

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de esófago: reporte de caso y revisión bibliográfica

Small cell neuroendocrine carcinoma of the oesophagus: case report and literature review

Johana Lipiejko^{1,2} , Ignacio Moratorio^{1,2} , Adrián Canavesi^{1,2} 

¹ Clínica de Gastroenterología "Prof. Dra. Carolina Olano", Montevideo, Uruguay.

² Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Montevideo, Uruguay.

Recibido: 12/1/2024

Aprobado: 20/8/2024

En línea: 30/9/2024

Contribución de los autores

JL: búsqueda bibliográfica y redacción. IM: redacción y corrección. AC: revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

No se recibió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Citar como

Lipiejko J, Moratorio I, Canavesi A. Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas de esófago: reporte de caso y revisión bibliográfica. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(3):308-12. doi: 10.47892/rgp.2024.443.1678

RESUMEN

El cáncer de esófago corresponde a una neoplasia maligna con un pobre pronóstico. Los tumores neuroendócrinos de esófago son muy poco frecuentes y representan menos del 2%. Cuando se manifiesta clínicamente con disfagia permanente, progresiva y repercusión general, habitualmente corresponden tumores localmente avanzados con mal pronóstico. Se presenta el caso de un hombre de 45 años que consulta por disfagia permanente y progresiva, en el cual se realizó diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de esófago. Se arribó al diagnóstico mediante la endoscopia que evidenció una lesión extensa, vegetante y estenosante que ocupaba tres cuartos de la circunferencia del esófago. La histología confirmó el diagnóstico de neoplasia maligna pobremente diferenciada a células pequeñas con inmunohistoquímica positiva para cromogranina A y sinaptofisina. Ante el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de esófago a células pequeñas con extensión locorregional, estadio IV, se planteó tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia y gastrostomía endoscópica percutánea, con sobrevida de tan solo 6 meses.

Palabras clave: Carcinoma neuroendocrino; Esófago; Disfagia (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Oesophageal cancer corresponds to a malignant neoplasm with a poor prognosis. Neuroendocrine tumors of the esophagus are very rare, accounting for less than 2%. When clinically manifested by permanent, progressive dysphagia and general impact, they usually correspond to locally advanced tumors with a poor prognosis. We present the case of a 45-year-old man who attended medical attention for persistent and progressive dysphagia, who was diagnosed with neuroendocrine carcinoma of the oesophagus. The diagnosis was reached through endoscopy, revealing an extensive, vegetative and stenosing lesion occupying three-quarters of the oesophageal circumference. Histology confirmed the diagnosis of poorly differentiated small cell malignancy with positive immunohistochemistry for chromogranin A and synaptophysin. In light of the diagnosis of small cell neuroendocrine carcinoma of the oesophagus with locaregional extension, stage IV, palliative treatment with chemotherapy, radiotherapy and percutaneous endoscopic gastronomy was proposed, with a survival of only 6 months.

Keywords: Carcinoma, neuroendocrine; Esophagus; Dysphagia (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más frecuente en incidencia y sexto en mortalidad a nivel mundial; mientras que en Uruguay se sitúa en el noveno y sexto lugar considerando ambos sexos, respectivamente ⁽¹⁾. En el 2020, en Uruguay, se diagnosticaron 266 casos, la tasa de incidencia fue de 6,9 en hombres y de 1,8 en mujeres por 100 000 habitantes; con letalidad de 80% para dicho período ⁽¹⁾.

