



Tumor neuroendocrino de origen primario desconocido

Neuroendocrine tumor of unknown primary



Recibido
09/01/2023

Corregido
25/01/2023

Aceptado
10/02/2023

¹ Dra. Shenely Vaneza Gray Torres

Hospital México, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0009-0008-3670-1649>

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de tumores que se forman en células capaces de producir hormonas en la sangre, las cuales reaccionan como resultado de una señal del sistema nervioso. Dichos tumores pueden producir más hormonas de lo habitual, lo cual causa sintomatología diferente. Pueden desarrollarse en cualquier órgano del cuerpo, aunque es más frecuente su presentación en el tubo digestivo, páncreas y tracto bronquiopulmonar.

Aproximadamente, un 65% pertenecen al tubo digestivo, 25% al tracto bronquiopulmonar y un 10% es considerado como “otros”. Existe diversidad de características clínicas, lo cual se encuentra unido a una baja incidencia. Se estima en 6.98 casos nuevos por cada 100,000 habitantes, esto hace que sean difíciles de diagnosticar, ya que en muchos casos los síntomas son inespecíficos o encontrados de manera casual, pero en más de la mitad de los casos el diagnóstico es tardío, cuando ya la enfermedad se encuentra avanzada, por lo que es necesario un manejo interdisciplinario.

Se considera que aproximadamente más de 12,000 personas en los Estados Unidos reciben un diagnóstico de tumores neuroendocrinos cada año, 175,000 personas conviven con esta enfermedad. En España se diagnostican 3,220 casos nuevos al año y 17,000 pacientes resultan afectados.

PALABRAS CLAVE: Tumores neuroendocrinos; biopsia por aguja fina; inmunohistoquímica; resonancia magnética nuclear; tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of tumors that are formed in cells capable to produce hormones in the blood which act as a result of a signal from the nervous system. Such tumors may produce more hormones than usual which causes different symptoms. They can develop in any organ of the body although its presentation in the digestive tract, pancreas and is more frequent bronchopulmonary tract.



Approximately 65% belong to the digestive tract, 25% to the bronchial pulmonary tract and 10% are considered as others. There is a diversity of clinical characteristics, which is associated with a low incidence, it is estimated at 6.98 new cases per 100,000 habitants, this makes them difficult to diagnose since in many cases the symptoms are either specific or found by chance, but in more than half of the cases the diagnosis is late when the disease is already advanced, so interdisciplinary management is necessary.

It is estimated the approximately more than 12,000 people in the United States are diagnosed with neuroendocrine tumors each year, 175,000 people are living with this disease. In Spain, 3,220 new cases are diagnosed each year and 17,000 patients are affected.

KEY WORDS: Neuroendocrine tumors; fine needle biopsy; immunohistochemistry; nuclear magnetic resonance; computed tomography of the thorax, abdomen and pelvis.

¹ Médica residente de hematología, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). Código médico: [MED16783](#). Correo: sgray_16@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El caso que se expone a continuación se trata de un paciente masculino de 50 años de procedencia costarricense, el cual fue remitido a la unidad de Cirugía Oncológica por un dolor inguinal izquierdo y sensación de masa inguinal, sin asociar pérdida de peso, fiebre, astenia o adinamia de 6 meses de evolución. Durante la realización del estudio se evidenció una masa inguinal izquierda palpable de aproximadamente 8x5 cm, pétreo, no móvil, sin cambios cutáneos. Se trata de un tumor neuroendocrino grado I. Los tumores neuroendocrinos (TNE) se forman de células que interactúan con el sistema nervioso o glándulas, las cuales producen hormonas. Se considera que todos los TNE son tumores cancerosos, algunos toman años en reproducirse y crecen lentamente. Sin embargo, otros crecen de manera rápida.

Más de 12,000 TNE se diagnostican cada año en los Estados Unidos, con una incidencia que ha aumentado durante los últimos 15 años.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los TNE de acuerdo con su potencial maligno en:

- TNE bien diferenciados (grados 1 y 2).

- TNE pobremente diferenciados (grado 3). Existen muchos tipos de TNE, los cuales se pueden formar en diferentes partes del cuerpo y reproducirse de manera diferente. La mayoría suele aparecer en los pulmonares o el tracto gastrointestinal, incluyendo el estómago, páncreas, apéndice, intestinos, colon y recto. TNE también pueden aparecer en timo, glándula tiroidea, suprarrenal y pituitaria. Podrían ser divididos según la “American Society of Clinical Oncology” (ASCO) como indolentes vs. agresivos, gastrointestinales, pulmonares, pancreáticos y en otras partes del cuerpo, como por ejemplo carcinoma de células de Merkel, cáncer medular de tiroidea, feocromocitoma, paraganglioma.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 50 años de edad, vecino de Heredia, conocido portador de vitiligo en tratamiento con betametasona tópica dos veces al día y sin otras comorbilidades, sin alergias a medicamentos, no tabaquista, no etilista, no toxicómano, el cual fue citado en el servicio de Cirugía Oncológica del Hospital México con historia de aproximadamente 6 meses de dolor inguinal izquierdo y sensación de

Figura 1. Fotografías de masa inguinal izquierda

A



B



Fuente. Autoría propia

masa inguinal izquierda. Se aportaron datos de haber recibido atenciones médicas previas en relación con los hechos descritos. Durante la valoración se encontraron múltiples alteraciones descritas a continuación:

Examen externo: se presenta masa inguinal izquierda palpable aproximadamente 8x5 cm, pútreo, no móvil, sin cambios cutáneos

Examen interno: se realizan los siguientes estudios:

- **Ultrasonido de región inguinal (16-7-2022):** la induración palpable hacia la región inguinal izquierda corresponde a una formación sólida de 6x5 cm, lobulada, bien definida, con áreas líquidas internas. Hipervascularizada, única, la cual no infiltra los tejidos musculares ni vasculares adyacentes. Su borde inferior se encuentra a 4,5 mm de la superficie de la piel y junto a la cual se reconocen algunos crecimientos ganglionares de hasta 2 cm hacia la región inguinal derecha, también se observan algunos ganglios inespecíficos de tipo reactivo inflamatorio de hasta 12 mm. **Conclusiones:** masa sólida inguinal izquierda con extensas áreas líquidas internas, hipervascularizada: se recomienda biopsia diagnóstica y excéresis.
- **Tomografía axial computarizada (TAC) tórax-abdomen-pelvis (TAP) (31-8-2022):** mediastino muestra algunas imágenes ganglionares aumentadas de tamaño, de aspecto inespecífico, el mayor mide 10x6 mm. Existen algunos ganglios completamente calcificados en estación 10R y 10L de hasta 6,5 mm sin masas o adenopatías. Se observa en campo pulmonar derecho 4 nódulos ovalados, de bordes definidos, con densidad de tejidos blandos en segmentos III, a nivel peribroncovascular y subpleural y 2 en segmentos IX, El mayor en este último mide 6x5 mm, sin masas ni consolidaciones. Engrosamiento esofágico difuso con pequeña hernia hiatal por deslizamiento. A nivel inguinal izquierdo gran masa ovalada, de bordes

definidos, heterogénea, predominantemente hipodensa, con áreas líquidas en su interior probablemente asociado a necrosis, que mide 90x71x88 mm, para un volumen aproximadamente de 560cc. Asocia compresión de la vena inguinal ipsilateral e importante estriación de la grasa adyacente. Existen al menos 4 adenopatías perilesionales, la mayor de hasta 12x8 mm. En hueso ilíaco izquierdo focalización ovalada, de bordes definidos, hiperdensa, y centro hipodenso que mide 9x8 mm. **Conclusión:**

- Masa inguinal izquierda de aspecto infiltrativa ya conocida, con adenopatías perilesionales como descritas.
 - Hallazgos tomográficos que evidencian múltiples nódulos pulmonares derechos de aspecto inespecífico, sin embargo, dada la enfermedad de base del paciente, podrían ser de naturaleza metastásica, por lo que se sugiere control tomográfico evolutivo comparativo a corto plazo.
 - Focalización hueso ilíaco izquierdo que recuerda osteoma osteoide, sin embargo, dados sus antecedentes, se sugiere correlacionar con estudio control a largo plazo.
- **Biopsia de aguja fina (18-8-2022):** reporta material hemático en ganglio inguinal y de masa inguinal izquierda.
 - **Biopsia de lesión cutánea en piel de espalda (7-9-2022):** reporta dermatitis liquenoide inespecífica.

- **Inmunohistoquímica de piel de espalda** (12/9/2022) CK5/6 + en cuerpos coloides.
- **Inmunohistoquímica de ingle izquierda** 13/9/2022: positivo para SATB2 y negativo para S100, TTF-1, citoqueratina 7 y 20. La expresión de SATB2 orienta a un origen colónico.

Se comenta caso en sesión multidisciplinaria de sarcomas en setiembre presente año, Dra. Rivera de patología refiere que biopsia de masa inguinal izquierda impresiona TNE grado 1.

Se recomienda realización de gastroscopia y colonoscopia, las cuales se realizan el 23 de noviembre con resultado negativo.

Paciente es llevado nuevamente a sesión multidisciplinaria de unidad de sarcomas en noviembre del presente año, donde se recomienda la realización de TAC de tórax control antes de realizar decisión quirúrgica. En caso de resección, realizarlo en 2 tiempos asociado a manejo paliativo o con radioterapia.

Posteriormente, se documenta que, a pesar de ser una lesión que en principio es de bajo grado, se está comportando de manera más agresiva, por lo que no es de resolución quirúrgica.

Se brindan 5 sesiones de radioterapia respectivamente, y se realiza nuevamente TAC de abdomen y pelvis en diciembre, el cual reportaba masa inguino femoral izquierda en relación con tumor neuroendocrino conocido e imágenes ganglionares femorales izquierdas, inespecíficas. Paciente recibe manejo del dolor por parte de la unidad de Medicina Paliativa y se brinda egreso con recomendaciones.

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los TNE se pueden clasificar de acuerdo con el grado, la diferenciación, el recuento mitótico y el índice de Ki-67 que contengan. Según la OMS, se resumen de la siguiente forma:

- **Grado 1** (de grado bajo): las células se dividen a un ritmo bajo y crecen lentamente.
- **Grado 2** (de grado intermedio): las células se dividen a un ritmo intermedio.
- **Grado 3** (de alto grado): las células se dividen a un ritmo acelerado y crecen rápidamente.
- **Bien diferenciadas**: significa que su aspecto es más similar al de las células sanas.
- **Mal diferenciadas**: significa que su aspecto es menos similar al de las células sanas. Los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados se dividen a su vez en de células grandes y células pequeñas, lo que hace referencia a la forma en la que se ven las células con el microscopio. Se los trata de la misma manera.

El grado y el nivel de diferenciación del tumor pueden ayudar al médico a predecir la velocidad a la que el tumor neuroendocrino crecerá y se diseminará. El grado también se determina por el recuento mitótico y de Ki-67, ambos marcadores miden la rapidez con la que las células tumorales crecen y se dividen. El índice Ki-67, que es una proteína presente en las células que aumenta a medida que estas se preparan para dividirse. Si existe un alto porcentaje de células en un área con Ki-67, significa que las células se están dividiendo rápidamente.

Figura 3. Fotografía de maza inguinal izquierda posterior a la realización de estudios



Fuente. Autoría propia.

Tabla 1. Grados de los tumores neuroendocrinos según recuento mitótico y Ki-67

Grado	Recuento mitótico	Ki-67
1	Menos de 2	Menos de 3%
2	De 2 a 20	De 3% a 20%
3	Más de 20	Más de 20%

Fuente. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. NCCN. [Guideline]. 2022

SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A TUMORES NEUROENDOCRINOS

El “Cancer Treatment Centers of America” describe los signos y síntomas más comunes de los TNE:

- Enrojecimiento de la cara o el cuello sin sudoración
- Diarrea

- Dolor persistente en un área específica del cuerpo
- Náuseas o vómitos
- Cambios en los hábitos intestinales
- Aumento de la presión arterial
- Fatiga y debilidad
- Dolor abdominal, sensación de llenado
- Estornudos y tos, los cuales no desaparecen
- Edema de miembros inferiores
- Lesiones a nivel de piel como rash cutáneo, piel adelgazada, parches a nivel de cara
- Pérdida o ganancia de peso inexplicable
- Elevación de los niveles de glucosa
- Ictericia
- Sangrado inusual
- Ansiedad
- Confusión
- Deficiencias nutricionales

TRATAMIENTO Y MANEJO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO

De acuerdo con la “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN), con respecto al abordaje inicial, se recomienda realizar biopsia para corroborar TNE de origen primario desconocido. Aunado a este estudio, es importante considerar estudios dirigidos a la localización del tumor, como lo son el TAC de tórax con o sin contraste y TAC polifásico abdominal / TAP-TAP o resonancia magnética (RMI), tomografía por emisión de positrones / TAC (PET/TAC) o PET/RMI. Valorar TAC o RMI de cerebro con contraste solamente en carcinomas pobremente diferenciados, considerar además esofagogastroduodenoscopia o colonoscopia.

Si el tumor primario no es descubierto, se puede optar por las siguientes valoraciones de acuerdo con la diferenciación del tumor:

1. Pobremente diferenciado: si es extrapulmonar de tipo carcinoma endocrino pobremente diferenciado, carcinoma mixto de células pequeñas o grandes o neoplasia mixta neuroendocrina y no neuroendocrina se recomienda TAC-TAP o TAC de tórax asociado a RMI pélvica. Si es apropiado RMI cerebral o TAC cerebral con contraste, PET/TAC, evaluación bioquímica como clínicamente indicada, considerar análisis molecular de tejido tumoral.

De esta manera, si el tumor es resecable se ofrecerán opciones terapéuticas. Las opciones podrían incluir:

- Resección + quimioterapia adyuvante + radio terapia (RT).
- Quimioterapia neoadyuvante + RT + resección.

- Quimioterapia sola.
- Quimiorradiación definitiva con Cisplatino + Etopósido o Carboplatino + Etopósido.

Con el fin de valorar la sobrevida cada 12 semanas por 1 año y cada 6 meses, se debe realizar una adecuada historia clínica y un examen físico, estudios de imagen como por ejemplo TAC con o sin contraste y RMI pélvico y abdominal con contraste o TAC-TAP.

Si es tumor es locorregional e irresecable, se puede realizar RT más quimioterapia. Si existe progresión, se pueden valorar quimioterapia e inmunoterapia.

La sobrevida se valora cada 6-16 semanas con una adecuada historia clínica y examen físico, TAC de tórax con o sin contraste asociado a RMI abdomino pélvico o TAC-TAP.

2. Bien diferenciado grado 1 o 2: en caso de metástasis broncopulmonares distantes o a nivel de timo, si son asintomáticas o de bajo grado se deben observar o añadir Octreotido o Lanreotido; además, TAC de tocar con contraste y TAC multifásico de abdomen y pelvis o RMI cada 3-6 meses. En caso de que sean clínicamente significativos y de bajo grado o con evidencia de progresión de la enfermedad o grado intermedio o enfermedad sintomática, es posible realizar:

- Observación.
- Octreotido o Lanreotido (si existen síntomas hormonales).
- Everolimus (categoría 1 para TNE broncopulmonares).
- Cisplatino + Etopósido o Carboplatino + Etopósido o Temozolomida + Capecitabina.

Si existiera progresión en la terapia de primera línea, se recomienda el cambio a terapia alternativa de primera línea.

Cuando existieran múltiples nódulos pulmonares o evidencia de hiperplasia idiopática pulmonar de células neuroendocrinas, se debe observar con TAC de tórax sin contraste cada 12-24 meses, asociado a Octreotido o Lanreotido.

3. Bien diferenciado grado 3: en caso de enfermedad locorregional irreseccable, se pueden dar dos condiciones:

- Biología favorable, por ejemplo, con Ki-67 bajo (<55%) asociado a crecimiento lento: resección + linfadenectomía regional.
- Biología no favorable, por ejemplo, con Ki-67 alto (>55%) crecimiento rápido: resección con linfadenectomía regional o quimioterapia neoadyuvante, las opciones incluyen: Temozolomida + Capecitabina, Oxaliplatino (FOLFOX, CAPEOX), Cisplatino/Etopósido o Carboplatino/Etopósido.

En este tipo de variaciones los estudios de seguimiento se deben realizar cada 12-24 semanas por 2 años, RMI abdomino pélvico con contraste o TAC multifásico pélvico y TAC de tórax si está clínicamente indicado.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con el “Cancer Treatment Centers of America” los TNE de origen primario desconocido se definen por la presencia de metástasis de la enfermedad, donde el sitio primario es indetectable en presentación. No existe una causa o factor de riesgo específico asociado a los TNE, sin

embargo, existen factores que podrían aumentar el riesgo de padecerlos, como por ejemplo síndromes hereditarios, entre ellos destacan las Neoplasias Endocrinas Múltiples tipo 1 (NEM1), las cuales incluyen TNE, gastrointestinales y pancreáticos. Otras condiciones hereditarias incluyen en Síndrome de Von Hippel-Lindau, y neurofibromatosis tipo 1.

Con respecto a la dieta y el ambiente, no existen estudios que puedan sustentar una conexión entre TNE y la dieta o el ambiente. Como algunas neoplasias, los síntomas de los TNE pueden ser similares a los causados por otras condiciones no cancerosas, lo cual puede llevar a subdiagnosticar o retardar el diagnóstico. Por esta razón, los TNE se diagnostican en etapas avanzadas.

La TAC-TAP es un método que se realiza rutinariamente en busca de tumores primarios, y se realizan procedimientos invasivos en algunos casos. La RMI permite identificar neoplasias primarias que podrían influir en el manejo quirúrgico de la lesión. La PET también se puede utilizar en el diagnóstico, pero su valor es controversial. Los marcadores histoquímicos pueden ayudar en brindar un diagnóstico diferencial, establecer el pronóstico, la respuesta al tratamiento y el manejo.

Se recomienda ofrecer todas las opciones disponibles para el tratamiento de los TNE, como lo son la cirugía, inmunoterapia, quimioterapia, radioterapia y manejo del dolor, en caso de que estuvieran disponibles.

REFERENCIAS

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. NCCN. [Guideline]. 2022 [consultado el 24 de mayo, 2022]. Disponible a partir de:

- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
2. Physician Data Query (PDQ). Carcinoma of Unknown Primary: Treatment. National Cancer Institute. [Internet]. [Consultado el 25 de mayo, 2014]. Disponible a partir de: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unknownprimary/HealthProfessional
 3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. [Internet]. 2016 [Consultado en 2016]. Disponible a partir de: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>
 4. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. [Internet]. 2017 [Consultado en 2017]. Disponible a partir de: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>
 5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Occult primary. Version 3. [Internet]. 2014 [Consulted Jun 25, 2014]. Disponible a partir de: www.nccn.org
 6. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 2033-2051.
 7. Varadachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer*. 2004;100:1776-1785.
 8. Jerusalem G, Rorive A, Ancion G, et al. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: radio-imaging investigations. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 10:168-176.
 9. Mintzer DM, Warhol M, Martin AM, et al. Cancer of unknown primary: changing approaches. A multidisciplinary case presentation from the Joan Karnell Cancer Center of Pennsylvania Hospital. *Oncologist*. 2004;9:330-338.
 10. Seve P, Sawyer M, Hanson J, et al. The influence of comorbidities, age, and performance status on the prognosis and treatment of patients with metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancer*. 2006;106:2058-2066.
 11. Neuroendocrine Tumor Research Foundation and Dasari A, et al.: Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335–1342.