

"St Sebastian Healed by an Angel". Giovanni Baglione.



Carcinoma neuroendocrino de células grandes primario del esófago

Luis J. Schwarz¹, Luis A Mas¹, Paola Montenegro¹, Patricia Webb², Franco Doimi².

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos primarios del esófago son raros y difícilmente considerados dentro del diagnóstico diferencial de los tumores primarios del esófago. 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.

ABSTRACT

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

¹ Departamento de Medicina Oncológica, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

² Departamento de Patología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos de esófago son extremadamente raros. En el análisis del SEER (2003) (Surveillance, Epidemiology, and End Result Program), de 10 878 casos de tumor carcinoide el 64% se originan en el tracto gastrointestinal¹, y de los cuales, el 29% son del intestino delgado, 14% del recto, 5% del estómago y el 5% del apéndice. En esa revisión, solo se reportaron 6 casos primarios del esófago, representando apenas el 0.06% de todos los tumores carcinoideos del tracto gastrointestinal y el 0.02% de todos los tumores malignos primarios del esófago^{1,2}. Los tumores neuroendocrinos pueden clasificarse como tumores carcinoideos típicos, tumores carcinoideos 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 sobre los tumores neuroendocrinos de esófago, su presentación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

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

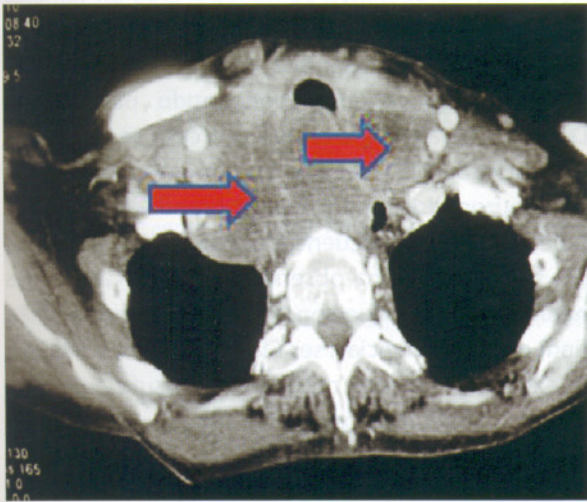
tiroides con presencia de circulación colateral en tórax anterior, además se observó ingurgitación yugular moderada y leve plétora facial; adicionalmente se palpó otra masa cervical de 4 cm de diámetro mal definida en el grupo IV-A, la cual es dura y está fija a planos profundos. Se realizó una nasofibroscofia que mostró una paresia bilateral de las cuerdas vocales con una luz de 3 mm y una moderada cantidad de secreciones a nivel de hipofaringe.

ESTUDIOS DE IMÁGENES

TAC DE TEJIDOS BLANDOS DEL CUELLO (15-enero-2010): Se observa una extensa lesión neofornativa 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 presenta íntimo contacto con la glándula tiroides, pero 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 una infiltración y la disminución de la luz a nivel de la horquilla esternal con un diámetro de 7 cm a nivel transversal. A nivel cervical se evidencia un ganglio de aspecto secundario en el grupo II y IV izquierdo.

TAC DE TORAX (21-enero-10): Se observa un extenso proceso neofornativo captador de la sustancia de contraste, con bordes lobulados, a nivel del esófago y extendiéndose caudalmente hasta por 2 cm por encima de unión gastroesofágica en relación al primario. Dicha lesión no condiciona el síndrome de vena cava superior, desplazando 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 las alteraciones intersticiales a manera de "árbol en brote" bilateral con predominio derecho, sugestivo de proceso específico.

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

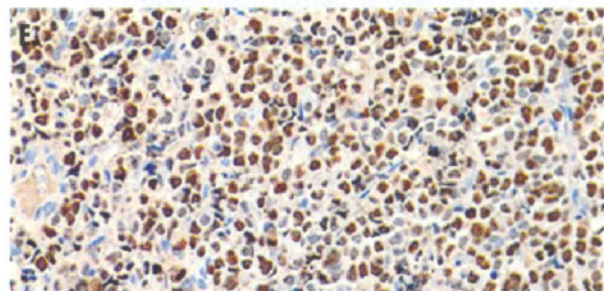
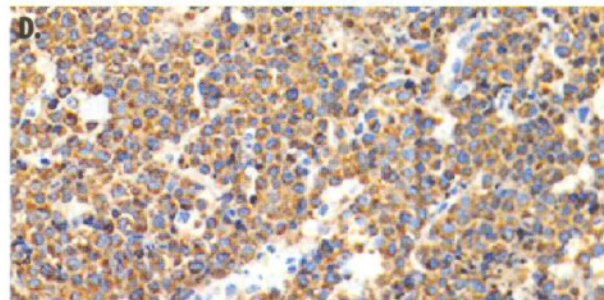
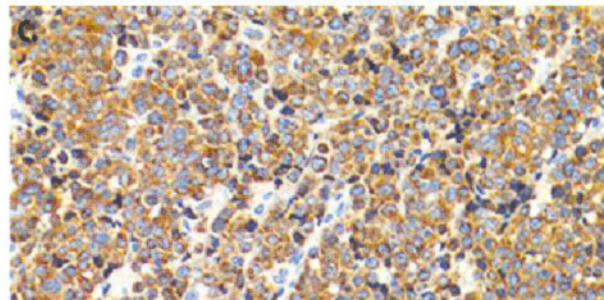
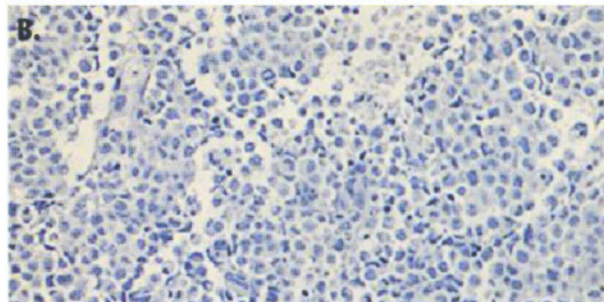
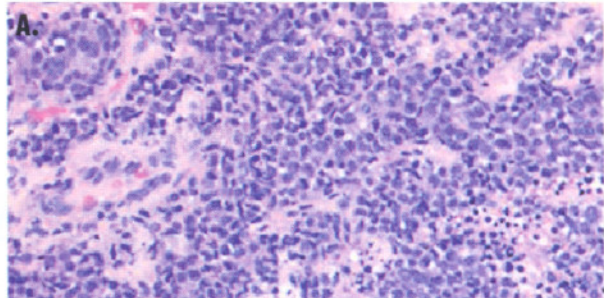


TAC DE ABDOMEN – PELVIS (21-enero-10): Se presentan características normales.

El 16 de enero de 2010, el paciente presentó un estridor moderado con una saturación de O₂ del 97%, con uso de músculos respiratorios accesorios. 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 avanzó hasta los 23 cm donde la tumoración no permite el paso del instrumento y se tomó una biopsia que mostró una extensa necrosis, por lo cual se realizó otra biopsia, pero esta vez en el ganglio cervical.

El estudio histopatológico y de inmunohistoquímica de la biopsia del ganglio linfático mostró un CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CELULAS GRANDES con las siguientes características inmunofenotípicas: panqueratina positivo; sinaptofisina positivo, Ki-67 elevado (≈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 Barrett³.

La edad de presentación es de aproximadamente 60 años (45 a 82 años) y es más frecuente en varones con un ratio de 6:1⁴. 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% melena⁴; 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)⁵. El lugar de presentación más común es en el tercio inferior del esófago o en la unión esófago-gástrica, donde hay 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 único⁸.

Dentro de los tipos histológicos de tumores neuroendocrinos, el carcinoma neuroendocrino de células grandes ha sido descrito en tumores pulmonares, tímicos y de vejiga, y solo hay un caso descrito en el esófago, que es componente de un tumor de colisión³. Los criterios de diagnóstico del carcinoma neuroendocrino de células grandes es controversial, 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"⁶.

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 electrónica³.

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 pancreático⁷. 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 (8), 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 es insuficiente para determinar el origen pulmonar o no de esta clase de tumores⁹.

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).

El pronóstico de estos tumores no está bien definido y normalmente son reconocidos como tumores de mal pronóstico¹⁰, 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 años¹⁰; seis pacientes en la literatura inglesa han tenido un seguimiento entre 1 a 8 años^{11,12,13,14,15,16,17}, y si se suman estos resultados tenemos 11 pacientes con una supervivencia libre de enfermedad entre 1 a 23 años (media de 3 años, mediana de 5.5 años). 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, inclusive con metástasis ganglionar¹⁴ y el uso de la terapia sistémica con sales de platino, somatostatina e inclusive talidomida¹⁸.

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 reportado un caso previo de carcinoma neuroendocrino de células grandes en el

esófago en un tumor de colisión. La edad de presentación es en promedio 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 BIBLIOGRÁFICAS

1. Modlin IM *et al.* 5 decade analysis of 13,715 carcinoid tumors, *Cancer* 2003; 97: 934-59.
2. Modlin IM *et al.* An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors, *Cancer* 1997; 79: 813-29.
3. Wilson Ch *et al.* Esophageal collision tumor (large cell neuroendocrine carcinoma and papillary carcinoma) arising in a Barrett esophagus. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 411 – 415.
4. Lindberg G *et al.* Atypical carcinoid of the esophagus, *Cancer* 1997; 79:1476-81.
5. Broicher K *et al.* Karzinoid-syndrom bei im esophagus lokalesiertem primatumor. *Z Gastroenterol* 1974; 5: 377-84.
6. Moran CA *et al.* Neuroendocrine carcinomas (carcinoid, atypical carcinoid, samll cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma): current concepts. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 395-407.
7. Hoang MP *et al.* Carcinoid tumor of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(4): 517-522.
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 May;36(5):415-20.
10. Capella C *et al.* 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 *et al.* Carcinoid tumors of the esophagus: report of a case. *J Am Osteopath Assn* 1987; 7: 500-3.
13. Gupta NM *et al.* Carcinoid tumor of the esophagus: a rare oesophageal cancer. *Eur J Surg* 1996; 162: 841-4.
14. Partensky C *et al.* Five-year survival after transhiatal resection of esophageal carcinoid tumor with alymph nodemetastasis. *Cancer* 1993; 72: 2320-2.
15. Siegal A *et al.* Malignant carcinoid of the oesophagus. *Histopathology* 1986; 10: 761-5.
16. Siegal A *et al.* Malignant carcinoid tumor of the oesophagus *Thorax* 1991; 46: 76.
17. Tamida S *et al.* Carcinoid of the esophagus located in the lamina propia. *J Gastreterol* 1998; 33: 541-5.
18. Ke-Cheng Chen *et al.* Esophageal atypical carcinoid tumor with tracheal invasion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 134(2): 524-25.