El carcinoma de células escamosas de esófago (CCEe) es el subtipo histológico predominante en todo el mundo, aunque en la actualidad, en países como Estados Unidos, Australia, Reino Unido y Europa Occidental, existe una preponderancia del subtipo adenocarcinoma (ADCe) ⁽²⁾. De acuerdo al registro del Instituto Nacional del Cáncer de Uruguay, entre 2015 y 2018, el subtipo más frecuente en

Correspondence:

Ignacio Moratorio
Ing. García de Zuñiga 2315/101, CP
11300, Montevideo, Uruguay.
Teléfono: (+598) 97109598
E-mail: ignaciomoratorio@gmail.com

piezas quirúrgicas de resecciones esofágicas fue CCE (72%) y ADC (25%) (3). Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) del tracto gastrointestinal conforman menos del 2% de todas las neoplasias digestivas, si bien no se cuentan con cifras nacionales de este subtipo. Los CNE se localizan con mayor frecuencia a nivel de ileon distal, siendo el esófago la topografía menos frecuente (4). Clínicamente, los CNE no difiere de otros tumores esofágicos siendo la disfagia permanente, progresiva y el adelgazamiento los síntomas más frecuentes (4).

Endoscópicamente, los TNE de esófago (TNEe) deben sospecharse ante la presencia de lesiones únicas, ulceradas, mayores a 10 mm en tercio medio o inferior del esófago (5).

Existen tres subtipos histológicos; CNEe de células pequeñas (90%), células grandes y mixtos (6). El CNEe se presenta con índice Ki-67 superior al 50%; a diferencia de los otros tipo que se presentan con índice menor al 25%, lo que podría ser una herramienta valiosa para el diagnóstico de células pequeñas (7).

Debido a la infrecuencia de los TNEe y el mal pronóstico, pocos son los estudios con evidencia significativa que permiten estandarizar el tratamiento (7). Los esquemas terapéuticos se asemejan al del carcinoma de pulmón de células pequeñas (8).

La resección endoscópica se reserva para tumores menores a 1 cm, aunque los datos son limitados. Sin embargo, para aquellos TNEe regionalmente avanzados (N+) y con enfermedad metastásica, el tratamiento consiste en la mayoría de los casos en quimioradioterapia y quimioterapia (QT), respectivamente (9).

CASO CLÍNICO

Se describe el caso de un hombre de 45 años, con antecedentes personales de tabaquismo intenso, sin controles en salud. Consultó en emergencia por disfagia

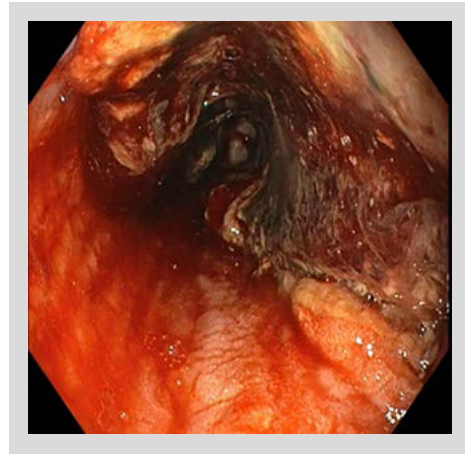


Figura 1. Lesión vegetante, estenosante, con mucosa friable y necrótica.

para sólidos, permanente y progresiva, de un mes de evolución, acompañado de adelgazamiento de 8 Kg y episodios de regurgitaciones y sialorrea ocasional. Sin otros elementos de síndrome de repercusión general ni mediastinal. Del examen físico se destacaba regular estado general por adelgazamiento, sin tumoraciones en cuello.

Se realizó videogastroscoopia (VGC) que evidenció desde los 28 a 40 cm de la arcada dentaria superior (ADS) lesión vegetante, estenosante, con mucosa friable y necrótica, que ocupa tres cuartos de la circunferencia permitiendo el pasaje del endoscopio a distal sin dificultad (Figura 1).

Las biopsias evidenciaron mucosa esofágica con neoplasia maligna, pobremente diferenciada, sólida, cordonal, a células pequeñas con extensa necrosis (Figuras 2 y 3). Presentó marcación positiva citoplasmática granular para sinaptofisina, cromogranina A y marcación leve perinuclear con citoqueratina AE1/AE3 (Figuras 4, 5 y 6), siendo negativa para citoqueratina 5/6. No se contó con Ki-67.

