Monografía.
Postgrado de Cirugía.
Clínica Quirúrgica 1 Prof. F. González Servicio Cirugía
Hospital Pasteur
Dr. Carlitos Arévalo
Facultad de Medicina
Universidad de la Republica

TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PANCREAS NO FUNCIONANTES

MONOGRAFIA DE POSTGRADO

Dra. Melisa García Fialho

CONTENIDO Pàg.

- INTRODUCCION…… 3
- EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA DEL PANCREAS……6
- SISTEMA NEUROENDOCRINO ORIGEN Y DESARROLLO…….12
- FISIOLOGIA DEL PANCREAS……13
- GENETICA MOLECULARY SINDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS……..……15
- EPIDEMIOLOGIA…….20
- CLINICA…….22
- DIAGNOSTICO…….. 24
  - ➢ CROMOGRANINAS…….25
  - ➢ PANCREASTATINA…….27
  - ➢ POLIPEPTIDO PANCREATICO…….28
  - ➢ ENOLASA ESPECIFICA NEURONAL……..28
  - ➢ GONADOTROFINA CORIONICA HUMANA……..
  - ➢ BIOMARCADORES EMERGENTES……29
- DIAGNOSTICO POR IMAGEN…….31
  - ➢ ECOGRAFIA ABDOMINAL…….31
  - ➢ ECOGRAFIA ENDOSCOPICA……...31
  - ➢ TOMOGRAFIA COMPUTADA……..33
  - ➢ RESONANCIA MAGNETICA……..34
- IMAGEN MEDICINA NUCLEAR ……37
  - ➢ GAMAGRAFIA CON ANALOGOS DE SOMATOSTATINA……..37
  - ➢ GAMAGRAFIA RELACIONADA CON ACTIVIDAD O REGULACION METABOLICA……38

- DIAGNOSTICO HISTOLOGICO……..41
- CLASIFICACION……45
- ESTADIFICACION……50
- FACTORES PRONOSTICOS…….52
- TRATAMIENTO……54
    - ➢ TRATAMIENTO QUIRURGICO……54.
    - ➢ TRATAMIENTO MEDICO……58
        - ANALOGOS DE SOMASTOSTATINA……58
        - INHIBIDORES DE mTOR…….59
        - INTERFERON ALFA……..60
        - QUIMIOTERAPIA……62
        - RADIOPEPTIDOS……..63
- METASTASIS HEPATICAS.TERAPIAS CITORREDUCTORAS…….65
- SEGUIMIENTO……73
- PRESENTACION DE CASOS CLINICOS…….....74
- BIBLIOGRAFIA……78

INTRODUCCION:

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por un origen embrionario común con presentación clínica muy variada y que exhiben características únicas (61). Originados en células derivadas de la cresa neural que elaboran y secretan polipeptidos con capacidad hormonal o de neurotransmisor que pertenecen al sistema neuroendocrino difuso y se localizan en tejidos digestivos y extradigestivos. Si bien habitualmente son esporádicos, se encuentran asociados a un síndrome genético en un 5- 10 % de los casos. (48).

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son relativamente poco frecuentes, si bien su incidencia se ha incrementado en los últimos 40 años en más de 600 %. (18).

Los avances en diagnóstico y tratamiento han mejorado la sobrevida. Su presentación clínica es determinada por su capacidad de producción hormonal y en base a esto se clasifican en tumores funcionantes o no funcionantes. Desarrollados en las células endodérmicas embrionarias que dan origen a los islotes de Langerhans. Estas células son especializadas y secretan y almacenan péptidos y aminas biogenicos. Por lo tanto estos tumores pueden secretar una variedad de hormonas peptídicas. Los tumores clasificados como funcionantes definidos así cuando existe sobreproducción e hipersecreción hormonal se presentan en una amplia variedad de síndromes clínicos (Tabla 1). En sus diversas variantes adoptan el nombre de la hormona correspondiente ; los más conocidos son insulinoma que secretan pro insulina lo que ocasiona síntomas relacionados con hipoglicemia ; gastrinoma secretores de gastrina vinculado con enfermedad ulcerosa peptídica ; glucagonoma productores de glucagón y asociado a diabetes, dermatitis , trombosis venosa profunda y depresión ; vipoma productor de péptido intestinal vasoactivo originando el síndrome de diarrea acuosa , hipopotasemia y aclorhidria también conocido como síndrome de Verner –Morrison y el somatostatinoma extremadamente raro asociado a diabetes, litiasis vesicular, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea.

TUMOR	CELULA	HORMONA
Insulinoma	Beta de los islotes	Insulina
Gastrinoma	G de los islotes	Gastrina
Vipoma	Células nerviosas	VIP-PHI
Somatostatinoma	D de los islotes	Somatostatina
Glucagonoma	A de los islotes	Glucagon
Peptidoma	PP de los islotes	Polipéptido pancreático

Tabla 1. Clasificación de tumores neuroendocrinos de páncreas funcionantes.

Entre 50-75 % de los Tumores Neuroendocrinos de páncreas se clasifican como no funcionantes (18). El término no funcionantes describe la falta de un síndrome clínico especifico relacionado con la secreción de una hormona, esto no significa necesariamente que no exista producción de alguna amina o

péptido (61). En algunos casos pueden detectarse varias hormonas (insulina, glucagón PP, etc.) que se producen y secretan a bajos niveles que no llegan a producir síntomas, y en general simplemente producen precursores hormonales inertes de forma metabólica o funcional (61) Suelen tener una presentación tardía con síntomas inespecíficos, como pérdida de peso, dolor abdominal y anorexia. Usualmente un 40-50% de los casos pueden dar síntomas relacionados con crecimiento tumoral y compresión local, metástasis o ambos; y otro porcentaje se diagnostica como hallazgos incidentales (18).

En el último trimestre de 2017 se presentaron en el Centro Quirúrgico del Hospital Pasteur dos casos de pacientes con Tumores Neuroendocrinos de Páncreas no funcionantes, que promovieron la búsqueda bibliográfica al respecto. En dicha revisión encontramos una gran cantidad y variedad de publicaciones, sobre todo a los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo en general así como en particular de la afectación pancreática, dedicándole inumerables paginas al estudio de las diversas formas de presentación de los tumores denominados funcionantes Planteando en la mayoría de estas publicaciones en un pequeño párrafo al final la presentación no funcionante de estos tumores. Teniendo en cuenta en primer lugar el gran incremento que se ha presentado en las últimas décadas en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes, siendo actualmente considerada por muchos autores la forma no funcionante como la principal forma de presentación de estos tumores, es que dicha búsqueda bibliográfica derivo en la producción de este trabajo monográfico.

En las siguientes paginas planteamos por lo tanto una puesta a punto sobre los tumores neuroendocrinos de páncreas que se presentan como no funcionantes; las diversas formas de presentación clínica de los tumores funcionantes no serán discutidos.

EMBRIOLOGIA Y ANATOMIA DEL PANCREAS

EL Páncreas se forma por dos esbozos que se originan en el revestimiento endodérmico del duodeno .El brote pancreático dorsal se encuentra en el lado derecho del duodeno dentro del mesenterio dorsal, mientras que el brote pancreático ventral deriva del endodermo en el lado izquierdo del duodeno en desarrollo en un área que también se asocia con el origen del conducto biliar común (47). Alrededor de la sexta semana de desarrollo, durante la rotación del duodeno hacia su posición final, el brote pancreático dorsal se mantiene adosado al duodeno El brote ventral sin embargo, migra posteriormente alrededor del duodeno para situarse inmediatamente por detrás y debajo del brote dorsal. Más tarde se fusionan el parénquima y el sistema de conductos de ambos esbozos. (Fig.1)

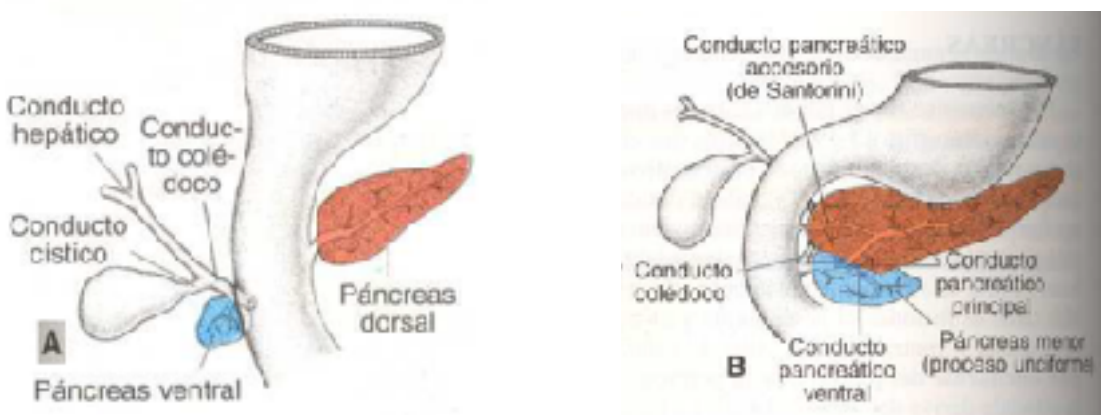


Fig 1 . A) A los 30 dias de desarrollo.El esbozo ancreaico venral esta situado en principio cerca del esbozo hepatico, luego se desplaza hacia atrás alrededor del duodeno .B) Esbozo ventral y dorsal en intimo contacto, fusión de conductos pancreáticos.

En el órgano adulto, el proceso uncinado y parte inferior de la cabeza se deriva del brote ventral, mientras que resto de la glándula deriva del esbozo dorsal. El conducto pancreático principal o conducto de Wirsung se forma de la fusión de la porción distal del conducto pancreático dorsal con todo el conducto pancreático ventral .La porción proximal del conducto dorsal desaparece o en caso de persistir determina el conducto pancreático accesorio o conducto de Santorini. El conducto pancrático principal junto al colédoco se introducen en el duodeno en el sitio correspondiente a la papila mayor, cuando existe conducto accesorio el mismo desemboca a nivel de la papila menor. En alrededor de un 10 % de los individuos los 2 conductos fallan en su fusión persistiendo el sistema doble original (47). El epitelio embrionario de los conductos pancreáticos contiene tipos de células básicas para el desarrollo de las células del páncreas endocrino, aproximadamente en el tercer mes de desarrollo intrautrauterino desarrollan los islotes de Langerhans como glándulas endocrinas en forma de grupos aislados de células dispersas por todo el tejido glandular exocrino (32).

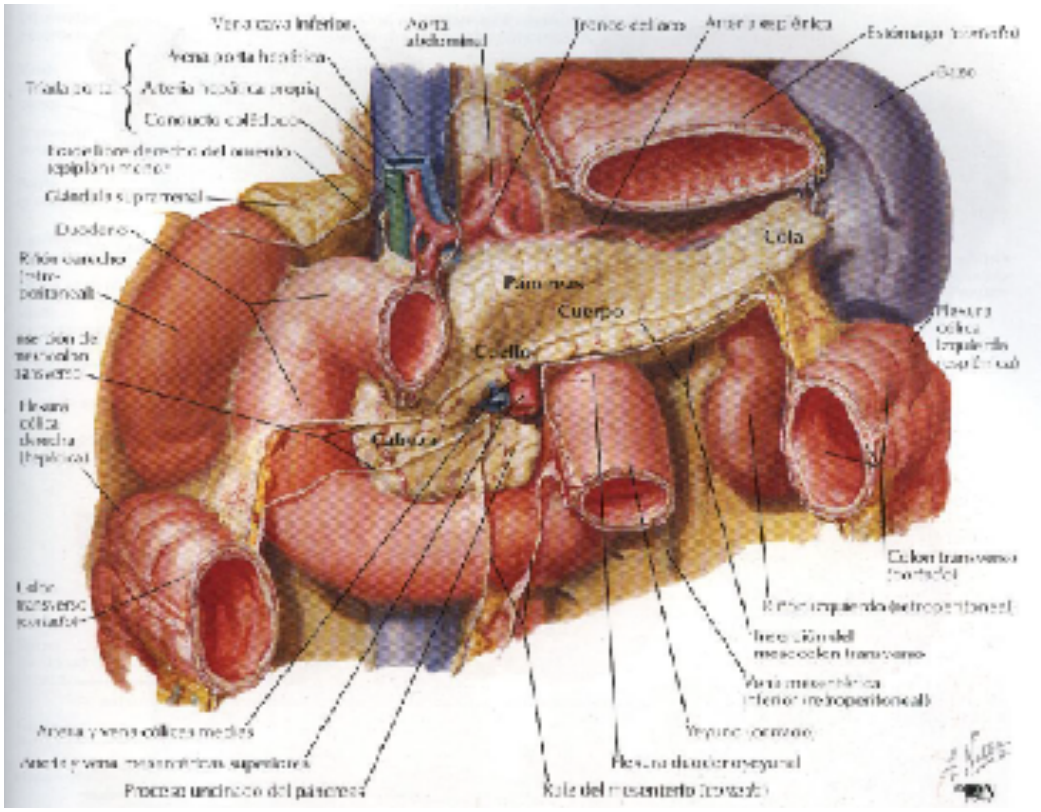


Fig.2. Localización anatómica retroperitoneal del Páncreas y relaciones anatómicas

La compleja y estrecha relación durante el desarrollo del duodeno, páncreas e intestino medio determina una anatomía de las estructuras retroperitoneales del hemiabdomen superior compleja (Fig2); lo que hace que se requiera de un conocimiento detallado de las relaciones anatómicas del páncreas para su correcto manejo intra operatorio. El páncreas es un órgano de forma casi triangular que cruza el abdomen superior, por delante de la columna vertebral descansando transversalmente en el espacio retroperitoneal. Mide entre 15 y 20 cm de largo y tiene cerca de 3 cm de espesor. Su peso promedio alcanza los 90 gramos. Topográficamente limita por debajo a la región celíaca y se adecua a la convexidad de la primera vértebra lumbar por delante de la aorta. La inserción del mesocolon transverso y la raíz del mesenterio lo cruzan por delante mediante la fascia de Fedet, haciendo necesaria la movilización y descenso del ángulo derecho del colon para facilitar su exploración. Junto a una parte del duodeno, la cabeza del páncreas está acolada mediante la fascia de Treitz por delante de la vena cava inferior y la aorta abdominal. Esto lo define como un órgano secundariamente retroperitoneal. La maniobra de Kocher-Vautrin recrea la primitiva disposición embrionaria, llevándolo desde

una posición frontal a sagital, lo que permite el acceso a la cara posterior de la cabeza del páncreas así como también al sector distal de la vía biliar principal (43). Su dirección oblicua hacia arriba y a la izquierda le permite alcanzar el hilio esplénico, por delante del riñón izquierdo. Tiene estrechas relaciones anatómicas con importantes estructuras vasculares. Atrás está la Aorta por debajo del tronco celíaco, con el origen de la arteria mesentérica superior y de ambas arterias renales. La vena renal izquierda se relaciona con el páncreas a nivel del uncus, transitando junto con la tercera porción del duodeno debajo de la pinza aorto mesentérica. La arteria esplénica transcurre por su borde superior, y la vena esplénica forma junto con la vena mesentérica inferior el tronco esplenomesaraico, que con la vena mesentérica superior forman la vena porta, relacionándose inmediatamente con el páncreas en su cara posterior. El páncreas se divide arbitrariamente en cinco partes: cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola. La cabeza se define como la porción situada a la derecha de los vasos mesentéricos superiores y se localiza a nivel de la segunda vértebra lumbar. El proceso uncinado (o páncreas menor de Winslow) es una extensión de la porción inferior de la cara posterior de la cabeza pancreática (ausente en el 15% de las personas). El cuello del páncreas mide aproximadamente 1,5 – 2 cm de longitud y se halla situado a la altura de la primera vértebra lumbar. Se define como la porción que envuelve los vasos mesentéricos superiores y está fijo entre el tronco celíaco en su parte superior y los vasos mesentéricos superiores en su parte inferior. El cuerpo pancreático se encuentra en la zona de la primera vértebra lumbar, y técnicamente se define como la porción de páncreas situada a la izquierda de los vasos mesentéricos superiores. La cara anterior del cuerpo pancreático limita hacia atrás la trascavidad de los epiplones, que separa el páncreas del estómago. La cola pancreática alcanza la zona de la duodécima vértebra torácica. Es bastante móvil y su extremo está íntimamente relacionado con el hilio esplénico. El conducto pancreático principal (conducto de Wirsung) se origina en la cola pancreática. Al alcanzar la cabeza, el conducto puede unirse o no al conducto de Santorini, entrando en la pared duodenal normalmente en la zona de la segunda vértebra lumbar. El conducto de Santorini puede drenar directamente a la luz duodenal en la papila menor, o bien unirse al conducto de

Wirsung. En el 60% de la población los conductos se abren por separado en el duodeno, en el 30% el conducto de Santorini es ciego, por lo que el conducto de Wirsung recoge toda la secreción pancreática, y en el 10% restante es el conducto de Santorini el que recoge la totalidad de la secreción de la glándula.

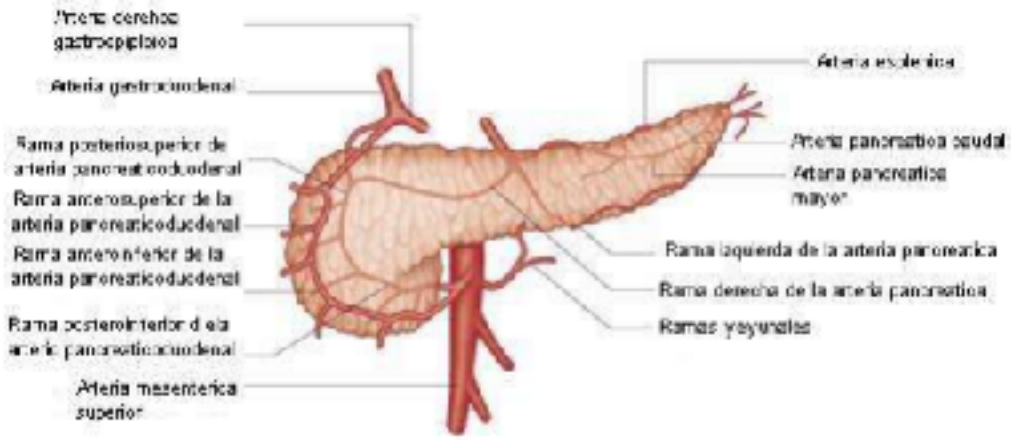


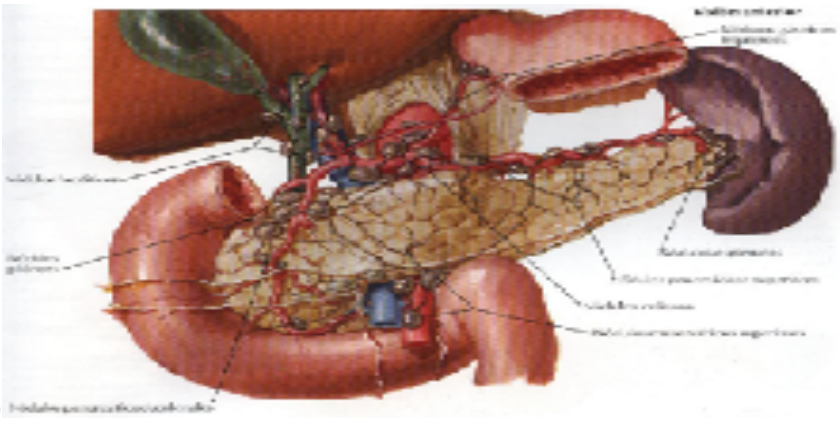
Fig 3. Esquema Vascularización arterial del páncreas.

Como todo órgano glandular, el páncreas presenta una rica vascularización arterial. Ésta surge de un sistema anastomótico entre el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior situado alrededor de su sector cefálico (59). El duodeno y la cabeza pancreática son irrigados por arcadas arteriales pancreaticoduodenales. De la arteria gastroduodenal nace la arteria gastroepiploica derecha, que a continuación da la arteria pancreaticoduodenal superior, que a su vez se bifurca en una rama anterior y otra posterior. Finalmente se adentra en la masa pancreática para anastomosarse con su homóloga inferior, rama de la pancreaticoduodenal inferior, que se origina de la arteria mesentérica superior. La irrigación del cuerpo y la cola pancreática están dadas por la arteria pancreática magna (de Haller) y ramas accesorias provenientes de la arteria esplénica. Hay tres posibles variantes en el riego sanguíneo al cuerpo y a la cola del páncreas; en el tipo I, el riego proviene únicamente de la arteria esplénica (22%); en el tipo II, el riego proviene tanto de la arteria esplénica como de la arteria magna de Haller, anastomosándose en la cola (53%); y finalmente el tipo III, en el que el riego proviene de las mismas ramas del tipo II pero sin anastomosis caudal (25%) (43). El drenaje

venoso del páncreas es, por lo general, paralelo al sistema arterial, siendo superficial al mismo (fig. 3).

Fig 4. Esquema drenaje venoso pancreático.

De forma similar a las arterias, las venas son posteriores a los conductos. El drenaje venoso del páncreas se dirige hacia la vena porta, la vena esplénica y las venas mesentéricas superior e inferior. El drenaje linfático se realiza a los ganglios linfáticos de la región a partir de capilares linfáticos interlobulillares que se anastomosan entre sí para dar lugar a vasos linfáticos que siguen a los vasos sanguíneos. Se han propuesto varias clasificaciones de los ganglios regionales del páncreas. Esquemáticamente los dividiremos en pancreaticoduodenales anteriores y posteriores para la cabeza y uncus pancreático, y los ganglios esplénicos para el cuerpo y cola. Todos estos drenan a los ganglios yuxta y periaórticos (43). Como cualquier otro órgano intraabdominal, el páncreas recibe una inervación simpática y parasimpática. Los nervios simpáticos se originan principalmente de los nervios esplácnicos mayores y menores. Estos pasan a través del diafragma para formar el plexo celíaco. La inervación parasimpática del páncreas corre por cuenta de los nervios vagos y llegan al páncreas a través del plexo celíaco

a) 

b)

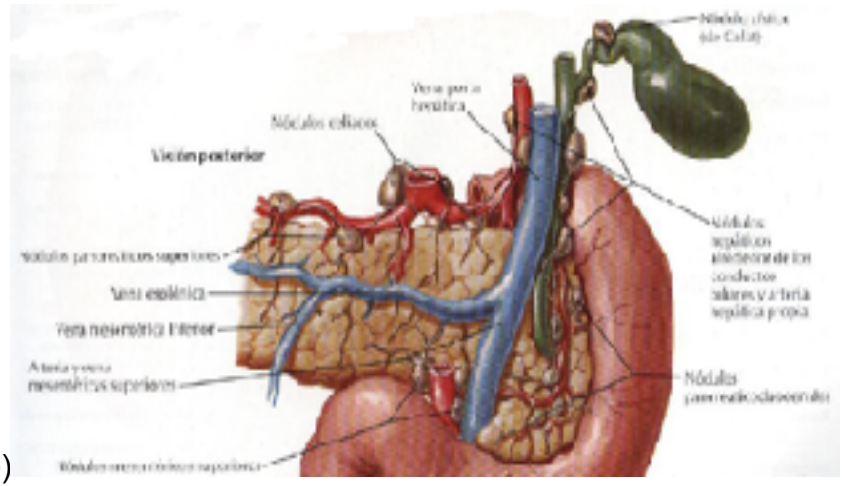


Fig 5 Drenaje linfático del páncreas a) vista anterior.b) vista posterior

SISTEMA NEUROENDOCRINO ORIGEN Y DESARROLLO

Las células neuroendocrinas fueros descritas originariamente por el patólogo alemán Feyrter y caracterizado por Pearse, en la década de los 60, como pertenecientes al sistema APUD (amine precursor uptake an descarboxilation) (50). El avance en el estudio de estas células determino la denominación de sistema neuroendocrino como más adecuado que sistema APUD dado que no todas las células de este sistema son capaces de descarboxilar un precursor de aminas, pero todas segregan aminas o polipeptidos de cadena corta. Originadas en el endodermo a través de complejos programas de diferenciación de células madres en distintas líneas celulares , en las que

intervienen diversos factores de transcripción que facilitan o impiden la diferenciación neuroendocrina como moth-1, neurogenina 3, neuro D, nocht, entre otros. Comparten características comunes con las células neuronales y se caracterizan por la producción de neuropeptidos , neuromoduladores y neurotransmisores ; presentan granulomas de secreción y carecen de axones o sinapsis (48) .Dichas células se organizan formando glándulas (hipófisis , paratiroides , medula adrenal , y paragangliomas) o de forma difuso en el páncreas , tracto intestinal y respiratorio , vía biliar , tracto urogenital , timo , tiroides (células C) y piel. A pesar de que el porcentaje de células neurondocrinas del tracto digestivo representa el 1 % del epitelio, en conjunto constituye el mayor órgano endocrino del organismo (48). Existen al menos unos 15 péptidos secretados por las distintas células neuroendocrinas de páncreas y tubo digestivo , insulina, glucagón , somatostatina, polipeptido pancreático , ghrelioma , GIP (péptido gastrointestinal) , gastrina secretina ,péptido YY ,GLP1(glucagón péptido like 1) GLP 2 ; neurotensina , serotonina, histamina, motilina , substancia P, CCK (colecistokinasa). Regulan homeostasis de la glucosa, secreción pancreática exocrina, la motilidad y vaciamiento gástrico, crecimiento y proliferación intestinal entre otras funciones.

FISIOLOGIA DEL PANCREAS.

El páncreas es una glándula de secreción mixta, endocrina y exocrina. La principal función exocrina es proporcionar la gran mayoría de las enzimas necesarias para digerir los alimentos, la función endocrina se encarga de la regulación de la energía orgánica a través del control del metabolismo de los carbohidratos (59). Su porción endócrina la constituyen los islotes de Langerhans, y la exocrina los acinos y células ductales. La unidad anatómica y funcional exocrina del páncreas es el acino. La estructura acinar está formada por múltiples conductos pequeños interconectados entre sí. Las células exocrinas del páncreas constituyen la mayor proporción de la masa pancreática, aproximadamente el 85 % corresponde a células acinares, el 11%

al epitelio ductal, y sólo el 1 al 2% a células insulares (38). El páncreas excreta diariamente alrededor de 15 gr. de enzimas diversas en aproximadamente 2000 ml de líquido. La composición del jugo pancreático es una mezcla de dos diferentes fluidos. Uno de ellos es una solución de alto volumen de bicarbonato de sodio. El otro es una solución de cloruro de sodio que contiene altas concentraciones de enzimas digestivas. Las principales enzimas sintetizadas y segregadas por las células acinares son la amilasa, lipasa, y un grupo de enzimas que se pueden agrupar en proteolíticas como son el tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa y proaminopeptidasa. Todas las enzimas digestivas son secretadas del citoplasma de las células acinar dentro de membranas y en forma de cimógenos inactivas. La activación de estos cimógenos ocurre normalmente en la luz del duodeno. El bicarbonato secretado neutraliza el ácido gástrico y mantiene el ph intraluminal arriba de 6 principalmente en los primeros 15 cm del intestino delgado. Esto es importante ya que previene el daño de la mucosa duodenal por el ácido gástrico y la pepsina y provee un ambiente óptimo para la acción de las enzimas pancreáticas. La amilasa es responsable de la hidrólisis del glucógeno, mientras que la lipasa hidroliza triglicéridos y las grasas, y las enzimas proteolíticas a las proteínas. Los principales estimulantes de la secreción de jugo pancreático son la secretina y la colececistoquinina, segregadas por la mucosa duodenal y que tienen efecto sinérgico. La presencia de ácido en la luz duodenal estimula la secreción de secretina, mientras que la presencia de proteínas y grasas estimulan la secreción de colecistoquinina. Otros estimulantes de la secreción de jugo pancreático menos potentes son la gastrina y la acción del nervio vago. En cuanto a la función endócrina, los islotes de Langerhans se componen de cuatro tipos distintos de células: las alfas, que producen glucagón; las beta, productoras de insulina; y las deltas, cuya función es la síntesis de somatostatina y péptido intestinal vasoactivo y las células F producen Polipéptido Pancreático (59). Las células productoras de gastrina están presentes en condiciones normales en páncreas fetal. Se ha documentado una mayor proporción de islotes a nivel del cuerpo y cola del páncreas, lo que haría suponer que una pancreatectomía distal podría ser mal tolerada desde el punto de vista de la función endócrina. Sin embargo se sabe

que se requiere de una resección de más del 90% del parénquima pancreático para afectar dicha función (38). Cuando se realiza una resección pancreática parcial el parénquima remanente se hipertrofia y se genera un aumento en su función como mecanismo compensatorio.

GENETICA MOLECULAR DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS Y SINDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS.

De forma similar a la secuencia adenoma-carcinoma en el cáncer colorectal, la oncogenia de las células neuroendocrinas supone una acumulación de acontecimientos genéticos dentro los que se incluyen la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Se considera que la silenciación transcripcional tiene su papel en la oncogenia de los tumores neuroendocrinos. Más del 90 % de los gastrinomas y los tumores no funcionantes presentan delecciones homocigóticas o silenciacion epigenetica por metilación de la isla 5´Cp6 .La pérdida de heterocigosidad (LOH) en el

cromosoma 11q es frecuente en los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes, mientras que la perdida de heterocigosidad en el cromosoma 6q se asocia a desarrollo de tumores no funcionantes. Un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos esporádicos presentan perdida alélica en los locus cromosómicos 3p35, 3p27 y 11p13, lo cual sugiere que estos locus codifican genes supresores tumorales esenciales para el desarrollo de tumores endocrinos. Esta pérdida alélica se asocia a enfermedad clínica maligna. Más de 90 % de dichos tumores muestran silenciacion del gen supresor tumoral p16/MTS .La pérdida del cromosoma sexual (X en la mujer, Y en hombres) ha sido identificado en tumores endocrinos pancreáticos y parece asociarse a un fenotipo agresivo (59). Varios estudios recientes apoyan el papel de la epigenética en patogénesis de enfermedades neoplásicas. La epigenética son factores potencialmente modificables / reversibles por las condiciones ambientales o cambios incluso heredables en la expresión génica causada por varios otros factores distintos de las mutaciones de la secuencia de ADN, tales como la metilación del ADN, las alteraciones de las histonas, y miRNAs (61). Algunos de estos cambios recientemente reconocidos se han observado en tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes esporádicos y principalmente .incluyen la vía inactivada de menin que recientemente se ha vinculado a la variación de la histona H3. Las variaciones en las histonas (código de histonas) causan modificaciones postraduccionales y son una de las razones de silenciamiento de genes que no se encuentran mutados. Otra vía importante en la patogénesis de los tumores es la preservación de los telómeros que está bajo el control de varios procesos enzimáticos y está disminuyendo gradualmente de tamaño en las células normales y es responsable de la senescencia celular. Esta vía se encuentra comúnmente trastornada en células tumorales, siendo el mantenimiento de los telómeros indispensable para la inmortalización celular, y los tumores lo logran, o bien por la activación de la telomerasa o por la activación del alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) (61). En un estudio reciente de 149 genes, 16 se encontraron tumores mutados en PNET, una incidencia mucho menor que en los adenocarcinomas (61). La base molecular de la tumorogenesis en los tumores no funcionantes de páncreas aún se estudia, y aunque un 90 % de

los casos son esporádicos, pueden estar incluidos en el contexto de síndromes genéticos importantes tales como síndrome Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN 1) enfermedad de Von-Hippel-Lindau, Neurofibromatosis 1 o Síndrome de esclerosis tuberosa (61).

El Síndrome hereditario relacionado a tumores neuroendocrinos más común es el MEN 1.El 8 % de los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes se asocia a MEN1 (50). El 80-90 % de los pacientes MEN 1 desarrollaran un tumor neuroendocrino de páncreas si bien se planteaba que el 60 % eran funcionantes principalmente gastrinomas e insulinomas y un 40 % no funcionantes (49) , actualmente se plantea la mayoría son no funcionantes (61). Se presenta en una edad más temprana que en la forma esporádica suelen ser múltiples y están asociados a un curso más indolente. Reportado por primera vez por Wermer en 1963 el MEN 1 o Sindrome de Wermer describe una amplia gama de patologías incluyendo hiperplasia parotídea, adenoma de la glándula Pituitaria y tumores endocrinos del duodeno y páncreas (32).También pueden desarrollar múltiples lipomas subcutáneos, adenomas tiroideos y adenomas o carcinomas adrenocorticales. Esta enfermedad familiar tiene un modo de transmisión autosómico dominante con penetrancia incompleta. Desde el punto de vista clínico estos pacientes presentan múltiples microadenomas neuroendocrinos pancreáticos pequeños, < 0.5 cm que se creen son lesiones precursoras de tumores neuroendocrinos de páncreas (61). La base genética para el MEN 1 se atribuye a la mutación del gen supresor tumoral MEN 1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 11,que codifica la proteína nuclear MENIN (32) .Esta proteína participa en la regulación de la proliferación celular en los islotes, así como también está implicada en la respuesta al daño del ADN. Al alterarse, el resultado es una actividad de reparación del ADN con mayor uso de recombinación no homologa, siendo más propensos a errores de reparación. La pérdida de Menin causa por lo tanto desregulación del control del crecimiento normal de células en combinación con aumento de la inestabilidad genómica; un entorno ideal para la iniciación de la transformación maligna. Hasta un 30% de los casos esporádicos de tumores neuroendocrinos de páncreas presentan mutaciones o delecciones que implican el locus MEN1 del cromosoma 11q13.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau descrita por primera vez a principios del siglo XX por Eugen Von Hippel y Arvid Lindau , es un síndrome autosómico dominante causado por la mutación del gen supresor tumoral VHL situado en el cromosoma 3p25 (61) .El producto del gen VHL es una proteína que está relacionada principalmente con complejos mecanismos celulares que permiten adaptación a las condiciones de hipoxia, dicha proteína se encuentra implicada en la degradación del Factor inducido por hipoxia (HIF1) un factor de transcripción que regula la expresión genética en respuesta a condiciones de bajo oxígeno. En ausencia de pVHL la respuesta a la hipoxia se produce independientemente de la presencia del oxígeno y es la causa de la aparición de los tumores que caracterizan a la enfermedad. La cual presenta una marcada variabilidad fenotípica cuyos tumores más frecuentes son hemangioblastomas de la retina y del SNC y el carcinoma renal de células claras. Sin embargo, los tumores endocrinos, más comúnmente los feocromocitomas y los cánceres de células de islotes pancreáticos no funcionantes muestran marcadas variaciones interfamiliares en frecuencia y son causas significativas de morbilidad y en ocasiones de mortalidad. Se presenta en 5-17% de los tumores neuroendocrinos no funcionantes .En comparación a MEN 1 la mutación de VHL es poco frecuente en los tumores esporádicos.

Síndrome	Tipo	Gen involucrado	Función del gen	Clínica	TNE
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)	Autosómica dominante	Gen MEN1 localizado en 11q13	Codifica para la proteína menina que es una proteína nuclear reguladora de ciclo celular	Hiperplasia o tumores de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo primario), la hipófisis (prolactinomas, GHomas con clínica de acromegalia y ACTHomas con clínica de cushing) y el páncreas	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
von Hippel-Lindau o angiomatosis retinocerebelosa	Autosómica dominante	Gen VHL localizado en el 3p25.5	codifica la proteína VHL* con actividad supresora de tumores y participa en la vía de los factores inducibles por hipoxia HIF1 y HIF2.	Hemangioblastomas de la retina y del sistema nervioso central, feocromocitoma, tumores renales de células claras, tumores neuroendocrinos, lesiones quísticas de riñón o hígado, tumores de seno endolinfático y tumores de epidídimo. La causa más frecuente de muerte es el cáncer renal	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen		Gen NF1 localizado en el 17q11.2	Codifica la proteína neurofibromina que inhibe la proteína G relacionadas con la vía RAS	Neurofibromas, manchas café con leche, displasia ósea, gliomas de tallo cerebral, tumores del nervio óptico, feocromocitomas y tumores neuroendocrinos	Tumores neuroendocrinos de páncreas y duodeno
Esclerosis tuberosa	Autosómica dominante	Gen TSC2 localizado en el 16p13.3	Codifica para las proteínas hamartina y tuberina, implicadas en el crecimiento, diferenciación y proliferación celular a través la vía mTOR	Tumores benignos (hamartomas) y malformaciones en piel, cerebro, riñones, corazón, ojos, pulmones y dientes, etc. La afectación es muy variable, desde únicamente pequeñas alteraciones cutáneas hasta retraso mental importante y problemas en múltiples órganos	Insulinomas y gastrinomas asociados

Tabla 2. Síndromes genéticos familiares relacionados con tumores neuroendocrinos. Rev Argent Cirug 2015;107(1) pag.153.

Otros dos síndromes hereditarios autosómicos dominantes con predisposición al cáncer, que se relacionan a tumores neuroendocrinos aunque con mucha menor frecuencia son Neurofibromatosis y Esclerosis tuberosa. La Neurofibromatosis comprende 2 tipos de trastornos cuyos genes responsables se localizan en diferentes cromosomas .La Neurofibromatosis 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es la más frecuente. Es causada por una mutación en la línea germinal del gen NF1 en el cromosoma 17q11 que codifica la proteína Neurofibramina. Esta proteína funciona normalmente como un supresor tumoral. La reducción de su producción o la completa pérdida de ésta, conlleva la activación de la proteína ras, que a su vez regula una cascada de vías de señalización posteriores, cuya activación ocasiona una variedad de efectos celulares que, generalmente, estimulan la supervivencia y proliferación celular. La Neurofibromatosis tipo 2 o acústica bilateral, mucho más rara,

presenta schwanomas vestibulares bilaterales en ausencia de lesiones de cutáneas y se describen casos asociados a tumores neuroendocrinos como gastrinomas. La Esclerosis Tuberosa es un trastorno genético autosómico dominante multisistemico heredado, con penetrancia variable, a pesar de ser una enfermedad hereditaria el 60 % son mutaciones de novo. Causados por mutaciones en cualquier de 2 genes TSC1 localizado en cromosoma 9q34 que codifica la proteína hamartina o de el gen TSC2 ubicado en cromosoma 16p13 cuyo producto de transcripción es tuberina. El complejo que forman ambas proteínas hamartina- tuberina interviene modificando señales del ciclo celular , regulan crecimiento, migración y proliferación celular .La enfermedad se caracteriza por hamartomas en varios órganos incluyendo cerebro piel hígado riñones, los tumores neuroendocrinos de páncreas en su mayoría insulinomas o no funcionantes parecen ser más frecuentes en estos pacientes que en la población general.

