

- management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: Experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:58-63.
2. Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, Ohida M, Saigengi K, Mitomi H. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:525-7.
 3. Sato Y, Takayama T, Takahari D, Sagawa T, Sato T, Abe S, et al. Successful treatment for gastro-intestinal bleeding of Osler-Weber-Rendu disease by argon plasma coagulation using double balloon enteroscopy. *Endoscopy.* 2008;2 Suppl. 40:E228-9.
 4. Manner H, May A, Faerber M, Rabenstein T, Ell C. Safety and efficacy of a new power argon plasma coagulation system (hp-APC) in lesions of upper gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis.* 2006;38:471-8.
 5. De Roberto G, Ravizza D, Fiori G, Trovato C, de Leone A, Tamayo D, et al. Massive pneumoperitoneum after argon plasma coagulation. *Endoscopy.* 2010;42:E267.
 6. Manes G, Imbesi V, Bianchi-Porro G. Pneumoperitoneum after argon plasma coagulation treatment: Perforation or accumulation of air in the cavity? *Endoscopy.* 2007;39 Suppl. 1:E98.
 7. Hoyer N, Thouet R, Zellweger U. Massive pneumoperitoneum after endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy.* 1998;30:S44-5.
 8. Del Gaizo AJ, Lall C, Allen BC, Leyendecker JR. From esophagus to rectum: A comprehensive review of alimentary tract perforations at computed tomography. *Abdom Imaging.* 2014;39:802-23.
 9. Kim HC, Yang DM, Kim SW. Gastrointestinal tract perforation: Evaluation of MDCT according to perforation site and elapsed time. *Eur Radiol.* 2014;24:1386-93.
 10. Cadenas Rodríguez L, Martí de Gracia M, Saturio Saturio N, Pérez Dueñas V, Salvatierra Arrieta L, Garzón Moll G. Utilidad de la tomografía computarizada multidetector para identificar la localización de las perforaciones gastrointestinales. *Cir Esp.* 2013;91:316-23.
- Laura Fernández Gómez-Cruzado*, Mikel Prieto Calvo, Eva Alonso Calderón, Jasone Larrea Oleaga y Teresa Marquina Tobalina
- Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: laura.fernandezgc@gmail.com
(L. Fernández Gómez-Cruzado).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.03.009>
0009-739X/
© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resección paliativa con quimioterapia para carcinomas mixtos adenoneuroendocrinos de la unión gastroesofágica con metástasis hepática sincrónica



Improved survival with palliative surgery and chemotherapy for Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the gastroesophageal junction with liver metastases

Los carcinomas mixtos adenoneuroendocrinos (MANEC) se caracterizan por la presencia simultánea de un componente glandular exocrino y un componente neuroendocrino. Son tumores poco frecuentes y heterogéneos presentando un perfil morfológico, clínico y pronóstico muy variable.

Presentamos el caso de un varón de 69 años, hipertenso controlado, que acude por disfagia progresiva de 4 meses de evolución y pérdida de peso. La endoscopia muestra una masa neoproliferativa en cardias con estenosis y biopsia de adenocarcinoma pobremente diferenciado. La TAC (fig. 1A y 1A1) presenta un engrosamiento mucoso y submucoso de 5 cm del cardias (probable T2-T3), adenopatía no concluyente en ligamento gastrohepático, sin evidencia de metástasis a distancia. Los marcadores tumorales eran: CEA: 18,7 ng/ml y CA 19-9: 32 U/ml.

Durante la cirugía se identificó una tumoración en unión esofagogástrica que infiltraba el hiato y metástasis hepática

única periférica en el segmento III, sin evidenciarse otras con la ecografía intraoperatoria. Se decidió realizar metastasectomía hepática dado que la metástasis era única, periférica, y no implicaba mayores riesgos para el paciente. Posteriormente se realizó esofagogastrectomía con anastomosis intramediastínica esofagoyeyunal en Y de Roux como método paliativo.

El examen macroscópico de la pieza quirúrgica mostró afectación circunferencial en la unión esófago-gástrica y bordes libres (margen proximal 4 cm).

El estudio patológico mostró un tumor MANEC grado 3 de la OMS 2010 con índice Ki-67 > 20%. Se aisló un ganglio infiltrado de 28 estudiados. La lesión hepática fue positiva para tumor MANEC con HercepTest™ negativo. El estadio final fue pT3N3M1 (AJCC/UICC TNM 7.ª edición), por ello recibió 6 ciclos de quimioterapia adyuvante con carboplatino y etopósido.

A los 6 meses la TAC y la SPET-TAC fue normal sin evidencia de recaída. Sin embargo, a los 14 meses la TAC

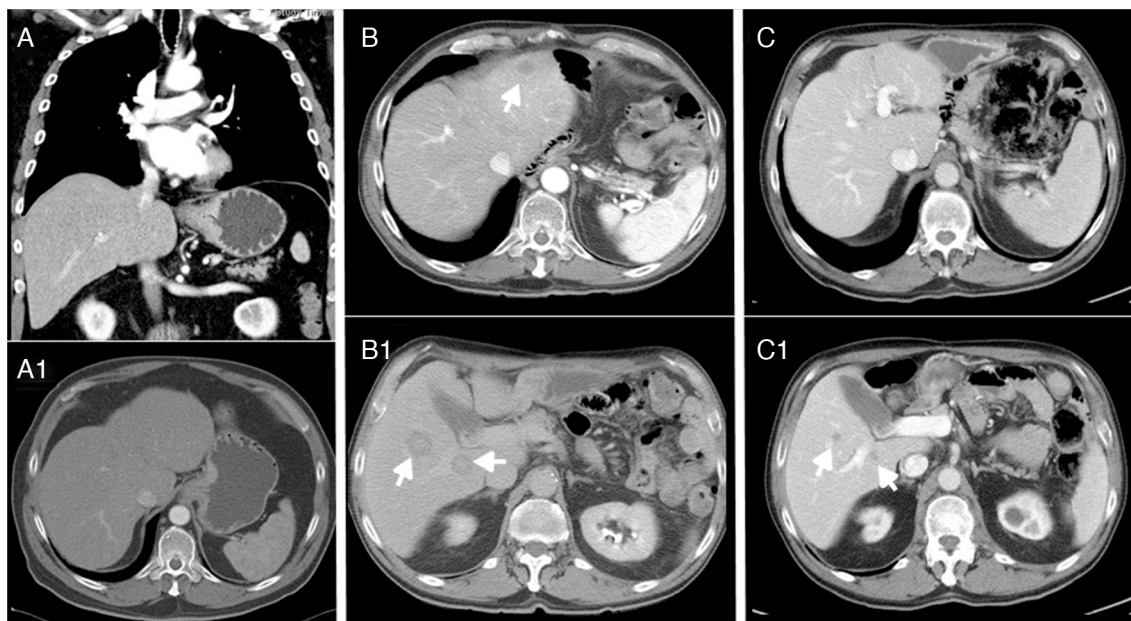


Figura 1 – A-A1) Engrosamiento mucoso y submucoso de 5 cm del cardias, adenopatía sospechosa en ligamento gastrohepático, sin evidencia de metástasis a distancia. B-B1) Lesiones hepáticas compatibles con metástasis en los segmentos II, VI y VII a los 14 meses. C-C1) Enfermedad estable sin recaída local y sin crecimiento de las metástasis; actualmente menores de 1 cm a los 32 meses.

(fig. 1B y 1B1) demostró lesiones hepáticas compatibles con metástasis en los segmentos II, VI y VII, motivo por el cual se comenzó nueva línea con carboplatino + 5-fluorouracilo de 6 ciclos. El paciente presentó una respuesta muy favorable (criterios RECIST) con disminución del tamaño de las metástasis en porcentaje superior al 50%. La TAC a los 32 meses muestra enfermedad estable sin recaída local y sin crecimiento de las metástasis; actualmente menores de 1 cm (fig. 1C y 1C1).

Los MANEC se caracterizan por presentar un componente neuroendocrino marcado por la expresión de sinaptofisina (75-90%), cromogranina (60-70%) y CD56 (50%), y un componente glandular exocrino identificado por su estructura con positividad para citoqueratinas 7 y 20 y el CEA. El componente exocrino generalmente tiene histología de adenocarcinoma, pero también se han descrito casos de células escamosas en tumores de esófago y región anorrectal^{1,2}.

En nuestro caso, la tinción inmunohistoquímica de la lesión hepática mostró positividad para CDX2, sinaptofisina y cromogranina A (fig. 2A-C). Basándose en estos resultados se concluyó que la lesión hepática era una lesión metastásica de MANEC de la unión esofagogastrica (fig. 2D y E) que además presentaba los 2 componentes de forma simultánea al igual que el tumor primario^{3,4}.

A nivel molecular los MANEC pueden surgir de forma independiente a partir de 2 células precursoras diferentes de una manera sincrónica o derivarse de una célula madre multipotencial. Furlan analizó marcadores de microsátelites polimórficos en tumores MANEC y observó una estrecha relación genética entre los 2 componentes histológicos distintos. Este hallazgo sugiere que el mecanismo de la

tumorogénesis monoclonal (célula capacidad de diferenciación neuroendocrina y glandular) es el evento genético más frecuente y probable^{5,6}.

El pronóstico está relacionado con el tamaño, la invasión y el grado de diferenciación. Los pobremente diferenciados que presentan componentes de adenocarcinoma, como el caso de los MANEC tienen peor pronóstico y dada su rareza, la tasa de supervivencia global a los 5 años es difícil de predecir^{7,8}.

El tratamiento es controvertido, tanto por las particularidades del tumor como por la ausencia de estudios relevantes para dar recomendaciones. La terapia adyuvante es utilizada de forma universal en todos los casos ya que aumenta la supervivencia. A pesar de que se trata de un tumor quimiosensible en el que se aprecia muy buena respuesta inicial, es frecuente la recaída o progresión. Entre los fármacos, la combinación de cisplatino y etopósido es la más empleada en la actualidad.

La cirugía se reserva para enfermedad localizada con intención curativa. En la enfermedad diseminada la cirugía tiene fines paliativos.

Existe poca literatura descrita sobre los MANEC de la unión esofagogastrica. Nuestro paciente presentó biopsia preoperatoria de adenocarcinoma gástrico y en la cirugía se objetivó una metástasis única sincrónica por lo que se decidió cirugía radical y eventual quimioterapia como mejor forma de paliar un supuesto adenocarcinoma gástrico Siewert tipo 3. La alternativa hubiera sido no hacer ningún gesto quirúrgico y colocar una endoprótesis vía endoscópica para tratar la disfagia. Sin embargo, esta última opción no hubiera dado el diagnóstico preciso de tumor MANEC. Además, sorprendentemente, de nuestra revisión se deduce que los casos de

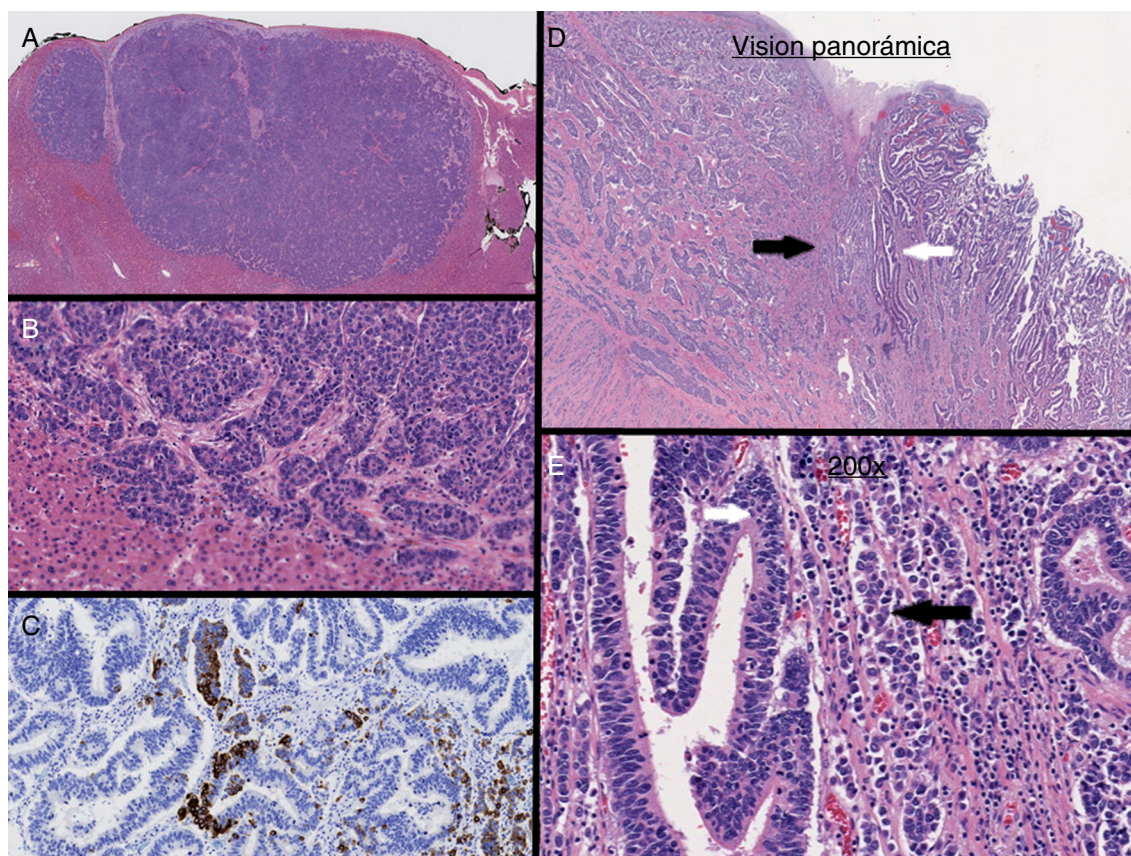


Figura 2 – A y B) Metástasis hepática. C) Sinaptofisina. D y E) Tumor que muestra tanto el componente adenocarcinoma (flecha blanca) y componente neuroendocrino (NE) (flecha negra).

tumores MANEC que han registrado mayor supervivencia son los que han recibido terapia radical incluyendo la esofagectomía o gastrectomía con quimioterapia o radioterapia; siendo el papel de esta última controvertido y utilizado en casos de tumores localizados no metastásicos^{9,10}.

El manejo óptimo y protocolizado de estos tumores es desconocido por la baja frecuencia y la escasa experiencia que existe, y limitado a pequeñas series de pacientes.

Cuando se planifica el tratamiento, el componente más agresivo es el que determina la actitud. En general, los tumores con un componente de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado deben tratarse como carcinomas neuroendocrinos y los tumores compuestos por un adenocarcinoma junto con tumores neuroendocrinos bien diferenciado deben tratarse como adenocarcinomas.

Presentamos un caso único de tumor MANEC de unión esofagogastrica metastásico tratado con cirugía radical (sin dejar enfermedad macro ni microscópica- R0, con linfadenectomía D2 modificada sin incluir el hilio esplénico-nivel 10) dado que se consideró cirugía paliativa y varias líneas de quimioterapia. Del caso se destaca la gran respuesta al esquema carboplatino y 5-fluorouracilo y la posibilidad al resear el tumor de obtener el diagnóstico definitivo de tumor MANEC con el consiguiente beneficio de la quimioterapia más adecuada y por consiguiente un aumento de la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacli G, Hacıhasanoğlu E, Behzatoglu K, Calay O. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. 2014;25:81-7.
2. Boo YJ, Park SS, Kim JH, Mok YJ, Kim SJ, Kim CS. Gastric neuroendocrine carcinoma: Clinicopathologic review and immunohistochemical study of E-cadherin and Ki-67 as prognostic markers. J Surg Oncol. 2007;95:110-7.
3. Kim JH, Rhee YY, Bae JM, Cho NY, Kang GH. Loss of CDX2/CK20 expression is associated with poorly differentiated carcinoma, the CpG island methylator phenotype, and adverse prognosis in microsatellite-unstable colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2013;37:1532-2154.
4. Desouki MM, Lloyd J, Xu H, Cao D, Barner R, Zhao C. CDX2 may be a useful marker to distinguish primary ovarian carcinoid from gastrointestinal metastatic carcinoids to the ovary. Hum Pathol. 2013;44:2536-41.
5. Scardoni M, Vittoria E, Volante M, Rusev B, Bersani S, Mafficini A, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract: Targeted next generation sequencing suggests a monoclonal origin of the two components. Neuroendocrinology. 2014;100:310-6.
6. Pericleous M, Toumpanakis C, Lumbair H, Caplin ME, Morgan-Rowe L, Clark I, et al. Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a trilineage cell

- differentiation: Case report and review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2012;5:313-9.
7. Lepage C, de Trinquete B, Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: A population-based study. 2007;132:899-904.
 8. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T, Tanaka A, Kajiwara H, Nakamura N. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Oncol.* 2013;3:2.
 9. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii124-30.
 10. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al., Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2009;90:214-9.
- Divaldo Monteiro de Melo Santos*,
Eudaldo López-Tomassetti Fernández, Miguel Sánchez Ramos
y Juan Ramón Hernández Hernández
- Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil,
Unidad de Esófago-Gástrica, Servicio de Cirugía General y del
Aparato Digestivo, Las Palmas de Gran Canaria, España*
- *Autor para correspondencia.
Correo electrónico: divaldomelo81@hotmail.com
(D. Monteiro de Melo Santos).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.03.014>
0009-739X/
© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.