

CASOS CLÍNICOS

Tumor neuroendocrino de células pequeñas de anorrecto

Drs. ANDRÉS MARÍN G, JUAN I VERGARA B, LEONARDO ESPÍNDOLA S, RENATO SANDOVAL S

Unidad de Coloproctología, Servicio de Cirugía, Servicio Anatomía Patológica, Hospital Militar de Santiago

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una paciente de sexo femenino de 44 años con un tumor de la región rectoanal, de tipo neuroendocrino (NE) indiferenciado de células pequeñas. La paciente presentaba al momento del diagnóstico metástasis hepáticas y ganglionares inguinales e intraabdominales múltiples. El tratamiento incluyó el uso de quimioterapia agresiva con cisplatino y etopósido con buena respuesta inicial. Luego de 8 meses de iniciado el tratamiento, se detecta recidiva tumoral en canal anal y pelviana. La radioterapia pelviana logra el control macroscópico completo. Recidiva metastásica hepática múltiple 2 meses después. La paciente fallece luego de 18 meses de detectada su enfermedad.

PALABRAS CLAVES: *Anorrecto, tumor endocrino*

SUMMARY

We report the clinical case of a 44 year-old female with a small cell anaplastic neuroendocrine tumor of the recto-anal region. At the time of the diagnosis, the patient had liver, multiple intra-abdominal and inguinal lymph node metastases. She was treated aggressive chemotherapy including cis-platinum and etoposide with good initial response. Local recurrence developed 8 months after starting treatment. Radiation therapy was given to the pelvic area with complete macroscopic control. Multiple liver metastases were found 2 months later. The patient died 18 months after the diagnosis was made.

KEY WORDS: *Anorectal area, neuroendocrine tumor*

INTRODUCCIÓN

Las células del sistema neuroendocrino se hallan dispersas por todo el organismo, encontrándose en el tracto gastrointestinal, respiratorio, urogenital, cutáneo y en tejidos como la tiroides, paratiroides y suprarrenales.

La proliferación neoplásica de células de origen neuroendocrino (NE) puede ocurrir en todo el tubo digestivo. Por mucho tiempo se ha agrupado bajo el nombre de tumores carcinoides, a los cuales se les había otorgado en forma exclusiva algún

grado de diferenciación NE. Pero existen otros tipos de neoplasias menos diferenciadas o francamente indiferenciadas con características NE. Al menos el 50% de los tumores colorrectales catalogados como indiferenciados, tienen diferenciación NE al efectuarse estudios inmunohistoquímicos.¹

Tres subtipos de tumores NE han sido identificados, de células pequeñas, de células intermedias y bien diferenciados. Las neoplasias NE de colon y recto del tipo células pequeñas son extremadamente raras, alcanzando solo el 1%. En la actualidad existe consenso entre los especialistas en utilizar el

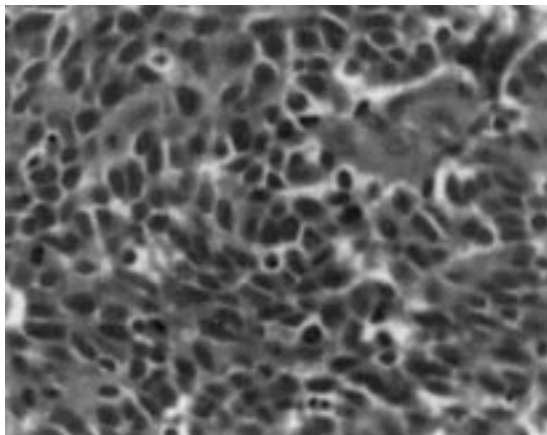


Figura 1.

término carcinoide sólo para los tumores NE con bajo o sin potencial maligno.¹

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 44 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, controlada por cuadro de dolor anal defecatorio y sangrado rectal. El examen general y proctológico, muy difícil de realizar por intenso dolor, revela la presencia de una fisura anal crónica anterior profunda con intensa fibrosis de los bordes.

Es tratada durante 2 semanas con gel de nifedipino al 0,2% en forma tópica, según protocolo para la fisura anal crónica implementado en nuestro Servicio.² Se agrega dieta rica en fibras, resblandecedores de las deposiciones y calor local húmedo. En el control, al no presentar mejoría clínica, es derivada a cirugía.

