

Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes: a propósito de 4 casos

María Jesús Álvarez, José Manuel Ramia, Jesús Villar, Karin Muffak, Daniel Garrote y José Antonio Ferrón
Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

Resumen

Introducción. Los tumores neuroendocrinos suponen entre el 1 y el 5% del total de los tumores pancreáticos y se dividen en funcionantes y no funcionantes. Los tumores no funcionantes se caracterizan por no producir ninguna hormona. Presentamos 4 casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos malignos no funcionantes (TNPNF).

Pacientes y método. Hemos intervenido a 4 pacientes con TNPNF. Todos los pacientes presentaron dolor abdominal como primera manifestación de la enfermedad. El diagnóstico se realizó mediante ecografía y tomografía computarizada abdominal. La localización de las lesiones fue: cuerpo-cola (2 pacientes), cabeza de páncreas y cuerpo pancreático. Todos tenían determinaciones hormonales negativas.

Resultados. Se realizaron 2 pancreatectomías corporocaudales más esplenectomía, una duodenopancreatectomía cefálica con hepatectomía izquierda, y una tumorectomía y resección atípica del cuerpo pancreático. La morbilidad postoperatoria consistió en: vaciamiento gástrico lento (un paciente), fístula biliar y encefalopatía de grado I (un paciente). No hubo mortalidad postoperatoria. El estudio histológico fue informado como carcinoma de células de los islotes (3 casos) y tumor neuroendocrino no funcionante (1 caso). Dos pacientes han muerto con recidiva, con un intervalo libre de enfermedad de 5 y 9 meses, y falleciendo a los 6 y 11 meses. Viven sin enfermedad 2 pacientes a los 48 y 13 meses de la intervención.

Conclusiones. Los TNPNF son tumores de difícil diagnóstico diferencial con las cánceres de páncreas por la ausencia de sintomatología hormonal. La cirugía exéretica es el tratamiento de elección.

Palabras clave: Neuroendocrino. Páncreas. Cáncer. Islotes.

NONFUNCTIONING PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: A PROPOS OF 4 CASES

Introduction. Neuroendocrine tumors represent between 1% and 5% of all pancreatic tumors and are classified as functioning and nonfunctioning. Nonfunctioning tumors are characterized by the absence of hormone production. We present 4 cases of malignant nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors (NNPT).

Patients and method. We performed surgery in four patients with NNPT. All the patients presented with abdominal pain. Diagnosis was based on abdominal ultrasonography and computerized axial tomography. The lesions were located in the body-tail (2 patients), head of the pancreas and pancreatic body. In all patients, hormone determinations were negative.

Results. We performed corporocaudal pancreatectomy plus splenectomy in 2 patients, cephalic duodenopancreatectomy with left hepatectomy in one patient and tumorectomy with atypical resection of the pancreatic body in one patient. Postoperative morbidity consisted of slow gastric emptying (one patient), biliary fistula and grade 1 encephalopathy (one patient). There was no postoperative mortality. Histological study revealed islet cell carcinoma (3 patients) and nonfunctioning neuroendocrine tumor (one patient). Two patients showed recurrence after a disease-free interval of 5 and 9 months and died at 6 and 11 months. Two patients remain disease free, 48 and 13 months after the intervention.

Conclusions. The differential diagnosis between NNPT and pancreatic cancers can be difficult because of the absence of hormonal symptoms. The treatment of choice is surgical resection.

Key words: Neuroendocrine. Pancreas. Cancer. Islets.

Correspondencia: Dr. J.M. Ramia.
Buensuceso, 6, 4D. 18002 Granada. España.
Correo electrónico: jose_ramia@hotmail.com

Manuscrito recibido el 19-6-2003 y aceptado el 17-2-2004.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos también se conocen como tumores insulares, ya que se originan de las células de los islotes de Langerhans de origen endodérmico¹.

La incidencia de tumores neuroendocrinos pancreáticos es aproximadamente de 4 casos por millón de habitantes y año² y suponen entre el 1 y el 5% del total de los tumores pancreáticos³. Los tumores insulares se dividen en funcionantes y no funcionantes. Los tumores funcionantes son los que producen un exceso de una o varias hormonas polipeptídicas (gastrina, insulina, VIP, PP, serotonina, glucagón, etc.), lo que provoca un cuadro clínico específico. Los no funcionantes se caracterizan por no producir ninguna hormona y suponen entre el 15 y el 52% del total de tumores neuroendocrinos^{4,5}. El amplio intervalo de incidencia se debe a la discrepancia en la definición de tumor no funcionante. Algunos autores lo definen como un tumor que no presenta manifestaciones clínicas de exceso hormonal, aunque las determinaciones hormonales muestren una elevación sérica de éstas^{6,7}. Otros, sin embargo, son más estrictos y sólo aceptan como no funcionantes a los pacientes sin manifestaciones clínicas de exceso hormonal y con determinaciones hormonales negativas^{4,8,9}. Su frecuencia diagnóstica es progresivamente creciente debido a los avances de las técnicas de imagen^{10,11}.

Presentamos 4 casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos malignos no funcionantes (TNPNF).

Pacientes y método

Entre enero de 2000 y marzo de 2003 hemos intervenido a 4 pacientes con TNPNF (tabla 1). El criterio de inclusión para este estudio fue ser tratado en nuestro servicio de TNPNF sin sesgo alguno. La distribución por sexos fue de 2 mujeres y 2 varones, y la edad media de 46 años (rango, 39-50 años). Todos los pacientes presentaron dolor abdominal y náuseas como manifestación inicial de la enfermedad, y en un caso se acompañó de ictericia. El diagnóstico se realizó en los 4 casos mediante ecografía y tomografía computarizada (TC) abdominal. La localización de las lesiones fue: cuerpo-cola (2 pacientes) con unas medidas de 15 x 14,5 y 1,5 x 3 cm (fig. 1), respectivamente, cabeza de páncreas de 4,6 x 6,1 cm con extensión al lóbulo hepático izquierdo (fig. 2), y el último surgía lateralmente del cuerpo pancreático con un crecimiento sobre todo exofítico que medía 15 x 12 cm. En 2 casos se realizó una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) preoperatoria guiada por TC, que reveló la presencia de un adenocarcinoma ductal infiltrante en un caso y un tumor maligno indiferenciado en otro. En ninguno de los casos se consiguió un diagnóstico preoperatorio correcto.



Fig. 1. Imagen obtenida mediante tomografía computarizada en la que se observa un tumor (T) localizado en la cola pancreática.

Se realizó una pancreatocetomía corporocaudal más esplenectomía en los 2 pacientes en que la lesión se situaba en el cuerpo-cola del páncreas, duodenopancreatocetomía cefálica con hepatectomía izquierda en el caso localizado en la cabeza de páncreas que infiltraba el segmento hepático izquierdo, y tumorectomía y resección atípica del cuerpo pancreático en el situado en el cuerpo del páncreas. Se efectuaron dos biopsias peroperatorias que fueron informadas como TNPNF. La morbilidad postoperatoria consistió en: vaciamiento gástrico lento (un paciente), fístula biliar y encefalopatía de grado I (un paciente), que en ambos casos se resolvieron con medidas conservadoras. No hubo mortalidad postoperatoria. En todos los casos, las determinaciones hormonales postoperatorias fueron negativas.

El estudio patológico definitivo fue informado como carcinoma de células de los islotes en 3 casos con adenopatías peripancreáticas positivas, y uno de ellos como tumor neuroendocrino no funcionante. En el estudio inmunohistoquímico se observó en todos ellos positividad para la enolasa neuroespecífica, los neurofilamentos y la vimentina, y negatividad para gastrina, insulina, VIP, PP y serotonina.

Dos pacientes han fallecido con recidiva tumoral locorregional, con un intervalo libre de enfermedad de 5 y 9 meses, respectivamente. Ambos habían recibido estreptozotocina y 5 fluorouracilo como tratamiento de primera línea, se inició quimioterapia con gencitabina en el momento del diagnóstico de recidiva, y fallecieron a los 6 y 11 meses, respectivamente, mientras recibían este segundo tratamiento. En la actualidad viven 2 pacientes con la enfermedad en remisión completa a los 36 meses de la intervención y que rehusaron quimioterapia adyuvante, así como otro intervenido en febrero de 2003.

TABLA 1. Casos clínicos

Caso	Edad (años)	Sexo	Clínica	Localización	Tamaño (cm)	Imagen	Cirugía	Morbilidad	Mortalidad	Estado	SLE (meses)	SV (meses)
DDZ	45	M	Dolor en HD Náuseas	Cola páncreas	15 3	Eco-TC	Pancreatocetomía corporocaudal + esplenectomía	No	No	Viva	36	36
JFG	49	V	Dolor abdomen	Cola páncreas	15 14,5	Eco-TC	Pancreatocetomía corporocaudal + esplenectomía	VGL	No	Fallecido	9	11
FLF	50	M	Dolor abdomen Ictericia	Cabeza páncreas + lóbulo hepático izquierdo	4,6 6,1	Eco-TC-CPRE	DPC + hepatectomía izquierda	Fístula biliar + encefalopatía de grado I	No	Fallecida	5	6
EGG	39	V	Dolor abdomen	Cuerpo páncreas	15 12	Eco-TC	Resección atípica cuerpo páncreas	No	No	Vivo	1	1

HD: hipocondrio derecho; DPC: duodenopancreatocetomía cefálica; VGL: vaciamiento gástrico lento; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SV: supervivencia completa; TC: tomografía computarizada; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

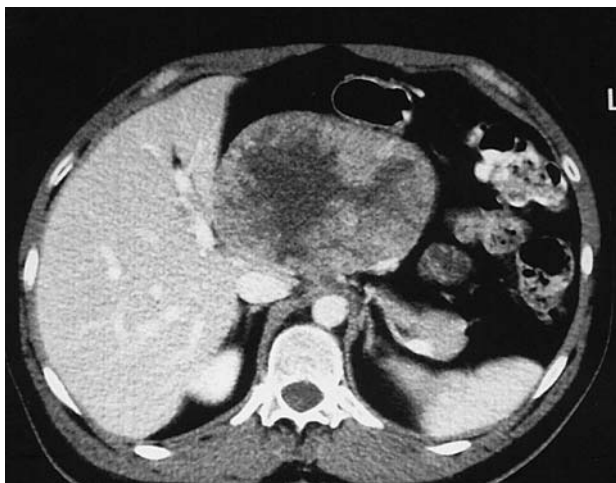


Fig. 2. Imagen obtenida mediante tomografía computarizada que revela un tumor en el cuerpo pancreático.

Discusión

Los TNPf son idénticos a los tumores funcionantes en su origen embriológico y en su histología, pero difieren en su presentación, localización, tamaño y grados de malignidad^{4,6,9,12}. La mayoría de los TNPf suelen ser de gran tamaño, habitualmente mayores de 3 cm, sólidos, aunque un porcentaje de pacientes presenta lesiones de características quísticas, son únicos y se localizan sobre todo (60% de los casos) en la cabeza del páncreas. En cambio, los funcionantes son más pequeños y con una localización más homogénea. Los TNPf habitualmente son malignos (más del 70%)^{12,13}. Dicha malignidad se confirma ante la demostración de metástasis¹⁰. Los lugares más frecuentes de aparición de metástasis de TNPf son: hígado, ganglios linfáticos regionales, hueso, peritoneo y riñón^{12,13}. Nuestros casos eran de tamaño variado (oscilaban entre 3 y 15 cm), tres eran malignos con afección linfática y en uno no se ha observado la presencia de metástasis.

Los síntomas más comunes de los TNPf son dolor abdominal¹ y dorsal, ictericia, hepatomegalia, pérdida de peso y ausencia de clínica hormonal. Todos nuestros casos presentaron dolor abdominal como primera manifestación. En ocasiones, los TNPf pueden presentarse como una pancreatitis aguda¹⁴. La mayor parte de esta sintomatología se debe a la compresión efectuada por el tumor; por tanto, la localización tumoral tiene una relación directa con los síntomas que presenta el paciente. La similitud de su clínica con la provocada por los carcinomas ductales pancreáticos y la falta de clínica hormonal conllevan un diagnóstico preoperatorio habitualmente incorrecto, como en nuestros casos^{4,12}. Este diagnóstico diferencial entre TNPf y tumor exocrino pancreático es importante, ya que los primeros presentan un comportamiento más indolente, una mayor tasa de resecabilidad, una mejor respuesta a la quimioterapia y un mejor pronóstico^{4,7}. No se han encontrado factores de riesgo relacionados con la aparición de un TNPf¹.

Los métodos diagnósticos de elección de los TNPf son la ecografía y la TC abdominal helicoidal con con-

traste^{5,12,15}. Esta última es la más efectiva para evidenciar la presencia de una masa pancreática y de metástasis a distancia. Hay una serie de características topográficas que sugieren el diagnóstico de TNPf: masa pancreática bien definida de gran tamaño, el moderado a intenso realce del tumor primario y de las lesiones metastásicas con el contraste, la no infiltración de las arterias peripancreáticas y las calcificaciones intratumorales. Clásicamente se utilizaba la angiografía, y se observaban los TNPf como tumores hipervasculares^{12,15}. La gammagrafía para la detección de receptores de somatostatina (octreoscan) es una prueba con una baja sensibilidad pero de alta especificidad en el diagnóstico de los TNPf y útil para descartar focos metastásicos extra-pancreáticos. En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se observa un conducto pancreático anatómicamente normal, ya que los tumores neuroendocrinos derivan de las células de los islotes y no de las células ductales. El valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) aún está por determinar. La realización de una PAAF guiada por TC es discutible oncológicamente por el riesgo de diseminación, y presenta una nula efectividad en nuestra serie.

El diagnóstico de confirmación de TNPf consiste en la demostración de la existencia de un tumor pancreático de las células de los islotes con una tinción histológica positiva para la enolasa neuroespecífica y la cromogranina, y negativa para gastrina, insulina, VIP, PP y serotonina, la ausencia de clínica hormonal y la no elevación sérica de las citadas hormonas^{11,16}. En nuestra serie se demostró esta tipología en el examen inmunohistoquímico.

La cirugía es el tratamiento de elección de los TNPf, aun en presencia de metástasis¹. El objetivo de la cirugía es obtener una resección potencialmente curativa sin dejar tumor residual o el mínimo posible. La tasa de resecabilidad de los TNPf oscila entre el 36 y el 100% según las distintas series, pero una resección potencialmente curativa sólo es posible en un 25-57% de los pacientes, ya que la afección de los ganglios linfáticos o la presencia de metástasis a distancia es muy elevada en el momento de la exploración quirúrgica^{4,5,7,8,12,13,15,17,18}. Las resecciones repetidas o rerresecciones para las recidivas locales o las metástasis están indicadas, ya que mejoran la supervivencia^{7,19,20}. Debido a que la mayoría de los TNPf se sitúan en la cabeza pancreática, la cirugía practicada con más frecuencia es la duodenopancreatectomía cefálica¹⁰. A diferencia de los tumores funcionantes, donde se ha evolucionado a una cirugía mínimamente invasiva, ante un TNPf se debe practicar, siempre que sea factible, una cirugía radical con criterios oncológicos. Uno de nuestros pacientes presentaba infiltración hepática tumoral y realizamos una resección hepática concomitante para obtener una resección completa. Fue practicada porque una biopsia peroperatoria nos informó de que se trataba de un TNPf, ya que si hubiera sido un adenocarcinoma pancreático no creemos que la hepatectomía estuviera indicada.

La resección tumoral incompleta (*debulking*), realizada como tratamiento paliativo, permite obtener supervivencias prolongadas y disminuir las complicaciones locales que producen los TNPf (pancreatitis recurrente, ictericia obstructiva, sangrado gastrointestinal, etc.) y podría

tener un efecto sinérgico con la quimioterapia. Por todo ello creemos, junto con algunos autores, que está justificada¹, aunque otros autores abogan por tratamientos alternativos no validados aún²¹.

La combinación de agentes quimioterápicos como 5-fluorouracilo con estreptozotocino, y estreptozotocino con doxorubicina, son más efectivos que los tratamientos con un único fármaco. La primera combinación es la más empleada y consigue el alivio sintomático hasta en un 60% de los pacientes con TNP NF irresecables^{22,23}. Otras combinaciones de agentes quimioterápicos, como la formada por estreptozotocina, dacarbacina y etopósido, parece que inhiben el crecimiento tumoral. Los tratamientos radioguiados aún están en fase experimental². La terapia con octreótido consigue el control local del tumor por su actividad antiproliferativa en un 20% de los pacientes con metástasis. Esta eficacia parece verse incrementada si se asocia interferón alfa, y da lugar a una transitoria inhibición del crecimiento tumoral en el 67% de estos pacientes²⁴. La gencitabina se ha empleado como segunda línea de quimioterapia en casos aislados.

En pacientes con metástasis hepáticas sintomáticas y resecables de TNP NF, la primera y mejor opción es la resección. En las lesiones irresecables, puede realizarse una embolización de la arteria hepática²⁵ o la quimioembolización arterial²⁶ para controlar los síntomas y conseguir una reducción del tamaño tumoral que pueda permitir una cirugía postembolización. La radiofrecuencia puede ser útil en lesiones bilobares inferiores a 3 cm. La resección incompleta es aceptable, ya que permite un mejor control de los síntomas²⁷. El trasplante hepático sólo debe realizarse en metástasis de tumores carcinoides con ciertas características biológicas²⁸.

La expectativa media de vida en los pacientes no resecados es de 16 meses¹⁴. La tasa media de supervivencia de los TNP NF es del 58% a los 3 años¹¹ y oscila según las series entre el 25 y el 45% a los 5 años^{1,11,21}. Un índice proliferativo de Ki67 > 2%, medido en el tumor, se ha relacionado con una peor supervivencia²⁹. La cirugía exéretica R0, un tamaño inferior a 3 cm y la ausencia de metástasis se relacionan con un incremento de supervivencia¹. En nuestra corta serie hay una correlación entre el tamaño tumoral y la supervivencia, sin que podamos efectuar afirmaciones científicamente válidas.

Como conclusión, los TNP NF son tumores de gran tamaño, en general malignos, con una clínica producida por la compresión tumoral, de difícil diagnóstico preoperatorio y en los que se consiguen tasas de resecabilidad superiores a las del cáncer exocrino de páncreas, lo que permite, efectuando una cirugía radical acompañada de diferentes tratamientos adyuvantes, supervivencias del 25-45% a los 5 años.

Bibliografía

- Gullo L, Migliori M, Falconi M, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2435-39.

- Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000;87:129-31.
- Moldow RE, Coney RR. Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut. *Gastroenterology* 1968;55:677-86.
- Kent RB, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981;193:185-90.
- Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Hermann RE. Pancreatic islet cell tumors. *Surgery* 1986;99:671-8.
- Evans PB, Skibber JM, Lee JE. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1993;114:1175-81.
- Lo CY, Van Heerden JA, Thompson B, Grant CS, Soreide JA, Harmsen WS. Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1996;20:878-83.
- Venkatesh S, Ordoñez NG, Ajani J, Schult PN, Hickey RC, Johnston DA, et al. Islet cell carcinoma of the pancreas: a study of 98 patients. *Cancer* 1990;65:3547-7.
- White TJ, Edney JA, Toppson JS, Kaner F, Moor BJ. Is there a prognostic difference between functional and nonfunctional islet cell tumors? *Am J Surg* 1994;168:627-9.
- Azimuddin K, Chamberlain RS. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001;81:511-25.
- Grant CS. Surgical management of malignant islet cell tumors. *World J Surg* 1993;17:498-503.
- Thompson GB, Van Heerden JA, Grant CS. Islet cell carcinoma of the pancreas: a twenty year experience. *Surgery* 1988;104:1011-7.
- Eckhauser FE, Cheung PS, Vinik AL. Nonfunctioning malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surgery* 1986;100:978-88.
- Carabias A, Fernández R, Jover JM, Díaz LM, Delgado MA, Moreno Azcoita M. Tumor neuroendocrino no funcionante de páncreas. *Rev Esp Enf Dig* 1995;87:73-4.
- Chesley S, Sitarum V, Williamson RCN. Treatment of non functioning neuroendocrine pancreatic tumors. *Br J Surg* 1993;80:625-7.
- Debas HT, Mulhivill SJ. Neuroendocrine gut neoplasms. *Arch Surg* 1994;129:965-72.
- Dial PF, Braasch JW, Rossi RL, Lee AK, Jin G. Management of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1985;65:291-9.
- Van Heerden JA. Pancreatic resection for carcinoma of the pancreas: Whipple versus total pancreatectomy an institutional perspective. *World J Surg* 1984;8:880.
- Fraker DL, Norton JA. The management of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:8050.
- McEntree GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumours. *Surgery* 1990;108:1091-6.
- Delcore R, Friesen R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994;178:187-211.
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Mahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
- Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma clinical features of 52 patients. *Ann Intern Med* 1973;79:101-7.
- Frank M, Klose K, Wield M, Ishaque N, Schaudt-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and alfa interferon. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1381-7.
- Ajani JA, Carrasco CH, Charnsangavej C, Samaan NA, Levin B, Wallace S. Islet cell tumours metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med* 1988;108:340-4.
- Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, Wallace S. Durable hepatic tumour regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993;72:375-80.
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases of the liver. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
- Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004;187:39-46.
- La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone B, Klersy C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996;429:323-33.