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia y prevalencia de los tumores neuroendocrinos de páncreas ha aumentado significativamente en las últimas décadas, con un claro predominio actual de la presentación no funcionante de los mismos probablemente en relación a la utilización de pruebas de imagen con mayor sensibilidad (TC, RNM, entre otras), y a los avances en el tratamiento que han mejorado la supervivencia. Actualmente se plantea en términos generales una incidencia de 0.4 casos cada 100.000 habitantes y representan 2-10% de todos los tumores de páncreas (9) (50). De estos más del 70 % de los tumores neuroendocrinos de páncreas son no funcionantes y su detección es incidental por estudios imagenològicos o por síntomas inespecíficos por efecto de masa (28).Su distribución es similar en ambos sexos y la incidencia aumenta con la edad .Su presentación más frecuente se registra ente la 6 ta -7 ma décadas de vida (61). En general tienen mejor pronóstico que los tumores de páncreas exocrinos más comunes. Un análisis reciente de la base de datos americana SEER (Surveillance and Epidemiology End Results), informa los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes tienen una incidencia anual de 3 casos por millón de habitantes .Representan el 85 % de todos los tumores neuroendocrinos y 2% de todos los tumores malignos de páncreas (61). En este análisis se encontró que la media de edad de los pacientes afectados es de 59 años, con presencia de enfermedad metastasica en 60 % de los casos y una sobrevida global a los 5, 10 y 20 años de 33, 17 y 10 % respectivamente (61). Entre un 40-80% de los casos se ubican en la cabeza del páncreas .En la mayoría de las serias son grandes 5-6 cm y malignos (50). La supervivencia de los pacientes con tumores no funcionantes es similar a la de su contraparte funcionante. Aunque el 90 % de los casos son esporádicos, pueden presentarse asociados a síndromes hereditarios. El 8% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple MEN1 (50). Se presentan en una edad más temprana que en la forma esporádica, suelen ser múltiples y están asociados a un curso más indolente. La enfermedad de Von Hippel-Lindau presenta una incidencia entre el 11-17% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes (61). En general tienen un buen pronóstico, aunque una pequeña

proporción desarrolla enfermedad agresiva. También se ha observado una asociación de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes con la esclerosis tuberosa.

CLINICA

Es la presentación clínica la que define si se trata de un tumor funcionante o no funcionante. Los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes son neoplasias que a pesar de su origen a partir del sistema neuroendocrino no se asocian a síndromes clínicos de hiperfunción hormonal .La ausencia de expresión clínica se debe a que secretan hormonas en cantidades muy bajas, a que las hormonas producidas no tienen manifestaciones sistémicas o a que producen precursores hormonales sin actividad (50). Los síntomas inespecíficos retrasan la presunción diagnostica, por lo que su hallazgo en forma tardía se relaciona con masas de gran tamaño que dan lugar a síntomas secundarios por compresión de estructuras vecinas, ò a la presencia de metástasis. La forma de presentación clínica dependerá de la localización del tumor, el tamaño, grado de malignidad, presencia y numero de metástasis, si se trata de un tumor esporádico o asociado a un síndrome hereditario. En el 60 – 70 % de los casos se presentan con metástasis, en su mayoría hepáticas (18). No es infrecuente que el diagnostico sea postoperatorio y en fases avanzadas de la enfermedad. En los últimos años debido al uso generalizado de estudios de imagen como tomografía computada o resonancia magnética un porcentaje creciente de tumores neuroendocrinos se diagnostican en forma incidental, al objetivarse en estudios de imagen realizados por indicaciones no relacionadas con la neoplasia. Cuando presentan sintomatología lo más frecuente es el dolor abdominal seguido de pérdida de peso y nauseas. Menos frecuentemente presentan ictericia, pancreatitis hemorragia intrabdominal .o la presencia de una masa palpable (50) .Se han descrito casos de infiltración de vena esplénica que se manifiesta con sangrado gastrointestinal. Dadas las diferencia en el encare terapéutico y el pronóstico vital del paciente es esencial hacer diagnóstico diferencial con adenocarcinoma pancreático. El diagnóstico temprano, que requiere de un alto grado de sospecha y una confirmación con estudios especializados, resulta invaluable para tratar estas lesiones a tiempo y aumentar la sobrevida de los pacientes. El diagnostico de los tumores neuroendocrinos se basa en determinaciones bioquímicas de marcadores específicos, estudios de imagen para evaluar localización extensión de enfermedad y finalmente confirmación biológica. Los tumores neuroendocrinos

pancreáticos con idéntica morfología presentan comportamientos clínicos diferentes .La importancia de clasificar adecuadamente las neoplasias es su aplicación en las decisiones terapéuticas.

DIAGNOSTICO.

B I O M A R C A D O R E S .

Los marcadores biológicos o biomarcadores se definen como características biológicas (expresiones celulares, bioquímicos o moleculares) que se pueden medir de manera objetiva como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a tratamientos farmacológicos (50) .Su determinación tiene un importante valor diagnóstico y de seguimiento de tumores neuroendocrinos. Los denominados tumores no funcionantes presentan una producción hormonal es pequeña o biológicamente inactiva. El citoplasma de las células neuroendocrinas está ocupado por un gran número de gránulos secretores de diferentes densidades tamaño y formas y es el sitio de almacenamiento de productos de secreción. Tras la estimulación específica los gránulos son trasladados a la membrana celular y su contenido liberado por exocitosis. .Péptidos Pro- hormona se sintetizan el retículo endoplasmico rugoso (RER) junto con la cromogranina A y otras proteína granulares. Cromograninas sirven como sustrato para enzima proteolíticas y por lo tanto actúan como moduladores del proceso .Los productos se transportan al aparato de Golgi se envasan en gránulos secretores .Las aminas pueden ser almacenadas en pequeñas vesículas sinápticas .La presencia de estos productos de secreción a nivel sistémico es utilizado como marcadores tumorales para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Debido a la compleja heterogeneidad y al fenotipo de los tumores neuroendocrinos no existe un único biomarcador para ellos, son múltiples y se pueden evaluar en tejidos sangre y orina; así como con imágenes combinados con radionúclidos, con gran variabilidad y especificidad y la reproducibilidad debido a cambios en la metodología y la estandarización de las técnicas. Presentan como ventajas el hecho de que se correlacionan con la carga tumoral, conducen al diagnóstico temprano, evalúan la enfermedad residual mínima, apoyan la elección de determinada modalidad diagnóstica compleja, y pueden demostrar el éxito o el fracaso del tratamiento. Entre sus desventajas, se incluyen: no estar disponible en todos los centros, los altos costos, su difícil uso en enfermedades avanzadas, y la variabilidad en la sensibilidad y la especificidad (18). Se dividen en marcadores generales y marcadores específicos. La familia

de las cromograninas , Polipeptido Pancreatico , Enolasa Especifica neuronal Gonadotrofina Corionica Humana son utilizados como biomarcadores generales en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, de los cuales actualmente se considera la Cromogranina A como el biomarcador más útil. Además de los marcadores generales, hay biomarcadores específicos que se utilizan para la confirmación del tumor basado en la sospecha definida por síndrome clínico característico para los diferentes tumores neuroendocrinos funcionantes, La determinación rutinaria de hormonas específicas en individuos asintomáticos no es recomendada; nos referiremos únicamente a los marcadores generales útiles en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes (30).

Cromograninas.

Las graninas son una familia de glicoproteinas de las cuales la Cromogranina A y Cromogranina B son las clínicamente más interesantes (61). Todas las graninas son las principales constituyentes de las grandes vesículas secretoras de núcleo denso en las células neuroendocrinas y son co-secretadas con hormonas peptídicas y aminas. Además de encontrarse en células neuroendocrinas también están presentes en células neuronales del sistema nervioso central y periférico. La función precisa de la Cromogranina A aún se estudia, pero se ha propuesto que está vinculada en el empaquetamiento y procesamiento de precursores y neuropeptidos hormonales .También puede jugar un papel en la organización de la matriz de gránulos de secreción. Por otra parte tiene diversas interacciones, la cromogranina A y sus productos son inhibidores de las catecolaminas, la insulina y la leptina que participan en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. Inhibe la secreción de hormona paratiroidea, aumenta el glucagón y libera amilasa.

Marcador	Punto de corte	Diagnósticos diferenciales/Falsos positivos	Comentarios
Cromogranina A (CgA)	> 100 ng/ml (en ayunas, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones suspendido 14 días antes)	Ejercicio físico, ingesta alimentaria, menopausia, insuficiencia renal, gastritis atrófica, insuficiencia hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, intestino irritable, pancreatitis, situaciones de estrés o hiperactividad del sistema nervioso simpático, sepsis, hipertensión arterial esencial, insuficiencia cardíaca, otros tumores y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol	Es el marcador más sensible y útil, especialmente en tumores neuroendocrinos no funcionantes y en aquellos cuyos marcadores tumorales específicos son inestables o difíciles de determinar
Enolasa neuronal específica	> 12,5 ng/mL		Niveles elevados en tumores diseminados o con alta tasa de muerte celular
Polipéptido pancreático	> 100 pmol/l	Anemia perniciosa Enfermedad Inflamatoria Intestinal Ancianos	Mejora la sensibilidad de la CgA cuando se realiza la determinación conjunta en tumores neuroendocrinos pancreáticos y carcinoides
Subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana (α-hCG)	> 5 mUI/L > 1,6 mUI/ml (posmenopausia)		Se relaciona específicamente con carcinomas neuroendocrinos de recto
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	> 5 ng/mL (no fumadores) > 7 ng/mL (fumadores)	Cáncer medular de tiroides	Se presenta en algunos tumores neuroendocrinos pancreáticos
Calcitonina	> 19 pg/mL	Cáncer medular de tiroides Cáncer pulmonar de células pequeñas	Ocasionalmente aumentado en tumores neuroendocrinos pancreáticos y carcinoides

Tabla 3. Marcadores tumorales neuroendocrinos generales más utilizados.(Rev Argent Cirug 2015;107(.1) pág.157.

También regula funciones reproductivas y tiene un papel en la regulación de funciones cardiovasculares. Tumores neuroendocrinos se presentan habitualmente con niveles elevados de Cromogranina A y algunas veces también de Cromogranina B (61). Cromogranina A ha demostrado ser un factor pronostico independiente, se correlaciona con la carga tumoral, con la enfermedad metastásica y con el pronóstico (18). No se correlaciona con la funcionalidad ni la localización tumoral, más frecuentemente elevada en tumores bien diferenciados en comparación a los tumores pobremente diferenciados .El tratamiento eficaz a menudo se correlaciona con disminución de los valores de CgA .Se trata de un marcador inespecífico que también puede elevarse en diversas situaciones clínicas así como en pacientes sanos , aunque generalmente los niveles son más bajos que en tumores neuroendocrinos Se encuentra elevada en diversas condiciones inflamatorias tales como artritis reumatoide , lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica , enfermedad inflamatoria intestinal .En estas condiciones se correlaciona positivamente con los marcadores de inflamación

tales como proteína C reactiva y pro calcitonina. .La ingesta de alimentos puede elevar sus niveles .Se ha informado que la enfermedad cardiaca el ejercicio a largo plazo el estrés físico extremo pueden aumentar sus niveles. Se ha demostrado su elevación en pacientes portadores de enfermedad maligna en colon, pulmones, mama, hígado y próstata, así como en deterioro de la función renal, enfermedad de Parkinson, hipertensión no tratada, embarazo, gastritis crónica, tratamiento con corticoides o con inhibidores de la bomba de protones. Las determinaciones en ayunas de valores superiores a 100 ng/mL resultan sospechosos de tumor neuroendocrino en ausencia de otras causas de falsos positivos (50). Existe aún una gran variabilidad entre los ensayos comerciales para la cromogranina A con una sensibilidad que va de 67 a 93 %. Por lo que aún es precisa la estandarización de los mismos. Cromogranina B es el segundo miembro más abundante de esta familia. Su rendimiento en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos es menor. No parece aumentar en la insuficiencia renal crónica, pacientes con gastritis atrófica o en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones En los casos en los que la cromogranina A no se encuentra elevada, la CgB puede aumentar.

Pancreastatina

Es el polipéptido más corto de la cromogranina A, entre sus acciones inhibe la producción de insulina, la liberación de somatostatina, secreción pancreática exocrina y secreción de ácido gástrico y se encuentra elevada en 58 a 81 % de los tumores neuroendocrinos. Se puede medir en sangre y orina. No se correlaciona con la carga tumoral, la localización, la agresividad ni la supervivencia. Se afecta por la ingestión de alimentos o la hiperglucemia. La especificidad de su uso en tumores neuroendocrinos de páncreas se encuentra aún en estudio.

