

Tumores neuroendocrinos del páncreas

Int. Pamela Vidal Valdebenito¹. Prof. Dr. Humberto Flisfisch Fernández²

Introducción

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP) son neoplasias que se desarrollan a partir de las células de los islotes de Langerhans, con cerca de 14 tipos celulares. Son embriológica e histológicamente idénticos y sólo difieren en su capacidad para producir hormonas (1).

La mayoría de TNEP son esporádicos, pero algunos pueden presentarse como parte del síndrome hereditario de neoplasia endocrina múltiple (NEM-1) y la Enfermedad de von Hippel-Lindau. Se clasifican en funcionantes o no funcionantes en base a su capacidad para producir o no péptidos activos.

La cirugía es único tratamiento con potencial curativo, teniendo también un rol en el manejo de la enfermedad metastásica cuando se busca alivio sintomático. La supervivencia general a 5 años es de casi 55% cuando los tumores son resecaados, pero desciende a 15% si estos son irresecables (2), teniendo mejor pronóstico que las neoplasias exocrinas de páncreas (3).

1.- Epidemiología

Son tumores de baja incidencia, con 1000 a 2500 casos por año en EEUU, representando el 3 al 5% de las neoplasias pancreáticas (4). Se ha reportado un incremento de la incidencia en las últimas décadas, con leve predominio de hombres

¹ Universidad de Chile. Escuela de Medicina. Campus Sur Internado de Cirugía

² Profesor Titular de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Chile

sobre mujeres (2,6:1,8). También se ha registrado un cambio en la incidencia relativa de tumores funcionantes y no funcionantes, con progresivo predominio de los últimos, lo que podría estar explicado en parte por la exclusión de los tumores neuroendocrinos de páncreas benignos en las bases de datos nacionales e internacionales de cáncer y en diversos estudios epidemiológicos (5). Cerca del 20% de las lesiones pancreáticas detectadas incidentalmente en TC corresponde a TNEP (6).

2.- Clasificación, clínica y tratamiento

2.1.- Tumores funcionantes

Se caracterizan por secretar uno o más péptidos activos. Los más frecuentes son insulinoma (50-60% de los tumores funcionantes) y gastrinoma (7). Algunos están asociados a NEM-1 y a la enfermedad de von Hippel-Lindau.

- a) **Insulinoma:** tumor secretor de insulina. Pese a su baja incidencia —4 en 1 millón de personas al año— es el tumor pancreático endocrino funcionante más frecuente. Se presenta entre la quinta y sexta década de la vida, con una relación entre mujeres y hombres de 2: 1. Son múltiples en el 10% de los casos, y en 5-8% se relacionan con el síndrome de NEM-1. El 90% de ellos es benigno (8).

El cuadro clínico se caracteriza por hipoglicemia de ayuno, con la consiguiente sintomatología neurológica y/o secundaria a liberación de catecolaminas, pudiendo incluso provocar coma y daño neurológico permanente. El diagnóstico se hace con el hallazgo de hipoglicemia asociada a hiperinsulinemia en una prueba de ayuno controlado durante 48 a 72 hrs, que termina al aparecer signos de hipoglicemia. Se considera positiva con una insulinemia mayor a 6 mU/mL y glicemia menor a 45 mg/dL. Si se mide péptido C, este debiera ser mayor a 0.2 nmol/L. La localización del insulinoma puede hacerse mediante TC, RM, endosonografía y cintigrama (9). Aquellos tumores mayores a 2,5 cm de diámetro tienen mayor riesgo de malignidad.

El tratamiento es quirúrgico, generalmente mediante la enucleación del insulinoma. En aquellos casos en que el tumor alcanza un tamaño mayor a 2,5 cm, compromete el conducto pancreático o en presencia de insulinomas múltiples asociados a NEM-1 se sugiere realizar una pancreatoduodenectomía o una pancreatectomía distal (10). La persistencia de hipoglicemia luego de la cirugía debe hacer sospechar resección incompleta del tumor. Se recomienda resecar las metástasis hepáticas, y realizar quimioembolización paliativa para el manejo de aquellas que sean irresecables.

- b) **Gastrinoma:** tumor secretor de gastrina, puede provocar síndrome de Zollinger-Ellison por hipergastrinemia. Tiene una prevalencia de 1 a 4 por

millón de habitantes, y se presenta entre los 50 a 60 años con una distribución entre mujeres y hombres de 3 : 1. El 40% se ubica en el páncreas, y otro 40% en la pared duodenal (10). Al asociarse a NEM-1, es maligno hasta en un 50%. Un tercio de los gastrinomas nunca hace metástasis al hígado (8).

Puede presentarse con dolor abdominal secundario a úlcera péptica o RGE, diarrea, hemorragia digestiva, síndrome pilórico y perforación de úlcera péptica. Debe sospecharse ante el hallazgo de úlcera en lugares inhabituales, como yeyuno proximal, y en ausencia de respuesta al tratamiento médico. En fases más tardías, el paciente puede desarrollar caquexia y sintomatología secundaria al crecimiento tumoral.

El diagnóstico se hace con gastrinemia elevada asociada a hipersecreción ácida en ayuno, aumento sobre nivel basal de gastrina en 200 pg/mL luego de la inyección de secretina en bolo endovenoso, o aumento de 395 pg/mL posterior a infusión de calcio.

El estudio imagenológico busca detectar el tumor y posibles metástasis hepáticas y óseas, y puede realizarse mediante endoscopia, TC con contraste, cintigrafía de receptores de somatostatina y endosonografía (7).

En el tratamiento es fundamental el uso de inhibidores de la bomba de protones en altas dosis para la inhibición de la secreción ácida (11). El manejo quirúrgico es controversial, estando indicada la cirugía resectiva en gastrinomas de tamaño mayor a 2,5 cm, puesto que podría disminuir la presencia de metástasis hepáticas. Si no se logra ubicar el tumor se puede realizar vagotomía supraselectiva, y en casos de enfermedad ulcerosa grave, excepcionalmente se ha efectuado gastrectomía total.

Si las condiciones del paciente lo permiten, se puede hacer metastasectomía de las lesiones hepáticas metastásicas.

En pacientes con gastrinoma metastásico diseminado, el uso de octreótido por largo tiempo ha demostrado ser más eficaz que la quimioterapia tradicional (12). Respecto a los gastrinomas asociados a NEM-1, puede preferirse manejo médico, con indicación de cirugía solo si el tumor es mayor de 3 cms, ya que estos suelen ser múltiples y malignos.

- c) **Somatostatinoma:** tumor secretor de somatostatina. En el 10% de los casos el tumor también secreta otras hormonas (gastrina, calcitonina, VIP, glucagón, insulina y ACTH). Es sumamente infrecuente, existiendo alrededor de 200 casos publicados, y es generalmente maligno. Se ubica en 50% de los casos en cabeza de páncreas (10), pero también puede ubicarse en duodeno, ampolla de Váter, conducto cístico y yeyuno.

La clínica puede estar dada por crecimiento tumoral (dolor abdominal, baja de peso y síntomas gastrointestinales inespecíficos), un síndrome poco habitual con DM, colelitiasis, esteatorrea e hipoclorhidria o, cuando tiene

localización extrapancreática, con ictericia (ampolla de Váter o conducto cístico), hemorragia digestiva u obstrucción intestinal (duodeno o yeyuno).

El diagnóstico se confirma al encontrar elevación de niveles plasmáticos de somatostatina en ayunas por sobre 100 pg/mL, y la presencia del tumor en la TC o RM, que tienen sensibilidad de 95% para tumores mayores de 2 cm. También se puede usar endosonografía y cintigrafía de receptores de somatostatina para determinar la ubicación y estadificación del tumor.

La cirugía es la terapia de elección en tumores mayores de 5 cm, o con metástasis hepáticas y/o ganglionares. La sobrevida puede alcanzar un 100% en ausencia de metástasis, pero desciende a 40% en presencia de diseminación ganglionar o hepática.

- d) **VIPoma:** tumor de baja incidencia, con ubicación en páncreas. Hipersecreta polipéptido intestinal vasoactivo. Provoca el síndrome de Verner-Morrison o “cólera pancreática”, que se caracteriza por diarrea hipersecretora, rubicundez, hipokalemia y aclorhidria. Debe sospecharse ante la presencia de un tumor pancreático de varios centímetros, asociado a diarrea acuosa profusa de 2 a 3 litros al día y elevación del VIP plasmático por sobre 200 pg/mL. (13). En el manejo inicial debe realizarse reposición de los trastornos hidroelectrolíticos y bloqueo de la hiperfunción con Octeótrido. El tratamiento definitivo es la cirugía resectiva.
- e) **Glucagonoma:** tumor generalmente maligno, originado en células alfas de los islotes productoras de glucagón. Es de muy baja incidencia, con presentación entre los 50 y 60 años con diabetes mellitus, tromboembolismo pulmonar y eritema necrolítico migratorio muy pruriginoso. Además puede asociar glositis y trastornos neuropsiquiátricos como ataxia, hiperreflexia, depresión, psicosis, demencia e incontinencia esfinteriana. El tumor puede generar metástasis ganglionares, hepáticas, óseas, suprarrenales y pulmonares (10).
El diagnóstico se confirma con niveles plasmáticos de glucagón mayores a 1000 pg/mL, asociados a hipoalbuminemia, hipoaminoacidemia, hipercolesterolemia y anemia. El tumor puede ser localizado mediante el uso de TC. La exploración con cintigrafía de receptores de somatostatina puede permitir identificar metástasis.
El manejo se hace con octreótido y cirugía resectiva, ya sea enucleación, pancreatectomía distal con o sin preservación esplénica, o pancreatoduodenectomía. Puede llegar a requerir trasplante hepático asociado a resección de tumor primario en caso de metástasis hepáticas (10).
- f) **ACTHoma:** estos tumores solo se ubican en el páncreas. Se caracterizan por su crecimiento rápido y precoz diseminación a distancia. Produce una forma muy agresiva de síndrome de Cushing, y puede desarrollarse Zollinger-

Ellison si hay producción de gastrina. Debido a su mala respuesta a terapia médica, se considera de mal pronóstico. En el manejo paliativo se utiliza ketoconazol y octreótido.

- g) **Neoplasia Endocrina Múltiple 1:** trastorno genético familiar autosómico dominante, con mutación de un gen oncosupresor del cromosoma 11q. Es de baja prevalencia (0,02 a 0,2 por 10.000), e involucra hiperplasia o adenoma de paratiroides (90%), tumores endocrinos pancreatoduodenales (30 a 80%) y en alrededor de 33% de los casos, adenoma de la pituitaria, tumores adrenocorticales secretores o tumores no funcionantes. Se presenta entre los 20 a 40 años, con igual frecuencia en ambos sexos (13). Dentro de sus manifestaciones clínicas se cuentan el síndrome de Zollinger-Ellison, hipoglicemia cuando hay insulinoma, síntomas de crecimiento de tumores no funcionantes e hiperparatiroidismo. Este último se manifiesta más tardíamente, entre los 30 y 40 años.

La confirmación diagnóstica se hace al constatar alza de dos veces el valor basal de polipéptido pancreático y gastrina después de un desayuno alto en carbohidratos y con bajo contenido proteico (13). Para el estudio imagenológico se puede utilizar TC, endosonografía, cintigrafía con receptores de somatostatina y RM. Para evaluar la funcionalidad de los tumores se puede solicitar insulinemia en ayuno de 48 a 72 hrs, test de secretina y test de atropina.

En el manejo se debe buscar inhibición de la secreción ácida, y se plantea cirugía si el tumor supera los 3 cm de diámetro, dado el mayor riesgo de malignidad. Puede realizarse enucleación, resección submucosa del duodeno, pancreatomectomía parcial o pancreatoduodenectomía. La paratiroidectomía está indicada en presencia de hiperparatiroidismo.

2.2.- Tumores no funcionantes

Se caracterizan por tener producción hormonal muy escasa o ser no secretores. El Ppoma (productor de polipéptido pancreático) es el más frecuente. Se presentan entre la quinta y sexta década de la vida, con distribución similar por sexo. Se ubican predominantemente en la cabeza, proceso uncinado y cuello de páncreas (14). Suelen ser de crecimiento lento, por lo que pueden alcanzar un gran tamaño tumoral e infiltrar órganos vecinos. Pueden presentarse con metástasis ganglionares regionales y hepáticas. Dentro de sus manifestaciones clínicas se encuentran la baja de peso, dolor abdominal, masa palpable e ictericia, y entre sus complicaciones se cuenta la hemorragia digestiva alta masiva por erosión del tracto digestivo o vasos retroperitoneales. Para el estudio imagenológico puede utilizarse TC o RM.

El tratamiento de elección es la cirugía. Suele requerir resección extensa asociada a linfadenectomía regional, así como resección de aquellas metástasis hepáticas que estén bien delimitadas. En aquellos casos en que el tumor sea irreseccable se recomienda realizar una derivación gastrointestinal o biliodigestiva. Se puede usar

quimioterapia paliativa (estreptomina y doxorubicina) y quimioembolización para el manejo de metástasis hepáticas irresecables.

2.3.- Tumores pancreáticos familiares

Enfermedad de von Hippel-Lindau: síndrome neoplásico hereditario secundario a la mutación de un gen oncosupresor del cromosoma 3. Su incidencia es de 1 en 31.000-36.000 nacidos vivos. Se asocia a alto riesgo de desarrollar tumores vasculares del sistema nervioso central y de la retina, carcinoma renal de células claras, y tumores neuroendocrinos del páncreas, entre otros.

En aquellos pacientes con antecedente familiar se sugiere realizar ecografía o TC anual a partir de los 11 años y TC anual desde los 20 años. Generalmente los tumores son no secretores y tienen alto riesgo de malignidad, por lo que tienen indicación de cirugía resectiva.

3.- Conclusiones

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son muy infrecuentes, aunque debe considerarse que su incidencia se encuentra sub-representada en estudios epidemiológicos por exclusión de las neoplasias de naturaleza benigna. La incidencia, además, se habría incrementado durante los últimos años.

El médico general debe estar preparado para sospechar la presencia de tumores neuroendocrinos de páncreas, con atención a las presentaciones clínicas provocadas por tumores funcionantes y no funcionantes, a fin de evitar una pesquisa e intervención tardía. Asimismo, se deben buscar antecedentes que orienten a un síndrome hereditario como NEM-1 y Enfermedad de von Hippel-Lindau.

La ausencia de diseminación ganglionar y a distancia confiere mejor pronóstico, y la cirugía es el único tratamiento con potencial curativo. Es fundamental un enfrentamiento con mirada multidisciplinaria, que comprenda evaluación por oncólogo, endocrinólogo y cirujano, con el fin de plantear una conducta adecuada para cada paciente y situación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ent Rb, Van Heerden J, Nejlund L. Non-functioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981; 193: 185-90.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Exocrine and endocrine pancreas. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 241-249.
3. Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005; 14: 1766 –1773.
4. Ries LAG, Young JL, Keel GE, et al. Cancer Survival Among Adults: U. S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. NIH Pub. No. 07-6215.
5. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB et al. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 409–427.
6. Bruzoni M, Johnston E, Sasson AR. Pancreatic incidentalomas: Clinical and pathologic spectrum. *Am J Surg*, 2008; 195: 329 –332.
7. Florian E. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist*, 2009; 14: 456-467.
8. Davies K, Conlon KC. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 119-127.
9. Aarti Mathur, Insulinoma. *Surg Clin N Am*, 2009; 1105-1121.
10. Burgos S J. Tumores neuroendocrinos del páncreas. *Rev. méd. Chile*, 2004; 132: 627-634
11. Desir B, Poitras P. Oral pantoprazole for acid suppression in the treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Can J Gastroenterol*, 2001; 15: 795-798.
12. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu Jv, Bashir S, Abou-Saif A et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*, 2002; 94: 331-343
13. Miller J, Doherty Gm. Tumores neuroendocrinos del páncreas. En: Burgos L (ed). *Cirugía pancreática*. Santiago: Arancibia Hnos y Cía Ltda 2002; 176-190
14. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR, Brunnicardi FC, Greene FL. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg*, 2000; 66: 1116-1123.