

# Tumor carcinoide hepático único en un paciente tratado por adenocarcinoma de recto. Crecimiento rápido sin síndrome carcinoide

M. Iribarren Díaz, G. de Castro Parga, G. Freiría Barreiro, R. Fernández Martín, R. Meléndez Villar, H. Piñeiro Martínez y P. Gil Gil

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Xeral-Ciés. Vigo. Pontevedra. España.

## RESUMEN

Se describe un caso de tumor carcinoide hepático diagnosticado tras la realización de hepatectomía derecha y considerado inicialmente como metástasis de un adenocarcinoma rectal intervenido 7 años antes. Destacamos la localización hepática única, el gran volumen tumoral, el rápido crecimiento y la ausencia de síndrome carcinoide. Se presentan los estudios de diagnóstico funcional y de localización, donde destaca la ausencia de neoplasia en otras localizaciones, motivo por el cual consideramos este tumor como probable tumor carcinoide hepático primario.

La asociación de tumores carcinoideos con otras neoplasias es bien conocida pero, dados los antecedentes de nuestro paciente y la ausencia de sintomatología, el diagnóstico preoperatorio resultó incorrecto y sólo la anatomía patológica confirmó el diagnóstico definitivo, lo que permitió poner en marcha los estudios de función y localización específicos, así como adoptar las medidas terapéuticas y de control evolutivo que se consideraron adecuadas.

Aunque la cirugía desempeña un papel fundamental en el tratamiento de estos tumores, debe enmarcarse dentro del abordaje multidisciplinario recomendado para esta patología.

## SOLITARY HEPATIC CARCINOID TUMOR IN A MAN WITH PRIOR TREATMENT FOR RECTAL ADENOCARCINOMA. RAPID GROWTH WITHOUT CARCINOID SYNDROME

We describe a case of hepatic carcinoid tumor that was diagnosed after right hepatectomy. The tumor was initially believed to be metastases from a rectal adenocarcinoma for which surgery had been performed seven years earlier.

Correspondencia: Dr. M. Iribarren Díaz.  
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.  
Complejo Hospitalario Xeral-Ciés.  
Avda. Pizarro, 22. 36204 Vigo. Pontevedra. España.  
Correo electrónico: iribarren.diaz@cmpont.es

Recibido el 29-8-2003; aceptado para su publicación el 17-11-2003.

We highlight the localization of the tumor in the liver only, its large size and rapid growth, as well as the absence of carcinoid syndrome. Diagnostic studies of function and localization are presented. The absence of neoplasia in other locations suggested that this neoplasm was probably a primary hepatic carcinoid tumor.

The association of carcinoid tumors with other neoplasms is well-known. However, because of our patient's history and the absence of symptoms, the preoperative diagnosis was incorrect. The definitive diagnosis was confirmed by pathological analysis, allowing specific studies of function and localization to be performed and therapeutic and follow-up measures to be adopted.

Although surgery plays a crucial role in the treatment of these tumors, it should be performed in the context of the multidisciplinary management recommended for this disease.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoideos son neoplasias neuroendocrinas relativamente infrecuentes que por su crecimiento lento y sintomatología escasa comportan diagnósticos tardíos, asociados muchas veces a la presencia de metástasis en el hígado u otros órganos. Son las localizaciones en el íleon, ciego, recto, colon y estómago las que con mayor frecuencia se asocian a la aparición de metástasis hepáticas<sup>1-3</sup>, pero cualquier tejido con células neuroendocrinas con producción de péptidos y hormonas puede ser el asiento primario de un carcinoide y, por lo tanto, el origen de las metástasis<sup>4,5</sup>. Algunos autores establecen cierta relación entre el tamaño de los tumores carcinoideos y la aparición de metástasis hepáticas<sup>1</sup>, pero es reconocido que focos primarios macro o microscópicos pueden ser el origen de la diseminación neoplásica.

Las metástasis hepáticas de estos tumores neuroendocrinos son las que con mayor frecuencia se asocian a la aparición del conocido síndrome carcinoide (SC), probable expresión del paso directo de péptidos u hormonas desde

el tumor a la vena cava, y por tanto a la circulación general<sup>2,3,6,7</sup>. La presentación del síndrome y la existencia de metástasis hepáticas no son circunstancias de asociación diagnóstica obligada, por lo que no resulta infrecuente la presencia de metástasis hipofuncionantes sin SC y SC sin metástasis orgánicas<sup>5</sup>.

La exéresis quirúrgica del tumor primario y la metástasis, cuando es factible, es el tratamiento que logra los mejores resultados<sup>3,6-10</sup>. De todos modos, el diagnóstico temprano es infrecuente y la presentación inicial en forma de grandes tumores y/o enfermedad metastásica diseminada puede ser el primer hallazgo, y el tratamiento médico, el único posible.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 64 años, asintomático, intervenido hacía 7 años de adenocarcinoma rectal TNM estadio I (resección anterior de recto y apendicectomía). En los controles oncológicos no se apreciaron alteraciones hasta agosto de 2002, fecha en la que fue remitido a nuestra consulta de cirugía por presentar una masa tumoral en los segmentos VII y VIII del hígado, compatible con metástasis de adenocarcinoma. Se confirmaron la operabilidad del paciente y la reseccabilidad del tumor. Los estudios preoperatorios objetivaron un tumor con rápido crecimiento que alcanzaba los 12 cm y ocupaba los 4 segmentos hepáticos derechos. En una tomografía computarizada (TC) realizada en el año 2001 se apreciaba un abdomen normal (fig. 1A). En la TC practicada en agosto de 2002 se objetivó un nódulo entre los segmentos V y VI del hígado (fig. 1B), y la resonancia magnética efectuada 2 meses más tarde demostró el rápido crecimiento tumoral (fig. 1C). Una ecografía realizada el día previo a la intervención del paciente motivó la realización de una nueva TC abdominal, en la que se apreciaba una tumoración que ocupaba parte de los 4 segmentos derechos (fig. 1D).

Con el diagnóstico de probable metástasis hepática única de adenocarcinoma rectal, se sometió al paciente a hepatectomía derecha en octubre de 2002 (fig. 2). Tras un postoperatorio sin incidencias, se le dio de alta al décimo día de la intervención.

Según el informe de anatomía patológica, se trataba de un tumor constituido por pequeños ácinos glandulares revestidos por células cuboideas. En cuanto al inmunofenotipo, se apreció positividad para citoqueratina 7

*Fig. 1. Seguimiento evolutivo mediante tomografía computarizada y resonancia magnética (C) de la lesión hepática intervenida (véase explicación en el texto).*

*Fig. 2. Sección del tejido en la pieza de la hemihepatectomía derecha (fijación en formaldehído).*

y cromogranina, y negatividad para citoqueratina 20. Se descartaba que fuera una metástasis de adenocarcinoma colorrectal y se confirmaba el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino. Tras este diagnóstico, se procedió a la revisión de las muestras antiguas del cáncer rectal y apéndice cecal, con lo que se corroboró el diagnóstico previo de adenocarcinoma rectal y apéndice normal.

El pertinente estudio postoperatorio de localización del tumor primario y de metástasis resultó negativo. Este estudio incluyó: TC toracoabdominal, gammagrafía con octreótido marcado, gastroduodenoscopia, colonoscopia, estudios bioquímicos y hormonales específicos (serotonina en sangre y orina, ácido 5-hidroxiindolacético, histamina, dopamina).

## DISCUSIÓN

La presentación de un tumor carcinoide de localización hepática única, de crecimiento muy rápido y sin evidencia de otro tumor primario han sido las características específicas de este caso que hemos considerado de especial in-

terés. Una revisión de la bibliografía en lengua inglesa del año 2001 realizada por Iwao et al<sup>11</sup> contabiliza 53 tumores carcinoides primarios de hígado. A pesar de la negatividad de los estudios funcionales y de localización postoperatorios realizados en nuestro paciente, la rareza de la localización primaria nos inclina a catalogar este caso como probable tumor carcinoide hepático primario, sin descartar la probabilidad futura de que corresponda en realidad a una metástasis. El antecedente de una neoplasia previa en un paciente –como ha ocurrido en nuestro caso– aconseja revisar todos los estudios anatomopatológicos llevados a cabo con anterioridad, ya que no es infrecuente la confusión de tumores neuroendocrinos con otros tumores del aparato digestivo. Aunque la revisión y la realización de los estudios pertinentes resultaron negativas, parece razonable esperar un tiempo de seguimiento para confirmar la inexistencia de un foco primario original y la consideración definitiva como tumor carcinoide hepático primario.

Al tratarse de un tumor carcinoide hepático de gran volumen y de crecimiento rápido, resulta llamativa la ausencia de SC. El crecimiento lento del tumor es una de las características más reconocidas del tumor carcinoide, y una proliferación rápida, con el consiguiente aumento de volumen tumoral, suele considerarse un elemento que favorece el SC<sup>1-3,6,7</sup>. La ausencia de sintomatología de funcionalidad es aún más relevante si se tiene en cuenta el drenaje venoso de su asentamiento hepático final (segmentos V, VI, VII y VIII).

Toda sospecha de tumor carcinoide o SC debería conducir a un estudio completo antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Como en nuestro caso el diagnóstico de tumor carcinoide se realizó tras hepatectomía por una supuesta metástasis hepática de adenocarcinoma rectal, el diagnóstico de localización y funcionalidad se efectuó tras el alta hospitalaria del paciente.

El estudio funcional sigue basándose en la determinación del ácido 5-hidroxiindolacético y de serotonina plasmática y urinaria. Los estudios de imagen son fundamentales para la localización de los TC primarios y secundarios, así como para valorar los resultados de los tratamientos realizados. Aparte de las técnicas habituales –TC y resonancia magnética–, destaca la gammagrafía con octreótido marcado, que permite localizar pequeños tumores y residuos tumorales de lesiones extirpadas, y constituye desde hace algunos años uno de los principales métodos diagnósticos<sup>4,12-17</sup>.

A pesar de tratarse de un tipo de tumor bien diferenciado, la tomografía por emisión de positrones puede lograr una gran eficacia diagnóstica, ya sea como método diagnóstico único o complementario de la gammagrafía con octreótido marcado.

Al igual que el abordaje diagnóstico, el manejo terapéutico es multidisciplinario<sup>18</sup>. El tamaño, la localización, la diseminación locoregional, la metástasis, la presencia de SC y la valvulopatía carcinoide son las circunstancias que con frecuencia determinan el tratamiento<sup>19-21</sup>. La asociación con otras neoplasias esporádicas o familiares, lesiones retroperitoneales, complicaciones del tratamiento

médico, etc., también puede afectar a la estrategia terapéutica.

El tratamiento médico con análogos de la somatostatina, así como su reciente presentación de acción prolongada (*long-acting release*), suele permitir un aceptable control de los pacientes sintomáticos<sup>20</sup>. En la actualidad está en ensayo la radioterapia interna con administración de análogos marcados de la somatostatina, aunque no parece exenta de efectos colaterales<sup>22</sup>.

A pesar de la tasa de recurrencia, la cirugía, cuando es factible, aporta las mejores posibilidades de curación, paliación y supervivencia, ya sea de forma independiente o asociada a otras modalidades terapéuticas<sup>10</sup>. Incluso la reducción de la masa tumoral y la exéresis de metástasis aporta algunos beneficios claros, como, por ejemplo, la reducción o retirada del tratamiento con análogos de la somatostatina en pacientes con SC<sup>3,10,23-25</sup>.

La posibilidad de aparición de crisis carcinoide con la manipulación terapéutica o la anestesia es un aspecto que debe tenerse en cuenta en todos los pacientes con indicación de cirugía u otro procedimiento invasivo. La administración preoperatoria y perioperatoria de análogos de la somatostatina es una pauta recomendable, pues puede reducir su incidencia y gravedad, sobre todo en pacientes con SC reconocido<sup>26</sup>. Por otra parte, los pacientes que reciben o van a recibir un tratamiento prolongado con análogos de la somatostatina pueden desarrollar litiasis vesicular, por lo que el tratamiento quirúrgico puede complementarse con la colecistectomía profiláctica.

La presencia de metástasis plantea dilemas terapéuticos específicos dependiendo de su localización orgánica, tamaño, número, velocidad de crecimiento, sintomatología, funcionalismo, conocimiento o desconocimiento del tumor primario. Cuando el órgano o la zona del órgano tienen una función relevante o vital, la indicación quirúrgica está muy limitada. La verificación de un crecimiento muy lento y funcionalidad escasa puede aconsejar una actitud expectante<sup>2</sup>.

En general, toda metástasis de localización hepática que pueda researse sin riesgo debería extirparse, pero teniendo presente que resecciones extensas pueden comprometer en breve tiempo la función hepática en caso de continuar la progresión del proceso metastásico.

La asociación de cirugía con técnicas de ablación tumoral por radiofrecuencia u otras modalidades (crioterapia, embolización, quimioembolización, desvascularización arterial, implantación de bombas de infusión para quimioterapia intraarterial) representa un procedimiento interdisciplinario de gran utilidad<sup>8,19,27-29</sup>. Los procedimientos percutáneos pueden también facilitar o mejorar los resultados de la cirugía curativa o paliativa. Los resultados del trasplante hepático varían según los autores.

El crecimiento rápido de una metástasis hepática única, la sintomatología y un funcionalismo superior al 50% (con o sin SC) aconsejan claramente la indicación de resección hepática<sup>2,10</sup>.

En nuestro caso, el falso diagnóstico de metástasis única de un adenocarcinoma rectal y el rápido crecimiento justificaron *a posteriori* la exéresis mediante hemihepatecto-

mía. Si hubiésemos conocido el diagnóstico de tumor carcinoide antes de la cirugía, su crecimiento nos hubiera planteado una seria disyuntiva: la rápida realización del diagnóstico de localización (no siempre posible en poco tiempo) o la indicación de hepatectomía para evitar un mayor crecimiento de la lesión hepática. Creemos que, siempre que sea posible, debería realizarse un estudio completo de función y localización de lesiones primarias y secundarias antes de la realización de cualquier cirugía curativa o paliativa. En caso de que el tumor primario no logre identificarse, estaría indicada la resección de la metástasis y un exhaustivo control evolutivo postoperatorio, con el fin de identificar en el plazo más breve el tumor primario y/o sus nuevas metástasis, sin retrasar el tratamiento que se considere más adecuado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. McStay MK, Caplin ME. Carcinoid tumour. *Minerva Med* 2002; 93:341-89.
2. Lai J, Ch'ng C, Polak J, Bloom S. Endocrine aspects of liver tumours. En: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988; p. 1191-9.
3. Rassi ZS, Ferdinand L, Mohsine RM, Berger F, Lombard-Bohas C, Boillot O, et al. Primary and secondary liver endocrine tumors: clinical presentation, surgical approach and outcome. *Hepatogastroenterol* 2002;49:1340-6.
4. Banzo J, Abos MD, Prats E, García F, Freile E, Razola P, et al. Tumor carcinoide bronquial y gammagrafía de receptores de somatostatina: detección de metástasis óseas. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:431-8.
5. Sonnet S, Wiesner W. Flush symptoms caused by mesenteric carcinoid without liver metastases. *JBR-BTR* 2002;85:254-6.
6. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.
7. Pasiëka JL, McKinnon JG, Kinnear S, Yelle CA, Numerow L, Paterson A, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25-32.
8. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, et al. Indication and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001;130:677-85.
9. De Vries H, Verschuere RC, Willems PH, Kema IP, De Vries EG. Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids. *Cancer Treat Rev* 2002;28:11-25.
10. Roth T, Marmorale A, Gavelli A, Huguët C. The surgical treatment of liver metastasis of carcinoid tumors. *Ann Chir* 2002; 127:783-5.
11. Iwao M, Nakamura M, Enjoji M, Kubo H, Fukutomi T, Tanabe Y, et al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. *Med Sci Monit* 2001;7:746-50.
12. Banzo J, Abos MD, Prats E, Delgado M, Razola P, García S, et al. La gammagrafía de receptores de somatostatina en el tumor carcinoide. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:11-8.
13. Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Bais E, Boot H, Taal B, De Kraker J, et al. Avances terapéuticos de medicina nuclear en oncología. *Rev Esp Med Nucl* 2001;20:547-57.
14. Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K, Reubi JC, Schwaiger M. Comparison of radioiodinated TOC, TOCA and Mtr-TOCA: the effect of carbohydrate on the pharmacokinetics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:28-38.
15. Berna Roqueta L, Martín Marimón JC, Martín Martínez J. Gammagrafía con receptores de somatostatina en un caso de tumor carcinoide recurrente. Importancia de la detección tomográfica. *Rev Esp Med Nucl* 2002;21:123-4.
16. Le Rest C, Bomanji JB, Costa DC, Townsend CE, Visvikis D, Ell PJ. Functional imaging of malignant paragangliomas and carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 2001;28:478-82.
17. Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K, Meisetschläger G, Herz M, Rau FC, et al. PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel(18)F-labelled, carbohydrate analogue of octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:117-22.
18. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002;26:985-90.
19. Leong WL, Pasiëka JL. Regression of metastatic carcinoid tumors with octreotide therapy: two case reports and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2002;79:180-7.
20. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C, et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol* 2000;11:1127-30.
21. Quaedyvlieg PF, Lamers CB, Taal BG. Carcinoid heart disease: an update. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;236:66-71.
22. Cybulla M, Weiner SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with 90-DOTATOC. *Coment. Eur J Nucl Med* 2001; 28:1552-4.
23. Chung MH, Pisegna J, Spirt M, Giuliano AE, Ye W, Ramming KP, et al. Hepatic cytorreduction followed by a novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery* 2001;130:954-62.
24. Schindl M, Kaczirek K, Passler C, Kaserer K, Prager G, Scheuba C, et al. Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified? *World J Surg* 2002;26:976-84.
25. Gulec SA, Mountcastle TS, Frey D, Cundiff JD, Mathews E, Anthony L, et al. Cytoreductive surgery in patients with advanced-stage carcinoid tumors. *Am J Surg* 2002;68:667-71.
26. Kharrat HA, Taubin H. Carcinoid crisis induced by external manipulation of the liver metastases. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:87-8.
27. Erce C, Parks RW, Casanova D. Técnicas intersticiales para la destrucción de tumores hepáticos. *Cir Esp* 2002;72:273-86.
28. Nave H, Mossinger E, Feist H, Lang H, Raab H. Surgery as primary treatment in patients with liver metastases from carcinoid tumors: a retrospective, unicentric study over 13 years. *Surgery* 2001;129:170-5.
29. Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, Akerstrom G, Elvin A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002;26:1052-6.