

# Carcinoma neuroendocrino del recto. Presentación infrecuente de un tumor infrecuente

Rocío Pérez Domínguez,<sup>1</sup> Rosario Martiarena,<sup>2</sup> Lorena Praderio,<sup>3</sup> Sergio Schlain<sup>4</sup>

División Coloproctología y Servicio de Anatomía Patológica, HIGA San Roque. Gonnet, Buenos Aires, Argentina.

<sup>1</sup>Staff de Coloproctología. <sup>2</sup>Residente de Cirugía General. <sup>3</sup>Jefa de Anatomía Patológica. <sup>4</sup>Coordinador de Coloproctología, Dr. Federico Abete, Miraflores, Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN

El carcinoma neuroendocrino (CNE) del recto representa menos del 1% de los tumores colorrectales y es el tercero en orden de frecuencia detrás de los apendiculares y gastro-pancreáticos. Se presenta a una edad promedio de 56 años, con ligera predominancia en hombres. Presentamos un caso poco frecuente de CNE avanzado del rectosigma que se presentó como abdomen agudo y requirió cirugía de urgencia.

**Palabras clave:** *Carcinoma neuroendocrino; Rectosigma*

## ABSTRACT

Neuroendocrine carcinoma (NEC) of the rectum represents less than 1% of colorectal tumors and is the third in order of frequency after appendiceal and gastropancreatic NECs. It presents at an average age of 56 years, with a slight predominance in men. We present a rare case of advanced NEC of the rectosigmoid colon presenting as an acute abdomen requiring emergency surgery.

**Keywords:** *Neuroendocrine Carcinoma; Rectosigmoid Colon*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma neuroendocrino (CNE) del recto es una variedad infrecuente que representa menos del 1% de los tumores colorrectales.<sup>1</sup> La localización rectal es la tercera en orden de frecuencia detrás de la apendicular y gastro-pancreática.

La forma de presentación de las neoplasias neuroendocrinas (NNE) es muy variable, desde pequeñas lesiones asintomáticas encontradas en las endoscopias de pesquisa (40%), hasta tumores de mayor tamaño con metástasis linfáticas y/o a distancia.

Los CNE rectales ocurren en pacientes relativamente jóvenes, con una edad media al momento del diagnóstico de 56,2 años<sup>2</sup> y ligera predominancia en el sexo masculino. No suelen estar asociados al síndrome carcinoide ya que no son productores de serotonina.

Presentamos un caso poco frecuente de CNE del recto complicado que requirió cirugía de urgencia.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años de edad que consulta por guardia por dolor en fosa iliaca izquierda e hipogastrio asociado

con alteración del hábito evacuatorio, marcado síndrome rectal y descenso de peso de aproximadamente 10 kg en 3 meses, incrementado en las últimas 2 semanas.

Examen físico: regular estado general, abdomen moderadamente distendido, poco depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda predominantemente en fosa ilíaca izquierda e hipogastrio, con defensa muscular.

Examen proctológico: esfínter tónico y continente con escasos restos de materia fecal en la ampolla rectal. Dolor a la palpación predominantemente en la cara anterior. Restos mucosos en dedo de guante.

Trae una videocolonoscopía completa hace 12 días que muestra múltiples ostium diverticulares y una lesión elevada, alargada, friable, de aspecto infiltrativo a 12 cm del margen anal que se biopsia. El resto del colon sin particularidades.

Trae una tomografía del abdomen y pelvis sin contraste, realizada hace un mes, que informa un engrosamiento parietal circunferencial del colon sigmoide distal que afecta la transición rectosigmoidea. Impresiona un proceso atípico que se acompaña de edema de la grasa, divertículos del sigmoide

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés. **Sergio Fernando Schlain | [sergiofschlain@gmail.com](mailto:sergiofschlain@gmail.com)**

Recibido: julio de 2021. Aceptado: octubre 2021.