Polipeptido Pancreático.

Es un péptido normalmente secretado por las células PP en la mucosa del intestino y el páncreas (particularmente e proceso uncinado es rico en células PP). La liberación de PP es causada por la ingestión de comidas, particularmente los que contienen proteína, pero sus concentraciones se elevan considerablemente cuando proceden de un tumor. A diferencia de la liberación fisiológica de péptido pancreático que es suprimida por la Atropina, la secreción tumoral es autónoma. Se encuentra elevado en aproximadamente la mitad de los tumores neuroendocrinos enteropancreaticos, ya sea en forma aislada o en asociación a elevación de otras hormonas (50) .Los casos conocidos de tumores que secretan únicamente polipeptido pancrático se han visto en tumores clínicamente no funcionantes. Existen algunas condiciones clínicas en los que pueden encontrarse falsamente elevados tales como diarrea, abuso de laxantes, pacientes añosos, procesos inflamatorios del intestino o insuficiencia renal crónica. La concentración plasmática en ayunas mayor a 300 pmol/l sugiere que la secreción es tumoral. La sensibilidad del polipeptido pancreático es de 50 – 80 % para tumores neuroendocrinos gastronteropancreaticos. La combinación de cromogranina A más Polipeptido Pancreático ha demostrado una sensibilidad de 95 % en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreaticos no funcionantes (50).

Enolasa Específica de Neurona.

Es un isómero presente en citoplasma de neuronas y células neuroendocrinas que puede servir como marcador circulante. Se eleva más frecuentemente en pacientes con cáncer de pulmón a células pequeñas; también se lo ha encontrado elevado en 30-50 % de pacientes con tumores neuroendocrinos intestinales, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y tumores neuroendocrinos de páncreas (61).En los pacientes con tumores neuroendocrinos poco diferenciados puede encontrarse elevado a pesar de la Cromogranina A normal. Se plantea que también está relacionado al tamaño tumoral aunque su especificidad es mucho menor que la Cromogranina A .La combinación de Cromogranina A y Enolasa especifica neuronal tienen una sensibilidad más alta que cualquiera de los 2 parámetros por separado (61).

Gonadotrofina Corionica humana

Es una hormona glicoproteica que consta de subunidad alfa y beta y se pueden producir ectópicamente por neoplasias Se han realizado ensayos para detectar glicoproteina intacta o sus subunidades alfa o beta utilizándose como marcadores para la detección de diferentes tumores incluyendo tumores neuroendocrinos En particular se eleva en tumores neuroendocrinos de páncreas malignos. La α- fetoproteína y la hCG β están elevadas en los NET de alto grado, con un curso rápidamente progresivo y una peor supervivencia. También se correlacionan con la cromogranina A, que se sabe que es un marcador de carga tumoral y que tiene un valor pronóstico. Por lo tanto, AFP y hCG β son clínicamente importantes en los NET y cuando son elevados son marcadores de mal pronóstico.*

BIOMARCADORES EMERGENTES.

Células Tumorales Emergentes.

La detección de células tumorales circulantes se basa en la tecnología que captura la expresión celular de las moléculas de adhesión celular epitelial en varios tumores sólidos. La plataforma CellSearch® un sistema de enriquecimiento y tinción magnética inmune automatizado se ha utilizado para detectar las Células tumorales Circulantes con alta sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. En los tumores neuroendocrinos metastásicos se encuentran células tumorales circulantes detectables cuando son del intestino medio (43 %) y el páncreas (21 %), sin correlación con el índice Ki-67 y la cromogranina A sérica. Alrededor del 50 % de los pacientes con tumores neuroendocrinos tienen células tumorales circulantes detectables y se correlacionan con el compromiso hepático (50).

Micro-ARN .

Son ARN no codificantes de pequeño tamaño (19 a 25 nucleótidos) que regulan los mecanismos posteriores a la transcripción en diversos procesos; se encuentran alterados en neoplasias y son potenciales biomarcadores y agentes terapéuticos. Se pueden evaluar en sangre y en tejido, pero hay dificultades

para su estandarización y reproducibilidad. En los tumores neuroendocrinos de páncreas se ha encontrado aumento de la regulación de miR-2, miR-103, miR107, miR-193b. La sobreexpresión de miR-21 se asocia con un alto índice Ki-67 y metástasis hepáticas (18). La expresión de miR-642 se correlaciona con el índice Ki-67 y la expresión de miR-210 se asocia con enfermedad metastásica. Se ha encontrado disminución de la regulación de miR-584, miR-1285, miR-550-002410, miR-1290 y miR-1825; la disminución de la regulación sérica del miR- 1290 discrimina los tumores neuroendocrinos de páncreas de los adenocarcinomas (18).

Análisis genético por transcripción por PCR, microarreglos.

La tasa de mutaciones de los tumores neuroendocrinos de páncreas es de 0,82 por megabase (rango de 0,04 a 4.56) y es baja al compararse con la del adenocarcinoma de páncreas, que reporta 2,64 (rango de 0,65 a 28,2) (18). Múltiples genes candidatos asociados se pueden medir en sangre o tejido fresco. Las pruebas de PCR son estandarizadas y reproducibles, con un coeficiente de variabilidad entre ensayos e intra ensayos inferior al 2 %; y no se afectan por edad, sexo, etnia, ayuno o medicación.

DIAGNOSTICO POR IMÁGENES.

Existen numerosos estudios por imágenes utilizados en el diagnóstico, estadificación y en el seguimiento de los tumores neuroendocrinos Las imágenes se dirigen principalmente a localización del tumor exacta y estadificación aunque proporciona poca información relacionado a pronóstico. El potencial maligno de los tumores neuroendocrinos varía; la cirugía es a menudo la única forma de tratamiento curativo, la información de las imágenes ayuda en la selección de pacientes para cirugía y la planificación del procedimiento. En las masas que escapan a la posibilidad de cirugía las imágenes también son valiosas permitiendo tener una medición basal para evaluar y definir la respuesta a tratamiento antitumoral, así como en seguimiento y detección de enfermedad recurrente o metastásica.

- Ecografía transabdominal

Es una técnica dependiente del observador. Tiene una alta especificidad pero una baja sensibilidad para la localización de pequeñas tumores neuroendocrinos de páncreas. Como con la mayoría de las técnicas de imagen, la sensibilidad aumenta con el tamaño de la lesión (61). Ecográficamente se presentan por lo general como una masa redonda bien definida, que es homogéneamente hipo ecoica en comparación con el tejido normal de páncreas relativamente hiperecoico y pueden exhibir un halo hiperecoico. Se observa hipervascularidad tumoral con el efecto Doppler (61). Los tumores que se encuentran a lo largo de la superficie del páncreas son menos visibles en la ecografía. La técnica de ecografía con contraste (CEUS) ha mostrado una alta especificidad de 90-100% en la diferenciación de adenocarcinoma ductal pancreático de otras masas neoplásicas sólidas, incluyendo tumores neuroendocrinos de páncreas que son típicamente hipervasculares (50). La ecografía desempeña sobre todo un papel secundario en el seguimiento; se utiliza en el seguimiento temprano de los tratamientos con radionúclidos, en radiofrecuencia formación de émbolos y quimioémbolos de metástasis hepáticas.

Fig 6. Tumor neuroendocrino de páncreas. Imagen hipoecogénica bien delimitada homogénea de bordes netos sin irregularidades en el interior de 1,6 cm de diámetro en cabeza del páncreas (Rev Argent Cirug 2015;107(1) pag.158.)

- Ecografía endoscópica

Es una alternativa invasiva que requiere sedación, pero es útil para evaluar lesiones pancreáticas, para toma de muestra histológica, para la estadificación local del tumor primario y para planificar su cirugía. También se utiliza para el seguimiento de tumores múltiples cuando se trata de lesiones inferiores a 2 a 3 cm en las que no está recomendada la resección quirúrgica. Se ha informado que tienen una alta sensibilidad (90%, rango 77-100%) para la detección de pequeñas tumores neuroendocrinos pancráticos (50). Utilizando sonda de alta frecuencia (7.5-10 mHz) resulta en la resolución de imagen superior debido a la proximidad del transductor para el páncreas. La sonda se coloca dentro del estómago para la visualización del cuerpo y la cola del páncreas y en el duodeno para la cabeza. Las ventajas incluyen la localización de pequeños tumores, en particular en la cabeza del páncreas que puede ser difícil de palpar en la cirugía; presencia de múltiples tumores en casos de MEN 1; tumores que surgen en la pared duodenal; y descripción exacta de las relaciones entre tumor y estructuras vasculares y biliares así como la toma de muestras biopsicas (61). Puede identificar ganglios regionales patológicos, pero no

puede evaluar plenamente el hígado. Es técnicamente difícil y altamente especializada, por lo tanto, no están ampliamente disponibles. La detección de lesiones en la cola o el área extrapancreático puede ser un reto.

a) b)

Fig.7. Ecoendoscopia. A) Esquema del procedimiento B) Imagen hipoecogénica en cabeza del páncreas, compatible con tumor neuroendocrino. Adyacente a él se visualiza el conducto colédoco

- Tomografía Computada.

La TC aumento por si sola 100 % el diagnóstico de esta patología en las últimas décadas. Es una de las imágenes diagnósticas de elección para el diagnóstico y el seguimiento de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Es una técnica poco costosa, fácil de interpretar por el cirujano, útil para evaluar la invasión de estructuras locales y la presencia de metástasis hepáticas. Evidencia lesiones nodulares y adenomegalias regionales con una sensibilidad de 50 -80 % cuando son mayores del centímetro. Se requiere un protocolo con contraste multifásico y, como mínimo, debe tener una fase sin contraste, una fase venosa portal y una fase arterial (50). Estos tumores, generalmente son vasculares por lo que se realzan (hipercaptan) con el contraste intravenoso durante las fases arteriales precoces y presentan disminución del mismo (wash –out) durante la fase tardía portal. La clave para la detección de los tumores pequeños es maximizar el contraste entre el tumor y el parénquima normal adyacente. Aproximadamente el 17% de los casos pueden presentar cambios quísticos siendo en general tumores no funcionales e histológicamente no tienen un verdadero epitelio. Las células neuroendócrinas están presentes en

la base de la masa sólida y la necrosis central es el origen de los espacios quísticos. Aun en Tumores que son 95% quísticos, el diagnóstico puede surgir por la presencia de un anillo de tejido bien vascularizado que se realza ávidamente en la fase arterial de la TAC dinámica (34). Los Tumores neuroendocrinos quísticos en relación a los sólidos, son más grandes, tienen más probabilidad de ser sintomáticos, de estar asociado a MEN-1 y de ser benignos.

Fig.8. Tomografía Computada. Tumor neuroendocrino ubicado en la cola de Páncreas .Estas neoplasias se muestran característicamente hiperintensas durante fase arterial. (Paxton V. y col. Surg. Clin. N Am.2013 (93))

- Resonancia Magnética.

Al igual que la tomografía, es un estudio fácil de interpretar por el cirujano, útil para evaluar la invasión de estructuras locales y la presencia de metástasis. La RM ofrece como ventajas que no produce radiación ionizante, tiene mayor sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas y ofrece otras técnicas funcionales. Se requiere un protocolo con contraste dinámico o multifásico para mejorar la sensibilidad que reporte imágenes morfológicas neutras (ponderadas) en T1 y T2, e imágenes con saturación de grasa en T2. Se deben hacer la supresión de grasa y la compensación de movimiento, y se debe

incluir la difusión de imágenes ponderadas para la parte superior del abdomen (50). La mayoría de los tumores neuroendocrinos aparecen hipointensos en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensas en las secuencias ponderadas de T2 en relación con el hígado. Suelen verse mejor en supresión grasa en secuencias potenciadas en T1 donde son hipointensos con respecto al parénquima del órgano y en las secuencias potenciadas en T2 son hiperintensos, aunque las lesiones más grandes pueden ser heterogéneas en intensidad En los tumores neuroendocrinos de páncreas con metástasis hepáticas, la sensibilidad es mejor en la fase de difusión pesada y con el uso de medios de contrastes específicos para el hígado. Algunas características pueden sugerir mayor agresividad tumoral, como: lesiones tumorales de gran diámetro, signos de invasión vascular, isointensidad o hipointensidad en la fase venosa portal, ausencia de plano de clivaje, compresión del conducto biliar y extensión extrahepática (18). En las imágenes de difusión pesada, los valores bajos del coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) se asocian con mayor densidad celular, abundancia de organelos celulares y mayor agresividad tumoral (18). En su guía diagnóstica, la ENETS realiza una revisión del rendimiento diagnóstico de la resonancia (50)(Tabla 4)

