente por esclarecer. Aquí detallamos algunas asociaciones que han sido controversiales, pero que deberían ir esclareciéndose con la aparición de nuevos estudios y publicaciones.

### INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES Y CARCINOIDE GÁSTRICO

La relación entre inhibidores de bomba de protones (IBP) y carcinóide gástrico ha sido un tema controversial en cirugía digestiva a lo largo de los años. Esta controversia surge dado la necesidad de utilizar IBP por largos períodos de tiempo



en diversos pacientes y enfermedades tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Es así como han surgido dudas respecto a un potencial efecto maligno de la terapia con IBP sobre las células neuroendocrinas gástricas. Factores como la gastritis atrófica crónica y la hipergastrinemia han sido postulados como posibles mecanismos causantes de carcinoides gástricos. Existen estudios realizados en animales donde se demuestra una asociación entre el uso de IBP con carcinoides gástricos en ratas<sup>(30-32)</sup>. Si bien existen reportes de casos publicados en la literatura<sup>(33)</sup>, no existía hasta hace algunos años artículos con evidencia de calidad que hayan podido establecer esta relación causal en humanos. Un meta-análisis reciente sobre el tema, concluyó que la terapia de mantención de IBP no se ha asociado con un aumento en cambios típicos de gastritis atrófica o hiperplasia de CTE por al menos tres años en ensayos clínicos randomizados<sup>(34)</sup>. Si bien la evidencia es escasa, hasta la fecha no se ha establecido una relación causal entre la terapia ácido supresor por IBP y carcinoides gástricos en humanos.

### **HELICOBACTER PYLORI Y CARCINOIDE GÁSTRICO**

La relación entre infección por *Helicobacter pylori* (HP) y carcinoides gástricos ha sido largamente debatida. Estudios en animales han demostrado que dicha infección puede determinar la aparición de carcinoides gástricos en animales<sup>(35)</sup>. En la literatura actual, existen reportes de casos en humanos que demuestran que personas con infección por HP desarrollan gastritis crónica, atrofia gástrica e hiperplasia de CTE en conjunto con un carcinoides gástrico<sup>(36)</sup>. La erradicación de dicho microorganismo y la resección del carcinoides han resuelto estos cambios histológicos del tejido gástrico. Se cree que el ambiente proinflamatorio del HP es el que llevaría a gastritis crónica atrófica y esta a su vez, a adenocarcinoma y carcinoides gástricos. Si bien dos metaanálisis recientes han demostrado un efecto

benéfico a largo plazo de la erradicación de HP en gastritis atrófica, estos mismos estudios demuestran que no existe beneficio en cuanto a disminuir el riesgo de padecer metaplasia intestinal<sup>(37)</sup>. Hasta la fecha, la evidencia científico-clínica al respecto es escasa. No se ha establecido con claridad la relación entre HP y carcinoides gástricos por lo que es necesario continuar investigando en este aspecto.

### **ADENOCARCINOMA Y CARCINOIDE GÁSTRICO**

La variante más agresiva de carcinoides gástricos ha sido considerada como un adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina, más bien por su comportamiento biológico que histológico. La presencia de carcinoides y adenocarcinoma es una entidad rara; sin embargo, existen casos descritos en la literatura en los cuales se han diagnosticado ambas neoplasias en forma concomitante en un solo lugar. Esta entidad ha recibido el nombre de tumor colisionante. Corresponden a tumores que se componen histológicamente tanto de carcinoides gástricos como de adenocarcinoma y se han hallado en distintas partes del estómago (fondo, antro). Su etiología no está clara, pero su prevalencia es más en hombres con un promedio de edad de diagnóstico de 60 años<sup>(38)</sup>. En la serie del MSKCC sobre una cohorte de 65 pacientes con carcinoides tipo I, en el 3-6% de los pacientes se encontró un adenocarcinoma concomitante en la pieza operatoria<sup>(39)</sup>. En cuanto a la etiología, si bien se sabe que las CTE producen sustancias mitógenas como el TGF $\alpha$  y que la hipergastrinemia a largo plazo también se ha relacionado a cáncer, el escaso número de casos reportados hasta el momento no permiten realizar un análisis exhaustivo de su fisiopatología, factores de riesgo u origen causal.

### **DISPLASIA DE CÉLULAS TIPO ENTEROCROMAFÍN**

Tanto la displasia como la hiperplasia severa de CTE se han asociado a un riesgo mayor de desarrollo de tumores neuroendocrinos en

pacientes con gastritis crónica atrófica<sup>(40)</sup>. Dado este hallazgo, se ha postulado la necesidad de seguimiento y/o tratamiento a pacientes con displasia o hiperplasia severa de dichas células. Hasta el momento no se han establecido protocolos de seguimiento establecidos, pero se han logrado identificar algunos pacientes que serían más beneficiados de estos. En el estudio de Vanoli *et al.*<sup>(40)</sup> se identificó que los pacientes con gastritis crónica atrófica tipo A que presentaran alguna de las siguientes características serían los de mayor riesgo de carcinóide: 1) hiperplasia severa con al menos 6 cadenas de CTE intraglandulares de al menos 5 células por cada milímetro de mucosa, 2) micronódulos en la lámina propia, alargados (> 150 µm) o fusionados o que disequen el estroma, 3) al menos 9 cadenas asociado a cambios micronodulares por cada milímetro de mucosa y 4) lesiones microinvasoras que penetren la lámina propia. El seguimiento de estos pacientes se realiza con EDA y biopsias seriadas. Hasta la fecha, no existe un protocolo estandarizado de control o tratamiento de este tipo de lesiones.

