

# Carcinoma neuroendocrino esofágico de células pequeñas

Tatiana Uehara,<sup>1</sup> Juan Ignacio Olmos,<sup>1</sup> Julieta Rodríguez Catán,<sup>2</sup> Alejandra Avagnina,<sup>2</sup> Pablo Antelo,<sup>1</sup> Carlos Waldbaum,<sup>1</sup> Andrés Wonaga,<sup>1</sup> Juan Sordá<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División Gastroenterología, Hospital de Clínicas José de San Martín.

<sup>2</sup> Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2020;50(2):159-162

Recibido: 15/08/2018 / Aceptado: 20/12/2019 / Publicado online: 29/06/2020

## Resumen

Los carcinomas neuroendocrinos esofágicos de células pequeñas son extremadamente raros y representan un tipo de tumores neuroendocrinos de alto grado de proliferación celular. Dado que hay pocos datos sobre su incidencia y comportamiento clínico, el tratamiento estándar para estos tumores aún no ha sido establecido y el pronóstico es malo. Presentamos el caso de una paciente que consultó por disfagia y hematemesis, secundario a un carcinomas neuroendocrinos esofágicos de células pequeñas.

**Palabras claves.** Tumor neuroendócrino, esófago, afagia.

## Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the oesophagus

### Summary

Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the oesophagus are extremely rare. Histopathologically these are usually

high grade proliferative tumours. Typical clinical features have not been described, nor has standard therapeutic management been established, due to low incidence and scarcity of published data. We describe the case of a patient admitted to our hospital for dysphagia and hematemesis, diagnosed with primary small cell neuroendocrine carcinoma of the oesophagus.

**Key words.** Neuroendocrine carcinoma, oesophagus, aphagia.

### Abreviaturas

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

CNCP: Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

NET: Tumor neuroendocrino.

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos esofágicos de células pequeñas son extremadamente raros; desde el primer reporte por McKeown en 1952, no más de 300 casos fueron descritos en la literatura. Se estima que representan 0,04 a 4,6% de todas las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales, y el 1 al 2,8% de las neoplasias de esófago.<sup>1</sup> Esto probablemente se deba a que el sistema neuroendocrino a nivel esofágico está menos desarrollado que en otros sitios del tubo gastrointestinal donde los tumores neuroendocrinos (NET, NEC y MiNEN) son más frecuentes.<sup>2</sup>

### Caso Clínico

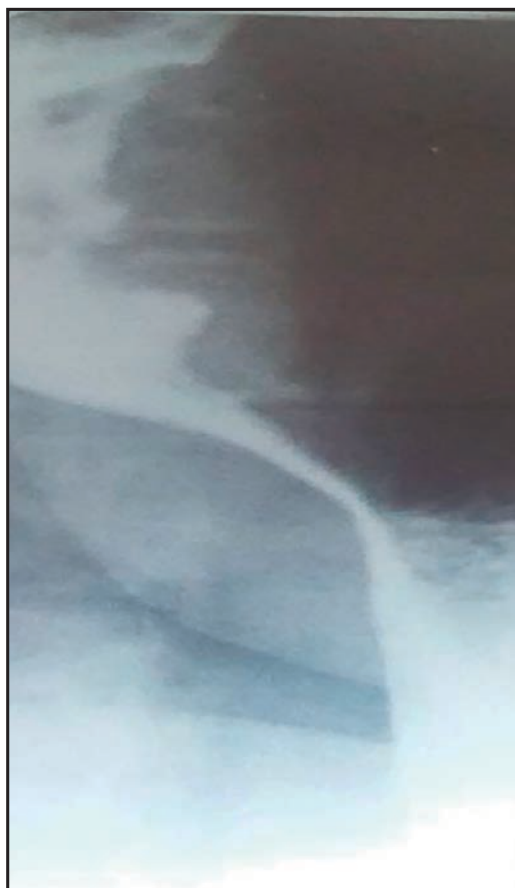
Mujer de 75 años de edad con antecedentes de ex-tabaquista de dos paquetes al año, hipertensión arterial,

**Correspondencia:** Tatiana Uehara  
Córdoba 2351, piso 2, sala 4 (C.P.: 1120 AAR). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Correo electrónico: tatianauehara@hotmail.com

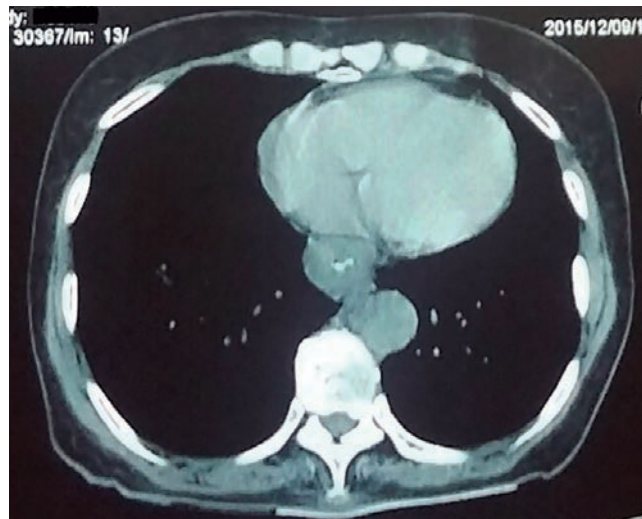
dislipemia y enfermedad de Chagas, quien comenzó su enfermedad cinco meses antes de la consulta a nuestro hospital, con disfagia esofágica progresiva a sólidos y luego a líquidos. Presentó astenia, hiporexia y pérdida de peso de 13 kg, síntomas que la llevaron a necesitar ayuda en la mayoría de las actividades de la vida diaria, motivo por el cual se realizaron estudios en otra institución. En la seriada esofagogastroduodenal realizada al mes del inicio de los síntomas, se informó afinamiento del calibre en esófago inferior, con pasaje filiforme del medio de contraste (Figura 1).

Se realizó entonces una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) en la que se informó una lesión infiltrante en tercio inferior, que se franqueó con dificultad, sin compromiso gástrico, cuya biopsia informó un proceso inflamatorio sin atipia. Se le practicó también una tomografía computada con contraste oral en la que se observó engrosamiento concéntrico de la mucosa esofágica en el tercio inferior (Figura 2) y lesiones hipodensas en el parénquima hepático.

**Figura 1.** *Seriada esofagogastroduodenal, estrechamiento del calibre y pasaje filiforme del contraste en el tercio esofágico inferior.*



**Figura 2.** *Tomografía computada: en el tercio inferior del esófago se observa un engrosamiento concéntrico de la mucosa.*



Ingresa por primera vez a nuestro hospital por hematemesis con descompensación hemodinámica. Al examen físico se constató hipotensión (80/60 mmHg), taquicardia (113 latidos por minuto), adelgazamiento, palidez, sin adenomegalias ni visceromegalias. Se solicitó laboratorio con los siguientes resultados: hematocrito 31%, urea 55 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, plaquetas en valores normales, transaminasas y FAL elevadas al doble del valor normal y un tiempo de protrombina del 58%. Luego de la compensación hemodinámica con cristaloides se realizó una VEDA, en la que se observó desde los 32 a 35 cm de la arcada dentaria superior una lesión mamelonada, ulcerada, irregular, friable al roce del endoscopio, infranqueable, de la cual se tomaron biopsias (Figura 3). El informe histológico describió una proliferación de células neoplásicas pequeñas con moderado pleomorfismo nuclear y extensa necrosis, que resultaron positivas de manera focal con Citoqueratina AE1 AE3 y CD56 con alto índice de proliferación (aproximadamente 50%) evaluado con Ki 67 (Figuras 4 y 5).

Las determinaciones inmunohistoquímicas del resto de los marcadores neuroendocrinos (Cromogranina A y Sinaptofisina) no pudieron ser evaluadas por agotamiento del material tumoral en el taco de biopsia.

Desde su ingreso la paciente permaneció con alimentación por sonda nasogástrica, postrada por la presencia de marcada astenia, con necesidad de asistencia incluso para la higiene personal.

Con el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas esofágico (CNCP) en estadio avanzado, teniendo en cuenta el performance status ECOG 4, se decidió en conjunto con los familiares realizar tratamiento paliativo sin quimioterapia. La paciente falleció en la internación.

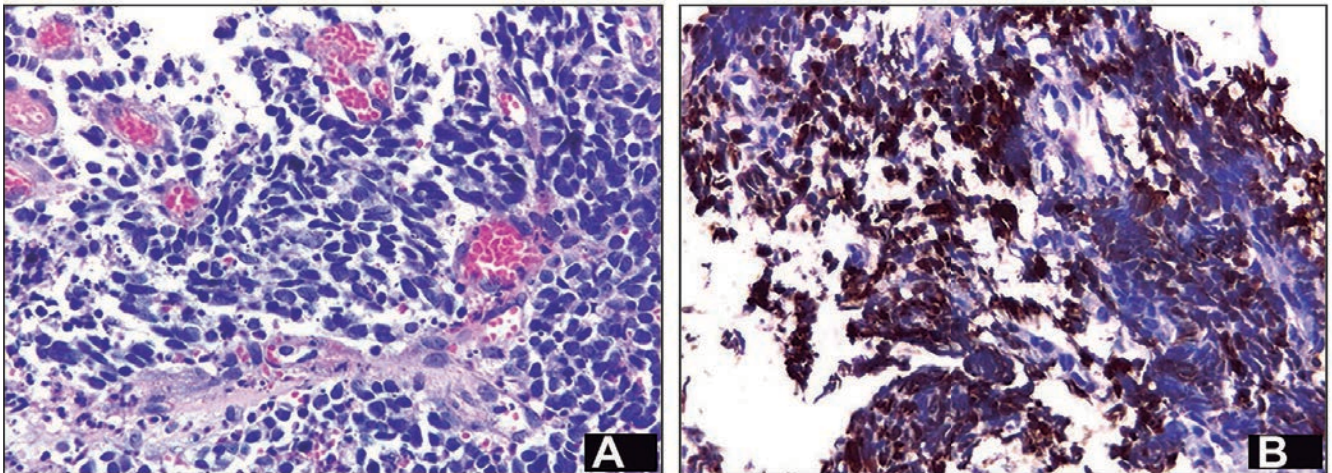
**Figura 3.** En tercio inferior del esófago se observa una lesión infiltrante, infranqueable al endoscopio.



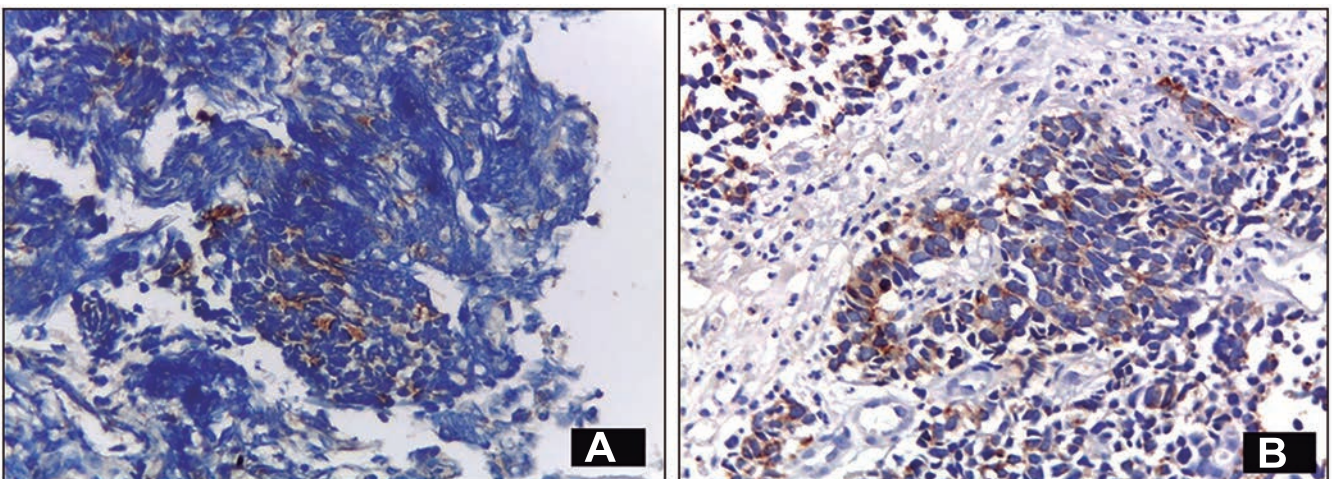
## Discusión

Los tumores neuroendocrinos de células pequeñas de esófago se presentan con mayor frecuencia en hombres en la quinta a sexta década de vida, y han sido reportados tanto en fumadores como en no fumadores. No se encontró relación con la presencia de esófago de Barrett ni exposición a químicos específicos.<sup>3, 4</sup> La clínica no difiere de otros tipos de tumores esofágicos; los síntomas más comunes son disfagia, malestar abdominal, pérdida de peso y anemia. En un estudio multicéntrico realizado en Corea en el que se evaluaron 26 casos de tumores neuroendocrinos esofágicos, el 30,8 % fueron detectados de forma incidental en pacientes que se realizaban VEDA como estudio de rutina.<sup>3, 4</sup> En cuanto a las características endoscópicas, los CNCP esofágicos se encuentran más frecuentemente como lesiones únicas en el tercio medio o

**Figura 4.** A) Proliferación de células hipercromáticas con moderado pleomorfismo nuclear y núcleos en sal y pimienta. B) Alto índice de proliferación evaluado con la técnica de Ki 67.



**Figura 5.** A) Positividad a la inmunomarcación con CK AE1/AE3. B) Positividad a la inmunomarcación con CD56.



inferior del esófago, usualmente como lesiones ulceradas y mayores a 1 cm. Las características anatomopatológicas fundamentales para el diagnóstico incluyen la identificación de células pequeñas carcinomatosas y marcación inmunohistoquímica de diferenciación epitelial. Los marcadores neuroendocrinos que pueden ser de utilidad diagnóstica son la Cromogranina A, CK8, sinaptofisina, NSE y CD56.<sup>5</sup> En el año 2019, la Organización Mundial de la Salud publicó la nueva clasificación de Tumores de Tubo Digestivo,<sup>6</sup> que divide a las neoplasias neuroendócrinas (NEN) en NET o neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas, con 3 grados: bajo grado o G1 (número de mitosis < 2 por 10 campos de alto poder y Ki67 < 3%), grado intermedio o G2 (número de mitosis entre 2 y 20 por 10 campos de alto poder y Ki 67 entre 3 y 20%) y alto grado o G3 (número de mitosis > 20 por 10 campos de alto poder y Ki 67 > 20%); carcinomas neuroendócrinos o NEC, que incluyen el carcinoma de células pequeñas (CNCP), que corresponde al caso que presentamos, y al carcinoma neuroendocrino de células grandes y MiNEN, que son neoplasias mixtas, neuroendocrinas y no neuroendocrinas. La nueva clasificación mencionada establece que los NEC (como el CNCP) se diferencian desde el punto de vista molecular de los NET de alto grado, o G3, porque estos últimos conservan las mutaciones clásicas de los NET (en los genes MEN1, DAXX y ATRX) y los NEC presentan otras mutaciones *drivers*, básicamente en los genes p53 y RB1. La Tomografía computada de alta resolución es actualmente el estándar para la evaluación de compromiso extraesofágico. EL PET-TC es de utilidad para la evaluación del estadio y la reevaluación postratamiento dado que los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados son típicamente ávidos para 18F-FDG.<sup>7</sup> Al momento del diagnóstico suele haber metástasis a distancia en el 85% de los casos.

El pronóstico es sombrío y aunque el CNCP esofágico sea diagnosticado en estadios tempranos, usualmente se evidencia una rápida diseminación y la supervivencia no supera el año, salvo algunas excepciones descritas en reporte de casos. El tratamiento para los tumores neuroendocrinos esofágicos es controversial debido a la falta de estudios por la baja frecuencia y rápida progresión: si

bien no está establecido, se basa en el de los tumores neuroendocrinos extrapulmonares. Se recomienda la combinación de quimioterapia y radioterapia con o sin cirugía si la enfermedad se encuentra localizada, y tratamiento quimioterápico paliativo si está diseminada.<sup>4, 8</sup>

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

**Conflicto de intereses.** Los autores niegan conflicto de intereses.

## Referencias

- Huang YL, Chou SH, Chai CY, Hsu JS. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Kaohsiung J Med Sci* 2015; 31 (2): 108-109.
- Méndez-Vivas WR, Salazar-Chavoya NL, Vázquez-Pelcastre R, Pereyra-Balmes MdC. Carcinoma neuroendocrino primario de esófago. *Evid Med Invest Salud* 2014; 7 (3): 139-142.
- Gollard R, et al. Small cell/neuroendocrine tumors of the esophagus: presentation of two cases and review of the literature. *Tumori* 2010; 96: 780-783.
- Lee CG, Lim YJ, Park SJ, Jang BI, Choi SR, Kim JK, Kim YT, Cho JY, Yang CH, Chun HJ, Song SY; Neuroendocrine tumor study group. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *BMC Cancer* 2014; 14: 569.
- Funakoshi S, Hashiguchi A, Teramoto K, Miyata N, Kurita S, Adachi M, Hamamoto Y, Higuchi H, Takaishi H, Hibi T. Second-line chemotherapy for refractory small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus that relapsed after complete remission with irinotecan plus cisplatin therapy: Case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013; 5 (1): 117-122.
- Digestive System Tumours. WHO Classification Tumours Editorial Board (eds) 2019; 5: 16-19.
- Howard S, O'Regan K, Jagannathan J, Krajewski K, Giardino A, Ramaiya N. Extrapulmonary small cell carcinoma: a pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: W392-W398.
- García-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedemann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB, Caplin M, O'Toole D, Perren A. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103 (2): 186-194.