Durante la operación se constata una fisura anal anterior indurada de consistencia firme, bordes irregulares y aspecto infiltrativo en profundidad. Se realiza una esfinterotomía lateral interna y se reseca parte de la fisura para estudio histopatológico. La evolución posterior no es satisfactoria,

pues los síntomas persisten, no existiendo una adecuada cicatrización de la fisura.

El informe histológico diferido revela tejido neoplásico indiferenciado tipo células pequeñas con bordes de sección infiltrados por tumor (Figura 1).

El estudio de diseminación, efectuado una vez obtenido el informe de Anatomía Patológica, demuestra la presencia de metástasis hepáticas múltiples en ambos lóbulos (TAC), con adenopatías intraabdominales y tumor rectal infiltrante de unos 6 cm de diámetro (Figuras 2 y 3). El estudio endoscópico del colon muestra una zona en el canal anal y recto inferior ulcerada, indurada y friable. No se evidencia diseminación a otros órganos.

Presentado el caso a Comité Oncológico del Hospital, se inicia tratamiento quimioterápico con etopósido 160 mg diarios por 3 días y cisplatino 120 mg por una vez 8 meses después y luego de 6 ciclos con estos agentes quimioterápicos, el estudio de diseminación tumoral revela una regresión total de las metástasis del hígado, pero con proliferación de la masa rectoanal, con invasión neoplásica de la grasa perirrectal y tabique rectovaginal, además de la aparición de metástasis ganglionares inguinales izquierdas, cuya biopsia confirma la infiltración con células tumorales NE (Figura 4 y 5).

En julio del 2002 se inicia un nuevo esquema de tratamiento con radioterapia pelviana e inguinal (total de 45 grey)³ meses después la respuesta clínica e imaginológica es completa a nivel pelviano, pero hay recidiva de las metástasis hepáticas (Figura 6).

Nuevos ciclos de quimioterápicos han sido pospuestos por un cuadro de pielonefritis aguda con absceso perinefrítico que ha requerido de hospitalización y tratamiento con antibióticos.

La paciente fallece luego de 18 meses de evolución de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Los tumores derivados del sistema neuroendocrino (NE) se pueden encontrar distribuidos por

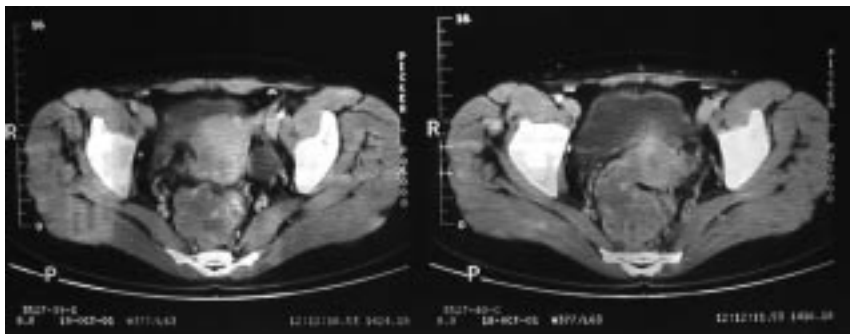


Figura 2. TAC pelviano. Tumor rectoanal neuroendocrino en octubre 2001.



Figura 3. TAC abdominal, octubre 2001. Metástasis hepáticas múltiples de tumor neuroendocrino rectoanal.



Figura 4. TAC de abdomen, julio 2002. Sin metástasis en hígado. Post quimioterapia.

todo el organismo, tanto en tubo digestivo, pulmón, piel, sistema urogenital, etcétera, pudiendo sintetizar, almacenar y secretar más de 40 sustancias farmacológicamente activas. La mayoría de ellas se pueden encontrar, además, en el sistema nervioso, de allí del término neuroendocrino. Las sustancias más frecuentemente encontradas en estos tipos de tumores son la serotonina, péptido intestinal vasoactivo, calcitréinas, substancia P, histamina etcétera^{1,4}

Las neoplasias NE del tracto digestivo ocurren comúnmente en apéndice, íleon y recto, aunque también en estómago, colon, esófago y duodeno.

