



Abordaje quirúrgico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (Surgical approach to Pancreatic Neuroendocrine Tumors)

Adel Al Awad Jibara ¹ <http://orcid.org/0000-0002-1163-3511>
Dr. Alfredo José Ramírez. ² <http://orcid.org/0000-0001-8008-0597>
Vianny G. Valera García ³ <http://orcid.org/0000-0002-4248-1549>

¹Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela

²Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

³Hospital General de Cabimas Dr. Adolfo D'Empaire, Cabimas, Venezuela.

Recibido: 1 de julio 2022

Aceptado: 1 de septiembre 2022

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de células neuroendocrinas. Son tumores poco frecuentes con un índice de detección estimado < 1/100,000 individuos, lo que corresponde al 1-2% de las neoplasias pancreáticas. La mayoría de los TNEP son esporádicos, pero estos pueden estar asociados a síndromes hereditarios, incluyendo la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1), el síndrome de Von Hippel Lindau, neurofibromatosis de tipo I y la esclerosis tuberosa. Entre 50 y 75 % de los tumores neuroendocrinos de páncreas pueden no ser funcionales y suelen tener una presentación tardía con síntomas inespecíficos. Tienen un comportamiento biológico menos agresivo que otras neoplasias pancreáticas, como el adenocarcinoma ductal; sin embargo, tienen un pronóstico menos favorable que los otros tumores neuroendocrinos del sistema gastrointestinal. Se clasifican según el tipo histológico en 3 categorías, y según la producción de sustancias biológicamente activas en funcionantes y no funcionantes. El mejor tratamiento es la cirugía, siempre que el tumor sea resecable y es fundamental el diagnóstico preoperatorio de la ubicación de la lesión mediante los estudios de imágenes para determinar el tipo de cirugía y el pronóstico del paciente.

Palabras claves: páncreas, tumor neuroendocrino, pancreatectomía, tumores gastroenteropancreáticos.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) constitute a heterogeneous group of neoplasms that originate from neuroendocrine cells. They are rare tumors with an estimated detection rate of <1/100,000 individuals, which corresponds to 1-2% of pancreatic neoplasms. Most PNETs are sporadic, but they can be associated with hereditary syndromes, including multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1), Von Hippel Lindau syndrome, neurofibromatosis type I, and tuberous sclerosis. Between 50% and 75% of pancreatic neuroendocrine tumors may be nonfunctional and usually present late with nonspecific symptoms. They have a less aggressive biological behavior than other pancreatic neoplasms, such as ductal adenocarcinoma; however, they have a less favorable prognosis than other neuroendocrine tumors of the gastrointestinal system. They are classified according to the histological type in 3 categories, and according to the production of biologically active substances in functioning and non-functioning. The best treatment is surgery, provided that the tumor is resectable and the preoperative diagnosis of the location of the lesion through imaging studies is essential to determine the type of surgery and the patient's prognosis.

Keywords: pancreas, neuroendocrine tumor, pancreatectomy, gastroenteropancreatic tumors.

Autor de correspondencia: Adel Al Awad, Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: alawadadel@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan a partir de células neuroendocrinas, productoras de monoaminas, péptidos y otras sustancias biológicamente activas, ampliamente distribuidas por el organismo (1).

En el 58 % de los casos, el tubo digestivo es la localización primaria de los tumores neuroendocrinos (17 % en el intestino delgado, 17 % en el recto y 6 % en el páncreas), en el 27 % son los pulmones y en el 15 % se desconoce (2).

La incidencia en los Estados Unidos para el año 2012 fue de 6,98 casos por 100.000 personas, el 52,7% en mujeres, con un incremento más del 600 % en las últimas cuatro décadas (3).

La primera descripción de un tumor neuroendocrino pancreático (TNEp) la hicieron en 1927 Wilder et al (4). Son tumores poco frecuentes con un índice de detección estimado < 1/100,000 individuos (5), lo que corresponde al 1- 2% de las neoplasias pancreáticas (6).

La mayoría de los TNEp son esporádicos, pero estos pueden estar asociados a síndromes hereditarios, incluyendo la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1), el síndrome de Von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis de tipo I (NF1) y la esclerosis tuberosa (5).

Los tumores neuroendocrinos de páncreas, previamente conocidos como tumores de los islotes pancreáticos, se desarrollan en las células endodérmicas embrionarias que dan origen a los islotes de Langerhans. Estas células son especializadas y producen, almacenan y secretan péptidos y aminas biogénicas (7).

Esto resulta en una amplia variedad de síndromes clínicos asociados. Sin embargo, entre 50 y 75% de los tumores neuroendocrinos de páncreas pueden no ser funcionales y suelen tener una presentación tardía con síntomas inespecíficos, como pérdida de peso, dolor abdominal y anorexia, debido a la secreción de diversos péptidos que no dan un síndrome clínico. Usualmente, en 40 a 50% de los casos, producen tardíamente síntomas relacionados con compresión local, metástasis o ambas (8).

