

## **Carcinoma neuroendocrino de células grandes primario del esófago**

Large cell neuroendocrine carcinoma primary of oesophagus

**Luis Schwarz<sup>1</sup>, Luis Mas<sup>1</sup>, Paola Montenegro<sup>1</sup>, Patricia Webb<sup>2</sup> y Franco Doimi<sup>2</sup>.**

### RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos primarios del esófago son raros y difícilmente considerados dentro del diagnóstico diferencial de los tumores esofágicos. En este artículo describimos el caso de un paciente de 76 años portador de un tumor neuroendocrino de células grandes primario del esófago, el cual constituiría el segundo caso reportado a nivel mundial, así como una revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino; Inmuno-histoquímica; Lesión proliferativa; Tumor primario de esófago.

### ABSTRACT

Primary neuroendocrine tumors of the esophagus are rare and hardly included in differential diagnoses of esophageal tumors. In this article we describe the case of a 76-year-old man with a large cell neuroendocrine carcinoma primary of the oesophagus; this is the second case reported worldwide. A literature review is presented.

**Key words:** Neuroendocrine Tumor; Immunohistochemistry; Proliferative lesion; Primary tumor of oesophagus.

#### Afiliaciones:

- 1, Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- 2, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Autor para correspondencia:

Luis J Schwarz Yataco  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.  
Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
Lima 34 – Perú  
Teléfono: ++511 7106900 Ext. 2208.  
Email: jesusschwarz@yahoo.com

### INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del esófago son extremadamente raros; en el análisis del SEER (2003) (*Surveillance, Epidemiology, and End Result Program*) de 10 878 casos de tumores carcinoides, el 64% se originan en el tracto gastrointestinal de los cuales, el 29% son del intestino delgado, 14% del recto, 5% del estómago y el 5% del apéndice.<sup>1</sup> En esa revisión, solo se reportaron 6 casos primarios del esófago, representando apenas el 0.06% de todos los tumores carcinoides del tracto gastrointestinal y el 0.02% de todos los tumores malignos primarios del esófago.<sup>1, 2</sup>

Los tumores neuroendocrinos pueden clasificarse como tumores carcinoides típicos, tumores carcinoides atípicos, carcinomas de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes. En este artículo describimos el caso de un paciente con carcinoma neuroendocrino de células grandes primario de esófago y realizamos una revisión de la literatura acerca de los tumores neuroendocrinos de esófago: Presentación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 76 años de edad, natural de Huancavelica y procedente de Huancayo – Chilca, agricultor, sin antecedentes médicos de importancia, acudió a consulta presentando un tiempo de enfermedad de 3 meses caracterizado por dolor retroesternal, disfonía, pérdida de aproximadamente 8 Kg de peso, dificultad respiratoria y disfagia progresiva llegando a tolerar solo líquidos; por este motivo se le realiza una TAC de tórax que reportó un proceso neoforativo a nivel del esófago medio – distal, asociado a un conglomerado ganglionar con centro necrótico en las regiones del mediastino superior y medio. Este paciente es admitido en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) el 30 de diciembre de 2009 y es evaluado inicialmente por el Departamento de Tórax. Al examen físico, el paciente presenta apariencia sumamente delgada con un estado funcional ECOG 2, se palpa en la zona supraclavicular izquierda una adenomegalia de 3cm de diámetro que se introduce al mediastino superior y desplaza la glándula tiroidea con presencia de circulación colateral en tórax anterior, además se observa ingurgitación yugular mode-