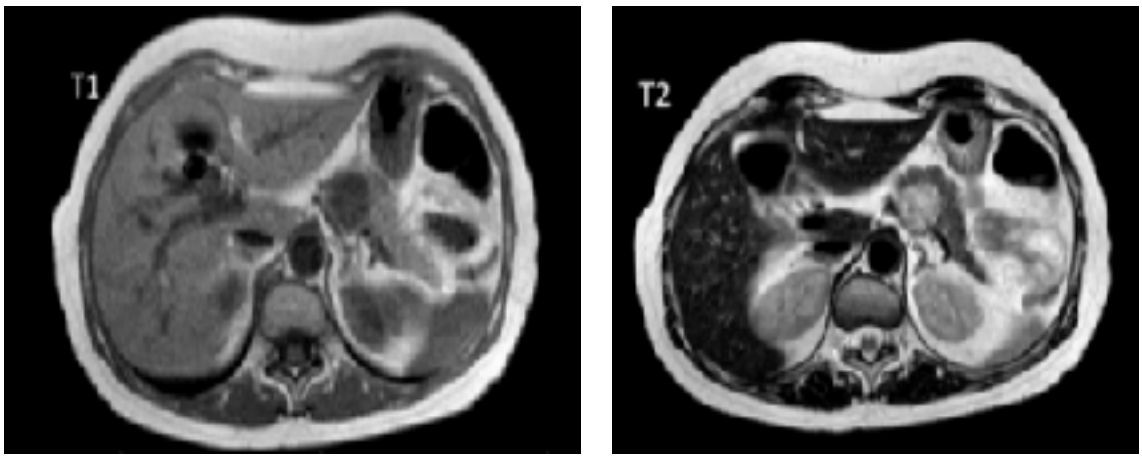


Fig 9 .En la RNM los tumores neurondocrinos se muestran hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (imágenes tomadas de file:///C:/Users/Usuario/Downloads/SERAM2012_S-1194.pdf)

Tipo de tumor	Sensibilidad	Especificidad	Número de pacientes/ estudios	Tasa de detección	Número de pacientes/ estudios
Neuroendocrino pancreático	85-100%	75-100%	52/2	90-94%	192/5
Metástasis hepáticas				80-95%	188/4
Metástasis extrahepáticas en tejidos blandos	97%	100%	34/1	55-81%	58/2

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos (Rev Argent Cirug 2015;107(.1) pág 160)

IMÁGENES MEDICINA NUCLEAR

Con el paradigma de la medicina personalizada en el cáncer, se ha vuelto cada vez más necesario diagnosticar y caracterizar los tumores a nivel molecular. Mientras que esto es posible a través de métodos invasivos, por ejemplo, los análisis de las biopsias, también se puede lograr de una manera no invasiva utilizando métodos de formación de imágenes de medicina nuclear Estos métodos basados en imágenes para la fenotipificación de tumores tienen varias ventajas sobre los métodos invasivos. En primer lugar, no son propensos a error de muestreo como lo son los análisis basados en muestras de tejido que a menudo resultan no ser representativa de la totalidad de la enfermedad. Por ejemplo actualmente, la clasificación de la OMS se basa en la medición de la proliferación, por ejemplo, Ki67 en las biopsias. Sin embargo, no hay garantía de que tales biopsias se toman de las áreas con más alta proliferación, lo que es probable, y que determinar el destino de la paciente. Basado en la experiencia con imágenes de medicina nuclear, se ve de hecho gran variación regional en la captación de los trazadores funcionales. Por otra parte, la fenotipificación exacta de dianas terapéuticas es importante antes de iniciar el tratamiento (61).

- Gammagrafía con análogos de somatostatina marcados

La mayoría de los tumores neuroendocrinos pancreáticos tienen una alta densidad de receptores de membrana para somatostatina. En alrededor del 90% de los casos estos receptores se expresan tanto en los tumores primarios como en las metástasis (50). Son 5 tipos de receptores denominados sstr1 a sstr5 y pertenecen a una superfamilia de receptores con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G (Gi/Go) (50). Cuando la somatostatina o sus análogos se unen al receptor, se internaliza el complejo ligando-receptor y esto ha favorecido el desarrollo de péptidos marcados radiactivamente con fines diagnósticos o terapéuticos. Existen análogos sintéticos de la somatostatina que pueden marcarse con isótopos radiactivos y ser útiles para el diagnóstico, estadificación, monitorización de terapias, seguimiento y ablación de tumores neuroendocrinos (50). La sobreexpresión de receptores de somatostatina se utiliza como objetivo para la terapia usando análogos de la

somatostatina de acción prolongada; debido a esto la formación de imágenes con receptores de somatostatina se utiliza para la selección de pacientes adecuados para la terapia y monitorización de la respuesta al tratamiento. La sensibilidad diagnóstica de la gammagrafía se encuentra entre el 80 y el 100%, según el compuesto utilizado, el tamaño tumoral y el subtipo de receptor expresado por el tumor. Se dispone actualmente de múltiples trazadores para gammagrafía con análogos de somatostatina marcados con 111 indio, 99 tecnecio y 68 galio. El más utilizado es el 111In-Pentetreótido o 111In-DOTATOC (OctreoScan®), que puede visualizar tumores o metástasis que expresan receptores sstr2, sstr3 o sstr5. El OctreoScan visualiza, aproximadamente, el 73% de los tumores no funcionantes. Las imágenes con 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC, 68Galio- DOTA-D-Phel-Tyr3-octreotide (68Ga-DOTATOC) y con 68Galio-DOTA-D-Phel-Tyr3-Thr8-octreotide (68Ga-DOTATATE) o 68Ga-DOTANOC aparecen como nuevas estrategias que pueden usarse para tumores de páncreas y metástasis hepáticas. El DOTANOC tiene 3 a 4 veces mayor afinidad por los receptores sstr3 y sstr5 comparado con DOTATOC. El 68Ga-DOTATOC ha demostrado ser más sensible que el 111In-DOTATOC. El 68Ga-DOTANOC es excelente para detectar lesiones tumorales muy pequeñas, especialmente en ganglios linfáticos y hueso; tiene buena afinidad por el sstr5, pero el inconveniente de que se fija a la cabeza del páncreas. En general estos marcadores no funcionan mejor e 111In-DOTATOC que es el más ampliamente disponible (50) El papel clave de este estudio es la es estadificacion de los tumores neuroendocrinos.

- Gammagrafía relacionada con la actividad o regulación metabólica

La fusión con la tomografía computarizada por emisión monofotónica o SPECT (según su sigla en inglés single photon emission computed tomography) ha mejorado la sensibilidad diagnóstica de la tomografía. La tomografía por emisión de positrones (PET por las siglas en inglés positron emission tomography), con 18F-fluorodesoxi-D-glucosa (18F-FDG) o PET/TC-FDG, es útil en los carcinomas pobremente diferenciados que consumen glucosa, especialmente los de localización pancreática, y para las metástasis hepáticas,

pero no resulta útil para el diagnóstico de tumores con bajo índice proliferativo debido al bajo consumo de glucosa (50). Hay grandes ventajas utilizando imágenes en PET en comparación con imágenes SPECT. En primer lugar, la sensibilidad del PET es al menos 1000 veces mayor que SPECT permitiendo mejoras estadísticas de recuento con menos ruido en las imágenes a dosis de trazado más bajos .Esto en general se traduce en menor carga de radiación .En segundo lugar la resolución espacial es 2 veces mejor para el PET en comparación con SPECT Esta resolución permite diferenciar 2 focos de captación ente sí, pero no se refiere a la captación de un foco mínimo. En tercer lugar la física del PET permite cuantificar la captación en términos absolutos, mientras que el escáner SPECT tiende a expresarse en términos relativos .El PET permite seguir la absorción absoluta en el tiempo, esto puede utilizarse en la supervisión de la respuesta a la terapia (61). Las imágenes PET con agonistas del RSST marcadas con galio-68 tienen varias ventajas sobre el OctreoScan™ como: adquisición de imágenes de alta calidad a los 45 minutos de inyectar el radiotrazador, mayor resolución espacial, cuantificación de la captación del radiotrazador expresadas en SUV (Standard Uptake Value) y menor dosis de radiación. Es la imagen de elección actual, porque cambia la estrategia de manejo en 70 % de los casos (61). Se han encontrado falsos negativos en lesiones menores de 7 mm, en tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados y en insulinomas; también, falsos positivos principalmente en procesos inflamatorios y lesiones intracerebrales, como meningiomas. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 5-hidroxitriptófano marcado con 11Carbono ha demostrado detectar más del 90% de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados con mejores resultados que la tomografía computarizada y las gammagrafías con análogos de somatostatina para visualización de lesiones pequeñas y lesiones metastásicas (50). Desafortunadamente, esta modalidad es costosa y no siempre se halla disponible Las imágenes con 18F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) se utilizan para tumores de páncreas y metástasis hepáticas. La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), un análogo de la norepinefrina, marcado con yodo radiactivo tiene menor sensibilidad (36- 85%) que el Octreoscan® pero es

más específico (50). Se puede utilizar cuando el OctreoScan es negativo o cuando se desea identificar pacientes potenciales para tratamiento con MIBG

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.

Como ya fueron mencionados existen múltiples herramientas diagnósticas para los tumores neuroendocrinos pancreáticos que incluyen pruebas de imagen, endoscopia y pruebas serológicas pero la confirmación diagnóstica de un tumor neuroendocrino requiere el estudio anatomopatológico de material de cirugía o biopsia. Para la obtención de material histológico pueden ser de utilidad diversas técnicas desde la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión primaria a través de ecoendoscopia o enteroscopia de doble balón con enteroscopio fino hasta la biopsia percutánea de lesiones primarias no metastásicas accesibles. La confirmación anatomopatólogica es de especial relevancia sobre todo en los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes cuya presentación clínica muchas veces determina que su principal diagnóstico diferencial sea adenocarcinoma pancreático (50). Esto es muy importante para evaluar el pronóstico del tumor y para guiar la terapia del paciente.

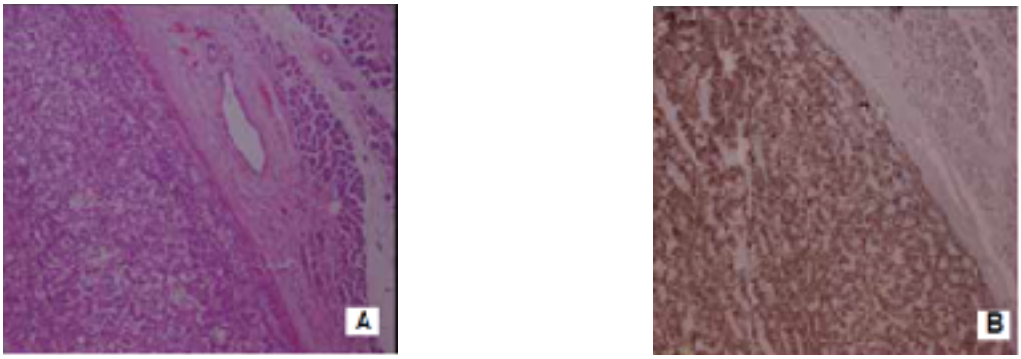


Fig 10.Tumor neuroendocrino de pancreas bien diferenciado A) tincion hematoxilinia eosina ; a la izquierda se observa tumor y a la derecha tejido pancreatico normal .B) Tincion inmunihistoquimica positiva para Cromograniana A.

Morfología

La histología presenta rasgos morfológicos característicos en el patrón de agrupamiento celular, la apariencia citoplasmática y nuclear de las células. Las células tumorales tienen bordes definidos, núcleos monomorfos redondeados con cromatina reticulada finamente granular y citoplasma levemente esosinofílico con granularidad fina (gránulos neurosecretores). En los gránulos se puede detectar, por inmunohistoquímica, la presencia de marcadores

generales y específicos del producto secretado (50). Los patrones de crecimiento tumoral neuroendocrinos típicos distintivos se pueden clasificar en: Tipo A: empalizada periférica o insular; Tipo B: trabéculas o túbular. Tipo C: acinar o glandular. La clasificación por patrón histológico se realiza en cinco categorías: tipo I para los sólidos, en nidos o insulares; tipo II para los trabeculares, giriformes, en cintas o anastomosantes; tipo III para los glandulares, tubuloacinares o rosetoides; tipo IV para los pobremente diferenciados (célula pequeña, célula grande y patrones atípicos) y tipo V para las formas mixtas (50).

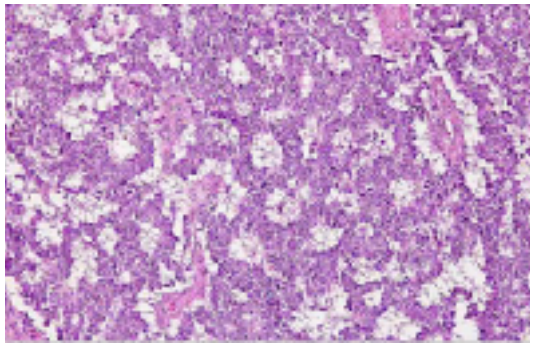


Fig. 11. Microscopia que muestra patrón histológico trabecular

Se admite que estos tumores puedan tener algún componente no neuroendocrino, pero este nunca puede constituir más del 30% del total, ya que en este caso se agruparía con los tumores mixtos (50). Reconocer los patrones morfológicos es relativamente simple en tumores bien diferenciados, pero puede ser complejo en los poco diferenciados y no secretores. Los tumores neuroendocrinos poco diferenciados se caracterizan por tener un crecimiento macroscópico y microscópico más desordenado, lo que hace difícil diferenciarlos de los adenocarcinomas de alto grado, entre otros tumores.