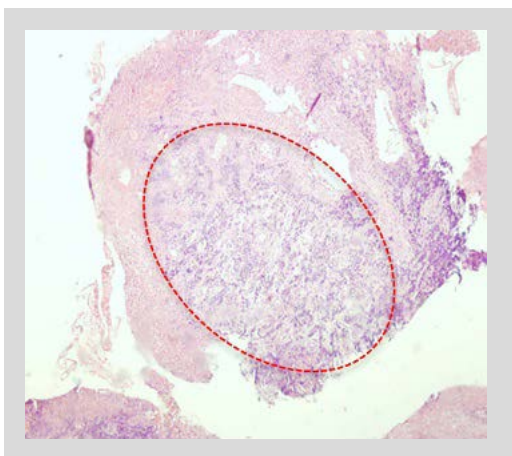


Figura 2. HE (40X) infiltrado de células neoplásicas (círculo rojo).

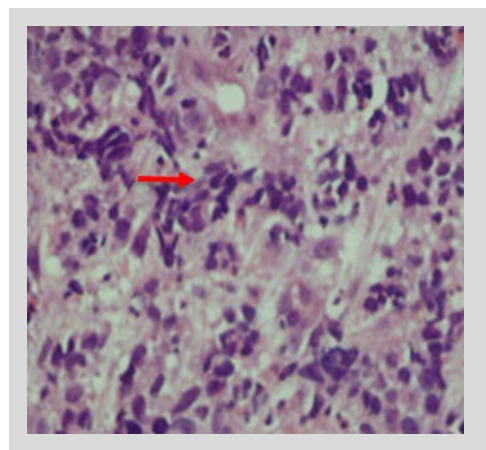


Figura 3. HE (400X) Células hiper cromáticas con núcleos en sal y pimienta (flecha roja).

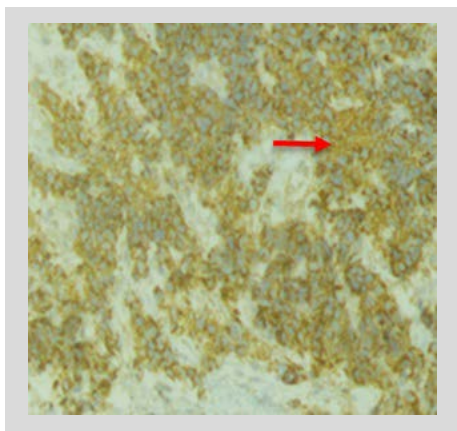


Figura 4. Positividad a sinaptofisina (flecha roja).

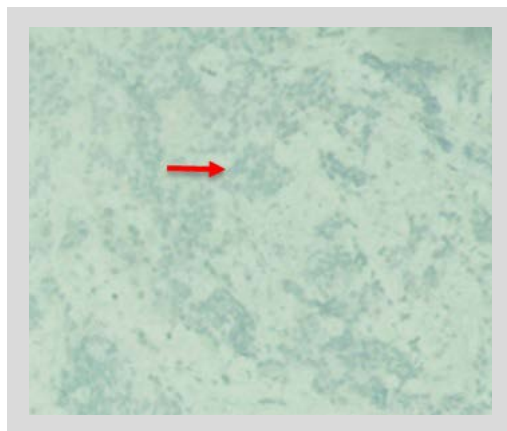


Figura 5. Positividad a cromogranina A (flecha roja).

Se completó la estadificación del CNEe a células pequeñas con TC de tórax, abdomen y pelvis que evidenció extensa área de engrosamiento esofágico irregular de realce heterogéneo que comprometía la pared del órgano desde el cayado aórtico al cardias y medía 160 x 33 mm. Cardias engrosado hasta 29 mm de diámetro anteroposterior. Contactaba hacia adelante con la porción distal de la tráquea, carina y bronquio fuente izquierdo, sin claro plano de separación. Hacia atrás se relacionaba con la aorta torácica descendente con la que presentaba plano de separación graso. Presentaba adenomegalia supraclavicular derecha de 28 x 29 x 24 mm (L, A, AP, respectivamente) que comprimía la vena yugular ipsilateral sin plano de separación graso y adenomegalias de hasta 19 mm en tronco celíaco. Sin compromiso a distancia (Figuras 7 y 8).

Dado la invasión locoregional del tumor (T4N1M0) y la imposibilidad de realizar un tratamiento pretendidamente curativo, se inició QT paliativa con cisplatino-etopósido; de los cuales recibió 3 ciclos bien tolerados, sin complicaciones. El control tomográfico a 2 meses de inicio de QT evidenció

aumento de la tumoración esofágica con estenosis de la luz con dilatación del esófago proximal, alcanzando espesor máximo de 36 mm y aumento del tamaño del conglomerado adenopático.

Endoscópicamente se constató la progresión tumoral extendiéndose el mismo desde los 26 a los 50 cm de la ADS con infiltración del cardias y extensión de la lesión de 5 cm aproximadamente sobre curvatura mayor gástrica. Se realizó gastrostomía endoscópica percutánea para paliar la disfagia y prevenir desnutrición.

El paciente presentó en la evolución varios episodios de hematemesis, se realizó radioterapia como método hemostático, falleciendo a los 6 meses del diagnóstico.

Consideraciones éticas

El reporte del caso se realizó bajo las normas de CIOMS 2016, Helsinki 2013, la ley de protección de datos personales (N°18.331) y el Decreto N°158/019 de Uruguay.

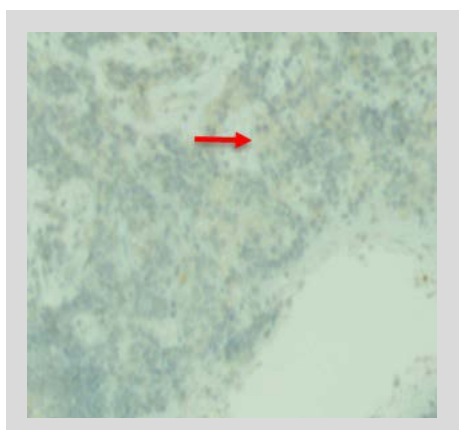


Figura 6. Marcación leve perinuclear Citoqueratina AE1/AE3 (flecha roja).



Figura 7. TC evidencia engrosamiento esofágico (flecha roja).



Figura 8. TC evidencia extensión del engrosamiento esofágico del cayado aórtico al cardias.

DISCUSIÓN

Los TNEe representan menos del 2% de los cánceres de esófago. La presentación esofágica es tan inusual que su presencia debe motivar la búsqueda del primitivo pulmonar^(6,9).

Tal como se describe en la literatura, la presentación clínica de éstos no difiere a la de otros tumores esofágicos. La disfagia permanente y progresiva así como el adelgazamiento traducen enfermedad localmente avanzada como fue el caso del paciente^(4,6,10). Cuando se manifiestan clínicamente los CNEe presentan metástasis hepáticas (60%) y pulmonares (20%); sin embargo, este paciente sólo presentó invasión locorregional⁽¹⁰⁾. Histológicamente estos tumores corresponden a CNE de alto grado⁽⁵⁾. El subtipo de células pequeñas es el más frecuente (90%) como en este caso⁽⁸⁾.

Los CNEe son más frecuentes en hombres entre la quinta y sexta década⁽⁶⁾. La edad avanzada al momento del diagnóstico se considera un factor de mal pronóstico⁽¹¹⁾. Si bien al diagnóstico este paciente tenía 45 años y presentaba compromiso locorregional, la gran extensión tumoral pudo haber incidido en la menor supervivencia. Este hecho fue constatado en un estudio multicéntrico realizado en Corea que concluyó que el tamaño tumoral mayor a 2 cm es un factor independiente de mal pronóstico con impacto negativo en la supervivencia⁽⁹⁾.

El TNEe de células pequeñas se topografía principalmente en el tercio medio (52%) o distal (35%) del esófago, lo cual coincide con el caso presentado y podría explicarse por la mayor concentración de células neuroendocrinas en las glándulas mucosas de esta región⁽⁹⁾. Anqi Ji y colaboradores describen que en los países occidentales, los TNEe se presentan con mayor frecuencia a nivel distal⁽⁷⁾.

Endoscópicamente los CNEe se presentan como lesiones planas o con crecimiento exofítico, únicos, mayores a 1 centímetro, que frecuentemente suelen estar ulcerados^(5,8).

En un estudio taiwanés la mayoría de los CNEe se presentaron como una masa proliferativa estenosante y/o ulcerada⁽¹²⁾; aspecto similar al caso presentado.

Las tinciones inmunohistoquímicas, particularmente la sinaptofisina y la cromogranina A, son fundamentales para diferenciar los TNEe del ADC y CCE las cuales fueron positivas en este caso y negativa para citoqueratina 5-6^(6,13).

Dentro del arsenal terapéutico, la esofagectomía y la terapia endoscópica para tumores menores a 1 cm, bien diferenciados y ausencia de metástasis linfáticas constituyen tratamientos potencialmente curativos^(4,9). Sin embargo, estos tumores se diagnostican en estadios avanzados con metástasis a distancia que se aproxima al 80% de todos los casos, donde las opciones curativas son bajas^(5,14).

Si bien no existe un tratamiento sistémico de primera línea establecido para los CNEe, dada la similitud histológica con los tumores de células pequeñas de pulmón, el tratamiento es extrapolable^(4,8,13). La combinación de cisplatino y etopósido constituyen el tratamiento de primera línea para tumores primarios de pulmón a células pequeñas, como se le realizó al paciente⁽¹⁵⁾. Si bien estos tumores presentan buena respuesta inicial (quimiosensibles) recidivan en 30%. Del mismo modo a los 2 meses de iniciada la QT en el caso presentado, la TC y la endoscopia evidenciaron progresión tumoral con estenosis esofágica^(4,14).

De acuerdo al estudio realizado por Huikai Miao *et al.*, la esofagectomía combinada con QT puede ser una alternativa terapéutica en paciente con ganglios positivos (N 1-3) con mejor pronóstico que aquellos que se sometieron a cirugía o QT como monoterapia⁽¹⁴⁾. Sin embargo, en este paciente no se optó por la terapia combinada dado que al momento de definir la conducta terapéutica se realizó una reevaluación imagenológica que informó extensión tumoral a ganglios celíacos.

Los pacientes con cáncer de esófago y disfagia tienen alta probabilidad de desarrollar desnutrición en la evolución, razón por la cual el soporte por sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea debe ser considerado desde el inicio. Actualmente existen múltiples opciones terapéuticas para el tratamiento paliativo de la disfagia como braquiterapia, QT, dilatación e inyectoterapia (etanol o polidocanol) endoscópica. Sin embargo, las prótesis esofágicas metálicas (stents) constituyen el tratamiento de primera línea^(16,17).

Las prótesis esofágicas metálicas presentan un elevado éxito técnico al momento de su colocación y ofrecen una rápida mejoría de la disfagia, aunque la tasa de recurrencia por migración de la prótesis o crecimiento tumoral es relativamente alta. Una de las limitaciones para utilizar esta terapéutica es la invasión extensa del tumor a nivel gástrico, situación que presentaba el caso, con infiltración del cardias y extensión hasta la curvatura mayor gástrica⁽¹⁶⁾. En este paciente se optó por la gastrostomía endoscópica percutánea con el objetivo de prevenir la desnutrición.

Los pacientes con tumores de esófago suelen evolucionar con complicaciones como neumonía aspirativa, mediastinitis

y caquexia. Sin embargo, el paciente presentó varios episodios de hematemesis que pudieron deberse al extenso tamaño tumoral, así como la presentación ulcerada del mismo ^(3,6).

Debido a la ausencia de estudios de seguimiento a largo plazo lo cual es congruente con el mal pronóstico de la enfermedad, no existen pautas adecuadas para la vigilancia endoscópica o el seguimiento radiológico en pacientes con supervivencia mayor a la esperada ⁽¹¹⁾.

En conclusión, El CNEe es una entidad rara, indistinguible endoscópicamente de otros tumores esofágicos. Cuando se manifiesta clínicamente, corresponde a estadios avanzados, donde las opciones terapéuticas pretendidamente curativas son limitadas, y la endoscopia juega un rol terapéutico paliativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization. Cancer today [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet*. 2013;381(9864):400-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6.
- Taruselli R, Santiago P. Cáncer de esófago [Internet]. Montevideo: Universidad de la República; 2018 [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/C%C3%A1ncer_de_es%C3%B3fago_CQFM.pdf
- Raúl Méndez-Vivas W, Salazar-Chavoya N, Vázquez-Pelcastre R, Del M, Pereyra-Balmes C. Carcinoma neuroendocrino primario de esófago. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Evid Med Invest Salud*. 2014;7(3):139-42.
- Uehara, T, Olmos JI, Rodríguez Catán J, Avagnina A, Antelo P, Waldbaum C, *et al.* Carcinoma neuroendocrino esofágico de células pequeñas. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2020;50(2):159-162.
- Mendoza-Hayashida Y, Benites-Goñi H, Soto A. Carcinoma neuroendocrino de esófago: reporte de caso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(3):293-6.
- Ji A, Jin R, Zhang R, Li H. Primary small cell carcinoma of the esophagus: progression in the last decade. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):502. doi: 10.21037/atm.2020.03.214.
- Chin JL, O'Toole D. Diagnosis and Management of Upper Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. 2017;50(6):520-529. doi: 10.5946/ce.2017.181.
- Lee CG, Lim YJ, Park SJ, Jang BI, Choi SR, Kim JK, *et al.* The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *BMC Cancer*. 2014;14(1):569. doi: 10.1186/1471-2407-14-569.
- Vos B, Rozema T, Miller RC, Hendlisz A, Luc J, Khanfir K, *et al.* Small cell carcinoma of the esophagus: a multicentre Rare Cancer Network study. *Dis Esophagus*. 2011;24(4):258-64. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01133.x.
- Wong AT, Shao M, Rineer J, Osborn V, Schwartz D, Schreiber D. Treatment and survival outcomes of small cell carcinoma of the esophagus: an analysis of the National Cancer Data Base. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-5. doi: 10.1111/dote.12487.
- Wu I-Chen, Chu YY, Wang YK, Tsai CL, Lin JC, Kuo CH, *et al.* Clinicopathological features and outcome of esophageal neuroendocrine tumor: A retrospective multicenter survey by the digestive endoscopy society of Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(1 Pt 2):508-514. doi: 10.1016/j.jfma.2020.06.024.
- Gao R, Zhang Y, Wen XP, Fu J, Zhang GJ. Chemotherapy with cisplatin or carboplatin in combination with etoposide for small-cell esophageal cancer: a systemic analysis of case series. *Dis Esophagus*. 2014;27(8):764-9. doi: 10.1111/dote.12149.
- Miao H, Li R, Chen D, Hu J, Chen Y, Wen Z. Survival outcomes and prognostic factors of primary small cell carcinoma of the esophagus. *J Thorac Dis*. 2021;13(5):2790-2802. doi: 10.21037/jtd-20-3334.
- Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, *et al.* Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(12):1441-1464. doi: 10.6004/jnccn.2021.0058.
- Mata A, Llacha J, Bordasa JM. Tratamiento paliativo del cáncer de esófago. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*. 2007;6(2):68-71. doi: 10.1016/S1578-1550(07)74534-5.
- Spaander M, Baron T, Siersema P, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell À, *et al.* Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48. doi: 10.1055/s-0042-114210.