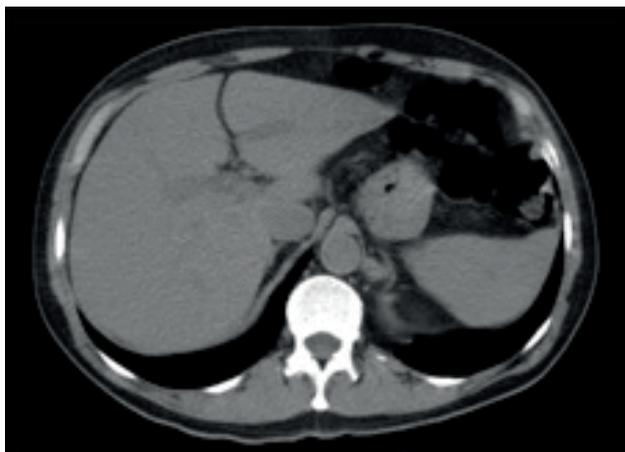
Rocío Pérez Domínguez: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0849>, Rosario Martiarena: <https://orcid.org/0000-0002-8794-6776>, Lorena Praderio: <https://orcid.org/0000-0001-8097-8022>, Sergio Schlain: <https://orcid.org/0000-0002-5615-3503>

proximal y formaciones adenopáticas paracólicas. No se informa compromiso hepático (Figs. 1 y 2).

Antígeno Carcinoembrionario: 0,67 ng/ml (V.R hasta 5.0). Ca 19-9: 2,16 U/ml (V.R hasta 37). CEA: 0,67 ng/ml (V.R hasta 5.0). Ca 19-9: 2,16 U/ml (V.R hasta 37).

Ante la presunción clínico/imagenológica de neoplasia rectosigmoidea complicada, pero sin contar aún con el informe histopatológico, se decide realizar laparotomía de urgencia. Se evidencia abundante líquido serosanguinolento, múltiples nódulos en ambos lóbulos hepáticos y neoplasia duro pétreo que compromete sigma y recto superior en una extensión de aproximadamente 15 cm. Se encuentra firmemente adherida al resto del colon sigmoideos que está plegado sobre el tumor y a la vejiga, por lo que se procede a realizar resección anterior baja con colostomía terminal.

Anatomía Patológica: infiltración celular atípica que compromete submucosa y muscular del recto, constituida por células atípicas con cromatina grumosa y nucléolos prominentes, algunos con macronúcleos pleomórficos. La proliferación



**Figura 1.** Tomografía computada abdominal. Impresiona ausencia de lesiones focales hepáticas. Ausencia de líquido libre.



**Figura 2.** Engrosamiento parietal circunferencial en la pared del colon sigmoideos distal que se extiende hacia el recto superior. Edema de la grasa adyacente y adenopatías paracólicas.

se dispone en planchas e infiltra vasos linfáticos. Presencia de úlceras y epitelio hipersecretor. Tres de 12 ganglios hallados con compromiso neoplásico.

Inmunoistoquímica: CK-AE1/AE:<sup>3</sup> marcación en dot en células neoplásicas. CD45 negativo. Cromogranina A positiva. Sinaptofisina positiva, Ki67 superior al 75%.

Diagnóstico: CNE de células grandes G3, pT4-N1-Mx (Figs. 3 y 4).

El paciente tuvo una evolución postoperatoria tórpida; a los 15 días presentó una eventración aguda que requirió reoperación para el cierre de la pared y obitó a los 35 días de la cirugía inicial.

## DISCUSIÓN

Las NNE se definen como tumores de origen epitelial con diferenciación predominantemente neuroendocrina, surgidas de células tanto de la mucosa como de la submucosa, conformando así un grupo heterogéneo de patologías de escasa frecuencia y variable porcentaje de malignidad según la etapa en la que sean diagnosticadas.

Según los datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) la incidencia de TNE rectal en los Estados Unidos aumentó del 18% en 1973 a 27% en 2004, aunque en Europa las tasas son un poco menores, rondando el 5-14%.<sup>2</sup>

En 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un marco de clasificación uniforme para todas las NNE. La característica clave de esta nueva clasificación es la distinción entre tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE), antes denominados tumores carcinoides y los CNE poco diferenciados, que comparten con los TNE la expresión de marcadores neuroendocrinos, aunque no son neoplasias estrechamente relacionadas.<sup>3</sup>

Los TNE se clasifican como G1, G2 o G3 sobre la base de la actividad proliferativa evaluada por la tasa mitótica y el índice de proliferación Ki-67. Las tasas mitóticas deben expresarse



**Figura 3.** Pieza de resección.

como el número de mitosis/2 mm<sup>2</sup>, mientras que el índice de proliferación de Ki-67 se determina contando al menos 500 células en las regiones de marcado más alto, que se identifican con el aumento de exploración.

En esta nueva clasificación el concepto de TNE G3 (tumores bien diferenciados con alta proliferación) se integró a la clasificación de NNE bien diferenciadas de la OMS, dejando la definición de CNE a las neoplasias con morfología pobremente diferenciada.<sup>5</sup> La nueva clasificación evita la confusión entre estas 2 entidades clínica y molecularmente distintas.

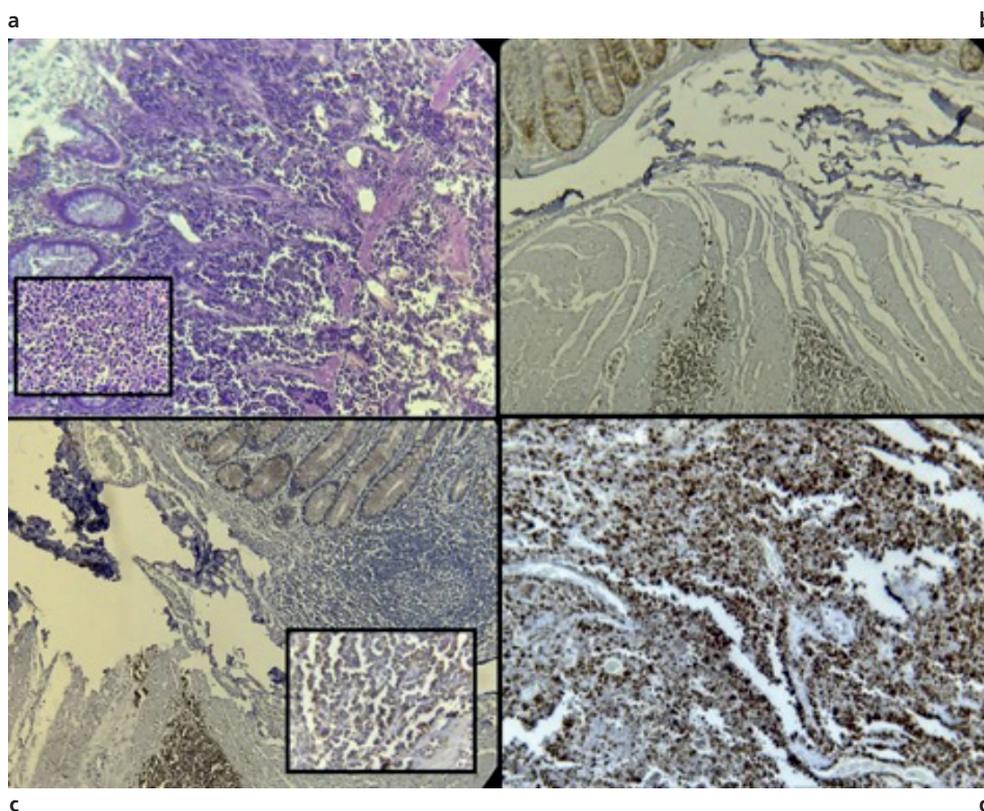
Esta distinción es importante a la hora de la elección de quimioterapia basada en platino, ya que los CNE tienen buena respuesta, mientras que en los TNE G3 la misma es escasa.<sup>4</sup>

Los TNE del colon y recto son del tipo de células enterocromafines (EC) o del tipo de células L. Los derivados de células EC ocurren principalmente en el colon derecho y se caracterizan por la producción de serotonina. En cambio, los de células L ocurren predominantemente en el colon distal y el recto y se caracterizan por la producción de péptido similar al glucagón y PP/PYY. En ambos casos, el Ki67 y el recuento mitótico suelen ser bajos, perteneciendo al grado G1.

Las CNE son neoplasias de alto grado, pobremente diferenciadas, compuestas por células tumorales que expresan mar-

cadore neuroendocrinos como cromogranina A y sinaptofisina, presentan marcada atipia celular, necrosis frecuente y alta actividad proliferativa. Se trata de tumores de grado G3 que a su vez se subdividen en carcinomas de células grandes y pequeñas. Los de células grandes se dan principalmente en el colon derecho y representan el 75% de los CNE colorrectales. Presentan un patrón de crecimiento sólido o indiferenciado, con áreas de necrosis y núcleos vesiculares muy atípicos. El recuento mitótico es muy alto, al igual que el Ki67. La inmunohistoquímica es positiva para cromogranina A, sinaptofisina y CD56, sin embargo, carece de la producción de hormonas específicas. Los CNE de células pequeñas representan el 25% de las NNE colorrectales, presentan un patrón de crecimiento difuso, con células pequeñas con escaso citoplasma y núcleos de cromatina gruesa. Presentan actividad mitótica e índice Ki67 elevados. Esta variedad morfológica presenta posibilidad difusa a la tinción para sinaptofisina, mientras que la cromogranina podría ser negativa. Así mismo, la expresión aberrante de p53 y Rb son eventos comunes en la generación de estos tipos de tumores.

La mayoría de las lesiones rectales (75-85%) son localizadas al momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia son poco comunes (2-8%), siendo los sitios más frecuentemente



**Figura 3.** (a) Infiltración panparietal por células neoplásicas atípicas con núcleos hiper cromáticos, pleomórficos y moldeados. (b) Se observan células neoplásicas positivas para Cromogranina A en la parte inferior de la imagen, confirmada por marcación interna de células neuroendócrinas de criptas normales en la parte superior de la imagen. (c) En la parte inferior de la imagen se observan células neoplásicas positivas para la Sinaptofisina. (d) Índice de proliferación Ki67 mayor al 75%.

afectados el hueso, los ganglios linfáticos y el hígado. En la última serie SEER data 1973-2004, el 4% tenía metástasis regionales y el 5% a distancia.<sup>2</sup>

La enfermedad metastásica, asociada a tumores mayores a los 2 cm, puede presentarse como dolor abdominal en el cuadrante abdominal superior derecho asociado a hepatomegalia, hidronefrosis, letargia, anorexia o síntomas generalizados de carcinomatosis. La obstrucción intestinal por tumores rectales es rara, pero puede ocurrir en lesiones rectosigmoideas/sigmoideas o con enfermedad intraabdominal avanzada.

En cuanto al diagnóstico, las lesiones rectales en general son un hallazgo endoscópico, siendo de pequeño tamaño, menor a 1 cm, ubicadas en la submucosa, de aspecto polipoide o sésil, redondeadas, solitarias, amarillentas, lisas y cubiertas por mucosa glandular. Aproximadamente el 80% son <10 mm, el 15% de 11 a 20 mm y el 5% >20 mm y se localizan principalmente en la submucosa.<sup>6</sup>

Las lesiones más avanzadas son de mayor tamaño y suelen presentarse como masas ulceradas y con bordes mucosos sobreelevados, semejantes a los carcinomas clásicos. El 80% de las NNE rectales pueden ser tratadas por vía endoscópica mediante disección submucosa, siempre y cuando se trate de tumores <10 mm en los que el riesgo de metástasis es bajo (linfática regional 3% y a distancia 1,6%) y el pronóstico bueno. La resección local con criterios oncológicos estándar es apropiada sólo para tumores pequeños.

En tumores de hasta 20 mm, el riesgo de metástasis se incrementa hasta el 66%.

En las lesiones >20 mm, que se encuentran frecuentemente asociadas a infiltración de la muscular, se encontró invasión en los ganglios linfáticos regionales en el 73% de los pacientes y metástasis a distancia en el 100%, por lo que estos tumores deben tratarse de manera similar a los adenocarcinomas del recto, con resección radical y escisión mesorrectal total,<sup>7</sup> con o sin preservación de esfínteres según la distancia que presente al margen anal. A su vez, la quimioterapia basada en platino es utilizada a menudo como estrategia terapéutica, con una tasa de respuesta del 42%,<sup>8</sup> aunque no se dispone aún de una guía de tratamiento oncoespecífico.

Para los pacientes con NNE metastásicas es apropiada la resección del tumor primario, aunque no hay un beneficio claro para la supervivencia. Para el manejo de las metástasis hepáticas no hay suficientes datos relacionados específicamente con los TNE colorrectales, por lo que se siguen las pautas para los TNE del intestino delgado para los que hay más base de evidencia.

Los pacientes con CNE colorrectal G3 tuvieron una supervivencia general más pobre que aquellos con NNE de todos los demás sitios digestivos. La mediana de supervivencia de los pacientes con CNE del colon y recto es de entre 5 y 11 meses. Las tasas de supervivencia a un año están entre el 10 y el 15%.<sup>9</sup>

La presentación del tumor en este caso clínico es infrecuente y en forma avanzada.

Se realizó una actualización bibliográfica y se presentó la nueva clasificación WHO de los tumores neuroendocrinos.

## REFERENCIAS

1. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*; 21:2956-62.
2. Caplin M, Sundin A, Nilsson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95:88-97.
3. Rindi G, Komminoth P, Scoazec JY, Shia J. Colorectal neuroendocrine neoplasms. The 2019 WHO classification of digestive system tumours. 5th ed. 2019, 188-91.
4. Assarzadegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) classification of tumors of the digestive system: review of selected updates on neuroendocrine neoplasms, appendiceal tumors, and molecular testing. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 145:664-77.
5. La Rosa S. Challenges in high-grade neuroendocrine neoplasms and mixed neuroendocrine/nonneuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol* 2021; 32:245-57.
6. Bertani E, Ravizza D, Millione M, Massironi S, Grana CM, Zerini D et al. Neuroendocrine neoplasms of rectum: A management update. *Cancer Treat Rev* 2018; 66:45-55.
7. Mestier L, Bixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2013; 45:1039-46.
8. Yoshida T, Kamimura K, Hosaka K, Doumori K, Oka H, Sato A, et al. Colorectal neuroendocrine carcinoma: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019; 7:1865-75.
9. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:163-69.

## COMENTARIO

La actualización bibliográfica de las neoplasias neuroendocrinas (NNE) colorrectales es importante ya que son tumores poco frecuentes. La realización de pesquisa para la detección precoz del cáncer colorrectal (adenocarcinoma), incrementó su diagnóstico.

Las NNE colorrectales son de lento crecimiento. La gran mayoría son lesiones pequeñas, no mayores a 2 cm, de aspecto polipoide, limitadas a la mucosa y submucosa, bien diferenciadas, de comportamiento poco agresivo y asintomáticas, siendo habitualmente un hallazgo endoscópico.

El 80% son localizadas, pero deben realizarse estudios para evaluar el grado histológico y el índice de proliferación celular, para determinar el grado de agresividad.

El mejor indicador pronóstico es el tamaño tumoral, así como el grado de profundidad de invasión tisular y la presencia o no de adenopatías regionales o metástasis a distancia. Si la lesión es menor a 1 cm puede indicarse la resección endoscópica, pero si es mayor a 2 cm se aconseja realizar la

resección quirúrgica, ya que presenta mayor riesgo de invasión linfática.

La gran mayoría de los tumores neuroendocrinos colorrectales son pequeños y de buen pronóstico. Pero menos frecuentemente nos encontramos casos como el presentado en este artículo, que presentan transformación carcinomatosa, con gran invasión y agresividad locoregional y muy mal pronóstico. En estos casos el tratamiento quirúrgico es para paliar los síntomas obstructivos o hemorrágicos, ya que no mejora el pronóstico de la enfermedad.

El mejor tratamiento es la prevención y el diagnóstico precoz, por tal motivo es indispensable la difusión de la existencia de estas patologías para información de la población y poder realizar precozmente mayor número de estudios diagnósticos. Es fundamental difundir la necesidad de realizar estudios videocolonoscópicos periódicamente, para la detección precoz de los tumores del colon.

Felicito a los autores por la presentación, actualización bibliográfica y manejo clínico-quirúrgico del caso.

**Marcelo Pollastri**

Hospital Privado de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina