

112351
6

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

TUMORES CARCINOIDES INTESTINALES

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN
ONCOLOGIA QUIRURGICA**

P R E S E N T A

ERIC MARCO GARCIA BAZAN

**ASESORES: DR PEDRO LUNA PEREZ
DR SAUL RODRIGUEZ RAMIREZ.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



DR BENITO SORDO CARRILLO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA




DR SERAFIN DELGADO GALLARDO
JEFE DE EDUCACION MEDICA



DR PEDRO LUNA PEREZ
ASESOR DE TESIS



DR SAUL RODRIGUEZ RAMIREZ
ASESOR DE TESIS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

A Olga y Eric por su amor y apoyo

A Francisco, Enequina y Josefina porque gracias a su ejemplo, amor y apoyo incondicional continué avante en mi camino.

A todos los médicos del Hospital de Oncología.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e imp.
contenido de mi trabajo recepc:

NOMBRE: Eric Marco
Corcia Bazan

FECHA: 13 Feb 03

FIRMA: [Signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

OBJETIVOS.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
ANALISIS ESTADISTICO.....	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFIA.....	23.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas, la localización; el tratamiento; los patrones de diseminación, y la sobrevida de los pacientes con tumores carcinoides de localización intestinal tratados en un centro de referencia

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los tumores carcinoides fueron descritos inicialmente por Lubarsch en 1888(1), como tumores indolentes con origen neuroendocrino con producción de aminas y descarboxilación, la gran mayoría de ellos aparecen como tumores primarios en el tubo digestivo y raramente en otras localizaciones como el bronquio, el ovario, el timo y el riñón, por nombrar algunos, los tumores carcinoides son extremadamente heterogéneos ya sea por su localización, su evolución clínica y por su capacidad de dar metástasis(1).

Los esquemas de clasificación para este tipo de tumores se basa en el sugerido por Capella y colaboradores (4), quienes toman en cuenta el sitio de origen (pulmón, pancreas, intestino delgado, etc.), tamaño del tumor (< ó = a .9cm, 1-2cm, >2cm), extensión al tejido circundante, angioinvasión, grado histológico (bajo,intermedio o alto grado), la diferenciación histológica (bien, moderado o pobre), en combinación con la "funcionalidad" del tumor, este último se define como la presencia clínica del síndrome carcinóide en adición a concentraciones séricas elevadas de hormonas (3), Capella y cols cambiaron el término de carcinóide por el de tumores neuroendocrinos con la finalidad de resaltar la naturaleza del tumor (4).

El objetivo de determinar los marcadores neuroendócrinos de cada tumor es para determinar el fenotipo específico. Los marcadores neuroendócrinos se dividen en:marcadores sistólicos,marcadores asociados a vesículas pequeñas y marcadores secretores asociados a gránulos.Los productos célula-específicos o productos secretorios neuroendócrinos son comúnmente péptidos o aminas que actúan como hormonas o neurotransmisores, los niveles elevados de estos comúnmente producen diarrea y congestión periférica.

Los patrones histológicos de crecimiento determinan en forma definitiva la sobrevida del paciente,se han determinado 5 tipos diferentes de factores de crecimiento, los que se pueden dividir del I al V o de A a D. Soga y Tazawa (5), demostraron que los patrones de crecimiento y los factores histoquímicos difieren según la localización anatómica de la lesión, ellos observaron que los carcinoides del tubo digestivo alto fueron del tipo predominante B y la celularidad de la neoplasia fue argentofílica o no reactiva, los tumores de el intestino medio fueron predominantemente del tipo A argentofílicos, mientras que los tumores del intestino bajo fueron mixtos y no reactivos a las tinciones. Jhonson y cols demostraron que en 138 tumores estudiados, el 43% presentaron crecimiento mixto,el 33% presentaron

crecimiento insular. El 18% trabecular, el 4% indiferenciado y el 2% glandular, las variedades de mejor pronóstico fueron insular y trabecular mientras que las variedades indiferenciado y glandular presentaron el peor pronóstico. Ellos concluyen que la variedad histológica es un factor pronóstico independiente para este tipo de tumores.

En diversos estudios se ha determinado que los factores pronósticos independientes que influyen en la evolución y en la respuesta a la terapia son los siguientes: A) localización del tumor, B) extensión local del tumor y presencia o ausencia de complicaciones, C) extensión o enfermedad metastásica así como presencia o ausencia de actividad hormonal, D) reseccabilidad quirúrgica (6).

Debido a que los carcinoides son tumores indolentes con una sobrevida global buena a 5 años de seguimiento, a todos los pacientes se les debe de realizar protocolo de estudio completo que determinará una terapia ya sea con fines curativos o paliativos; otra consideración al respecto es la búsqueda de metastasis o presencia de segundos tumores ya que esta asociación es frecuente (7).

APENDICE.....

Los tumores carcinoides del apéndice conforman la mayor frecuencia por sitio anatómico (8,9,10), la gran mayoría de estos se diagnostican en forma incidental y afortunadamente, no tiene un significado para la evolución y para el pronóstico a largo plazo. La prevalencia reportada para este tumor varía entre .03% a .69%, del total de los tumores. Los carcinoides apendiculares se presentan más frecuentemente en mujeres, debido a que este grupo en especial esta más expuesta a cirugía y a apendicectomía incidental. La edad media de presentación es a los 41 años, el sitio más frecuente es la punta apendicular en 60-70%, menos frecuentemente se presenta en el cuerpo (7-10%) y en la base de 1.5-3.5%. La gran mayoría de los tumores apendiculares (60-76%) son tumores pequeños (<1cm), 4-27% son tumores de entre 1-2 cm y el 17% se presenta como tumores mayores de 2 cm. (8,9).

Los tumores del apéndice no son agresivos en su evolución con un riesgo de metastasis entre 1.4-8.8%, de acuerdo a una serie de estudios los tumores mayores a 2 cm son los que se encuentran más asociados a metastasis distantes y regionales (30-60%). Por otro lado los tumores menores de 1 cm no metastatizan, los tumores entre 1-2 cm tienen una probabilidad de metastasis que va de 0-11%. Basados en estos hechos, el tratamiento de los tumores apendiculares menores a 1 cm se basa en la apendicectomía simple, los tumores de más de 2 cm deben ser tratados con hemicolectomía y el tratamiento de los tumores que miden 1-2 cm resulta controversial (11).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Debido a que las metastasis regionales son una posibilidad real, el tratamiento de los tumores apendiculares que miden de 1-2 cm debe ser individualizado acorde al sitio de localización, el estado funcional del paciente, su edad, presencia o no de angioinvasión, invasión a linfáticos subserosos así como invasión a mesoapendice y presencia o ausencia de ganglios linfáticos sospechosos de actividad neoplásica. Tomando en cuenta estos factores y la presencia de 3 o mas de estos es factible realizar una cirugía más extensa (10,11).

La multicentricidad de estas neoplasias es del 4.2 %, la posibilidad de presentar una segunda neoplasia es de 13%, la presencia de síndrome carcinoide tiene una traducción en enfermedad diseminada ya sea por invasión hepática o retroperitoneal, esto se asocia con pobre pronóstico. En general el pronóstico del carcinoide del apéndice es excelente con una sobrevida a 5 años del 99% (10).

INTESTINO DELGADO.....

La incidencia del tumor carcinoide del intestino delgado es de aproximadamente .5 casos por 100,000 habitantes por año (12), es menos frecuente en mujeres blancas y más frecuente en hombres negros (.82/100,000), los carcinoides acontecen entre 13 a 34% de todos los tumores del intestino delgado, y el 17-46% de todos los tumores malignos del mismo. El diagnóstico preoperatorio de este tipo de lesiones es extremadamente raro por lo que estos tumores son tratados crónicamente como una condición benigna, 29-41 % de estos tumores son multiples, y de un 29-53 % de los mismos se les relaciona con una segunda neoplasia, usualmente se localizan en el tubo digestivo, existe una relación directa entre el tamaño de la lesión y el porcentaje de metástasis. Los tumores menores de 1 cm de diametro tiene un porcentaje de metástasis hepáticas y ganglionares de 20-30%, los tumores de 1-2 cm tienen un 60-70% de frecuencia de metástasis ganglionares y un 20 % de metástasis hepáticas así como tumores de > de 2 cm tienen 80% de frecuencia de metástasis ganglionares y entre 40-50% de metástasis hepáticas (13).

La profundidad de invasión generalmente se relaciona al tamaño del tumor, así como la multicentricidad tiene una influencia directa sobre la presencia de metástasis, el factor pronóstico más significativo en las neoplasias del intestino delgado son las metástasis hepáticas. La sobrevida global para pacientes con metástasis hepáticas a 5 años es de 55 % mientras que los pacientes que no tenían fue de 62 %. La mayoría de las lesiones carcinoideas de encuentran localizadas en el tercio proximal del ileon reportandose una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

significante producción de serotonina y substancia P, en la gran mayoría se encuentran clasificados como de tipo insular, los tumores yeyunales son raros y típicamente muestran un patrón trabecular, la inmunohistoquímica es positiva para gastrina y somatostatina. Los carcinoides duodenales tienen 5 tipos distintos: Tumores productores de gastrina (trabeculares), tumores productores de somatostatina (glándulares), gangliomas gangliocíticos, tumores productores de serotonina-calcitonina-polipeptido pancreático y carcinoides poco diferenciados (12).

Los carcinoides del intestino delgado se caracterizan por producir síntomas intestinales vagos, por lo que al momento del diagnóstico la enfermedad en su gran mayoría se encuentra en estadios avanzados, los síntomas se relacionan a la presencia de ganglios metastásicos así como a obstrucción debido a la reacción desmoplástica que envuelve al mesenterio, raramente los pacientes presentan un cuadro florido de síndrome carcinoide o hemorragia gastrointestinal.

La estrategia quirúrgica en esta localización va encaminada a la resección del segmento afectado, la resección en bloque de el mesenterio y los ganglios, en caso necesario hay que realizar resecciones de las metástasis hepáticas cuando estas sean únicas o localizadas a un solo lóbulo, en caso de enfermedad hepática diseminada la ligadura de la arteria hepática o su embolización percutánea ofrece excelentes resultados(7).

COLON.....

El primer carcinoide colonico fue descrito por Saltycow en 1912, fue asociado a síndrome carcinoide por Bluth en 1960 (1). El sitio colonico más común es el ciego seguido del colon transversal y del colon sigmoide, el carcinoide del colon representa 2.8% de todos los carcinoides y el 3% de todas las neoplasias del colon, éstos se presentan en la séptima década de la vida, la gran mayoría de los tumores en esta localización son mayores de 5 cm, son sintomáticos y los síntomas y signos más frecuentes son: tumor abdominal palpable, pérdida de peso, anorexia, vómito, diarrea y hemorragia, la mayoría de estos tumores se encuentran ya en estadios avanzados y con metástasis, la sobrevida global a 5 años de 20-52% (14). Debido a que la evolución de esta neoplasia es agresiva su tratamiento debe considerarse como el de los cánceres colonicos de tipo adenocarcinoma (16). Si el tumor es resecable una colectomía parcial con resección en bloque de los ganglios mesocolonicos así como resección de las metástasis hepáticas debe ser realizado tomando en cuenta su número o localización a un solo lóbulo, en caso de tumores voluminosos o diseminados, debe intentarse una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

detumorización con el fin de evitar los síntomas del síndrome carcinoide, la presencia del síndrome carcinoide en esta localización anatómica es rara (3%), la incidencia de una segunda neoplasia es del 25 al 40% (15).

RECTO.....

El carcinoide del recto es el análogo al carcinoide del apéndice en varios aspectos ya que en su mayoría es diagnosticado incidentalmente durante una rectoscopia y el pronóstico se encuentra en relación al tamaño de la lesión(18). Las lesiones del recto son poco comunes, representan el 1.3% de todos los tumores rectales, la mayoría de pacientes con estas neoplasias son mayores de 40 años, con un pico de incidencia a los 50 años con una leve preponderancia en el sexo masculino (17). En 20 años de experiencia de la clínica Mayo, la frecuencia de estos tumores fue de 0.044%. Con una frecuencia de 1 tumor por cada 25.000 proctoscopias, la gran mayoría de estos tumores (99%) se encuentran localizados entre 4-13 cm de la línea dentada por lo que se hace fácil el diagnóstico con la exploración digital o al examen proctoscópico(20). Los síntomas más frecuentes incluyen sangrado rectal, constipación así como dolor rectal, tenesmo y prurito anal. El síndrome carcinoide prácticamente es desconocido en los carcinoides de origen rectal, la frecuencia de presentación de segundas neoplasias es de 7-32% y la incidencia de multicentricidad varía del 0-3%, varios estudios han reconocido la significancia entre el tamaño del tumor y la presencia de enfermedad a distancia, las metastasis ocurren solo en un 3 % de los tumores menores de 1 cm, 11% de metastasis en tumores de 1.1-1.9 cm y 74% cuando el tumor mide más de 2 cm. Nahuheim y colaboradores demostraron que la invasión tumoral a la muscular propia es un factor pronóstico desfavorable (22).

El tratamiento propuesto para lesiones menores de 1 cm es la resección local, para lesiones de 2 o más centímetros o aquellas con 1-2 cm con invasión a la muscular propia el tratamiento indicado es la resección anterior baja o la resección abdominoperineal ya que estos procedimientos pueden curar al paciente. La sobrevida promedio a 5 años para pacientes sin metastasis hepáticas es de 92% mientras que para aquellos con metastasis es del 7%. Para los pacientes con metastasis regionales la sobrevida a 5 años es del 44%.

SINDROME CARCINOIDE

Ransom en 1890 describió el primer caso clínico de síndrome carcinoide en un paciente con diarrea y disnea postprandiales, en el tubo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

digestivo los pacientes con tumores carcinoides presentan este síndrome entre 10-18% de los casos, el cuadro clásico incluye: Manifestaciones vasomotoras cardiacas y gastrointestinales. Los síntomas mas comunes son: Congestionamiento cútaneo, diarrea, hepatomegalia, lesiones cardiacas y asma. La media de sobrevida con síndrome carcinoide es de 38 meses, de 13 meses cuando los niveles sericos de Acido 5 indolacético son mayores a 150 mg y de 11 meses cuando la lesión fue irresecable (1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.
Area clinico-epidemiológica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

De julio de 1982 a Diciembre de 1998, fueron referidos a nuestro servicio 43 pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto intestinal, para su evaluación y tratamiento en el servicio de colon y recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En 39 pacientes el diagnóstico de envío se corroboró, y los cuatro restantes, se excluyeron por no corroborarse el diagnóstico de envío. En ellos el diagnóstico definitivo fue: Adenocarcinoma con áreas de diferenciación neuroendocrina (n=2), Tumor benigno del apéndice cecal (n=1), y en el restante no se pudo establecer el diagnóstico definitivo.

A todos los pacientes tratados inicialmente fuera de la unidad, se les realizó revisión de laminillas o de los bloques de parafina para su corroboración histológica por el departamento de patología del Hospital de Oncología. Los pacientes fueron evaluados con radiografías simples de tórax, tomografía computada abdomino-pélvica, y ultrasonido abdominal, aquellos pacientes que por los datos reportados de la primera intervención quirúrgica, la revisión de su espécimen quirúrgico o los hallazgos de los estudios de extensión existiera duda de haber sido sometidos a una resección completa o aquellos pacientes que por haber sido sometidos a una operación de urgencia, existió la necesidad de dejar estomas para desfuncionalizar el tracto gastrointestinal, se consideraron candidatos a una segunda intervención quirúrgica con fines de resección o para reinstalar el tránsito intestinal.

En todos los casos, se obtuvo del expediente clínico las características demográficas, la localización, la extensión de la enfermedad, los procedimientos quirúrgicos realizados y el reporte histológico de los mismos, los tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes administrados, los estudios de laboratorio o de gabinete durante su seguimiento, el intervalo libre de enfermedad y su estado actual. En los casos de pérdida en su seguimiento se efectuó la localización de los pacientes por vía telefónica o por telegrama para conocer su estado de salud.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó en el paquete especial para computadora llamado "SPSS para Windows". Se realizó un análisis de variables simples y sus frecuencias reportándose medias, medianas, límite mayor y menor, porcentajes válidos, acumulados, desviaciones estándar, el período libre de enfermedad y la supervivencia se calcularon mediante la prueba de Kaplan-Meier, considerándose con una significancia estadística igual o menor de 0.05, las diferencias entre ellas se efectuó mediante la prueba de rango logarítmico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos obtenidos para el presente estudio fueron manejados enteramente en forma confidencial, exclusivamente por los incluidos en el trabajo, los nombres de los pacientes se abreviaron o se utilizó la cédula de afiliación al instituto, se tomaron en cuenta los lineamientos y normas de los códigos y leyes nacionales e internacionales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla I

La mediana de seguimiento del grupo fue de 43 meses (rango de 3-300) y el promedio fue de 60.1 \pm 59.0 meses.

Tabla I
Características demográficas.

Pacientes	39
Sexo	
Femenino	20
Masculino	19
Edad	
Promedio	41.1 \pm 17.2
Rango	16-72
Localización	
Apéndice	16
Ileon	9
Colon	10
Recto	4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A continuación se enumeran las características clínicas y demográficas según la localización anatómica del tumor.

Apéndice cecal.....

Fueron 9 mujeres y 7 hombres con una edad promedio de presentación de 25.5 +- 9.9 años, con una mediana de 21 años (rango de 17-48). En todos los enfermos el diagnóstico se realizó cuando en forma aguda presentaron cuadro abdominal que ameritó de exploración quirúrgica, y no por sospecha de tumor apendicular, el diagnóstico definitivo se realizó en la pieza operatoria, en 8 pacientes (50%) se realizó hemicolectomía derecha por los siguientes datos: tumor localizado a la base apendicular, Infiltración a la grasa periapendicular, permeación linfática y/o vascular. En el análisis de los especímenes de la hemicolectomía no se demostró la presencia de ganglios linfáticos metastásicos, tampoco en el mesoapéndice o en el meso del colon.

El resto de los pacientes (n=8), se dejaron a su evolución natural de la enfermedad ya que las lesiones se localizaron a la punta apendicular o el tumor media menos de 2 centímetros.

El promedio de seguimiento en este grupo fué de 54 +-75 meses. No se observó recurrencia locorregional o a distancia, la sobrevida global y libre de enfermedad fue de 100%, la mediana del intervalo libre de enfermedad y de supervivencia fué de 54 +- 2 meses.

Ileon.....

Fueron 6 mujeres y 3 hombres, la edad promedio de presentación fue de 32 años, una mediana de 43.6 años, el cuadro clínico inicial de estos pacientes fue de dolor (n=3), oclusión intestinal y dolor abdominal(n=1), dolor con distención abdominal (n=1), hallazgo quirúrgico por dolor (n=1), síndrome carcinoide (n=1), dolor, pérdida de peso y adinamia (n=2), tumor palpable, dolor y pérdida de peso (n=2). A este grupo de pacientes se les realizó el diagnóstico por cirugía como hallazgo incidental y no como causa directa de intervención. A 7 pacientes (77.7%) se les realizó una cirugía resectiva con anastomosis primaria. A 4 pacientes (44.4%) fue necesario realizarse una segunda laparotomía con intento resectivo de los cuales dos pacientes no se logró la resección del tumor , a uno se le reseccó la persistencia y en otro caso no hubo evidencia de enfermedad. En los reportes se encontró evidencia de metástasis hepáticas en 3 de los 9 pacientes (33.3 %), así como ganglios metastásicos en 4 de ellos (44.4%), en 8 de los casos(88.8%), la neoplasia ocupaba todas las capas del intestino y en un caso se encontró

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

perforación, en dos casos se encontró que la neoplasia invadía otro órgano intrabdominal (22.2%).

La mediana de seguimiento de estos pacientes fué de 54.3 +- 39.1 meses. La supervivencia global fué de 100%, la mediana de intervalo libre de enfermedad fue de 71.7 +- 18%, la mediana de sobrevida fue de 52.5+- 39.1 meses.

Colon.....

Fueron 5 mujeres y 5 hombres con una edad promedio de 48.6 +- 9.0 años, con una mediana de 50.0 con rango de 30-62 años. Los 10 pacientes presentaron dolor como signo común, 4 pacientes presentaron dolor (40%), tres pacientes presentaron hemorragia del tubo digestivo bajo(30%), cuatro pacientes presentaron tumor palpable (40%), 5 pacientes tuvieron pérdida de peso (50%), no hubo pacientes con síndrome carcinoide. A los 10 pacientes se les realizó una resección segmentaria del colon sin necesidad de realizar una segunda intervención con fines resectivos, a dos pacientes se les dió quimioterapia adyuvante (20%). A 3 pacientes se les diagnosticó metástasis hepáticas así como metástasis ganglionares en la pieza quirúrgica, a un paciente la resección resultó incompleta siendo el 90% restante con resección completa de la lesión primaria, en el total de los casos la neoplasia se extendía a todo el espesor del colon.

El promedio de seguimiento de este grupo es de 77+-57 meses con una mediana de 79 meses. la sobrevida libre de enfermedad fue de 90 +-9.5%, la sobrevida global fue de 77.5+- 57 meses.

Recto.....

Fueron 4 pacientes con una mediana de edad de 41 +- 19 años, con rango de 19-56 años, dos hombre (50%), dos mujeres (50%), en dos casos el diagnóstico se realizó mediante laparotomía exploratoria con otro diagnóstico no relacionado a la neoplasia, uno más se diagnosticó con colonoscopia con biopsia y otro paciente cuando se realizó hemorroidectomía, la sintomatología de los pacientes se presentó de la siguiente forma: Dolor en 3 casos, tumor palpable en 3 (75%), pérdidas de peso en 3 (75%), estreñimiento en 2 casos (50%). A los pacientes con tumores del recto la intervención no fue con fines resectivos, sometiendo al paciente a revisión solo después de la quimioterapia y radioterapia, otro paciente se le realizó solo colostomía por encontrarse una lesión no resecable, un paciente más se dió RT como

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

neoadyuvancia y posteriormente fué realizada resección abdominoperineal. Se diagnosticó metastasis hepáticas en uno de los pacientes (25%). no hubo reporte de metastasis ganglionares en las piezas analizadas, se evidenció invasión a todas las capas del recto en 3 pacientes (75%), en un caso se reportó con invasión solo a la muscular, tres pacientes con neoplasia del recto recibieron tratamiento adyuvante con RT a dosis de 45 Gy en 20 fracciones, junto con QT a base de 5-Fu, en dos de estos pacientes se completó la adyuvancia, uno posterior a laparotomía con VCP 4, epirrubicina y ciclofosfamida, posteriormente 6 ciclos de VAC. A otro paciente se le dio al documentarse metastasis pulmonares recibiendo VEC y posteriormente 5-Fu y un año con VCR y epirrubicina lograndose estatismo de las lesiones.

El seguimiento de este grupo fue de 73 +- 56 meses, con una mediana de 71 meses, la sobrevida global fue de 73 meses con un periodo libre de enfermedad de 47+- 3 meses, una mediana de 47 meses.

En el análisis de las características demográficas y clínicas de la población se encontró que los pacientes con localización apendicular tienen características diferentes a las del resto de los pacientes con otra localización como se muestra en la tabla 2.

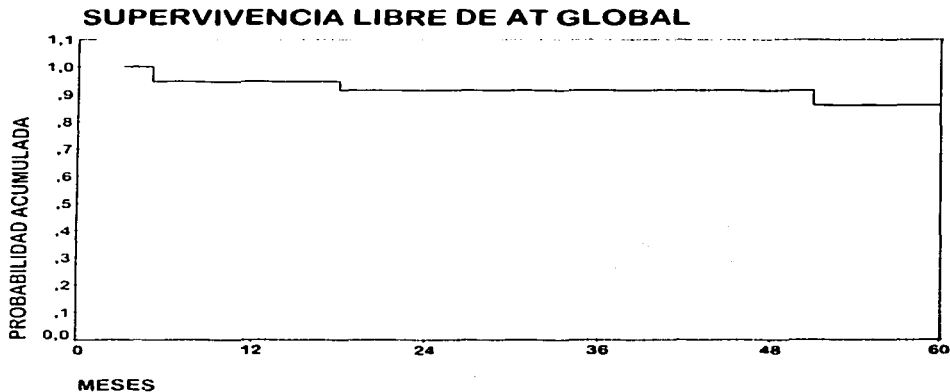
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2
Características clínicas por localización

	Apéndice (n:16)	Las demás localizaciones (n:23)	Significancia estadística.
Edad	26.8 años±12.8	51.087±12.3 años	0.00001
Método diagnóstico			
a) incidental	16 (100%)	18 (78.3%)	NS
b) colonoscopia	—	4 (17.4%)	
c) otro	—	1 (4.3%)	
Tamaño	1.625 cm	9.643 cm	0.0002
Extensión a otro órgano	0	5 (21.7%)	NS
Profundidad de invasión			
A) Todo el espesor	12 (75%)	21 (91.35%)	NS
B) Todo el espesor con perforación	3 (18.8%)	1 (4.3%)	
C) Hasta la muscular	1 (6.3%)	1 (4.3%)	
Numero de ganglios metastásicos	0	Media 1.043 Rango de 0-6	0.0290
Metástasis hepáticas	0	7 (30.4%)	0.02866
Resección incompleta	0	3 (13%)	0.01318
Recurrencia	0	8 (34.8%)	0.01318
Periodo libre de enfermedad	52.625 meses	62.632 meses	NS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

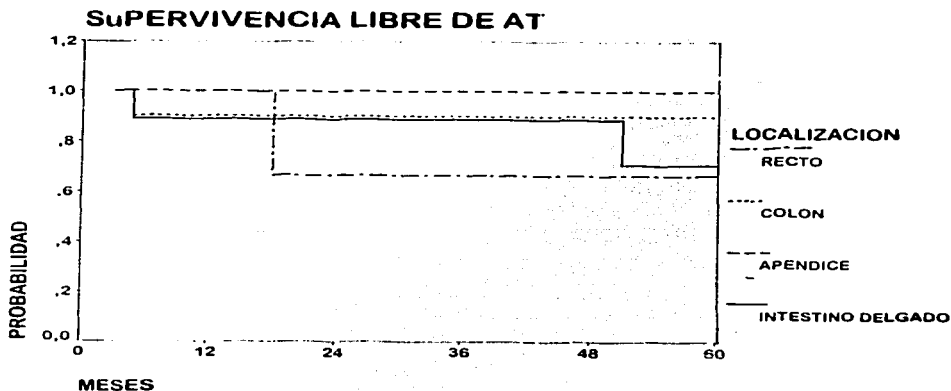
GRAFICA 1
CURVAS DE KAPLAN-MEIER CON SOBREVIVENCIA ACUMULADA
LIBRE DE ENFERMEDAD
CALCULADA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON TUMOR
CARCINOIDE GRUPO TOTAL



SUPERVIVENCIA LIBRE DE AT GLOBAL A 5 AÑOS DE 86.06±6.9%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

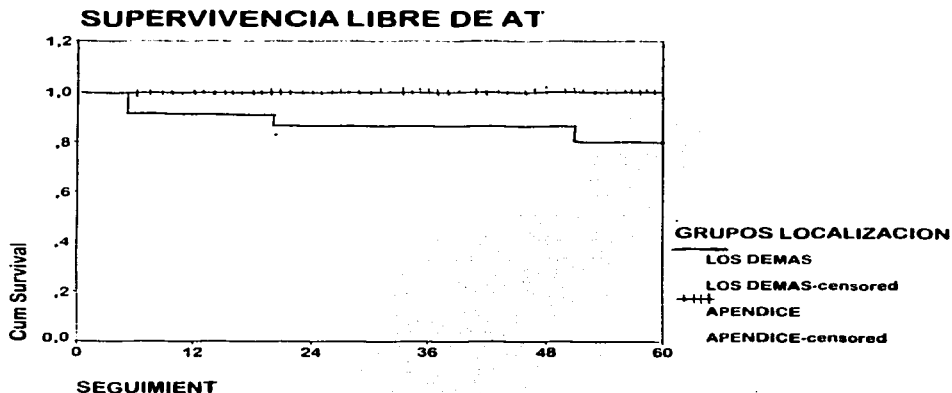
GRAFICA 2
CURVAS DE KAPLAN-MEIER CON SOBREVIVIDA LIBRE DE
ENFERMEDAD POR LOCALIZACION ANATOMICA
CALCULADA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON TUMOR
CARCINOIDE



Recto	(n=4)	66.6 +-27%
Colon	(n=10)	90.0+-9.5%
Apendice	(n=16)	100%
Intestino Delgado	(n=9)	71.1+-18%

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3
CURVAS DE KAPLAN-MEIER CON SOBREVIDA LIBRE DE
ENFERMEDAD CALCULADA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON
CARCINOIDE APENDICULAR Y LAS DEMAS LOCALIZACIONES



Apendice cecal	(n= 16)	100%
Los demás	(n=23)	79.9+-9.3%

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Los tumores carcinoides fueron descritos desde hace un siglo, la identificación de su naturaleza neuroendocrina y su asociación a trastornos fisiológicos relacionados a la secreción de aminas, principalmente serotonina se dilucidó hasta la mitad de este siglo.

La localización anatómica de éstos, tienen un importante significado pronóstico (1,2,3), en nuestra serie encontramos una similitud estadística con otros autores (3,7,10), siendo la localización apéndice más frecuente (41.02%), seguida del colon (25.64%), ileon (23.07%), y el recto (10.25%).

En nuestra serie los pacientes con tumores carcinoides apendiculares tuvieron una edad de presentación de 26.8 años, siendo mas jóvenes que los de otras series, como la de Eller y colaboradores (3), que reportan una media de 44 años, la serie de Dermott y colaboradores (6), reportan una media de edad de 56 años.

El total de los pacientes fué diagnosticado en forma incidental durante una cirugía de urgencia, en otras series reportadas, las apendicetomias no son hechas rutinariamente por lo que el diagnóstico fué realizado incidentalmente en piezas quirúrgicas de hemicolectomías derechas o en procedimientos de origen ginecológico. El tamaño promedio del tumor en este grupo fué de 1.625 cm, lo que puede explicar que no haya reportado metástasis ganglionares ni hepáticas, sin embargo tambien llama la atención que a pesar de que el 75% de los casos tuvieron invasión a todas las capas intestinales no se encuentren reportadas recaídas locoregionales ni a distancia.

Los tumores del colon siguen en frecuencia de presentación (25.64%), a diferencia de otras series donde el ileon ocupa este lugar (3,6). Los hallazgos clínicos concuerdan con una evolución indolente y crónica de la enfermedad, esto explica que en el 30% de los pacientes el tumor fuera palpable, y que durante la exploración quirúrgica uno de ellos no haya sido resecable, y que el 30% del grupo tuviera metástasis ganglionares y hepáticas al momento del diagnóstico. A pesar de estos factores pronósticos adversos en este grupo de pacientes reportamos un seguimiento de 79 meses y una sobrevida libre de enfermedad del 90% a 5 años, sin reportarse mortalidad.

El ileon ocupó en tercer lugar de frecuencia, con predominio del sexo femenino, con un curso cónico e indolente de la enfermedad, llegando al diagnóstico por exploración quirúrgica con diagnóstico diferente al definitivo. La ambigüedad de la sintomatología explica que el 44% de los pacientes en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nuestra serie tuvieron que reintervenirse quirúrgicamente por sospecha de persistencia neoplásica y que el 33.3% presentara metástasis hepáticas, la sobrevida libre de enfermedad en nuestra serie es de 71.1% a cinco años mientras que la reportada por Burke y colaboradores (13), es de 58%. No hay muertes reportadas en este grupo.

En el análisis realizado a los pacientes con carcinoides del recto se encontró que que edad media al momento del diagnóstico es de 41 años, semejante a la reportada en la literatura (21,22,23), en el 50% de los casos el diagnóstico fue incidental, encontrándose una relación directa entre la profundidad de invasión y la presencia de metástasis locorregionales y a distancia. Nuevamente la evolución indolente de la enfermedad influyó para encontrar tumores voluminosos que condicionaron irreseccabilidad en el 25% de los casos, en este grupo de 4 pacientes la neoadyuvancia cobró importancia en el control locorregional y a distancia en 2 de ellos (50%), reportándose un sobrevida libre de enfermedad del 66.6 % a 5 años con una mortalidad nula hasta los 71 meses de seguimiento.

Al analizar por separado a los carcinoides apendiculares y comparandolos con los de otra localización encontramos una serie de diferencias significativas (tabla 2): La edad de presentación es menor en el grupo de carcinoides apendiculares, el tamaño del tumor es significativamente menor al momento del diagnóstico, lo cual explica una evolución mas benigna en esta localización con una sobrevida libre de enfermedad del 100% a 5 años. La condicionante principal es el órgano primario de la neoplasia, el tamaño, así como su peculiaridad de dar sintomatología temprana y aguda. Esto sin duda influye sobre la capacidad de dar metástasis hepáticas y ganglionares así como recurrencias locales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

1. Los pacientes con tumores carcinoides del tubo digestivo conforman un bajo porcentaje de casos en nuestra unidad de referencia.
2. El análisis estadístico concuerda con los reportados en otras publicaciones internacionales.
3. Los tumores de localización apéndice tiene en mejor pronóstico a largo plazo y su capacidad de metástasis local y a distancia es baja al compararla con otras localizaciones.
4. No hubo mortalidad reportada en nuestra serie con una sobrevida global libre de enfermedad de $86.08 \pm 6.9\%$ a 5 años lo que traduce en una evolución indolente de la patología con adecuado control locorregional y una sobrevida prolongada ya que con 71 meses de seguimiento global no hubo muertes relacionadas a la neoplasia.
5. Los carcinoides de el intestino delgado tiene una evolucion indolente, el diagnostico es dificil de establecer preoperatoriamente y esto condiciona que se diagnostiquen en estadios avanzados sin embargo en nuestro analisis no encontramos muertes relacionadas a la neoplasia, sin embargo los pacientes continuan vivos aún con actividad tumoral.
6. Los carcinoides rectales recibieron neoadyuvancia lo que mejoró el control local de la enfermedad, se encontró una relación estrecha entre el tamaño de la lesion y la invasión con la presencia de metastasis hepáticas y locorregionales.
7. Los carcinoides apendiculares conforman un grupo con características propias cuando se compararon estadísticamente con los demás localizaciones con mejor pronostico, sin recurrencias locales o a distancia, esto debido a que se manifiestan en forma aguda cuando el tamaño no ha rebasado los 2 centímetros lo que les confiere un mejor pronóstico a largo plazo.
8. El tratamiento en este tipo de neoplasias debe encaminarse a la resección local con resección de metástasis cuando este indicado, cuando no sea posible resecar totalmente una detumorización debe realizarse para evitar que haya manifestaciones de síndrome carcinóide, en este último caso el uso de QT, inmunoterapia y el uso de análogos de la somatostatina dan resultados favorables a largo plazo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Mimon MA, Nelson H. Gastrointestinal Carcinoid tumors. *Dis Col Rec* 1997;40 (9);1101-1118.
2. Yang K, Ulich T, Cheng L, et al. The neuroendocrine products of intestinal carcinoids. *Cancer* 1995;51 (7);1918-1923.
3. Eller R, Frazee R, Roberts J. Gastrointestinal carcinoids. *Am Surg*;1991;57 (7);434-437.
4. Capella C, Hertz PU, Hofler H. Et al. Revised Clasification of neuroendocrin tumors; *Digestion* 1994;55(3);11-23.
5. Soga J. Carcinoids of the Small intestine a statistical evaluation of 1102 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16 (4);353-363.
6. Dermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic Variables in patients with gastrointestinal carcinoids tumors. *Br J Sur*;1994;81 (7);1007-1009.
7. Thompson GB, Van Heerden JA, Martin JK, et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Surgery* 1985;98 (6);1054-1062.
8. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tummors. *Dis Col rec* 1998 41 (1) ; 75-80.
9. Deans GT, Spence RA. Neoplastic Lesions of the appendix. *Br J Surg*;1995;82 (2) 229-306.
10. Roggo A, Wood WC, Ottinger LW. Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg* 1993;217 (4);385-390.
11. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, et al. Carcinoid tumor of the appendix, treatment and prognosis. *N Eng J M*; 1987;317 (27) 1699-1701.
12. Box JC, Watne AL, Lucas GW. Small Bowel Carcinoid . *Am Surg*;1996;62 (4);280-286.
13. Burke AP, Thomas RP, Alsayed AM, et al. Carcinoids of yeyunum and Ilium. *cancer* 1997;79 (6);1086-1093.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

14. Soga J. Carcinoids of the colon and ileocecal region a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature. *Jexp Clin Cancer res.* 1998;17(2);139-148.

15. Federspiel BH, Burke AP, Sobib LH, et al. Rectal and Colonic carcinoids. *Cancer*, 1990;65 (1),135-140.

16. Di Sario JA, Burt RW, Kendrick BS, et al. Colorectal tumors of rare histologic type compared with adenocarcinomas. *Dis Col Rec*; 1994; 58 (10) 1277-1280.

17. Koura AN, Giacco GA, Curley SA. Carcinoid tumors of the rectum. *Cancer*; 1997 79(7); 1294-1298.

18. Schindl M, Niederle B, Hafner M. Stage dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *W. J surg.* 1998; 22 (3), 628-634.

19. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB, Mc Mallen KM, et al. Rectal carcinoids. *Dis Col Rec.* 1992;35 (10);717-725.

20. Shepherd MB, Mann CV. Carcinoid tumors of rectum and anus. *Br J surg*;74 (3),358-361.

21. Sauven P, Ridge JA, Stuart D. Anorectal carcinoid tumors. *Ann Surg*; 1990;211(1),67-71.

22. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan E, et al. Rectal carcinoids tumors, treatment and prognosis. *Surgery* 1983;94 (4),670-676.

23. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Treatment of the rectal carcinoid tumors. *Am J Surg*; 1990;160 (2); 262-265.+-*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN