

Carcinoma neuroendocrino de origen desconocido: A propósito de un caso y revisión de la literatura

*Neuroendocrine carcinoma of unknown origin:
About a case and literature review.*

Marc Blanco Silvestre, Rosa Monsonís-Usó, Pedro Martínez Meneu, Guillem Abad Carratalá, Bárbara Amaya Barroso,
Neus Ridaura Navarro, Juan Sánchez-Carpena Garrido-Lestache, María Colonques Leon, Lara Mateo Vidal

Hospital General Universitario de Castellón. Castelló de la Plana, Castelló, España.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos de origen desconocido representan más del 10% de todas las neoplasias neuroendocrinas. La mayoría de estos tumores son pobremente diferenciados y, por lo tanto, muy agresivos, por lo que requieren de un tratamiento precoz.¹

Existen varias razones para no encontrar el origen de las metástasis entre las que se hallan una anamnesis inadecuada, la falta de pruebas complementarias óptimas o la presencia de comorbilidades que impiden el correcto diagnóstico, no obstante, es posible que no se identifique el tumor primario a pesar de realizar todo el proceso adecuadamente.²

Presentamos el caso de un varón con carcinoma neuroendocrino de origen desconocido sometido a linfadenectomía inguinal video-endoscópica.

CASO CLÍNICO

Varón de 69 años con antecedentes de Resección Transuretral de próstata por STUI secundario a HBP y en seguimiento con PSA en rango normal,

remitido a consultas externas de Oncología por aparición de adenopatías inguinales bilaterales móviles de predominio izquierdo. Tras TC que confirmó las adenopatías, se realizó biopsia ecoguiada de los ganglios bilaterales con hallazgo de carcinoma neuroendocrino indiferenciado de células grandes, positivo a Ki67 y débilmente positiva para AE17AE3 y CK19. Previo a valorar tratamiento se realizó PET-TC que mostró adenopatías inguinales de características metabólicas malignas de predominio izquierdo sin otros hallazgos (imagen 1). Se decidió tratamiento con cisplatino-etopósido administrando 5 ciclos en total. Tras la quimioterapia se realizó TC de control (imagen 2) informado como sin cambios por la persistencia de las adenopatías en número y tamaño. Se presentó al paciente en comité de tumores y ante la falta de respuesta, se decidió realizar linfadenectomía inguinal video-endoscópica modificada con resultado de 10 ganglios extraídos de la cadena ganglionar derecha sin evidencia de malignidad y 1 ganglio positivo para carcinoma neuroendocrino de 8 extraídos en la cadena ganglionar izquierda. Se realizó TC precoz de control el primer mes tras la

cirugía que mostró colecciones inguinales bilaterales sin presencia de adenopatías sospechosas. Ante el dolor y la dificultad de deambulación del paciente se decidió drenaje percutáneo inguinal bilateral con mejoría clínica progresiva. En el siguiente TC de control a los 6 meses, no obstante, (imagen 3) se apreció una adenopatía de 18 mm sospechosa de infiltración tumoral por encima del seroma postquirúrgico residual por lo que se presentó de nuevo en comité decidiendo la administración de irinotecán 3 ciclos. En el TC postratamiento, la adenopatía presentaba un tamaño no significativo por lo que se decidió iniciar seguimiento. Actualmente, el paciente persiste sin recidivas ni enfermedad a distancia en las pruebas de imagen de control periódico.

Imagen 1: Captaciones patológicas en ganglios inguinales izquierdos en PET-TC

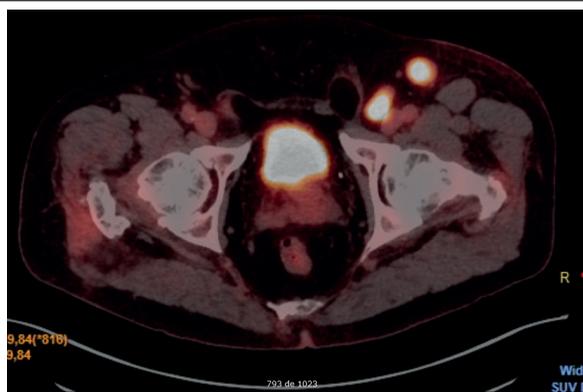
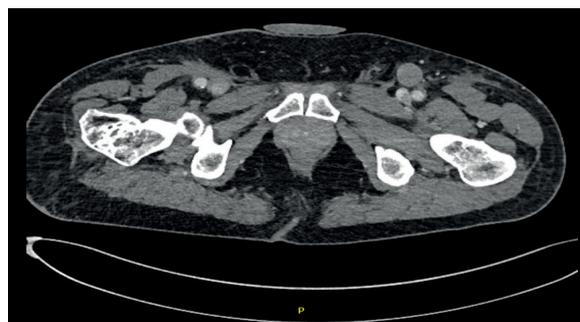


Imagen 2: Persistencia de adenopatías patológicas tras tratamiento en imágenes de TC



Imagen 3: Recidiva ganglionar a nivel de lecho por aparición de adenopatía de 18mm tras cirugía inguinal



DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos se forman a partir de células del sistema nervioso y endocrinológico y surgen, frecuentemente, del páncreas, paratiroides, glándula adrenal, pulmones... Pueden ser divididos en funcionantes o no funcionantes en relación a su capacidad para secretar hormonas. Los tumores funcionantes se definen por la hormona que secretan y, entre ellos, se encuentran los insulinomas, gastrinomas, glucagonomas.³

Independientemente de su funcionalidad, los cánceres neuroendocrinos son neoplasias malignas con capacidad de metastatizar a ganglios linfáticos, hígado, pulmones.³ De hecho, el 40-50% de pacientes son metastásicos al diagnóstico, lo que les confiere un mal pronóstico.⁴

Habitualmente, en los pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos se suele identificar el tumor primario, no obstante, existe un 13% de pacientes donde el origen de la enfermedad no puede ser identificado. Es entonces cuando definimos este tipo de cánceres como carcinomas neuroendocrinos de origen desconocido (CNOD).⁴

La evaluación de los CNOD empieza con la anamnesis y los antecedentes familiares para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollo de algún subtipo de neoplasia endocrinológica, y continúa con los marcadores histológicos y las pruebas de imagen.¹

Histológicamente, las neoplasias neuroendocrinas son diagnosticadas mediante la inmunohistoquímica, que identifica proteínas citosólicas como la cromogranina A y la sinaptofisina, específicas para estos tipos de cánceres. Igual que ayuda a determinar

el origen neuroendocrino, la inmunohistoquímica puede ayudar también a descubrir el origen del tumor primario, así el TTF1 está presente en el 43% de los carcinomas neuroendocrinos de origen pulmonar y el CDX2 en el 86% de los que provienen de colon o apéndice. Desafortunadamente, estos marcadores son poco frecuentes en neoplasias indiferenciadas.⁵

Respecto a las pruebas de imagen, se debería realizar TC o RM toraco-abdomino-pélvico como estudio inicial, sobre todo si se sospecha neoplasia a nivel de pulmón, páncreas o suprarrenales, aunque la sensibilidad de ambas pruebas está limitada por el tamaño tumoral. El OctreoScan también se usa en el diagnóstico debido a la presencia de receptores de somatostatina en este tipo de tumores primarios, y el PET-TC se suele recomendar en carcinomas neuroendocrinos con OctreoScan negativo, situación que ocurre más frecuentemente en tumores neuroendocrinos indiferenciados, como la mayoría de CNOD.

Frecuentemente, los carcinomas neuroendocrinos se originan en el pulmón por lo que su estudio es fundamental ya sea mediante TC o broncoscopia. La broncoscopia puede ser útil en la evaluación del árbol bronquial a la búsqueda del tumor primario, aun así, los tumores neuroendocrinos pueden originarse en otras partes del cuerpo y pueden encontrarse, por orden de frecuencia, en cérvix, esófago, faringe, laringe, colon, recto y próstata.⁶

Si la neoplasia primaria es identificada el tratamiento del tumor dependerá del estadio y del órgano afectado. Si, por el contrario, el tumor primario no es identificado el tratamiento se realiza en base al grado y la diferenciación del tumor.

En la enfermedad locorregional u oligometastásica con primario desconocido, de tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados, el tratamiento suele ser la resección si existe la posibilidad de márgenes negativos.¹

En los tumores metastásicos, las posibilidades incluyen la observación, el octreótido (si el octreoscan positivo) y la resección (si no son indiferenciados).⁶ El sunitinib, un inhibidor de la tirosina cinasa, y el everolimus, un inhibidor de mTOR, han demostrado tener actividad antitumoral en este tipo de tumores.^{7,8}

Al igual que con los tumores bien diferenciados, en los pobremente diferenciados se debe evaluar la resecabilidad. Para aquellos que se consideran resecables, el tratamiento consiste en resección y quimioterapia con o sin radioterapia. Para tumores que no son resecables y sin metástasis, el tratamiento debe incluir quimioterapia con radiación.¹

En nuestro paciente, se decidió realizar linfadenectomía inguinal video-endoscópica después de la quimioterapia tras valorar la resecabilidad del tumor dada la alta posibilidad de resección completa.

Los tumores neuroendocrinos indiferenciados metastásicos de primario desconocido se tratan con regímenes similares al cáncer de pulmón de células pequeñas, con quimioterapia basada en platino y etopósido.¹

En nuestro caso, optamos por cisplatino-etopósido como primera opción por la mayor evidencia de este tratamiento en primera línea postponiendo el irinotecán para el tratamiento de la recidiva neoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Dec;9(12):1397-402; quiz 1403. doi: 10.6004/jnccn.2011.0118. PMID: 22157557.
2. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for standard of Care in Neuroendocrine Tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105: 255-65.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
4. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS consensus guidelines update for the Management of Distant Metastatic Disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology*. 2016;103:172-85.
5. Oien KA. Pathologic evaluation of unknown primary cancer. *Semin Oncol* 2009;36:8-37.
6. Kulke HM, Clark OH, Benson AB III, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. Version 1, 2011. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Accessed October 20, 2011.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
8. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.