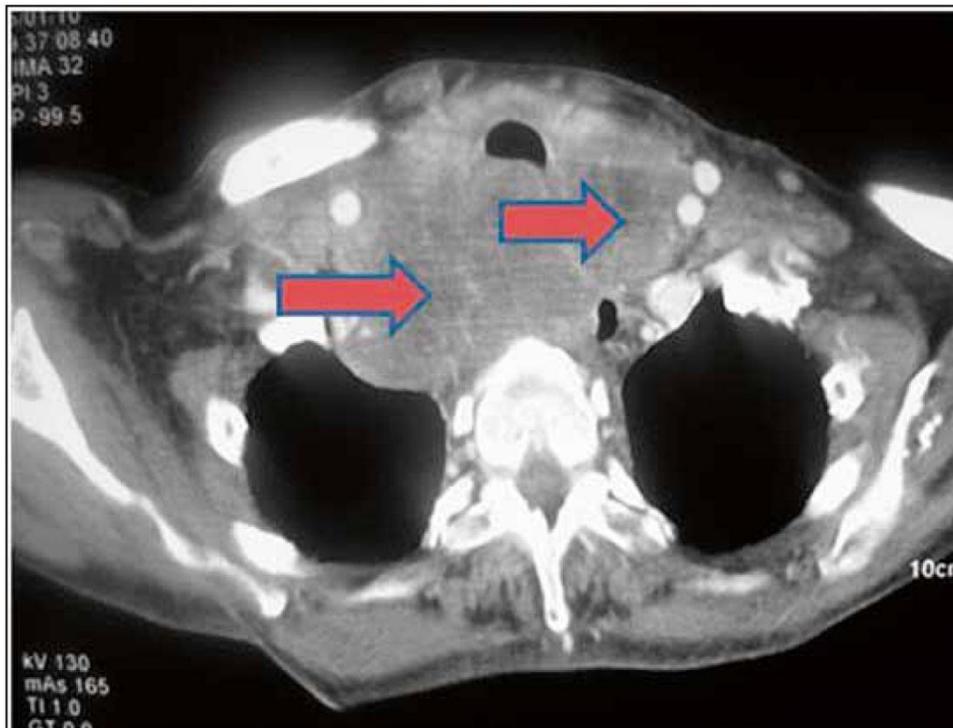
y leve plétora facial; adicionalmente se palpa otra masa cervical de 4cm de diámetro mal definida en el grupo IV-A, la cual es dura y está fija a planos profundos. A la nasofibroscofia se observó una paresia bilateral de las cuerdas vocales con una luz de 3mm.

En una TAC de tejidos blandos del cuello realizada el 15 de enero de 2010, se observa una extensa lesión neoplasia que se localiza a nivel del esófago de manera circunferencial con extensión caudal hasta el tercio inferior del mediastino y con extensión cefálica hasta los dos tercios inferiores de la región cervical, la cual está en íntimo contacto con la glándula tiroides, sin adecuada interfase con la misma, no descartándose infiltración por la enfermedad. Dicha lesión no condiciona síndrome de la vena cava superior, pero la desplaza y lamina. A nivel de la tráquea, dicha lesión condiciona infiltración y disminución de la luz a nivel de la horquilla esternal con un diámetro de 7 cm a nivel transversal. A nivel cervical se evidencian ganglios de aspecto secundario en los grupos II y IV izquierdo.

Una TAC de tórax realizada el 21 de enero de 2010, mostró un extenso proceso neoplasia captador de la sustancia de contraste, con bordes lobulados, a nivel del esófago y extendiéndose caudalmente hasta 2 cm por encima de la unión esófago-

gástrica, en relación al primario; dicha lesión no condiciona síndrome de vena cava superior, desplaza la tráquea y el esófago disminuyendo su luz; adicionalmente se observan ganglios mediastinales a nivel subcarinal de 2 cm de diámetro mayor, de aspecto secundario. Se evidencia la presencia de tubo de traqueostomía en adecuada posición. A nivel de los campos pulmonares, se aprecia un derrame pleural basal bilateral, que está asociado a alteraciones intersticiales a manera de "árbol en brote" bilateral con predominio derecho, sugestivo de proceso específico. La TAC de abdomen y pelvis realizada en la misma fecha mostró características normales.

El 16 de enero de 2010, el paciente cursó con estridor moderado, uso de los músculos respiratorios accesorios, pero con una saturación de O<sub>2</sub> del 97%. Se programó una traqueostomía y exploración cervical con biopsia, la que mostró características compatibles con un linfoma de alto grado (probablemente anaplásico). El 25 de enero de 2010, se realizó una endoscopia digestiva alta donde que describió una lesión proliferativa en el esófago a 20 cm de la arcada dental, de aspecto mamelonado y que estenosa la luz esofágica en un 70%. Se avanza hasta los 23 cm donde la tumoración no permite el paso del instrumento y se toma una biopsia que mostró una extensa necrosis, por lo cual se realiza otra biopsia, esta vez en el ganglio cervical.

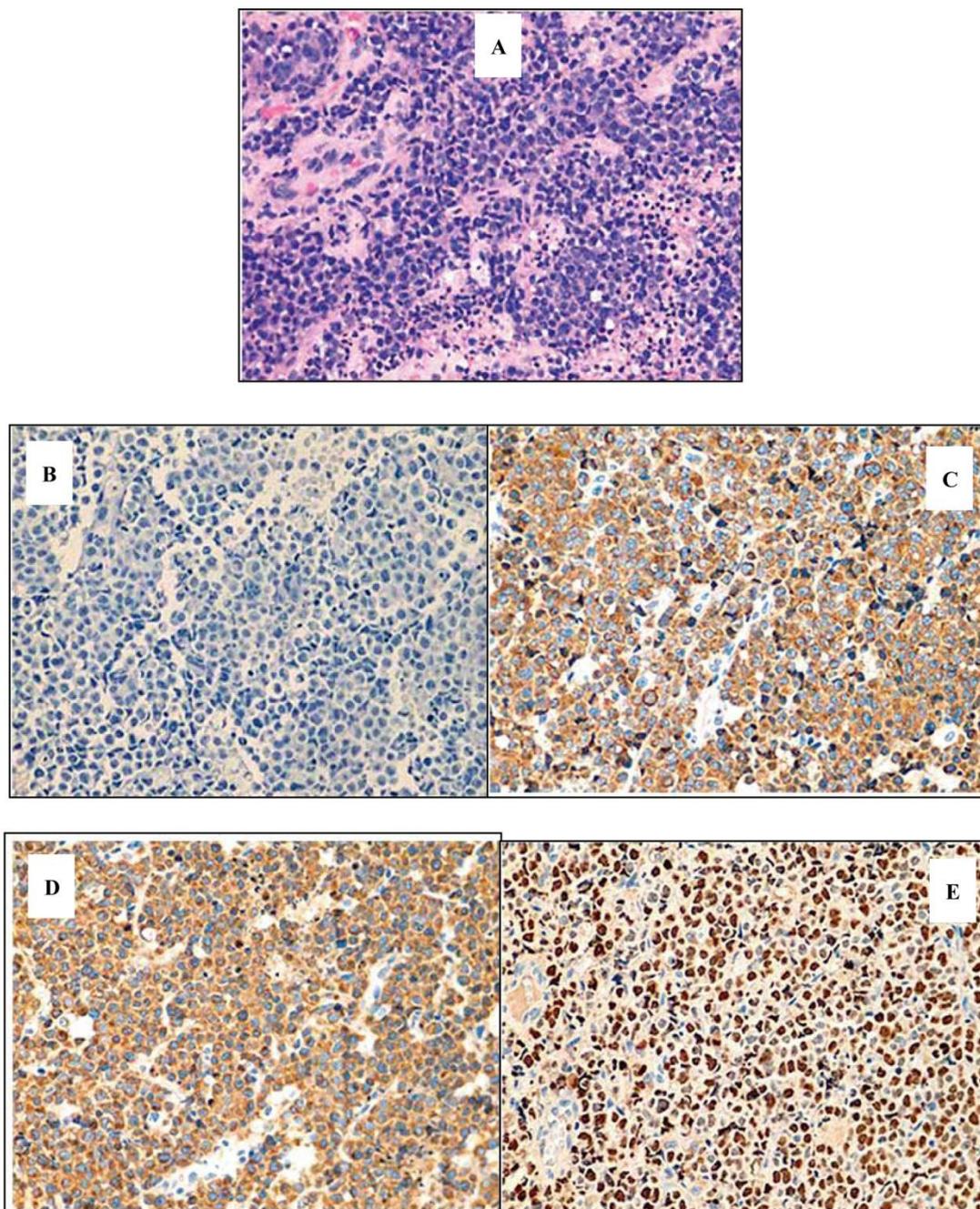


**Figura 1.** Extensa lesión neoplasia localizada a nivel del esófago de manera circunferencial con extensión hasta el tercio inferior del mediastino y extensión cefálica hasta los dos tercios inferiores de la región cervical, la cual se encuentra en íntimo contacto con la glándula tiroides.

**Schwarz et al.**

El estudio histopatológico y de inmunohistoquímica de la biopsia del ganglio linfático mostró un carcinoma neuroendocrino de células grandes con las siguientes características inmunofenotípicas:

panqueratina positivo; sinaptofisina positivo, Ki-67 elevado ( $\approx 95\%$ ), CD20 negativo, CD3 negativo, TdT negativo, melan-A negativo, S-100 negativo, CD30 negativo, CD38 negativo y TTF-1 positivo.



**Figura 2.** Estudio de inmunohistoquímica: A) Tinción con hematoxilina y eosina; B) Melan-A; C) Panqueratina; D) Sinaptofisina y E) Ki-67.

## DISCUSIÓN

Al revisar la literatura se ha encontrado un poco más de 20 casos reportados, de los cuales uno corresponde a la descripción de un tumor esofágico de colisión que incluye carcinoma papilar y carcinoma neuroendocrino de células grandes provenientes de un esófago de Barrett.<sup>3</sup>

La edad de presentación es de aproximadamente 60 años (45 a 82 años) y es más frecuente en varones con un ratio de 6:1.<sup>4</sup> Los síntomas en la presentación del carcinoma neuroendocrino primario de esófago son muy similares a los presentados en los carcinomas primarios de esófago: 64% disfagia, 43% pérdida de peso, 14% dolor, 14% esofagitis de reflujo, 7% fatiga y 7% melena; solo se ha descrito un paciente con un síndrome carcinoide, el cual tuvo una secreción urinaria de 24 horas de 45 mg de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).<sup>4,5</sup> El lugar de presentación más común es en el tercio inferior del esófago o en la unión esófago-gástrica, donde existe una mayor proporción de células APUD (*amine precursor uptake and decarboxylation cells*), los tumores neuroendocrinos aparecen en el esófago en dos escenarios: a) como hallazgo incidental asociado a esófago de Barrett y adenocarcinoma; y b) como un tumor polipoide o nodular único.<sup>6</sup>

Dentro de los tipos histológicos de tumores neuroendocrinos, el carcinoma neuroendocrino de células grandes ha sido descrito en tumores pulmonares, tímicos y de vejiga, solo hay un caso descrito en esófago, siendo componente de un tumor de colisión.<sup>3</sup> Los criterios diagnósticos del carcinoma neuroendocrino de células grandes son controversiales, no solo está basado en la descripción microscópica, sino además en la expresión de marcadores neuroendocrinos positivos por inmunohistoquímica o el hallazgo de gránulos neurosecretorios por microscopía electrónica sumado al "patrón neuroendocrino".<sup>6</sup>

Las características histológicas de estos tumores son: a) patrón histológico común a otros tumores neuroendocrinos (organoide, trabecular, etc.); b) presencia de necrosis; c) células poligonales con un ratio núcleo/citoplasma bajo y abundante citoplasma eosinofílico; d) actividad mitótica alta (> 10 mitosis por 10 campos de alto poder, lo cual puede relacionarse con una alta expresión de Ki 67; e) Nucleolo prominente con cromatina granular densa; f) Tinción de inmunohistoquímica típica de tumores neuroendocrinos; g) gránulos neurosecretorios citoplasmáticos densos detectados por microscopía electrónica.<sup>3</sup>

La sinaptofisina y cromogranina son los marcadores de inmunohistoquímica con expresión más frecuente, no obstante, se ha reportado en tumores neuroendocrinos primarios de esófago, la expresión de enolasa neuroespecífica, citoqueratina AE1/AE3, serotonina, glucagón y polipeptido pancreático.<sup>7</sup>

Debemos resaltar que en nuestro caso se observó la expresión de TTF-1, el que es expresado en carcinomas neuroendocrinos de células grandes primario del pulmón con una frecuencia del 85-90% de los casos; así mismo, se ha observado que los carcinomas neuroendocrinos que son extrapulmonares también tienen una tendencia a ser TTF-1 positivos, por lo que la expresión de este marcador, por sí solo, es insuficiente para determinar el origen pulmonar o no de esta clase de tumores.<sup>8,9</sup>

En la serie de casos de Lindberg *et al.* (1997), se describe que los pacientes presentan las siguientes características al momento del diagnóstico: estadio clínico I (6 pacientes); estadio clínico II (4 pacientes); estadio clínico III (un paciente) y estadio clínico IV (3 pacientes).<sup>4</sup>

