



Clase magistral: Tumores neuroendocrinos gastrointestinales.

Autor: Dr. José Díaz Tasende

Introducción.

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto gastrointestinal se originan en células especializadas, localizadas en la mucosa, que constituyen un nexo entre los sistemas endocrino y nervioso. Pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano y aunque por lo general se trata de neoplasias de curso clínico indolente, pueden mostrar un comportamiento biológico agresivo, asociado a la invasión linfática regional o la aparición de metástasis a distancia. El hecho de que algunas de estas lesiones pueden producir síndromes endocrinos específicos, secundarios a la secreción no controlada de múltiples hormonas, condiciona un elemento adicional de complejidad en su diagnóstico y tratamiento. El término *Neoplasia Neuroendocrina (NNE)* agrupa en la actualidad tanto a las lesiones bien diferenciadas o *TNE* como a las lesiones pobremente diferenciadas o *carcinomas neuroendocrinos (CNE)*.

Epidemiología.

Por lo general se admite que se trata de lesiones poco frecuentes, que representan en torno al 0,5% de las neoplasias y con una incidencia similar en hombres y mujeres. Los datos del registro epidemiológico SEER de los Estados Unidos muestran un incremento de más de seis veces en su incidencia desde 1970. Aunque se desconocen las causas de este aumento, la mejora en el acceso a los procedimientos endoscópicos gastrointestinales y a las técnicas de imagen abdominopélvicas explican probablemente una proporción significativa del incremento.

El estudio de los TNE gastrointestinales.

Su pronóstico depende en gran medida de su localización, su grado de diferenciación histológica, sus índices replicativos y su capacidad para sintetizar y liberar a la circulación sistémica hormonas activas. Su localización en las capas mucosa y submucosa del tubo digestivo permiten que, por lo general, sean accesibles mediante técnicas endoscópicas. Para su estudio de extensión suele ser necesaria la realización de técnicas de imagen convencional o funcional.

TNE esofágicos.

En la mayoría de los casos corresponden a carcinomas neuroendocrinos de célula pequeña de alto grado, por lo que el tratamiento endoscópico no suele ser posible en la práctica totalidad de los casos y si no existen metástasis debe plantearse la opción quirúrgica.



TNE gástricos.

El estómago es el órgano en el que estas lesiones se detectan con mayor frecuencia en la práctica clínica. Aunque su aspecto histopatológico es idéntico, se admiten tres tipos diferentes cuya etiología y pronóstico son claramente distintos. Distinguir estos tipos requiere en todos los casos la determinación de los niveles de gastrina sérica, de anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco y la toma de biopsias no solo de la lesión sino también de la mucosa antral, corporal y fúndica.

Tipo 1: secundarios a hipergastrinemia en el contexto de gastritis atrófica autoinmune, o con menos frecuencia a pangastritis atrófica por infección H. Pylori. En ambos casos la hipoclorhidria asociada a la atrofia mucosa suprime el mecanismo de retroalimentación negativa que regula la síntesis y liberación de gastrina por parte de las células G del antro, lo que a su vez produce una elevación persistente de sus niveles plasmáticos y la hiperplasia reactiva de las células neuroendocrinas de la mucosa corporal y fúndica.

Por lo general el diagnóstico se realiza en gastroscopias realizadas para el estudio de déficits de vitamina B12, anemia ferropénica o de forma incidental durante el estudio de clínica de reflujo gastroesofágico o dispepsia.

El aspecto endoscópico más frecuente es el de lesiones múltiples, por lo general plano-elevadas, milimétricas y de aspecto hipervascular, en un contexto de atrofia de la mucosa gástrica proximal. Las lesiones de diámetro inferior a 20 mm, y muy especialmente aquellas inferiores a 10 mm, suelen estar localizadas en las capas mucosa y submucosa, pueden permanecer sin cambios durante períodos prolongados de tiempo y presentan bajo riesgo de invasión de la capa muscular propia o afectación linfática regional. Las guías de práctica clínica recomiendan su resección endoscópica, aunque en algunos casos puede plantearse como alternativa la posibilidad de seguimiento sin resección en aquellas lesiones menores de 10 mm.

En una pequeña proporción de pacientes con hipergastrinemia muy intensa puede ser difícil el control endoscópico debido al elevado número de lesiones o su rápida recurrencia. Aunque históricamente se recomendaba en estos casos la antrectomía, que disminuye la masa de células productoras de gastrina, en la actualidad se recomienda el tratamiento mediante lanreótido, un análogo de la somatostatina de administración subcutánea, que puede disminuir los niveles de gastrina sérica y la proliferación de estas lesiones con un buen perfil de seguridad. La antrectomía solo está indicada en casos muy excepcionales en los que existe intolerancia o contraindicaciones para este tratamiento.

Las lesiones de más de 20 mm presentan un riesgo significativo de invasión angiolinfática regional o de la capa muscular propia, por lo que se recomienda en estos casos la estadificación mediante ecoendoscopia antes de la selección de la modalidad de tratamiento.

Como norma general, las lesiones subcentimétricas, y la mayor parte de aquellas de entre 10 y 20 mm, pueden ser resecadas mediante Resección Mucosa Endoscópica (RME). Sin embargo, asegurar la resección en bloque de las lesiones de mayor tamaño puede requerir la realización de Disección Endoscópica Submucosa (DSE). En cualquiera de los casos, la afectación de la capa muscular propia



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

en el estudio de extensión o la presencia de invasión angiolinfática submucosa en la pieza de resección, obligan a plantear el tratamiento quirúrgico mediante resecciones segmentarias que deben incluir la linfadenectomía regional con criterio oncológico.

Tras su resección endoscópica curativa se recomienda la realización de gastroscopias de seguimiento con una periodicidad de 2 a 3 años.

Tipo 2: estas lesiones también son secundarias a hipergastrinemia pero en este caso en el contexto de producción ectópica y no regulada de la gastrina por parte de tumores localizados en el páncreas o el marco duodenal. Aunque la mayor parte de estas lesiones, denominadas gastrinomas son esporádicas, en el 20% de los casos aparecen en el contexto del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM 1) asociándose en estos casos a la producción ectópica de otras hormonas. El aspecto endoscópico y el comportamiento biológico de los TNE secundarios a estas lesiones es similar al de las del tipo 1. Sin embargo, a diferencia de estas últimas, en este caso no existe atrofia de la mucosa gástrica y, por el contrario, puede existir una respuesta hipertrófica asociada a intensas lesiones pépticas en esófago, estómago y duodeno secundarias a hiperclorhidria cuyo fenotipo se conoce como síndrome de Zollinger-Ellison. Tras el diagnóstico es imprescindible realizar estudios de imagen mediante ecoendoscopia, RM o técnicas de imagen funcionales para intentar la localización de los gastrinomas.

Si es técnicamente posible, la cirugía de los gastrinomas permite no solo evitar la progresión de las lesiones neuroendocrinas gástricas sino también el control de la patología péptica. Con frecuencia su multiplicidad hace que esto no sea posible y en estos casos debe realizarse el tratamiento endoscópico de las lesiones de más de 10 mm de diámetro, siguiendo las mismas pautas descritas para las lesiones de tipo 1. El tratamiento de la enfermedad péptica asociada debe realizarse mediante inhibidores de la bomba de protones a dosis altas para el control de los síntomas y evitar la aparición de complicaciones pépticas.

Tipo 3. En este caso las lesiones aparecen en pacientes sin hipergastrinemia. Por lo general se trata de lesiones únicas, de mayor tamaño y comportamiento biológico agresivo, equivalente al de los adenocarcinomas localmente avanzados. Con frecuencia presentan afectación linfática regional y metástasis al diagnóstico. Por este motivo la decisión terapéutica de estas lesiones requiere no solo la estadificación mediante ecoendoscopia sino también de TAC y test de imagen funcionales tales como estudio de PET-Galio.

Los resultados de estudios observacionales retrospectivos recientes, que han descrito menores tasas de recidiva o metástasis tras su tratamiento endoscópico, han motivado que las recientes recomendaciones de la *Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE)* incluyan entre las indicaciones de resección endoscópica a las lesiones mucosas y submucosas menores de 19 mm sin evidencia de afectación linfática regional en el estudio de extensión. Sin embargo, dada la escasa evidencia actual este tipo de tratamientos conservadores solo deben plantearse tras su discusión en Comités Multidisciplinares de centros con amplia experiencia en DSE y manejo de NNE. La gastrectomía y linfadenectomía regional con criterio oncológico sigue siendo en la actualidad el tratamiento de elección en la mayoría de las lesiones no metastásicas de tipo 3.



TNEs duodenales.

Se diagnostican por lo general como un hallazgo en gastroscopias realizadas por otros motivos. Suelen presentarse como lesiones plano-elevadas o sesiles milimétricas, de coloración amarillenta o hipervascular, en el bulbo o la segunda porción duodenal. Aunque con frecuencia pueden expresar tinción inmunohistoquímica tisular para gastrina, la mayor parte son no funcionantes. En el caso de los gastrinomas suelen ser múltiples y en más de la mitad de los casos presentan metástasis al diagnóstico.

El pronóstico de las lesiones no funcionantes menores de 10 mm de diámetro, y especialmente las de localización bulbar, es muy favorable tras el tratamiento endoscópico. Las mayores de 10 mm o aquellas con invasión de la capa muscular propia muestran un mayor riesgo de afectación linfática regional o metástasis, por lo que en estos casos se recomienda la realización de un estudio de extensión mediante ecoendoscopia, TAC y pruebas de imagen funcional.

El hallazgo, tras la resección endoscópica, de invasión angiolímfática submucosa o la afectación de los márgenes en la pieza de resección obliga a plantear el tratamiento quirúrgico.

Las lesiones neuroendocrinas de localización ampular constituyen un escenario clínico especial, dado que con frecuencia son pobremente diferenciadas y de alto grado, por lo que en la actualidad se recomienda su tratamiento mediante duodenopancreatectomía cefálica independientemente de su tamaño.

Tras la resección de TNEs gastroduodenales se recomienda el seguimiento endoscópico con una periodicidad de 1 a 2 años.

TNEs de yeyuno e ileon.

Estas lesiones suelen diagnosticarse en el estudio de pacientes con metástasis neuroendocrinas intraabdominales, el hallazgo de engrosamientos murales intestinales y adenopatías mesentéricas detectadas en estudios de imagen o, con menor frecuencia, durante la ileoscopia de pacientes en estudio por anemia u otros síntomas colorrectales. Con frecuencia sus células sintetizan serotonina y otras hormonas vasoactivas responsables del síndrome carcinoide, caracterizado por episodios de enrojecimiento facial de aparición súbita y diarrea secretoria. Dado que el hígado tiene la capacidad para inactivar estas hormonas de procedencia intestinal antes de su paso a la circulación sistémica, aparece por lo general en el contexto de afectación metastásica hepática, aunque, con menor frecuencia, aparece en pacientes con alta carga tumoral sin afectación hepática.

La resección endoscópica no tiene un papel en esta patología, siendo necesaria la resección intestinal con criterio oncológico en la enfermedad localizada, pudiendo ser también necesaria como tratamiento paliativo en casos de enfermedad metastásica para impedir o tratar la obstrucción intestinal, disminuir la carga tumoral y mejorar el control sintomático del síndrome carcinoide.



TNEs de colon.

En el colon estas lesiones tienen una elevada tasa de afectación linfática o afectación metastásica por lo que como norma general se recomienda el tratamiento quirúrgico en la práctica totalidad de los casos. De forma excepcional, en lesiones milimétricas de bajo grado reseccionadas endoscópicamente con bordes libres y sin invasión angiolímfática, puede plantearse como opción el manejo conservador.

TNEs de recto.

El recto es la segunda localización más frecuente de estas lesiones. Por lo general son un hallazgo en colonoscopias realizadas por otros motivos, en las que se detecta como una lesión plano-elevada milimétrica y localizada en el recto distal, que muestra de forma característica un aspecto subepitelial y color amarillento.

Su pronóstico depende fundamentalmente de su tamaño y, a diferencia de las localizadas en el colon, el riesgo de diseminación regional o sistémica es excepcional en las lesiones menores de 10 mm. En estos casos la guía de práctica clínica más reciente de la ESGE recomienda la RME modificada como primera elección para el tratamiento de las lesiones menores de 10 mm pero lo cierto es que puede considerarse adecuada cualquier modalidad de mucosectomía que asegure su resección en bloque. En lesiones subcentimétricas puede plantearse la resección sin requerir estudio de extensión previo y tras su resección completa las actuales recomendaciones clínicas no aconsejan seguimiento posterior.

En las lesiones de entre 11 y 19 mm existe un mayor riesgo de invasión linfática regional por lo que se recomienda su estadificación previa mediante ecoendoscopia y TAC, pudiendo plantearse la resección endoscópica mediante una técnica que pueda garantizar su resección en bloque si no existe enfermedad regional o a distancia. En cualquier caso, tras la resección endoscópica de lesiones mal diferenciadas, de alto grado o con invasión angiolímfática, debe recomendarse el tratamiento quirúrgico. Las lesiones de más de 20 mm y aquellas con afectación de la capa muscular propia presentan elevado riesgo de afectación linfática por lo que por lo general tienen indicación quirúrgica.

TNEs apendiculares.

La mayor parte de estas neoplasias se detectan como hallazgo en piezas de apendicectomía. En lesiones menores de 10 mm se admite que la apendicectomía puede ser suficiente si los márgenes de resección no están afectados. En las lesiones de entre 11 y 19 mm puede valorarse completar el tratamiento mediante hemicolectomía derecha, aunque en muchos centros se admite que puede ser suficiente la apendicectomía. En las lesiones de más de 20 mm de diámetro el consenso actual recomienda en todos los casos la realización de hemicolectomía derecha.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Estudio de extensión.

Con la excepción de las neoplasias gástricas milimétricas de tipo 1 menores de 20 mm, las lesiones rectales menores de 10 mm y las lesiones apendiculares menores de 20 mm en todos los casos se recomienda realizar estudio mediante TAC o RM para el estudio de extensión. En el caso de síntomas de liberación hormonal y en las lesiones pancreáticas se recomienda la realización de estudio de imagen de receptores de somatostatina. Este estudio es también necesario, independientemente de la localización y el tamaño, en aquellos casos en los que el estudio histopatológico de la pieza de resección local muestre invasión angiolinfática, afectación de la capa muscular propia o bordes afectados.