## CONCLUSIÓN

El carcinóide gástrico corresponde a una neoplasia de baja frecuencia cuyo diagnóstico y manejo dependen de una adecuada clasificación del tipo tumoral, dado las diferencias importantes en el pronóstico, lo que implica tratamientos muy distintos. Por un lado, los carcinoides tipo I y II pueden ir a tratamiento endoscópico mientras que los tipo III y IV implican la realización de una cirugía si es que el tumor es resecable o algún tipo de tratamiento paliativo. Mucho se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de desarrollo de estos tumores, sobre todo en los tipos I y II lo que ha permitido esclarecer susceptibilidades y condiciones asociadas determinando qué personas presentan un mayor riesgo de presentar alguno de estos tumores. Todavía quedan muchas dudas por resolver, destacando ciertas condiciones que influirían sobre el desarrollo de esta patología tales como la presencia de *Helicobacter pylori* o el uso crónico de inhibidores de la bomba de protones, la real asociación con adenocarcinoma gástrico y el significado de los estadios preneoplásicos.

## REFERENCIAS

1. Buchholtz M, Zúñiga JM, Valdés F, Fernández R, Neveu R, Trujillo C *et al.* Carcinoide gastrointestinal. Experiencia de siete años en el Instituto Nacional del Cáncer (2000-2006). *Rev Chil Cir* 2010;62:480-5.
2. Modlin IM, Kidd M, Lye KD. Biology and management of gastric carcinoids tumours: a review. *Eur J Surg* 2002;168:669-83.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
4. Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W *et al.* Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol* 2007;42:497-500.
5. Askanazy M. Zur pathogenese der magenkrebse und über ihren gelegentlichen ursprung aus angeboren epithelialen keimen in der magenwand. *Dtsch Med Wochenschr* 1923;49:49-51.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003;12:153-72.
7. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-73.
8. Bordi C, Corleto VD, Azzoni C, Pizzi S, Ferraro G, Gibril F *et al.* The antral mucosa as a new site for endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I and Zollinger-Ellison syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2236-42.
9. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-20.
10. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
11. Solcia E, Capella C, Klöppel G, Heitz PU, Sobin LH. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. En: Solcia E, Klöppel G and Sobin LH, ed. *World Health Organization: International histological classification of tumours. Histological typing of endocrine tumours.* New York: Editorial Springer, 2<sup>nd</sup> edition, 2013; 61-8.
12. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW *et al.* TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
13. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA *et al.* Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg* 1994;18:473-9.
14. Reinecke P, Borchard F. Pattern of gastric endocrine cells in microcarcinoidosis-an immunohistochemical study of 14 gastric biopsies. *Virchows Arch* 1996;428:237-41.
15. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-72.
16. Tang LH, Luque EA, Efstathiou JA, Bortecan KH, Kidd M, Tarasova NI *et al.* Gastrin receptor expression and function during rapid transformation of the enterochromaffin-like cells in an African rodent. *Regul Pept* 1997;72:9-18.

17. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, Di Giulio E, Caruana P, D' Ambra G *et al.* Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1449-56.
18. Delle Fave G, Capurso G, Annibale B, Panzuto F. Gastric neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004;80:16-9.
19. Laüffer JM, Modlin IM, Hinoue T, Kidd M, Zhang T, Schmid SW *et al.* Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide modulates gastric enterochromaffin-like cell proliferation in rats. *Gastroenterology* 1999;116:623-35.
20. Abraham SC, Carney JA, Ooi A, Choti MA, Argani P. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. *Am J Surg Pathol* 2005;29:969-75.
21. Lazarte R, Poniachik J, Smok G, Contreras J, Gutiérrez L, Csendes A. Gastric neuroendocrine tumors: clinical, endoscopic presentation and alternatives of treatment. *Rev Med Chile* 2002;130:985-92.
22. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B *et al.* Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.
23. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S *et al.* ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532-42.
24. Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M *et al.* Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003;35:203-6.
25. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems. *Endoscopy* 2010;42:664-71.
26. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S *et al.* Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2008;159:475-82.
27. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-4.
28. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S111-4.
29. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin II RCG. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on the analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:51-60.
30. Lloyd-Davies KA, Rutgersson K, Sölvell L. Omeprazole in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome: a 4-year international study. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:13-32.
31. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, McArthur KA, Miller LS, Saeed ZA. Long term efficacy and safety in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;97:827-36.
32. Freston JW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1994;121:232-3.
33. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørdal O, Mårvik R *et al.* Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:644-9.
34. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analysis: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med* 2013;16:449-58.
35. Chiba T. One more new gastric disease induced by *Helicobacter pylori* infection, enterochromaffin-like (ECL) cell carcinoid tumor. *J Gastroenterol* 1999;34:545-6.

36. Antonodimitrakis P, Tsolakis A, Welin S, Kozlovacki G, Oberg K, Granberg D. Gastric carcinoid in a patient infected with *Helicobacter pylori*: a new entity? *World J Gastroenterol* 2011;17:3066-8.
37. Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol* 2012;18:1279-85.
38. Unal B, Elpek GO, Gelen T, Gürkan A, Yildirim B. Gastric collision tumor: case report of a rare adenocarcinoma and a typical carcinoid tumor. *Oncol Lett* 2013;6:212-4.
39. Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J *et al.* Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3154-60.
40. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C *et al.* Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol* 2013;44:1827-37.

**CORRESPONDENCIA**

Dr. Andrés Marambio Granic  
Departamento Cirugía Digestiva  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta 350, Santiago  
Código Postal: 8330024  
Teléfono: 2354 3462  
Fax: 2638 2793  
E-mail: amarambiog@med.puc.cl