Tienen un comportamiento biológico menos agresivo que otras neoplasias pancreáticas, como el adenocarcinoma ductal; sin embargo, tienen un pronóstico menos favorable que los otros tumores neuroendocrinos del sistema gastrointestinal (9,10).

El mejor tratamiento es la cirugía, siempre que el tumor sea resecable (10). La supervivencia de los TNEp a los 5 y a los 10 años es del 65 y del 45%, respectivamente (11).

CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto diversas clasificaciones histológicas con diferencias sustanciales entre sí. La más reciente de ellas, agrupa a los TNEs pancreáticos en 3 categorías en base a la diferenciación histológica, la actividad proliferativa (Ki67) y el número de mitosis: bien diferenciadas (TNE grado 1, 2 o 3), pobremente diferenciadas (CNE grado 3 de células grandes o pequeñas), y Neoplasia Mixta Neuroendocrina – No Neuroendocrina o MiNEN (Mixed Neuroendocrine – Non-neuroendocrine Neoplasm) (12) (Tabla 1).



Aparte, la producción de sustancias con actividad biológica puede ser utilizada para clasificar a los TNEs en funcionantes y no funcionantes. Esto se determina según la presencia de síntomas producto de la secreción de hormonas y la confirmación por exámenes de laboratorio del exceso de sustancias derivadas de la hipersecreción hormonal (13).

Tabla 1. Clasificación histológica de TNEs de páncreas según la OMS

Grado histológico		Mitosis	Ki 67
Neoplasia neuroendocrina bien diferenciada.	TNE grado 1	0 a 1 por 10 campos.	< 3%
	TNE grado 2	2 a 20 por 10 campos.	3 a 20%
	TNE grado 3	> 20 por 10 campos.	> 20%
Neoplasia neuroendocrina pobremente diferenciada	CNE grado 3 (de células grandes o pequeñas)	> 20 por 10 campos.	Mayor a 20%
Neoplasia mixta neuroendocrina – no neuroendocrina (MiNEN).			

CARACTERIZACIÓN

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS FUNCIONANTES (TNEP-F)

INSULINOMA:

Los insulinomas son neoplasias neuroendocrinas que se originan en las células beta de los islotes pancreáticos y se caracterizan por un aumento en la producción de la insulina endógena (14). Es el tumor más frecuente (35-40%) dentro de los TNEP-F (Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes), con una incidencia de 1 a 4 por un millón de habitantes por año (15).

El 90% de los insulinomas son benignos, esporádicos, únicos, de tamaño promedio menor de 2 cm, y se encuentran en el páncreas en el 99% de los casos sin una localización predominante dentro del mismo (16). No tiene predominancia de género y suele presentarse en pacientes adultos entre la cuarta y sexta década; sin embargo, en los pacientes jóvenes suele relacionarse a síndromes genéticos como la MEN-1 y a la multifocalidad (17).

Los síntomas más frecuentes del insulinoma son los relacionados con la neuroglucopenia (crisis de ausencia, convulsiones, alucinaciones visuales) y los neurovegetativos por exceso de catecolaminas circulantes que aparecen en más del 90% de los casos, y principalmente en situaciones de ejercicio o ayuno prolongado. La clínica típica es la conocida como tríada de Whipple: síntomas de hipoglucemia con glucemia menor de 55 mg/dl y recuperación rápida de los síntomas con la administración de glucosa (18).

El diagnóstico bioquímico se realiza a través de la prueba del ayuno en la que después de 72 horas de ayuno se busca detectar hipoglicemia asociada a hiperinsulinismo. Los criterios de positividad de esta prueba incluyen: insulina sérica $\geq 6 \mu\text{U/ml}$ más glucosa en sangre menor a 55 mg/dl y péptido C $\geq 2 \text{ ng/mL}$ (19).

Las técnicas más comúnmente utilizadas para demostrar tumores en el páncreas incluyen Tomografía (TC) y Resonancia Magnética (RM) de 3 fases, y ultrasonido endoscópico (EUS) (20).

En TC y RM son tumores típicamente menores de 2cm, hipervasculares, y generalmente homogéneos. Las reconstrucciones multiplanares son esenciales para distinguirlos de estructuras vasculares, así como identificar tumores isodensos pedunculados. Son más



infrecuentes los cambios quísticos y necróticos, más asociados a lesiones de mayor tamaño. En general las lesiones mayores de 3cm pueden demostrar un comportamiento maligno con metástasis, fundamentalmente a ganglios peri pancreáticos (21).

Los insulinomas expresan receptores para somatostatina en menos del 50% de los casos, de ahí que la gammagrafía con octreótido no sea una prueba útil en muchos pacientes (22).

El estímulo selectivo de calcio arterial y cateterismo venoso hepático son modalidades para detectar y localizar tumores pequeños con mayor sensibilidad, generalmente, en la evaluación del insulinoma y el gastrinoma no localizados con los estudios convencionales (23).

El receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) se expresa principalmente en las células beta pancreáticas y, por lo tanto, es un objetivo interesante para la obtención de imágenes de insulinomas (anteriormente ocultos). Sin embargo, a diferencia de los insulinomas benignos, los insulinomas malignos suelen carecer del GLP-1R. Por el contrario, los insulinomas malignos a menudo expresan el subtipo 2 del receptor de somatostatina (SST2), que se puede detectar mediante tomografía o resonancia con emisión de positrones (PET/CT o PET/MRI) usando análogos de somatostatina (SSA) marcados con ⁶⁸Ga-DOTA o con gammagrafía de receptor de somatostatina y SPECT. Si todas las técnicas de localización y regionalización no logran localizar un tumor, la palpación intraoperatoria del páncreas y la ecografía intraoperatoria podrían resultar exitosas (20).

La localización anatómica de los insulinomas no metastásicos es importante para la elección entre cirugía pancreática laparoscópica, asistida por robot y abierta y entre enucleación o pancreatectomía parcial (20). La cirugía constituye el tratamiento de elección, siendo la enucleación laparoscópica el procedimiento más frecuentemente realizado, ya que es el tratamiento curativo de elección para los insulinomas menores de 2 a 3 cm que no se encuentran en contacto con el conducto pancreático (21-26).

Macroscópicamente, las lesiones aparecen de color marrón rojizo en contraste con el parénquima pancreático amarillento circundante, y poseen una pseudocápsula con un claro plano de disección entre el tumor y el parénquima pancreático blando circundante (22).

Si no es posible la enucleación, se llevará a cabo una resección pancreática parcial (central, distal con o sin esplenectomía o incluso duodenopancreatectomía cefálica). Se ha demostrado que el abordaje laparoscópico es seguro y obtiene los mismos resultados que la cirugía abierta, con altas tasas de curación (98-100%). Si el tumor no está localizado preoperatoriamente o intraoperatoriamente, no se recomienda la resección pancreática a ciegas. En pacientes no candidatos a cirugía, se ha descrito el empleo de terapia ablativa con radiofrecuencia o etanol (18).

La manipulación del tumor implica un riesgo de liberación masiva de insulina, por lo que pueden presentarse hipoglucemias marcadas si no se mantiene un control de los valores de glucemia, y, al mismo tiempo, el principio más importante para el tratamiento del insulinoma es liberar a los pacientes de los síntomas de hipoglucemia mediante la resección completa del tumor. Por lo tanto, una vez que se extirpa quirúrgicamente el insulinoma, los cirujanos



deben confirmar que los niveles de insulina en sangre han bajado antes de completar la operación. Este es el enfoque obvio para la cirugía del insulinoma. Desde la introducción de la prueba rápida de insulina, la resección completa se puede confirmar intraoperatoriamente de manera fiable. Esto permite tener un resultado certero dentro de los 20 minutos y no debe significar que la operación deba prolongarse (27-31).

Las complicaciones quirúrgicas incluyen fístula pancreática, pseudoquiste, absceso intraabdominal, pancreatitis, hemorragia y diabetes (32). Las fístulas pancreáticas son la complicación más común para los pacientes con insulinomas debido a la textura blanda de la glándula (33). La mayoría de estas complicaciones se manejan con drenaje conservador y nutrición parenteral, con o sin adición de análogos de somatostatina.

Los insulinomas malignos invaden localmente el tejido blando o las estructuras circundantes, y también se diseminan por metástasis en los ganglios linfáticos o el hígado. El pronóstico está determinado por el estadio de la enfermedad. Los tumores malignos de páncreas suelen ser únicos y de mayor tamaño, midiendo 4,7cm (rango 1-9) o más de diámetro (34). Para la enfermedad localizada, se recomienda la resección pancreática formal y la linfadenectomía (35). Se recomienda un abordaje agresivo en presencia de enfermedad metastásica, con resección simultánea del tumor primario y metástasis hepáticas sincrónicas.

La resección paliativa está indicada cuando la evaluación preoperatoria muestra que se puede extirpar más del 90% del tumor, en combinación con técnicas ablativas complementarias. También está indicado para el alivio de los síntomas cuando falla el mejor tratamiento médico o en el contexto de una complicación potencialmente mortal, como hemorragia gastrointestinal, obstrucción biliar o intestinal (36).

GASTRINOMA

Los gastrinomas son los segundos TNEp-F más frecuentes, con una incidencia de 0,5 a 2 por 100.000 por año. Se localizan clásicamente en el triángulo del gastrinoma, que está delimitado por la unión del conducto cístico y colédoco, la unión de la segunda y tercera porción del duodeno, y la unión del cuello y el cuerpo del páncreas. El 70% de los gastrinomas se localizan en el duodeno, el 25% se encuentran en el páncreas y el 5% en tejidos adyacentes (37).

Entre el 60 y el 90% de los gastrinomas son malignos y un tercio presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, más comúnmente en el hígado (38).

La hipersecreción ácida asociada a la liberación de gastrina provoca el síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por úlceras pépticas atípicas y recurrentes, diarrea, reflujo gastroesofágico y dolor abdominal (18).

Alrededor del 30% de los pacientes tiene síndrome MEN-1 (39). La gastrina plasmática basal está elevada en el 99% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE), con una gastrinemia basal que habitualmente está diez veces por encima del valor máximo normal en casi un 40% de los pacientes y un pH gástrico menor a 2.



Cuando el nivel de gastrina sérica en ayuno no es diez veces el límite superior, o el pH gástrico no es menor a 2 es necesario realizar un test de provocación con secretina, este consiste en medir la gastrina 15 minutos y 1 minuto antes de administrar secretina humana sintética de 0,4 mcg/kg en bolo intravenoso, luego realizar la medición a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos después de la primera administración, el test se considera diagnóstico cuando hay un aumento de los niveles séricos de gastrina en ayuno de más de 120 pg/mL de la línea de base en cualquiera de los tiempos de medición. Cuando el test de provocación con secretina es negativo y sigue existiendo una fuerte sospecha clínica se puede realizar un test de provocación con secretina+gluconato de calcio (40,41).

Para su localización se recomienda realizar inicialmente una endoscopia oral y después una TC o RM y gammagrafía con receptores de somatostatina (OctreoScan) ya que estos tumores suelen presentar una alta concentración de receptores. Si estos estudios resultan negativos y se considera cirugía, se realiza ecografía intraoperatoria que logra detectar la mayor parte de los gastrinomas pancreáticos, aunque no detecta el 50% de los duodenales.

Los gastrinomas pancreáticos se detectan con un tamaño de media de 3-4cm como una tumoración homogénea, hipervascular, o con captación en “anillo” localizada en el “triángulo del gastrinoma”. Pueden además identificarse otros hallazgos relacionados con el tumor como el engrosamiento marcado de pliegues gástricos, úlceras y otras complicaciones principalmente asociadas al Síndrome de Zollinger-Ellison (21,42).

El estudio ultrasonográfico es limitado por ser operador dependiente, además puede no detectar lesiones menores de 3cm de diámetro para lo cual se recomienda la ecografía endoscópica tanto para identificación del tumor primario como para estadificación del mismo (41).

El tratamiento quirúrgico ha evolucionado desde la gastrectomía total hasta la cirugía tumoral específica. Está indicado para la enfermedad localizada la exploración quirúrgica y resección es el tratamiento de elección para los tumores neuroendocrinos pancreáticos primarios, ya que está asociada con un aumento de la supervivencia y posibilidad de curación.

La duodenotomía incrementa las tasas de curación debido a que permite identificación y resección de un mayor número de gastrinomas duodenales. Si se identifica un tumor se debe resear localmente y someter a biopsia rápida por congelación. Además, se debe realizar linfadenectomía regional debido al alto porcentaje de metástasis linfáticas (60%) al momento de la cirugía. Se debe exponer y palpar el páncreas en busca de otros gastrinomas primarios. Los tumores menores de 2cm, pueden ser enucleados, los tumores de cabeza de páncreas mayores a 2cm, múltiples o que comprometen el conducto pancreático principal requieren pancreatoduodenectomía.

Los tumores localizados en cuerpo y cola, adyacentes al conducto pancreático principal requieren pancreatectomía distal con conservación del bazo o sin ella (44,45). En pacientes con MEN-1 y evidencia bioquímica de síndrome de Zollinger –Ellison, se recomienda realizar una resección duodenopancreática (44).



Las metástasis hepáticas se presentan hasta en el 75% de los pacientes con gastrinomas de ubicación pancreática. Se recomienda la resección hepática paliativa, si el 90% de la masa puede ser retirada, con márgenes mayores de 1cm o segmento/lobectomías. La quimioembolización y la embolización de la arteria hepática por ligadura, constituyen dos posibilidades terapéuticas más. Otras técnicas ablativas incluyen la inyección percutánea de etanol, la criocirugía y la ablación por radiofrecuencia (43-45).

Cuando se logra resecar los gastrinomas, los pacientes tienen una supervivencia de 60 a 100% a 10 años; cuando el tumor es metastásico o no es posible su resección, la supervivencia a cinco años es de solo 40% (46).

GLUCAGONOMA

Tumor funcionalmente activo que secreta glucagón. Son tumores extremadamente raros, pues se presenta alrededor de un caso en un millón. Por lo general, estos tumores son grandes (>3 cm) y se localizan principalmente en la cola o el cuerpo del páncreas, dada la alta prevalencia de células α en esta área. Más del 50% son metastásicos en el momento del diagnóstico (18,47).

Se caracteriza clínicamente por pérdida de peso (60%–90%); diabetes mellitus (40%– 95%); síntomas gastrointestinales como diarrea (10%–25%), estreñimiento, dolor abdominal y anorexia; y síntomas neurológicos como ataxia, demencia, depresión, atrofia óptica y debilidad muscular proximal. El síndrome de glucagonoma también causa una dermatitis específica en hasta el 90% de los pacientes, llamada Eritema Necrolítico Migratorio (NME). El síndrome de glucagonoma ha sido denominado síndrome de la 4D, que hace referencia a los síntomas de dermatitis, diabetes, depresión y trombosis venosa profunda (Deep vein thrombosis) (37).

Cuando se sospecha clínicamente un glucagonoma, la determinación de la glucemia, generalmente elevada, asociada a la del glucagón inapropiadamente alta (>500-1000 pg/ml), confirman el diagnóstico (valor normal de glucagón: menor a 50 pg/ml). El glucagón puede estar marginalmente elevado en pacientes con ayuno, hipoglucemia, trauma, cirrosis, pancreatitis, diabetes, sepsis e insuficiencia renal. No obstante, algunos glucagonomas cursan con glucagón normal (48).

En TC y RM muestran un realce homogéneo o heterogéneo, con áreas hipoatenuantes o hipointensas. Hasta el 80% de los glucagonomas mayores de 5cm demuestran un comportamiento maligno y entre el 50-60% de los pacientes tienen metástasis hepáticas en su presentación (21).

El tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía con linfadenectomía regional y la pancreatectomía distal con esplenectomía y resección de los ganglios peripancreáticos para los tumores localizados en cuerpo y cola del páncreas. En raras ocasiones, se recomienda la enucleación solo para aquellos tumores menores de 2 cm, periféricos de cabeza o cola de páncreas, en pacientes seleccionados y acompañado de linfadenectomía (25,49,50).



VIPOMA

Es otro TNEp-F raro, con una incidencia de 1 por cada diez millones por año. Los VIPomas suelen ser lesiones solitarias esporádicas de más de 3 cm de diámetro. De 85 a 95% se forman en el páncreas, específicamente en un 75% en la cola. También se han encontrado tumores secretores de péptido intestinal vasoactivo (VIP) en los bronquios, el colon, las glándulas suprarrenales y el hígado (38). En los niños, los VIPomas se observan comúnmente en los ganglioneuromas extrapancreáticos (51,52). Entre el 70% y el 90% son malignos y 60% a 80% son metastásicos en el momento del diagnóstico (38).

Se ha encontrado una asociación entre el VIPoma y el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1), aunque la mayoría de los casos son esporádicos (53,54).

Por sus manifestaciones clínicas, este tipo de cáncer también se conoce como síndrome WDHA (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria) o cólera pancreático o síndrome de Verner-Morrison (55). Otros síntomas que se pueden encontrar son: rubor o rubefacción, dolor abdominal, insuficiencia renal, hipercalcemia, hiperglucemia, náuseas, calambres, debilidad y deshidratación (5,37,39). Valores de VIP en plasma superiores a 200 pg/dl confirman el diagnóstico (18).

La diferencia con otros tumores neuroendocrinos se determina en base a la presentación clínica y las alteraciones de laboratorio que indican la necesidad de medir otras hormonas como el pH gástrico, la gastrina, la insulina o el glucagón ante la sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison, insulinoma o glucagonoma, respectivamente (25).

En los estudios de imágenes se puede evidenciar un tumor con un tamaño medio de 5cm. Pueden asociar cambios quísticos y calcificaciones. Los de tamaño más pequeño pueden ser más homogéneos. Suele haber metástasis en un 60-80% de los casos al diagnóstico (21).

Se recomienda, según su localización, la duodenopancreatectomía cefálica o la pancreatectomía distal con resección de ganglios peripancreáticos y esplenectomía. Aunque los tumores menores a 2 cm y periféricos son raros, en caso de hallarlos, puede realizarse la enucleación con resección ganglionar (50).

SOMATOSTATINOMA (SSOMAS):

Son TNEp raros, que ocurren en menos de 1 de cada 40 millones de personas (56). Aproximadamente la mitad ocurren en el páncreas y la otra mitad en el duodeno y el yeyuno. De 60 a 70% son malignos, y los SSomas pancreáticos son más malignos que los SSomas duodenales (57).

Los síntomas más comunes son causados por el efecto de masa tumoral. Un verdadero síndrome de somatostatino se observa en menos del 10% de pacientes con estos tumores. Este raro síndrome se caracteriza por diabetes, enfermedad de la vesícula biliar, pérdida de peso, diarrea, esteatorrea y anemia (37).

La detección de valores de somatostatina sérica basales mayores de 30 pg/dl confirma el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico de SSoma rara vez se realiza antes de la cirugía o la biopsia. Se sospecha del mismo por una masa pancreática o duodenal y un nivel sérico elevado de somatostatina (18,58).



Son más frecuentes en la cabeza de páncreas, con un tamaño promedio al diagnóstico de 56cm. Imagenológicamente, las características del tumor son similares a las de otros TNEp. Las metástasis (ganglionares o hepáticas) están presentes al diagnóstico en el 50-70% de los pacientes (21).

Los tumores <2 cm y periféricos pueden ser enucleados, o puede realizarse una pancreatectomía distal con o sin esplenectomía y con o sin resección de ganglios peripancreáticos. Aquellos tumores que se encuentran más profundo, >2 cm o invasivos, se tratan con DPC o pancreatectomía distal con resección ganglionar y del bazo, según corresponda (25,50).

TNEP QUE CAUSAN SÍNDROME CARCINOIDE

Hay menos de 50 casos reportados de carcinoides pancreáticos, los cuales se encuentran en el cuerpo o la cola del páncreas en el 70% de los casos, y suelen ser tumores grandes y en su mayoría malignos al momento del diagnóstico (60-90%). Corresponden a menos del 1% de los carcinoides gastrointestinales. Estos tumores secretan serotonina y taquicinas, lo cual causa rubor o rubefacción, diarrea y dolor abdominal (59-61). Para el diagnóstico se puede medir el ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas (61).

Imagenológicamente, se observan grandes masas heterogéneas de bordes poco definidos, cambios císticos y necrosis intratumoral, calcificaciones en su espesor, hipocaptantes tras administración de contraste. Patrón atípico de realce: hipovascularidad/realce heterogéneo o en anillo en fase arterial, realce persistente en la fase venosa portal e hipercaptantes en fase tardía. Carácter más agresivo (invasión de estructuras vasculares adyacentes) (42).

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES (TNEP-NF):

Los TNEp-NF suelen sintetizar más de un péptido, pero no producen un síndrome específico. Corresponden al 50-75% de todos los TNEp y, específicamente, en los <2 cm solo el 6% son malignos. Por esta razón, se descubren incidentalmente en pacientes asintomáticos sometidos a pruebas diagnósticas por otras patologías no relacionadas, o sus síntomas de presentación están relacionados con la masa tumoral, la invasión de estructuras adyacentes o la enfermedad metastásica. Estos síntomas pueden incluir dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, náuseas e ictericia, y al examen físico pueden presentar masa palpable (62).

El estudio diagnóstico inicial debe incluir niveles séricos de Cromogranina A, que está elevado en el 88 al 100% de los TNEp, con una sensibilidad diagnóstica del 60 al 100% en pacientes con enfermedad metastásica, pero inferior al 50% en pacientes con enfermedad localizada. Otros posibles marcadores de TNEp incluyen la enolasa sérica específica de las neuronas, que está elevada en el 83 al 100% de los TNEp, y el polipéptido pancreático, elevado en el 50 al 100%. La gammagrafía de receptores de somatostatina también puede ser útil en el estudio de sospecha de TNEp-NF. Un diagnóstico confirmado requiere un análisis histológico (63-65).

Generalmente se detectan con mayores tamaños (56cm) y son solitarios salvo en síndromes familiares que pueden ser múltiples. Cuando se diagnostican con tamaño grande suelen ser masas heterogéneas con calcificaciones, áreas de necrosis/quísticas. Se pueden presentar en

cualquier parte del páncreas. En el momento del diagnóstico se demuestra enfermedad metastásica en el 60-80% de los casos (21).

El tratamiento de elección de los TNP-NF es la resección quirúrgica: es el único tratamiento curativo en la mayoría de los casos, con un impacto significativo en términos de supervivencia (66,67).

Se ha explorado la posibilidad de un tratamiento conservador no quirúrgico en TNEp-NF asintomáticos menores de 2 cm, especialmente cuando se requiere una resección pancreática mayor. Esta actitud parece ser segura, ya que la mayoría de los tumores así tratados no muestran cambios significativos durante el seguimiento. Por ello, las guías de ENETS recomiendan una política de *Wait and See* en pacientes seleccionados con TNEp menores de 2 cm, asintomáticos, esporádicos y G1. Para ello, el grado del tumor siempre debería valorarse por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia. Para el seguimiento debería hacerse un control a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente anual para confirmar la estabilidad de la lesión (18).

Tabla 2. Caracterización de los Tumores Neuroendocrinos

Síndrome	Hormona / Péptido	Localización	Cuadro Clínico	Diagnóstico
Carcinoide	Serotonina	Yeyuno- íleon, colon proximal, apéndice. Páncreas, pulmón, recto.	Flushing (rubor y transpiración), diarreas, dolor abdominal intermitente. Cardiopatía carcióide (fibrosis de válvulas tricúspide y pulmonar)	5-HIAA en orina de 24 horas. CgA.
Insulinoma	Insulina	Páncreas	Hipoglucemia	Prueba de ayuno 72 horas: Glu < 55 mg/dl. PC ≥ 0,6 ng/ml. Ins ≥ 3U/ml. Proinsulina ≥ 5 pmol/l.
Gastrinoma (Síndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrina	Duodeno - Páncreas	Dolor abdominal, diarrea, gastroesofágico, reflujo, úlcera péptica	Gastrina en suero aumentada (> 1000 pg/ml); Prueba de secretina
Glucagonoma	Glucagon	Páncreas.	Eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, diabetes mellitus, glositis/ queilitis/ estomatitis.	Glucagón en suero aumentado.
Somatostatina	Somatostatina	Páncrea, duodeno, yeyuno.	Esteatorrea, colelitiasis y diabetes mellitus	Somatostatina en suero aumentada
VIPoma (síndrome de Verner Morrison o cólera pancreática)	Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)	Páncreas	Diarrea acuosa, deshidratación, hipopotasemia, hipoclorhidria.	VIP en suero aumentado
TNE-GEP no funcionante	No	Estómago, intestino, páncreas.	Síntomas por efecto de masa o metástasis (sobre todo, hepáticas)	CgA, NSE, PP

5-HIAA: Ácido 5 Hidroxiindolactico. CgA: Cromogranina A. Glu: Glucemia. PC: Péptido C. Ins: Insulina. TNE-GEP: Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos. NSE: Enolasa neuronal específica. PP: polipéptido pancreático.



CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son tumores raros que representan del 1-2% de todos los tumores de páncreas, con manifestaciones y comportamientos variados según su grado y tipo histológico, y según la producción o no de hormonas. Sin embargo, sin importar el tipo, el único tratamiento curativo de elección es la cirugía, que puede ir desde enucleación del tumor hasta resecciones pancreáticas regladas con o sin linfadenectomía más metastasectomías, tanto por vía laparoscópica como abierta. Y, aun cuando no se tenga criterios de radicalidad, siempre que el tumor se pueda resear en un 90% de la masa, está indicada para tratamiento paliativo.

Es fundamental el diagnóstico preoperatorio de la ubicación de la lesión mediante los estudios de imágenes para determinar el tipo de cirugía y el pronóstico del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lubrasch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch.* 1888; 111: 280-317
2. Halperin D. Neuroendocrine Tumors. En: Kantarjian H, Wolff R, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. Third edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2016
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;77030:1-8.
4. Wilder RM, Allan FN, Power WH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hiperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA.* 1927;89:348-55.
5. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39:735-52.
6. Metz DC, Robert T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135:1469-92
7. Chiruvella A, Kooby DA. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25:401-21.
8. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25:375-400.
9. Modlin M, Lye KD. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
10. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-72
11. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Current concepts and controversies. *Endocr Pathol.* 2014;25:65-79.
12. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel GRJ, editores. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/ IARC Classification of Tumours.* 4th ed. Lyon: IARC Press. 2017; 355.



13. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 (1): 1-16.
14. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1074-1080.
15. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning Incidental Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Who, When, and How to Treat? *Surg Clin North Am.* 2018;98(1):157-67.
16. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1105- 21.
17. Marchegiani G, Crippa S, Malleo G, Partelli S, Capelli P, Pederzoli P, et al. Surgical treatment of pancreatic tumors in childhood and adolescence: uncommon neoplasms with favorable outcome. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2011;11(4):383-9.
18. Martín Pérez E, Sabater Ortí L, Sánchez-Bueno F, editores. *Cirugía Biliopancreática. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos.* 2da edición. Madrid: Arán; 2018.
19. Rodríguez L, Nazario F. Insulinoma: presentación neuro psiquiátrica, caso clínico y revisión de la literatura. *Rev. Med. Clin. Condes - 2022; 33(1) 96-99*
20. de Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. [Updated 2020 Oct 25]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK278981/>
21. Hernández Mateo P, Martín Lores I, Gómez Cáceres P, Lannegrand Menéndez B, Galván Herráez L, Matute Teresa F. Tumores neuroendocrinos pancreáticos.: Semiología en TC y RM. *seram* [Internet]. <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/2455>
22. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg* 2006; 93: 264-75.
23. Wiesli P, Brändle M, Schmid C, Krähenbühl L, Furrer J. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: Potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1251-6.
24. Grants CS. Insulinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7: 819-44
25. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p- NETs) and non - functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-171.
26. Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg.* 2008;32(5):904-17.
27. Berrospi Espinoza Francisco, Celis Zapata Juan, Ruiz Figueroa Eloy, Chavez Passiuri Iván, Reaño Gustavo. Localización de Insulinoma Pancreático con Ultrasonografía Laparoscópica. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2007;27(1): 91-94. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000100013&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292007000100013&lng=es)
28. Gimm O, König E, Thanh PN et al. Intra-operative quick insulin assay to confirm complete resection of insulinomas guided by selective arterial calcium injection (SACI). *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 679–684.



29. Amikura K, Nakamura R, Arai K et al. Role of intraoperative insulin monitoring in surgical management of insulinoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11: 193–199.
30. Proye C, Pattou F, Carnaille B et al. Intraoperative insulin measurement during surgical management of insulinomas. *World J Surg* 1998; 22: 1218–1224.
31. Carneiro DM, Levi JU, Irvin GL 3rd. Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery* 2002; 132: 937–943.
32. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol.* 2010;6(2):229–237
33. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103(2):169–174.
34. Danforth DN Jr, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 1984;96: 1027– 1037.
35. Thompson GB, van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Ilstrup DM. Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience. *Surgery* 1988;104: 1011-1017.
36. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12: 231–242.
37. Anderson, C. W., & Bennett, J. J. (2016). Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(2), 363–374.
38. Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(8):578–85
39. Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: The McGraw- Hill Companies, Inc.; 2015.
40. Fottner C, Ferrata M, Weber M. Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NEN): When to consider, how to diagnose? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 393-410.
41. Moreno García, Santiago, Andrea Carolina Caicedo Durán, Natalia LosadaTrujillo, y Erwin Jaime García González. «Gastrinoma. Revisión de tema». *Morfología* 10, no. 1 (enero 1, 2018): 10–26. Accedido febrero 14, 2022. <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfologia/article/view/72245>.
42. Pérez Saus DI, Caldevilla Bernardo DD, Pastor Juan DMR, Donoso Esteban DI, Giraldo Alfaro DG, Campos Pérez DM. NEUROENDOCRINAMENTE: LO QUE EL RADIÓLOGO DEBE SABER ACERCA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS. *seram* [Internet]. 2021;1(1). <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4050>
43. Partelli, S., Maurizi, A., Tamburrino, D., Baldoni, A., Polenta, V., Crippa, S., & Falconi, M. (2014). GEP-NETS UPDATE: A review on surgery of gastro-entero- pancreatic neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), R153–R162.
44. Beltrán MA. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. *Rev Colomb Cir.* 2016;31:197-211
45. Vargas C, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastropancreáticos, Artículo de revisión. *Rev Col Gastroenterol / 25 (2)* 2010.
46. Moreno S, Caicedo A, Trujillo N, García E. Gastrinoma. Revisión de tema. *Morfología-Vol.* 10–No1-2018
47. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernández-del-Castillo C, Hawes RH, Freeny PC. Primary cystic neoplasms of the pancreas. *Neoplastic disorders of emerging*



- importance-current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(3):417-28.
47. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol* 2007; 24: 330-337
 48. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)* 2019; 11(6): E828.
 49. Shah M, Goldner W, Halfdanarson T, Bergsland E, Berlin J, Halperin D, Chan J, Kulke M, Benson A, Blaszkowsky L, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. *J Natl Compr Cancer Netw* 2018; 16: 693-702.
 50. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469–92
 51. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 491–522. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med*. 1958;25(3):374-80.
 52. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):3-17
 53. Chen C, Zheng Z, Li B, Zhou L, Pang J, Wu W, et al. Pancreatic VIPomas from China: Case reports and literature review. *Pancreatol*. 2019;19(1):44-9
 54. House MG, Yeo CJ, Schulick RD. Periampullary pancreatic somatostatinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:869–74.
 55. Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, et al. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23: 521–6.
 56. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008;113:1807–43.
 57. Waisberg J, de Matos LL, Dos Santos HV, et al. Pancreatic carcinoid: a rare cause of diarrheogenic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:175–8.
 58. Mao C, El Attar A, Domenico DR, et al. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature. *Int J Pancreatol* 1998;23:153–64.
 59. Guzmán Y, López R, Vera A, González-Devia D. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Rev Colomb Cir*. 2018;33:79-99
 60. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150:75–82.
 61. de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:33–41.
 62. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622–8.
 63. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25:1967–73.



64. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007;14: 473–82.
65. Baudin E. Gastroenteropancreatic endocrine tumors: clinical characterization before therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:228–39.
66. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009;115:741–51.
67. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014;11:3514–21.