Muchos de estos tumores han sido catalogados erróneamente como carcinoides, ya que este término se prefiere usar sólo para tumores NE bien

diferenciados y de escasa o nula malignidad. El concepto de tumor NE engloba a todo un espectro de tumores capaces de producir aminas o neuropeptidos, independiente de su grado de diferenciación histológica. En el extremo benigno de este espectro se encuentran los carcinoides y en el otro, un grupo de neoplasias, de baja frecuencia de presentación en el tubo digestivo, los tumores indiferenciados de células pequeñas. Incluso son tan infrecuentes que no alcanzan el 1% del total de los tumores de intestino grueso.^{1,3,4}

En la serie de Saclarides⁴ de un total de 39 tumores NE colorrectales detectados en 10 años de estudio que corresponden al 3,9% de todos los cánceres operados en ese período (1980-1990), 15

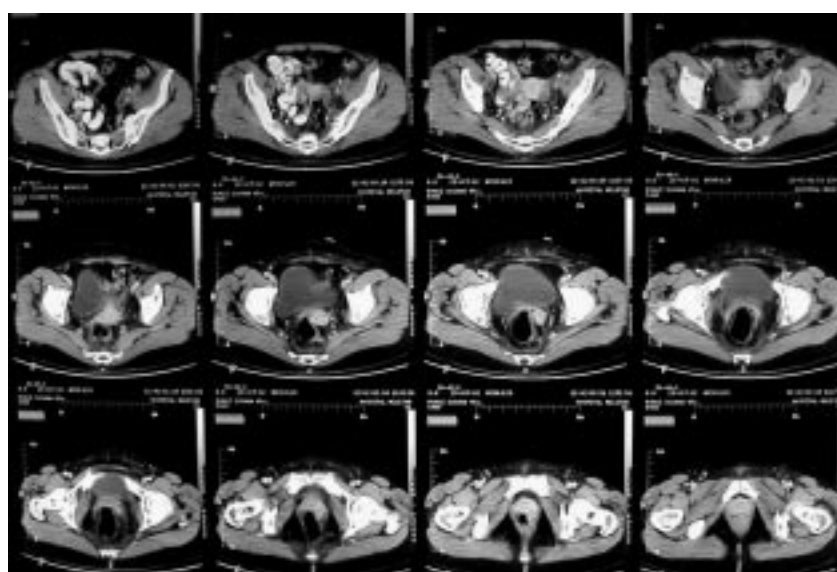


Figura 5. TAC pelviano de diciembre 2002, posterior a quimiorradioterapia. Nótese la desaparición del tumor primario.

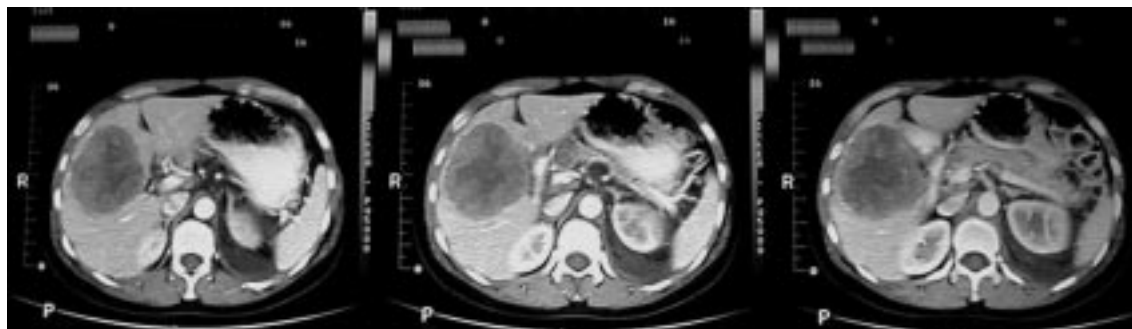


Figura 6. TAC de abdomen, diciembre 2002. Recidiva metástasis hepática.

eran de células pequeñas (1,5%) y sólo 5 de ellos de ubicación rectal. La gran mayoría de estos tumores se pesquisaron en etapas avanzadas de la enfermedad, 87% en estadios C o D de Dukes, con un 50% de pacientes con diseminación a distancia (hígado). Así es como la mediana de sobrevida no es superior a 5 meses para aquellas neoplasias indiferenciadas o de células pequeñas.

Staren y colaboradores del Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center de Chicago,³ publican una incidencia de 1,9% del total de cánceres de colon y recto operados en un período de 7 años. Estos 13 pacientes con tumores de origen NE, 6 eran de ubicación rectal y sólo 3 del tipo células pequeñas, o sea el 0,4% de todos las neoplasias colorrectales operadas en esa institución eran tumores NE indiferenciados de recto. La sobrevida para estos 3 pacientes fue de 2, 9 y 23 meses, siendo esta última algo mejor debido a que este paciente fue sometido a una resección quirúrgica de recto a diferencia de los 2 anteriores que recibieron exclusivamente quimioterapia y radioterapia.

Son tan infrecuentes estos casos de tumores NE indiferenciados de la región anorrectal, que la Universidad de Minnesota, en 10 años, informa de 2 casos de un total de 192 pacientes con cánceres anales tratados en esa institución. Ambos casos tuvieron diferente evolución y sobrevida. Uno de ellos fue operado falleciendo luego de 34 meses como consecuencia de metástasis a distancia. El otro que fue sometido a quimioterapia agresiva, falleció a los 3 meses.⁵

Boman en un grupo de 188 pacientes con tumores anales, informa de 13 de ellos con la variedad de células pequeñas. Aquellos que tenían enfermedad irresecable con metástasis hepáticas la sobrevida no pasó de los 2 meses desde la fecha del diagnóstico. En los que se realizó resección abdominoperineal, la sobrevida a 5 años es de 14%

(1/7), con un intervalo libre de enfermedad de escasos 4 meses.⁶

Como consecuencia de los pobres resultados obtenidos con la cirugía, los esfuerzos apuntan a tratar estos tumores rectales de células pequeñas tal como su contraparte pulmonar, con agentes quimioterápicos, en esquemas agresivos. Se está utilizando, preferentemente, ciclos de cisplatino y etopósido en ocasiones asociado a vincristina o ciclos de ciclofosfamida y doxorubicina. A pesar de la asociación de estos agentes, el impacto de los resultados en la sobrevida de estos pacientes es escaso.⁷ En la serie de Staren de 1988, dos pacientes recibieron terapia con vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina, alcanzando una sobrevida de 2 y 9 meses cada uno.

En 1991, Moertel⁸ publica el primer estudio en 18 pacientes con neoplasias gastrointestinales NE indiferenciadas tratadas con esquema de cisplatino y etopósido, informando una mejoría en la sobrevida, elevando la mediana a 19 meses, con una regresión total de la lesión en 3 pacientes, pero con recurrencia en promedio a los 8 meses. Posteriores estudios^{7,9} en grupos con mayor número de pacientes, han fallado al intentar demostrar una mejor sobrevida, un mayor tiempo o una tasa de remisión superior al estudio original de Moertel.

En nuestra paciente el tratamiento oncológico médico fue inicialmente efectivo, incluso hubo remisión completa temporal de las metástasis hepáticas y de la masa rectal, pero con recurrencia precoz, lo que junto a otras complicaciones fue la causa final de su deceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Staren E, Gould V, Warren W, *et al*: Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. Surg.1988; 104: 1080-9.

2. Marín A, Vergara JI, Espíndola L: Uso del nifedipino oral y en gel en el tratamiento de la fisura anal crónica. Estudio prospectivo, aleatorio y controlado. *Rev Chil Cir Oct* 2002; 54: 503-7.
3. Oberg K: Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Op Oncol* 2002; 14: 38-45.
4. Saclarides TJ, Szelunga D, Staren E: Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 635-42.
5. Klas J, Rothenberger D, Wong D, Madoff R: Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999; 85: 1686-93.
6. Boman B, Moertel CH, O'Connell M *et al*: Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. *Cancer* 1984; 54: 114-25.
7. Fjallskog M, Granberg D, Welin S, *et al*: Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92: 1101-7.
8. Moertel CG, Kvols L, O'Connell M, Rubin J: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
9. Mytri E, Baudin E, Ducreux M, *et al*: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-5.