



TEMA 4-2019: Tumores neuroendocrinos gástricos

Recibido: 16/05/2019

Aceptado: 21/10/2019

¹ Catherine Gamboa Ellis

² Daniel Zúñiga Monge

¹ Médico general. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. correo electrónico: cathygamboaellis@gmail.com

² Médico especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva. CAIS Marcial Fallas Díaz. San José, Costa Rica.

Resumen

Los tumores neuroendocrinos gástricos (TNEG) son neoplasias malignas de estirpe epitelial vinculadas al sistema APUD (*Amine Precursor Uptake Descarboxilase*) que se originan de las células similares a enterocromafines gástricas. Representan un 7-8% de las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. Presentan características del sistema endocrino difuso y elementos neurales; de ahí el origen de su nombre. Históricamente también se han llamado tumores carcinoides, sin embargo, se reconoce este término como arcaico y ambiguo por lo que ha caído en desuso. Se ha presentado un incremento notable en el diagnóstico de los TNEG en las últimas décadas y la causa de este fenómeno no está clara aún. En los Estados Unidos, por ejemplo, en los últimos 35 años la incidencia de los TNEG ha aumentado 10 veces. De ahí la importancia de conocer acerca de estos tumores, ya que aunque no son las neoplasias gástricas más frecuentes, su diagnóstico ha aumentado considerablemente.

Abstract

Gastric Neuroendocrine tumors (TNEG), are a malignant neoplasm of epithelial strain linked to the APUD system (*Amine Precursor Uptake Descarboxilase*) that originate from gastric enterochromaffin-like cells. They represent 7 - 8% of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. They have characteristics of the diffuse endocrine system and neural elements; hence the origin of his name. Historically they have also been called carcinoid tumors, however this term is recognized as archaic and ambiguous, which is why it has fallen into disuse. There has been a notable increase in the diagnosis of TNEG in recent decades and the cause of this phenomenon is not clear yet. In the United States, for example, in the last 35 years the incidence of TNEGs has increased 10 times. Hence the importance of knowing about these tumors, because although they are not the most frequent gastric neoplasms, their diagnosis has increased considerably.

Palabras clave

Tumores neuroendocrinos gástricos; células similares a enterocromafines; gastroscopía; polipectomía.

Key words

Gastric neuroendocrine tumors; enterochromaffin-like cells; gastroscopy; polypectomy.

Introducción

El origen y la fisiopatogenia de los TNEG no está completamente comprendida aún. De forma fisiológica, el alimento estimula al nervio vago para iniciar la fase cefálica de secreción del ácido gástrico lo cual incluye la liberación de la gastrina por las células G antrales. En la fase gástrica se continúa la secreción de la gastrina y la estimulación vagal. La gastrina se une a los receptores de colecistoquinina B los cuales se encuentran en las células similares a las enterocromafines (ECL); esta unión estimula la secreción de la histamina por las células ECL. La histamina vía receptores H2 propicia la liberación de ácido por las células parietales ⁽¹⁾.

En situaciones de hipo o acloridia se produce la hiperplasia de células G llevando a la hipergastrinemia. La hipergastrinemia estimula crónicamente las células ECL, dando como resultado la hiperplasia de estas células y posteriormente la transformación hacia las neoplasias neuroendocrinas ⁽¹⁾. Desde el punto de vista genético el hallazgo más relevante es la pérdida de heterocigocidad en el *locus* del gen MEN-1 (11q13, *menin*), que ocurre en todos los pacientes con los TNEG tipo 2, en un 17-73% de los tipo 1 y un 25-50% de los tipo 3 ⁽²⁾.

Desde el punto de vista histopatológico, en 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció la primera clasificación de los tumores neuroendocrinos (TNE) y utilizó el término "carcinóide" para la mayoría de los TNE del tracto gastrointestinal menos las neoplasias pancreáticas. En el 2000 se clasificó a los TNE gastroenteropancreáticos en los TNE bien diferenciados y los carcinomas neuroendocrinos (CNE) bien y mal diferenciados. En el 2010 se decidió etiquetar a todas estas neoplasias como malignas y se clasificaron en grado 1, grado 2 y grado 3/carcinoma neuroendocrino según el conteo mitótico y el índice Ki-67 ⁽³⁾.

El sistema de clasificación clínico de los TNEG propuesto por *Rindi et al.* ⁽⁴⁾ es el más aceptado y utilizado internacionalmente. Esta clasificación divide los TNEG en 4 subtipos. El tipo I es el más frecuente (70-80% de los TNEG). Es más común entre las mujeres, se establece en el contexto de la gastritis atrófica autoinmune y la anemia pernicioso; y se asocia a la hipergastrinemia, así como a los niveles bajos de ácido gástrico. Endoscópicamente tienden a ser múltiples, menores a 1 cm, ubicados especialmente en el fondo y cuerpo gástrico ⁽⁵⁾. Generalmente se encuentran limitados a la mucosa o submucosa, no exhiben angioinvasión, por lo tanto, tienen un comportamiento benigno ⁽⁶⁾.

Los TNE gástricos tipo II representan un 5-10% del total, son igualmente frecuentes en hombres y mujeres, se encuentran asociados a gastrinomas aislados, síndrome de Zollinger Ellison aislado o como parte del síndrome MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1). Se asocian a la hipergastrinemia y a niveles elevados de ácido gástrico. En su gran mayoría son grado I según la clasificación de la OMS. Endoscópicamente tienden a ser múltiples, menores de 1 cm, ubicados en fondo, cuerpo y ocasionalmente antro. Conllevan un peor pronóstico y mayor potencial metastásico que los tipo I. La infiltración local tiende a ocurrir a nivel de la mucosa y submucosa, y la enfermedad metastásica ocurre en aproximadamente un 12% de las lesiones ⁽⁷⁾.

Los TNEG tipo III representan de un 10% a un 15% de las neoplasias neuroendocrinas gástricas. Son más frecuentes entre los hombres, no ocurren en el contexto de alguna condición específica, ni la hipergastrinemia. Tienden a ser solitarios, de entre 2 a 5 cm de tamaño; se localizan más comúnmente en el antro o cuerpo gástrico y presentan el mayor potencial maligno ⁽⁸⁾. Este subtipo tiene una gran similitud con los carcinomas neuroendocrinos, su infiltración local generalmente es avanzada y una incidencia de metástasis de un 24% a un 55%, por lo cual su pronóstico es pobre. Incluso varios autores documentaron un 50%-100% de metástasis en estos pacientes al momento del diagnóstico ⁽⁷⁾.

Además, se menciona un subtipo IV, también llamado carcinoma neuroendocrino, el cual representa un 0.1-0.4% de los TNEG. Estos tumores son pobremente diferenciados con comportamiento altamente maligno. En la mayoría de los casos se diagnostica cuando la neoplasia es avanzada y presenta metástasis. Se presentan endoscópicamente como un adenocarcinoma gástrico, lo cual tiende a confundir su diagnóstico ⁽⁹⁾.

Con respecto a la evaluación diagnóstica, además del estudio endoscópico como pieza fundamental, los marcadores tisulares y circulantes se utilizan tanto en el abordaje diagnóstico, como para valorar la respuesta al tratamiento y la recurrencia de la enfermedad ⁽¹⁰⁾. Hay marcadores generales, como la cromogranina A y la serotonina, y específicos como la gastrina y la insulina. Otros marcadores como los paneles de transcripción de ARN mensajero y células circulantes tumorales se vislumbran como las nuevas

herramientas diagnósticas a futuro⁽¹¹⁾. Los estudios de imágenes como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) caracterizan la extensión de la enfermedad y asisten tanto en el estadio como en el planeamiento quirúrgico⁽¹²⁾.

Discusión

Se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia de los TNEG a nivel mundial en los últimos años. En Costa Rica las estrategias de tamizaje en cáncer gástrico son relevantes para el sistema de salud y la gastroscopía es casi mandatoria para toda la población, por lo tanto, una tendencia similar es esperable.

Los TNEG se diagnostican de forma incidental en la mayoría de los casos, en pacientes asintomáticos que acuden a realizarse un estudio endoscópico de tamizaje o por síntomas inespecíficos⁽¹³⁾. Desde 1950, aumentó la incidencia reportada de los TNEG en los Estados Unidos, representando hoy un 1.8% de todos los tumores gástricos en comparación con un 0.3% en el siglo pasado⁽¹⁴⁾. Las tasas de incidencia ajustado a la edad aumentaron en un 800% entre las mujeres caucásicas. Su diagnóstico se incrementó gracias a las estrategias del tamizaje en las regiones de alta incidencia y prevalencia del cáncer gástrico, a la disponibilidad de estudios endoscópicos para gran parte de la población, así como, según sugieren algunas teorías, al aumento en el uso crónico de los inhibidores de bomba de protones (IBP)^(15,16).

Los tumores neuroendocrinos, independientemente de su ubicación, se presentan con una clínica particular denominada síndrome carcinoide. El síndrome carcinoide es causado por la liberación de la serotonina no metabolizada por el hígado, junto a otras sustancias, como las taquiquininas, prostaglandinas y bradiquininas. Generalmente se presenta en los pacientes con enfermedad avanzada en el contexto de metástasis hepática y se caracteriza por *flushing*, diarrea, broncoconstricción, falla cardíaca derecha y otras manifestaciones menos frecuentes como pelagra. La presentación del síndrome carcinoide en los TNEG es peculiar, ya que se secreta histamina en lugar de serotonina, manifestándose como flushing cutáneo, prurito severo, broncoespasmo y lagrimeo⁽¹⁷⁾.

Las estrategias terapéuticas se basan en el manejo según el subtipo. El tratamiento quirúrgico de los TNEG tipo I y II depende del número y el tamaño de

las lesiones. La resección quirúrgica debe considerarse si se confirma: angioinvasión, grados histológicos G2 y G3, tamaño > 2 cm e infiltración a la capa muscular propia. Las opciones quirúrgicas son la antrectomía o la gastrectomía total con la linfadenectomía. La razón fisiopatológica por la cual se realiza la antrectomía es eliminar la producción de la gastrina, es decir, la remoción de las células G antrales, con lo cual disminuye la hipergastrinemia y consecuentemente la hiperplasia de ECL. Por otro lado, en los TNEG tipo III y IV se considera el tratamiento quirúrgico agresivo de primera entrada en la mayoría de los pacientes, con resección radical, disección de ganglios linfáticos y manejo de metástasis hepáticas⁽¹⁸⁾.

En los TNEG tipo I menores a 1 cm se recomienda un control endoscópico anual, aunque algunos centros prefieren la polipectomía endoscópica. En los tumores mayores a 1 cm se deben realizar los estudios de imágenes para valorar la invasión más allá de la submucosa e infiltración ganglionar.⁽¹⁹⁾

En los TNEG tipo II se recomienda la resección, ya sea por vía endoscópica (invasión limitada a la submucosa) o quirúrgica (enfermedad avanzada no metastásica), así como un control endoscópico anual pos-resección. Igualmente se debe realizar un ultrasonido endoscópico y otro estudio de alta calidad (TAC, RMN) con el fin de valorar el nivel de infiltración y compromiso linfático.⁽²⁰⁾

Los TNEG tipo III y IV presentan metástasis en 50-100% de los pacientes al momento del diagnóstico. Se debe realizar el estadio con los estudios de imágenes de alta calidad (RMN y TAC). Si la enfermedad no es resecable se debe considerar la quimioterapia. Clásicamente, la resección quirúrgica oncológica con la linfadenectomía es el tratamiento indicado para los carcinomas neuroendocrinos si no hay metástasis.⁽²¹⁾

En los pacientes con una enfermedad avanzada o localmente avanzada el tratamiento médico incluye los análogos de la somatostatina, el interferón alfa, la terapia ablativa con radionuclides, la quimioterapia y, más recientemente, las terapias moleculares dirigidas. La terapia médica en los TNEG se basa en disminuir los síntomas hormonales causados por el tumor y/o controlar el crecimiento tumoral. Los tratamientos sistémicos se dividen en la bioterapia, la quimioterapia y los llamados agentes moleculares dirigidos. La bioterapia comprende a los análogos de la somatostatina e interferón alfa⁽²²⁾.

El manejo de la enfermedad metastásica depende del sitio de la metástasis, los síntomas y la viabilidad para realizar la resección quirúrgica. El sitio más común de metástasis es el hígado. Los pacientes con metástasis hepática sin compromiso bilobar ni enfermedad extrahepática y una buena función hepática se pueden someter a una cirugía citorréductora, con sobrevividas a 5 años de un 74% (23). El rol de la resección del TNE primario en enfermedad metastásica es controversial. Si el paciente se encuentra sintomático o se trata de un TNE del intestino medio, se recomienda reseccionar el tumor primario (24).

La ablación por radiofrecuencia se utiliza en pacientes asintomáticos con metástasis hepáticas, como complemento a la resección quirúrgica o en casos de recurrencia local post-hepatectomía. La embolización de la arteria hepática se recomienda en los pacientes no candidatos a cirugía. Se puede utilizar *gelfoam*, drogas quimioterapéuticas o isótopos radioactivos como yttrium-90, con tasas de respuesta de un 30-89% (25).

De forma general los TNEG tipo I son los más frecuentes representando aproximadamente dos tercios de los casos, son de comportamiento benigno y su tratamiento es curativo mediante resección endoscópica en su gran mayoría. Los TNEG tipo III y IV son mucho menos frecuentes y de comportamiento agresivo por lo que el tratamiento quirúrgico se considera en aquellos casos que sean resecables. Los TNEG tipo II están asociados a otras enfermedades y/o síndromes, son menos frecuentes que los tipo I y de comportamiento más benigno que los tipo III y IV. Su manejo depende de las comorbilidades asociadas.

Conclusión

Los TNEG son neoplasias que nacen a partir de las ECL, las cuales se diagnostican de forma incidental en pacientes asintomáticos. Su comportamiento primordialmente benigno los hace tributarios a tratamiento endoscópico curativo, aunque un 20-30% se pueden presentar como tumores muy agresivos con pobre pronóstico a corto plazo.

Se ha observado un aumento en el diagnóstico de los TNEG en los últimos tiempos. Las nuevas estrategias de tamizaje y el acceso a estudios endoscópicos para la mayoría de la población han contribuido de forma importante a dicho cambio. La clasificación en subtipos y el análisis histopatológico de dichos tumores define su manejo y pronóstico.

Bibliografía

1. Sundaresan S Kang A Merchant J. *Pathophysiology of gastric NETs: Role of gastrin and menin*. Current Gastroenterology. 2017; 19:32.
2. D'Adda T, Keller G Bordini C Hofler H. *Loss of heterozygosity in 11q13-14 regions in gastric neuroendocrine tumors not associated with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome*. Lab Investig. 1999; 79(6):671-677
3. Joo Young K Seung-Mo H Jae Y. *Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors*. Annals of Diagnostic Pathology 29. 2017; 11-16.
4. Rindi G Petroni G Inzani F. *25 years of neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract*. Endocr pathol. 2014; 25: 59-64.
5. Zhang L Ozao J Warner R et al. *Review of the pathogenesis, diagnosis, and management of type I gastric carcinoid tumor*. World J Surg 2011;35(8):1880.
6. Kidd M, Gustafsson B, Modlin IM. *Gastric carcinoids (neuroendocrine neoplasms)*. Gastroenterol Clin North Am. 2013; 42: 381-397.
7. Thomas D. *Long-term follow up of a large series of patients with Type I gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study*. European Journal of Endocrinology. 2013; 168: 185-193.
8. Modlin IM Kidd M Lye KD. *Biology and management of gastric carcinoid tumours: a review*. Eur J Surg. 2002; 168: 669-683.
9. Basuroy R Srirajaskanthan R Prachalias A et al. *Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumors*. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:1071-1084.
10. Basuroy R Sarker D Quaglia A et al. *Personalized medicine for gastroentero- pancreatic neuroendocrine tumors: a distant dream?* Int J Endocr Oncol. 2015; 2(3):201-215.
11. Bodei L Kidd M Modlin IM et al. *Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;43(5):839-851.
12. Cavallaro L. *The role of 68-GA-DOTATOC CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment experience: A case report*. International Journal of Surgery .2014;225-231.

13. Duk Jung Y. *Gastric neuroendocrine tumor mimicking early gastric cancer. gastrointestinal endoscopy Journal.* 2017;86 (4):741.
14. Modlin IM Lye KD Kidd MA. *50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problema?* American Journal of Gastroenterology. 2004;99:23–32.
15. Corey B Chen H. *Neuroendocrine Tumours of the Stomach.* Surgical Clinics North America. 2017; 97: 333-343.
16. Cavalcoli F Zilli A Conte D Ciafardini C Massironi S. *Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence?* Scandinavian Journal of gastroenterology. 2015; 50: 1397-1403.
17. Gray K. *Predicting Survival and Response to Treatment in Poorly-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Esophagus and Stomach.* *jam coll surg.* 2017; 1072: 7515-7517
18. Cavallaro L. *The role of 68-GA-DOTATOC CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment experience: A case report.* International Journal of Surgery. 2014; 225- 231
19. Chen WC Warner RRP Ward SC et al. *Management and disease outcome of type I gastric neuroendocrine tumors: the Mount Sinai experience.* Dig Dis Sci. 2015; 60: 996–1003.
20. Richards ML Gauger P Thompson NW et al. *Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas.* World J Surg. 2004; 28(7): 652–658.
21. Gilligan CJ Lawton GP Tang LH et al. *Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion.* Am J Gastroenterol. 1995; 90(3): 338–352.
22. Rinke A Krug S. *Neuroendocrine tumours- Medical therapy: biological.* Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016;30: 79-91
23. Pasricha G Parikshit P Nour D Dulabh K. *Management of well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNETs): A review.* Clin Ther. 2017; 39:2146–2157.
24. Holzheimer RG Mannick J. *Surgical treatment: evidence-based and problem oriented.* Zuckschwerdt. 2001.
25. Paprottka PM Hoffman RT Haug A, et al. *Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90microspheres.* Cardiovasc Intervent Radiol. 2012; 35:334–342.