Inmunohistoquimica.

En la última clasificación de la OMS de 2017 se exige para hacer diagnóstico que sean difusamente positivos para al menos dos marcadores de diferenciación neuroendocrina. Por lo que las técnicas inmunohistoquimicas son esenciales para confirmación diagnóstica. Los marcadores de diferenciación neuroendocrina detectables por inmunohistoquímica se pueden localizar en los gránulos neurosecretores, la membrana celular, el citoplasma, el citoesqueleto o en el núcleo (50). Los marcadores generales más usados

son la cromogranina A, que marca el empaquetamiento del contenido de las vesículas grandes neurosecretoras; la sinaptofisina, más sensible, presente en la membrana de las vesículas neurosecretoras grandes y en las vesículas sinápticas pequeñas; la Pgp 9.5, una proteasa específica de terminaciones nerviosas, útil como marcador neuroendocrino alternativo; la enolasa neuronal específica, el polipéptido pancreático y a molécula de adhesión celular neural CD56 (NCAM) es también útil, especialmente en los tumores pobremente diferenciados, ya que no todos, expresan cromogranina A o pueden expresarla débilmente (50).

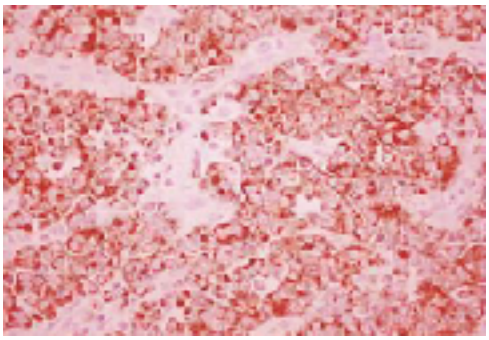


Fig 12. Tinción inmunihistoquimica con sinaptofisina,

Los marcadores inmunohistoquímicos específicos, asociados a síndromes específicos que se pueden detectar en las vesículas son: serotonina, histamina, insulina, glucagón, gastrina, secretina, péptido vasoactivo intestinal (VIP), péptido Y, gastrina, somatostatina, calcitonina, prolactina, ACTH, LH/ FSH, TSH, GH, ghrelina, GLP1, GLP2, neurotensina y neurogenina (Ngn3). Recientemente se postularon nuevos biomarcadores para el diagnóstico

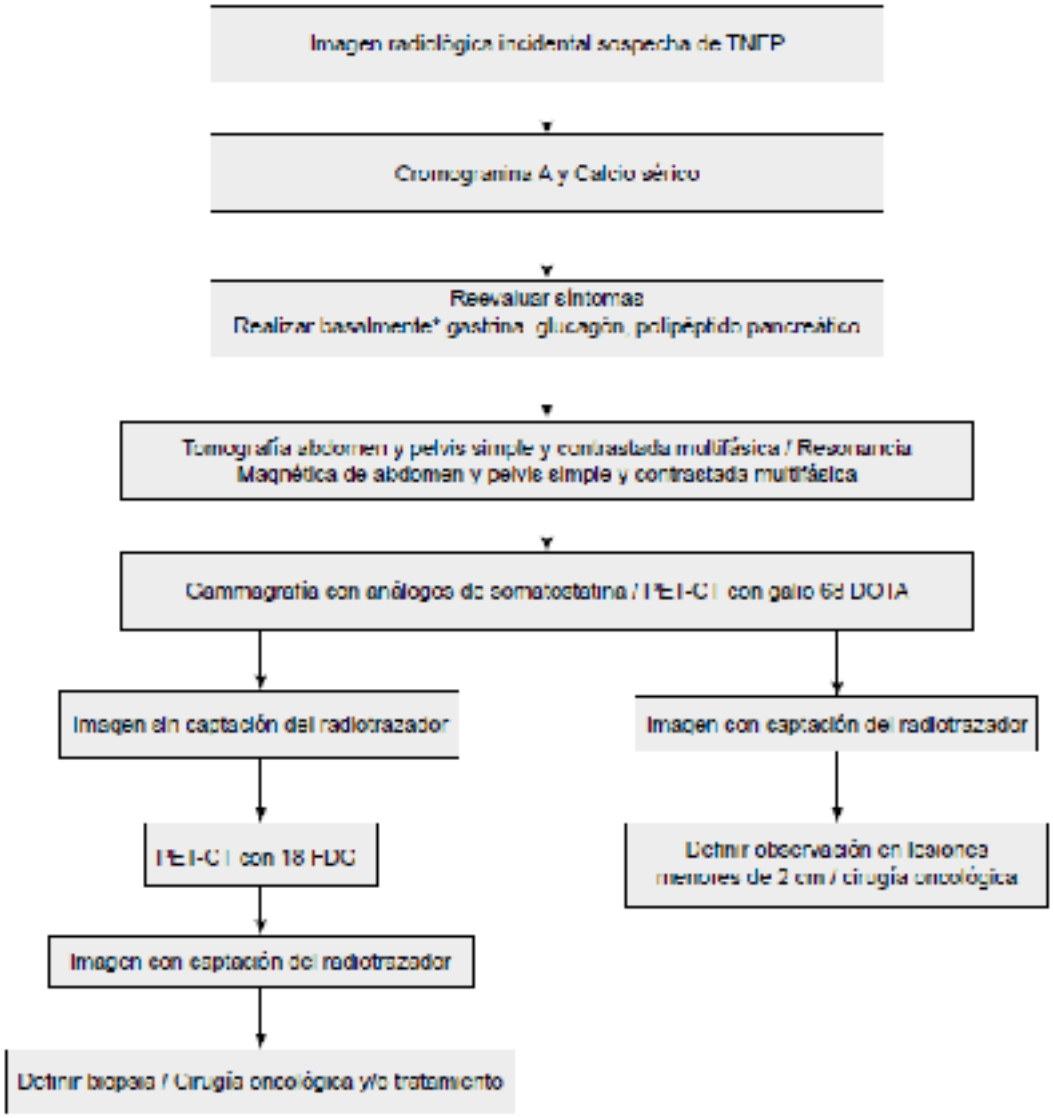


Fig 13. Algoritmo diagnostico en tumores neuroendocrinos de páncreas. (Rev Colomb Cir. 2018; 33 : pag: 95)

CLASIFICACION

Desde la identificación original de un tumor carcinoide realizada al inicio del siglo XX por Oberndorfen hubo múltiples cambios en la forma de denominar y clasificar los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (50). Si bien es habitual que se clasifiquen los tumores neuroendocrinos por su comportamiento clínico en funcionantes o no funcionantes, este enfoque aporta insuficiente información sobre su pronóstico. En las últimas dos décadas, su clasificación histopatológica ha tenido varios cambios relacionados con la comprensión de la enfermedad. Se dispone de diferentes clasificaciones de Sociedades u Organismos reconocidos internacionalmente como European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee of Cancer (AJCC), Union for International Cancer Control (UICC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se intentaron diferentes clasificaciones basadas en el origen celular y la localización del tumor pero el pronóstico de estos tumores parece estar relacionado con el grado de diferenciación y de malignidad. En el 2000, se incluía el estadio tumoral (TNM) del American Joint Committee on Cáncer (AJCC) y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual comprendía tres categorías: carcinoma bien diferenciado con un comportamiento benigno o incierto, carcinoma bien diferenciado con características malignas y carcinoma pobremente diferenciado (18). Esta clasificación se actualizó en el 2010, teniendo en cuenta que las características patológicas usadas no se correlacionaban adecuadamente con el pronóstico y el comportamiento biológico de los tumores y, por ende, era imperfecto para determinar el mejor tratamiento. Asimismo, se observó que las características histológicas del tumor influían aún más en estos factores. Por este motivo, se decidió dar mayor importancia al grado histológico del tumor, determinado por su capacidad proliferativa, y se incluyó en la clasificación el conteo mitótico y el índice de proliferación celular determinado con el marcador Ki-67. Se realiza el conteo del número de mitosis observadas en una superficie dada del microscopio (aproximadamente 2 mm2 que equivale a 10 campos de gran aumento). La OMS recomienda, siempre que sea posible, contar al menos 50 campos de gran aumento. El conteo puede tener problemas de objetividad con especiales dificultades en tumores con artefactos de retracción nuclear o con

apoptosis. Para lograr resultados más objetivos existe un sistema de marcación inmunohistoquímico para la histona 3 fosforilada en Ser 10 (relacionada con la condensación cromosómica durante la mitosis) que facilita el conteo de las células mitóticamente activas aunque marca también algunos núcleos en interfase que deben descartarse por su morfología. La proteína Ki67 está presente en el núcleo de todas las células que están en proliferación activa (fases del ciclo celular G1, s, G2 y M) y ausente en células quiescentes (en fase G0) o en fase G1 temprana (G1T, G1A) estimuladas por primera vez con mitógenos (50). El índice proliferativo por marcación inmunohistoquímica de la proteína Ki67 devela la proporción de células que se están dividiendo en un tumor y se expresa en porcentaje (%). Para la metodología de cuantificación manual subjetiva, automática o semiautomática por análisis de imagen, hay dos variantes: utilizar el área de mayor número de núcleos positivos (hotspot), como recomienda el American Joint Committee on Cancer (AJCC), o utilizar diez campos microscópicos consecutivos elegidos al azar. El método para su cuantificación sigue siendo materia de gran debate. En la actualidad, se recomienda hacer un conteo manual con imágenes impresas, evitando hacerlo a simple vista. Este método es el más sencillo, reproducible, preciso y económico. Es indispensable corroborar el fenotipo tumoral con estudios de inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina o ambas.

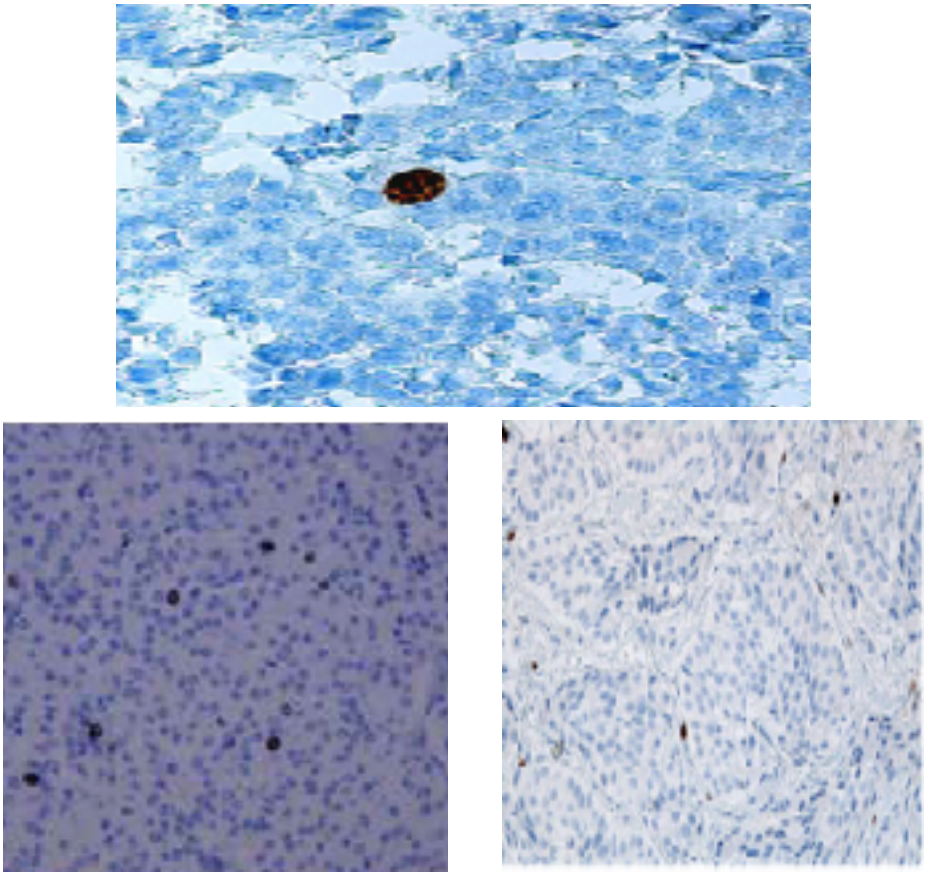


Fig 14. Tinción de inmunohistoquimica para índice de proliferación Ki-67. Se considera célula positiva únicamente a la tinción nuclear, independiente de la intensidad.