El pronóstico de estos tumores no está bien definido y normalmente son reconocidos como tumores de mal pronóstico (10), sin embargo en la revisión de Hoang *et al.* (2007), 3 estaban vivos hasta el momento de dicho reporte y uno de ellos ha tenido un seguimiento de 23 años (10); seis pacientes en la literatura inglesa han tenido un seguimiento entre 1 a 8 años, y si se suman estos resultados tenemos 11 pacientes con una supervivencia libre de enfermedad entre 1 a 23 años (supervivencia media de 3 años, mediana de supervivencia de 5.5 años).<sup>11,12,13,14,15,16,17</sup> No hay muchos datos sobre la histología de los tumores neuroendocrinos de células grandes de presentación extrapulmonar. En cuanto al tratamiento, se describe la resección tumoral transhiatal, incluso con metástasis ganglionar y el uso de la terapia sistémica con sales de platino, somatostatina e inclusive talidomida.<sup>14,18</sup>

En conclusión, los tumores neuroendocrinos primarios de esófago son poco frecuentes, con un poco más de veinte casos reportados a nivel mundial, de los cuales, solo se ha descrito un caso previo de carcinoma neuroendocrino de células grandes en el esófago en un tumor de colisión. La edad de presentación en promedio es de 60 años, con mayor frecuencia en hombres y un pronóstico variable; su presentación está relacionado con los síntomas ocasionados por el tumor y con poca frecuencia están asociados al síndrome carcinoide; la opción terapéutica a título curativo es la quirúrgica en casos de estadios clínicos tempranos (EC I y II), mientras que en la enfermedad localmente avanzada y metastática, el tratamiento es a título paliativo.

## REFERENCIAS

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. 5 decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97: 934-59.
2. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813-29.
3. Wilson CI, Summerall J, Willis I, et al. Esophageal collision tumor (large cell neuroendocrine carcinoma and papillary carcinoma) arising in a Barrett esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 411 - 15.
4. Lindberg G, Kyle H, Molbeg MD, et al. Atypical carcinoid of the esophagus. *Cancer* 1997; 79:1476-81.

## Schwarz et al.

5. Broicher K, Hienz HA. Karzinoid-syndrom bei im oesophagus lokalesiertem primatumor. *Z Gastroenterol* 1974; 5: 377-84.
6. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, small cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 395-407.
7. Hoang MP, Hobbs CM, Sobin LH, et al. Carcinoid tumor of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 517-22.
8. Kevin O. Leslie, Mark R. Wick. *Practical pulmonary pathology: A diagnostic approach*. Churchill-Livingston-2005.
9. Kaufmann O, Dietel M. Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *histopathology*. 2000;36:415-20.
10. Capella C, Solcia Sobin LH, et al. Endocrine tumours of the oesophagus. En: Hamilton SR, Aaltonen LA Ed. *Endocrine tumors of the esophagus. WorldHealth Organization Classification of tumors: Pathology and Genetics of the Digestive System*. Lyon, France. IARC Press 2000: 26-7.
11. Brown RS et al. Carcinoid tumor of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 38-39.
12. Einspanier GR, Caleel RT, Milford AF 3rd. Carcinoid tumors of the esophagus: report of a case. *J Am Osteopath Assn* 1987; 7: 500-3.
13. Gupta NM, Goenka MK, Atri A, et al. Carcinoid tumor of the esophagus: a rare oesophageal cancer. *Eur J Surg* 1996; 162: 841-4.
14. Partensky C, Chayvialle JA, Berger F, et al. Five-year survival after transhiatal resection of esophageal carcinoid tumor with lymph node metastasis. *Cancer* 1993; 72: 2320-2.
15. Siegal A, Swartz A, Aronheim M. Malignant carcinoid of the esophagus. *Histopathology* 1986; 10: 761-5.
16. Siegal A, Swartz A, Aronheim M. Malignant carcinoid tumor of the oesophagus. *Thorax* 1991; 46: 76.
17. Tanida S, Miyamoto T, Katagiri K, et al. Carcinoid of the esophagus located in the lamina propria. *J Gastroenterol* 1998;33: 541-5.
18. Chen KC, Chang YL, Pan CT, et al. Esophageal atypical carcinoid tumor with tracheal invasion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 134: 524-25.

**Declaración de conflictos de intereses:** Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con la presentación de este caso clínico.