

TUMORES NEUROENDOCRINOS DIGESTIVOS: CLÍNICA E HISTOLOGÍA

Hospital de San José, enero 2005 a mayo 2007

Freddy Niño MD.*

Resumen

Objetivo: los tumores neuroendocrinos son entidades infrecuentes por lo cual su historia natural y desenlace son poco conocidos. En el presente estudio se describen las características clínicas e histológicas de los diagnosticados en un período de dos años. **Metodología:** estudio descriptivo, retrospectivo de serie de casos. Se define como caso todo paciente con diagnóstico de TNE digestivo realizado por el servicio de patología entre enero 2005 y mayo 2007. **Resultados:** en el Hospital de San José de enero de 2005 a mayo 2007 se diagnosticaron nueve casos de pacientes con TNE, 33.3% en mujeres y 66.7% en hombres. La edad promedio fue 50,3 años (rango 12 a 77 años). El tipo histológico más frecuente según la clasificación de la OMS fue el TNE bien diferenciado en el 77.8%. El 66,7% fueron asintomáticos y el 33.3% presentaron algún tipo de manifestación, como diarrea y enfermedad acidopéptica con 22,2% cada uno. En las mujeres el 100% de las lesiones fueron asintomáticas y 50% en hombres. En la serie se presentó una metástasis que ocurrió en el sexo masculino. La infiltración de la pared en la muscular se vió en 55,6%. La angioinvasión solamente se presentó en un paciente de sexo masculino que además presentó metástasis a hígado. Cuando el valor de Ki67 es menor de 1% no se presentan metástasis. Los sitios de localización primaria de los tumores neuroendocrinos digestivos más frecuentes fueron duodeno y apéndice (22,2% cada uno) y en los extragastrointestinales fue el pulmón (22,2%). El 77,8% de los pacientes tuvieron algún procedimiento, de ellos el más común fue la polipectomía (42,9%). Posterior al procedimiento el 50% de los pacientes presentaron mejoría total de la sintomatología y el resto en forma parcial. El cumplimiento al seguimiento posterior fue mayor en las mujeres con 66,6% y de 33,3% para los hombres.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos.

Abreviaturas: TNE, tumores neuroendocrinos.

CLINICAL AND HISTOLOGICAL BEHAVIOR OF NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

San José Hospital, January, 2005 - May, 2007

Fecha recibido: diciembre 12 de 2007 - Fecha aceptado: abril 18 de 2008

* Médico internista, residente subespecialización 2º año de endocrinología, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC. Colombia.

Abstract

Objective: neuroendocrine tumors (NETs) are rare, thus their natural history and outcomes are poorly understood. This study describes the clinical and histological behavior of NETs diagnosed in a two-year period. **Methodology:** case series retrospective descriptive study. Any patient diagnosed with a NET of the gastrointestinal tract confirmed by pathology between January 2005 and May 2007 was defined as a case. **Results:** from January 2005 to May 2007, nine cases were diagnosed in the San José Hospital, 33.3% in females and 66.7% in males. Mean age was 50.3 years (range 12 to 77 years). Most of them (77.8%) were classified as well-differentiated tumors according to the WHO histological classification, 66.7% were asymptomatic and 33.3% presented some kind of manifestation, such as diarrhea and peptic ulcer disease (22.2% each). Lesions were asymptomatic in 100% of females and 50% of males. One of the male patients presented a metastasis. Infiltration of the muscular wall was observed in 55.6%. Invasion to blood vessels was observed in only 1 male patient who also presented a liver metastasis. No metastases occur when the value of Ki67 is less than 1%. The most frequent primary sites were the duodenum and appendix (22.2% respectively) and the lung (22.2%) was the most frequent extra-gastrointestinal site. In 77.8% of all cases patients underwent some kind of procedure the most common being polypectomy (42.9%). Symptoms disappeared completely after the procedure in 50% and the rest showed at least partial improvement. Compliance to follow-up was greater in females (66.6%) and 33.3% in males.

Key words: neuroendocrine tumors.

Introducción

Los TNE son neoplasias derivadas de células enterocromafines distribuidas en forma difusa en los tejidos, lo que lleva a que puedan originarse en cualquier órgano.¹ Esto hizo que los patólogos logran clasificarlos de acuerdo con el sitio de origen en tracto anterior, medio y posterior.² La incidencia de los TNE varía de un estudio a otro, encontrando desde un caso nuevo por millón de habitantes hasta 1% en autopsias,² pero se ha considerado la incidencia general de los TNE digestivos de 0,4 por 100.000 habitantes año detectables en la clínica, pero con el desarrollo de métodos imagenológicos como la resonancia magnética nuclear, tomografía axial computarizada, endosonografía, octreoscan y tomografía con emisión de positrones, aumentó de manera significativa su diagnóstico.³ El cuadro clínico de los pacientes con TNE digestivos varía de acuerdo con la lesión tumoral, sitio de localización, producción hormonal y la presencia de metástasis. Desde el punto de vista clínico se clasifican en funcionales asociados con producción hormonal y no funcionales.⁴ La evolución clínica depende del sitio de hallazgo de la lesión, tamaño, tipo histológico,

metástasis a distancia y respuesta al tratamiento medico o quirúrgico.⁴ La baja prevalencia de la enfermedad hace que la historia natural de estos tumores no sea bien conocida. A pesar de ser raros y de la falta casi total de estudios randomizados, se desea iniciar estudios descriptivos en nuestra población para poder determinar la frecuencia de esta patología, características clínicas al momento del diagnóstico, tratamiento recibido, seguimiento y pronóstico. Con todo lo anterior, el objetivo principal del estudio es describir las características clínicas e histológicas de los TNE digestivos encontrados en el servicio de patología del Hospital de San José desde enero de 2005 hasta mayo de 2007. Para lograr esta información se tomaron registros de pacientes con TNE en el Hospital de San José durante el período mencionado.

Materiales y métodos

Diseño: consiste en un estudio descriptivo, retrospectivo de serie de casos. Los datos fueron tomados de los registros del servicio de patología del Hospital de San José. Se incluyeron pacientes con TNE diag-

nosticados entre enero de 2005 y mayo de 2007. Se define como caso todo paciente con diagnóstico de TNE digestivo realizado por el servicio de patología. Posterior a la ubicación del caso se analizaron las historias clínicas y se revisaron las placas histológicas con uno de los patólogos de la institución. Se realizaron estudios complementarios cuando fueron necesarios, como la cuantificación del Ki67 y revisión de la placa de patología por otro patólogo. Se aplicó el instrumento de recolección de la información donde se registraron las variables de interés para el estudio. Se revisaron los datos recolectados de las historias clínicas para detectar oportunamente errores. Se anotaron los teléfonos de los pacientes para completar los datos de la historia clínica en caso de necesitarlos. Los datos y el análisis estadístico se procesaron en el programa EPI INFO versión 3.4.1.

Resultados

En el Hospital de San José de enero de 2005 a mayo 2007 se reportaron nueve casos de pacientes con TNE. El porcentaje de mujeres fue de 33.3%, la edad promedio 50.3 años (rango entre 12 y 77 años), siendo los menores de 50 años los más afectados con un porcentaje de 55.6% (cinco casos). Los TNE más frecuentes según la clasificación de la OMS fueron los bien diferenciados con un 77.8% (siete casos) seguido por el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado con 22.2% (dos casos). No se hallaron otros tipos histológicos. En la **Tabla 1** se muestra la frecuencia de los TNE según el sexo.

En la **Tabla 2** se muestra la frecuencia de los TNE según la edad y tipo histológico.

En cuanto a la sintomatología de los diferentes tumores se observa que el 66,7% fueron asintomáticos y el 33,3% presentaron algún tipo de manifestación. En la **Tabla 3** se muestran las características clínicas, según el sexo, de los TNE.

Los síntomas predominantes fueron diarrea y enfermedad acidopéptica con 22.2% cada uno. En la totalidad de las mujeres las lesiones fueron asinto-

Tabla 1. Frecuencia de los TNE según sexo y tipo histológico

Sexo	Frecuencia	TNE	
		Bien diferenciado	Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado
Femenino	3	2	1
Masculino	6	5	1
Total	9	7	2

Tabla 2. TNE según edad y tipo histológico

Edad	Frecuencia	TNE	
		Bien diferenciado	Carcinoma neuroendocrino bien diferenciado
< 50	5	4	1
> 50	4	3	1
Total	9	7	2

Tabla 3. TNE, síntomas según el sexo

Tumor sintomático	Frecuencia	Femenino	Masculino
Si	3	0	3
No	6	3	3
Total	9	3	6

máticas, mientras que el 50% lo fueron en el sexo masculino. En la serie solo se presentó una metástasis que ocurrió en un hombre para un porcentaje de 11.2%, y el único sitio de localización fue el hígado. En la revisión de la patología para verificar el grado de invasión tumoral se observa que la mayoría de las lesiones se localizaron a nivel de la muscular, con un promedio de 55.6% (cinco casos), seguido por el meso 22.2% (dos casos), serosa y peritumoral con 11.1% para cada uno (un caso). La **Figura 1** muestra la frecuencia del sitio de infiltración de los TNE.

El grado de infiltración fue similar en ambos sexos pero el compromiso peritumoral al igual que la angioinvasión solo se presentó en hombres. En el análisis del valor de Ki67 se observa que cuando es

Tabla 4. Localización del sitio primario de los TNE

Tumor primario	Frecuencia	Porcentaje
Pulmón	2	22.2%
Estómago	1	11.1%
Duodeno	2	22.2%
Intestino delgado	1	11.1%
Apéndice	2	22.2%
Recto	1	11.1%
Total	9	100.0%

Tabla 5. Cirugía realizada a los diferentes TNE

Tipo de cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Polipectomía	3	42.9%
Apendicectomía	2	28.6%
Neumonectomía	1	14.3%
Resección de masa	1	14.3%
Total	7	100.0%

menor de 1% no se presentan metástasis, a diferencia de los que tienen una cifra mayor pues el 50% cursan con metástasis. Los sitios de localización primaria de los TNE digestivos fueron duodeno y apéndice (22.2% cada uno) y el extragastrointestinal fue en el pulmón (22.2%). La **Tabla 4** muestra la frecuencia de cada uno de los sitios primarios.

En el sexo masculino las lesiones se localizaron principalmente en apéndice, recto y cavidad gástrica, mientras que en las mujeres fue en el intestino delgado. La **Figura 2** muestra la localización del sitio primario de lesión según el sexo.

El 77.8% de los pacientes tuvo algún procedimiento, de ellos el más frecuente fue la polipectomía con 42.9%, seguido por la apendicectomía con 28.6%. La **Tabla 5** resume la frecuencia del tipo de cirugía realizada a los diferentes TNE.

Posterior al procedimiento el 50% de los pacientes presentó mejoría total de la sintomatología y el 50% parcial. El cumplimiento al seguimiento posterior fue mayor en las mujeres con 66.6% y de 33.3% para los hombres. En los estudios de seguimiento se observa igual persistencia de la enfermedad (33,3%) que libre de ella (33.3%) en el sexo femenino. En el masculino el porcentaje de libre de enfermedad fue de 16.6% pero no se encuentra información de su seguimiento en el 66.6%. La **Figura 3** resume el estado postquirúrgico según el sexo.

Discusión

Este estudio reporta una serie de nueve casos de pacientes con TNE registrados en el Hospital de San José de enero de 2005 a mayo de 2007. El tipo histológico más frecuente fue el TNE bien diferenciado (77.8%), seguido por el carcinoma neuroendocrino bien diferenciado (22.2%). No se halló otro tipo histológico. El 66.7% fueron asintomáticos, lo cual está en concordancia con la literatura ya que el desarrollo de nuevas técnicas imagenológicas hacen que aumente el hallazgo incidental de lesiones como nódulos, pólipos o lesiones superficiales o profundas que son posteriormente diagnosticadas como TNE.⁴ El sitio de localización extradigestivo más frecuente fue el pulmón (22.2%), hecho que también fue observado por Jensen y colaboradores.⁵ Los sitios de localización primaria de los TNE digestivos fueron apéndice y duodeno (22.2% para cada uno), hecho que se encuentra en contra de la literatura ya que se reporta mayor frecuencia en yeyuno distal y en ileon.⁶ Esto podría explicarse por la mayor frecuencia de realizar el estudio patológico del apéndice y el difícil acceso al intestino delgado distal. En la presente serie se evidencia que fueron más frecuentes en el sexo masculino (66.7%), con edad promedio de presentación de 50.3 años, hallazgos también descritos por Modlin y colaboradores en su estudio de seguimiento.⁷ Llama la atención que las lesiones asintomáticas ocurrieron en el 50% de los hombres a diferencia de las mujeres (100%). La gran mayoría se localizaron a nivel de la muscular (55.6%) lo que hace entender la poca invasión cuando están formadas por células

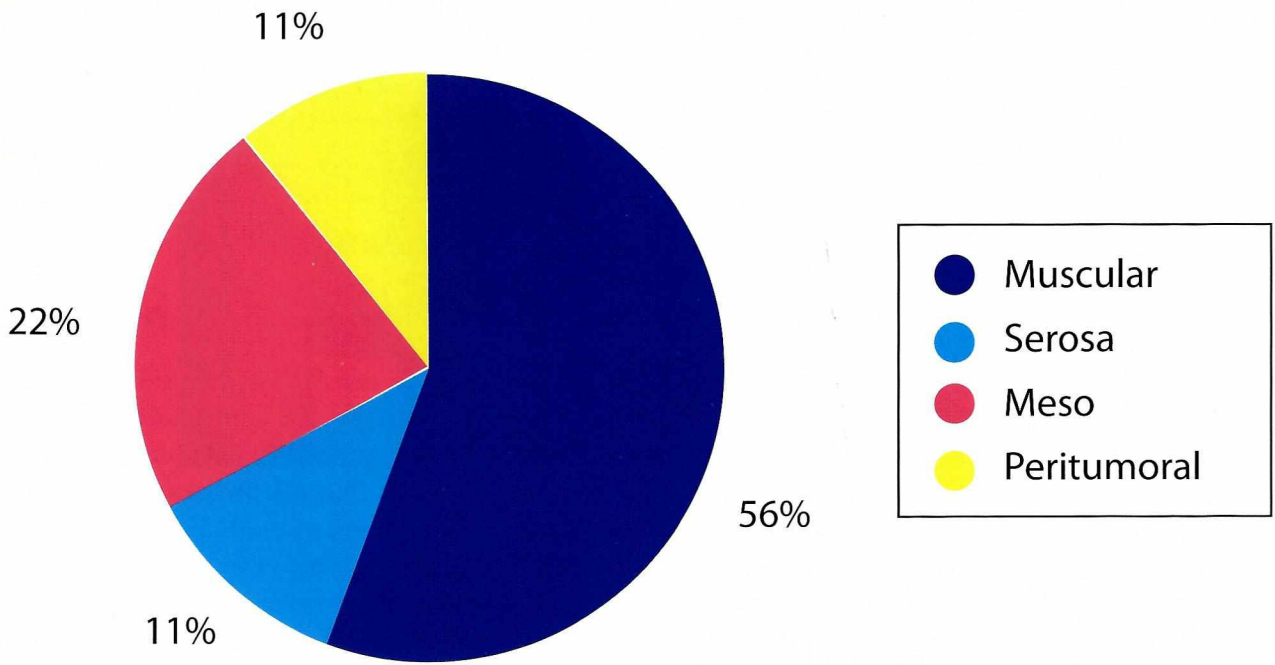


Figura 1. Sitio de infiltración de los TNE.

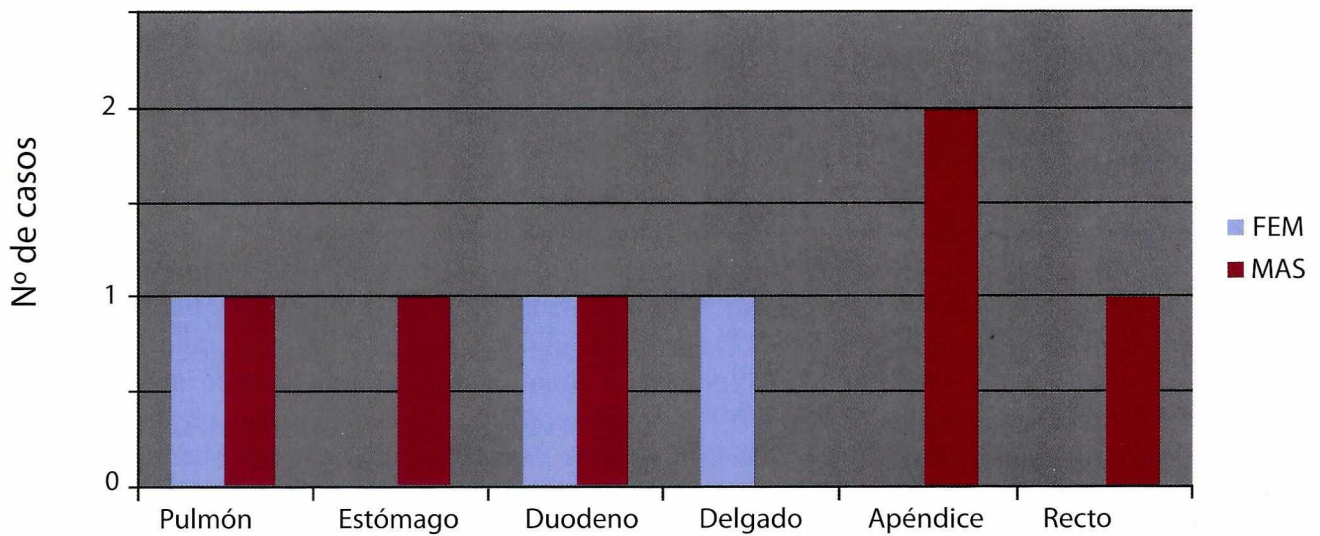


Figura 2. Localización del sitio primario de los TNE.

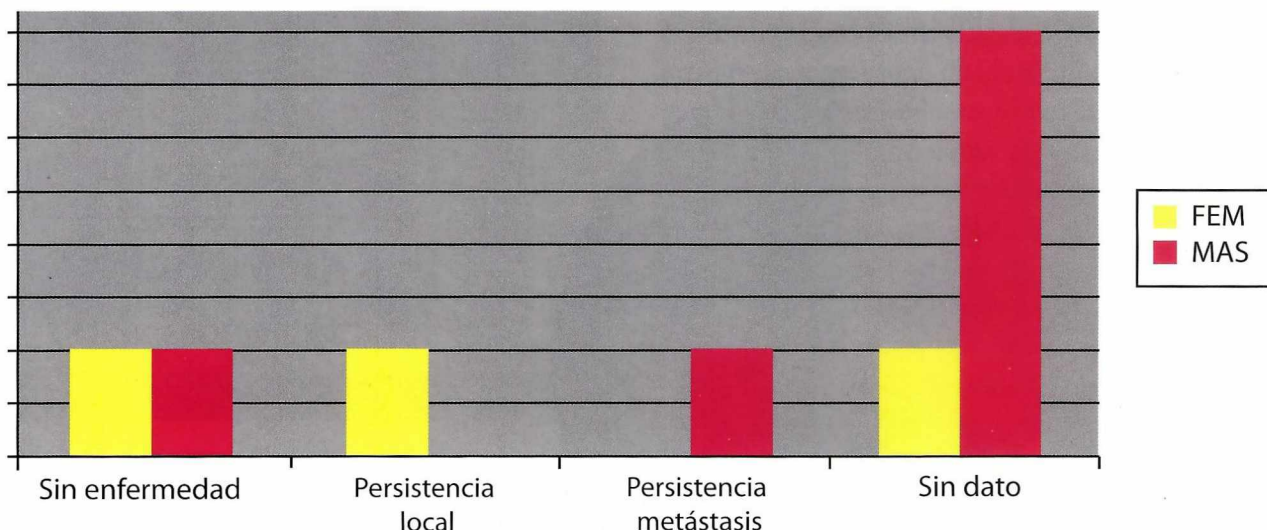


Figura 3. Estado postquirúrgico de los TNE.

bien diferenciadas. La presencia de angioinvasión y un valor de Ki67 mayor o igual a 1, aumenta la probabilidad de que haya metástasis. El seguimiento de los pacientes fue mayor en las mujeres (66.6%) a diferencia al sexo masculino que solo asistió a control médico el 33.3%. La calidad y la agudeza de los registros son dependientes del adecuado diligenciamiento del instrumento de recolección de la información y de los exámenes complementarios realizados, a que un mismo paciente puede tener varias visitas a diferentes instituciones para el seguimiento de su enfermedad con diferentes protocolos.

En conclusión, los TNE son patologías poco frecuentes cuya historia natural y desenlace final son poco conocidos. Es de resaltar que el grado de diferenciación celular así como también la presencia de Ki67 mayor a 1% aumenta el riesgo de enfermedad metastásica, lo cual hace indispensable realizar estudios de inmunohistoquímica a todas las piezas quirúrgicas con diagnóstico de TNE ya que esto ayudará al clínico para la toma de decisiones terapéuticas futuras.

Referencias

1. Robin P, Drucker D. Gastrointestinal hormones and gut endocrine tumors. In: Larsen PR, Kronenberg H, Melmed

S, Polonsky K. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p. 1777-96.

2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3):458-511.
3. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S95-9.
4. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004;80(6):394-424.
5. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):173-82.
6. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B; European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004;80(6):394-424.
7. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1464-73.