Se establecieron tres categorías histológicas según la característica evaluada, el recuento mitótico o el índice de Ki-67, con mayor valor. Por ejemplo, si un tumor neuroendocrino de páncreas es bien diferenciado, con un conteo mitótico menor de 2 y un índice Ki-67 de 2 %, se considera de grado 1; pero si el mismo tumor presenta un índice Ki-67 de 25 %, se considera un carcinoma neuroendocrino de grado 3, lo cual cambia el pronóstico. No obstante, esta clasificación continua siendo modificada, en especial, por el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la tumorogénesis neuroendocrina pancreática. Basturk y col. apoyan la noción de que la tasa mitótica y los grados basados en el índice Ki67 de tumores neuroendocrinos de páncreas pueden ser discordantes, y cuando el índice Ki67 indica G3, el resultado clínico es levemente peor. Plantean que los tumores neuroendocrinos de páncreas bien diferenciados que son G3 por Ki67 son significativamente menos agresivos que los carcinoides neuroendocrinos poco diferenciados, lo que sugiere que la actual categoría G3 de la OMS es heterogénea, contiene dos neoplasmas distintos y puede separarse en tumores neuroendocrinos de

páncreas bien diferenciado con una tasa de proliferación elevada y una carcinoides neuroendocrinos pobremente diferenciada. En la mayoría de tumores neuroendocrinos bien diferenciados, se identifican alteraciones en la remodelación de la cromatina por la vía PI3KAKT- mTOR y, en los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, las mutaciones en TP53 y RB pueden contribuir a su desarrollo y ayudan a diferenciarlos. Probablemente, estos mecanismos expliquen la discordancia, entre el índice Ki-67, el conteo mitótico y el pronóstico en años de supervivencia, observada en múltiples estudios (18). Por lo anterior, los últimos estudios plantean la necesidad de establecer dos tipos de grado 3: uno bien diferenciado con Ki-67 alto y otro pobremente diferenciado, basado en la morfología y en los cambios moleculares. Estos tumores neuroendocrinos de grado 3 tienen morfología bien diferenciada con un patrón de crecimiento organoide, no expansivo, ausencia de necrosis geográfica y sin estroma desmoplásico (18).

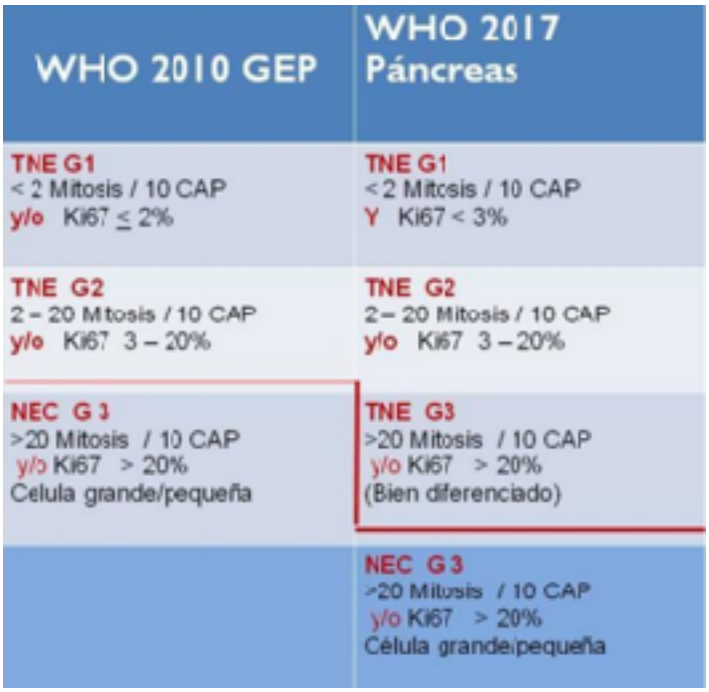


Fig 15. Comparación clasificación de la OMS TNEP 2010-2017

En 2017, la OMS actualizó la clasificación histológica de los tumores neuroendocrinos de páncreas de la siguiente manera (18):

• Tumores neuroendocrinos bien diferenciados

oo Grado 1: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 menor de 3 % e índice mitótico menor de 2 por 10 campos de mayor aumento

oo Grado 2: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 de 3 a 20 % e índice mitótico de 2 a 20 por 10 campos de mayor aumento

oo Grado 3: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 mayor de 20 % e índice mitótico mayor de 20 por 10 campos de mayor aumento

• Tumor neuroendocrino pobremente diferenciado

oo Carcinoma neuroendocrino de grado 3: tumor mal diferenciado de célula pequeña o célula grande, índice Ki-67 mayor de 20 % e índice mitótico mayor de 20 por 10 campos de mayor aumento

• Neoplasia mixta neuroendocrina y no neuroendocrina (MiNEN) Tumores que presentan un componente neuroendocrino y no neuroendocrino (adenocarcinoma, Ca. Escamoso, Ca. Acinar) Cada componente debe representar al menos 30% .En teoría el componente neuroendocrino puede ser bien o mal diferenciado.

El índice Ki-67 es un requisito para la clasificación y, junto con el conteo mitótico, son los factores pronósticos más fiables en la actualidad para los tumores neuroendocrinos de páncreas. El índice de proliferación celular Ki-67 mayor de 55 % predice una mejor respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino, mientras que, con uno menor de 55%, hay mayor supervivencia con pobre respuesta a la quimioterapia.

ESTADIFICACION

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Neuroendocrine Tumors of the Pancreas [well-differentiated neuroendocrine tumors arising in the pancreas] (8th ed. 2017)

Pancreatic

Primary Tumor (T)

TX	Tumor cannot be assessed
T1	Tumor limited to the pancreas,* <2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas,* 2–4 cm
T3	Tumor limited to the pancreas,* >4 cm; or tumor invading the duodenum or common bile duct
T4	Tumor invading adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery)

**Limited to the pancreas* means there is no invasion of adjacent organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or the wall of large vessels (celiac axis or the superior mesenteric artery). Extension of tumor into peripancreatic adipose tissue is NOT a basis for staging.

Note: Multiple tumors should be designated as such (the largest tumor should be used to assign T category):

- If the number of tumors is known, use T(#); e.g., pT3(4) N0 M0.
- If the number of tumors is unavailable or too numerous, use the *m* suffix, T(m): e.g., pT3(m) N0 M0.

Regional Lymph Nodes (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node involvement
N1	Regional lymph node involvement

Distant Metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastases
M1a	Metastasis confined to liver
M1b	Metastases in at least one extrahepatic site (e.g., lung, ovary, nonregional lymph node, peritoneum, bone)
M1c	Both hepatic and extrahepatic metastases

PROGNOSTIC STAGE GROUPS

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Fig.16. Extraído de NCCN Guidelines Version 2.2018 Stagning Neuroendocrine and Adrenal tumors.

La estadificacion de la enfermedad tumoral permite completar su clasificación en vistas a planificación de tratamiento individualizado y definir pronóstico para

el paciente. El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para los tumores neuroendocrinos pancreáticos es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) que se basa en tres piezas clave de información: El tamaño y la extensión del tumor principal (T) La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N). La propagación (metástasis) a sitios distantes (M) El sistema descrito a continuación es la versión más reciente del sistema AJCC, en vigor desde enero de 2018. Este sistema se usa para clasificar por etapas tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, pero no para los tumores de alto grado (carcinomas neuroendocrinos) Extensión tumoral: TX: no se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información. T0: no existe evidencia de tumor primario. T1: El tumor mide menos de 2 centímetros (cm) de ancho y aún se encuentra solo en el páncreas. T2: El tumor mide al menos 2 cm de ancho pero no más de 4 cm de ancho, y aún se encuentra solo en el páncreas. T3: El tumor mide más de 4 cm de ancho y aún se encuentra solo en el páncreas, O el tumor ha crecido en el duodeno o en el conducto biliar común. T4: El tumor ha crecido en órganos cercanos (tales como el estómago, el bazo, el colon o las glándulas suprarrenales) o bien ha crecido en los vasos sanguíneos grandes adyacentes. Compromiso ganglionar: NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos debido a falta de información. NO: El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes N1: Se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Compromiso distal: MO: Ausencia de metástasis a distancia. M1: Presencia de enfermedad tumoral en órganos distantes. Que se subdivide de acuerdo a la afectación metastasica en 3 categorías: M1a: metástasis al hígado M1b: una metástasis extrahepática (pulmón, ovario, ganglios no regionales, peritoneo, hueso) M1c: metástasis hepáticas y extrahepáticas.

FACTORES PRONOSTICOS

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son relativamente raros y heterogéneos. Sin embargo, su incidencia se ha incrementado a nivel mundial, y los avances en el diagnóstico y el tratamiento han mejorado la supervivencia. Lo tumores no funcionantes si bien son en su mayoría malignos, entre el 60 y el 100% son bien diferenciados; solo en el 10% de los casos presentan una histología pobremente diferenciada. La supervivencia de los pacientes con tumores no funcionantes es similar a la de la contraparte funcionante , un hallazgo interesante dado que la falta de síndrome clínico se cree está asociada con una biología más agresiva (61). Presentan mejor sobrevida que los adenocarcinomas del páncreas, pero el reconocimiento y el abordaje diagnóstico son complejos y requieren un equipo humano multidisciplinario entrenado. El avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la tumorogénesis neuroendocrina pancreática ha determinado avances en la identificación de factores relacionados a respuestas a tratamiento y factores pronósticos de la enfermedad. Algunos estudios publicados en los últimos años han identificado parámetros clínicos que pueden contribuir a la formación de la evolución pronostica, siendo de suma importancia en la toma de decisiones terapéuticas (61). El curso clínico de los neuroendocrinos no funcionantes depende de la localización anatómica y el tamaño del tumor primario, el grado histológico, la presencia o no de angioinvasión, el estadio de la enfermedad (presencia de metástasis).En los tumores neuroendocrinos de páncreas las metástasis suelen localizarse en el hígado .La capacidad de extensión metastasica bien determinada por el índice proliferativo del tumor .Además tienen un comportamiento biológico peculiar ya que la enfermedad suele quedar confinada al hígado por largos periodos con tasas de supervivencia aun sin ser tratados de 30 % a 5 los años (50). El índice Ki-67 es un requisito para la clasificación y, junto con el conteo mitótico, son los factores pronósticos más fiables en la actualidad para los tumores neuroendocrinos de páncreas (18). Existen variaciones con respecto al punto de corte significativo para el índice KI-67 en los diversos estudios sobre

factores pronósticos por lo que es probable que aún se requiera más estudios o la realización de metanalisis al respecto. Un estudio Italiano que evalúo los factores pronósticos en tumores neuroendocrinos de páncreas incluyendo 180 pacientes concluye que las metástasis ganglionares y la pérdida de peso tienen valor pronostico similar a la metástasis sistémica y el índice KI-67 (61). Otro de los factores patológicos más importantes considerados en el pronóstico tumoral es la angioinvasion. Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por ser altamente vascularizados, propiedad que se puede asociar con la expresión de moléculas proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la angiopoyetina 2, que a su vez se relaciona con la progresión tumoral y un peor pronóstico. Los tumores con un componente mixto (tumor neuroendocrino y adenocarcinoma) y los que secretan dos o más hormonas, excluidos la cromogranina A y el péptido pancreático, presentan peor pronóstico. Los niveles de cromogranina A correlacionan con el volumen tumoral y sus valores especialmente elevados (mayores de 5000 ng/mL) han sido asociados a un peor pronóstico. Bo Zhou y col. en una revisión de 104 pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas concluyen, el grado, la etapa, el índice Ki-67 y la afectación de los ganglios linfáticos son factores pronósticos significativos para las tasas de Sobrevida Global y Sobrevida sin Enfermedad en tumores neuroendocrinos de páncreas quirúrgicamente resecables (50). Además, el estado del margen quirúrgico también puede ser considerado un predictor independiente para el pronóstico de tumores neuroendocrinos de páncreas. Los tumores esporádicos presentan una supervivencia menor que los asociados a síndrome MEN 1. Esto se debe a que los esporádicos son tumores no funcionantes con más frecuencia que los familiares, su diagnóstico es más tardío y con mayor probabilidad de extensión de la enfermedad. Está bien establecido que la cirugía radical es la única posibilidad de curación en los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes, con una tasa de supervivencia de 93% (61). Sin embargo la elección quirúrgica resulta directamente de un factor pronóstico bien establecido en todos los tumores que es el estadio de enfermedad al momento diagnóstico. Se han definido el índice Ki-67 el estado funcional del tumor y la

edad < 60 años como factores predictivos de respuesta al tratamiento quimioterapico (40).

TRATAMIENTO

El principal factor pronóstico para un tumor neuroendocrino de páncreas es poder ser resecado. La evolución natural es siempre a la malignizacion, si esta ya no está presente al momento del diagnóstico, caso que ocurre en 75- 80 % de los casos (52). En casos de enfermedades avanzadas se ha empleado cirugía de citorreduccion paliativa generalmente dentro de una estrategia combinada con otros tratamientos disponibles que pueden incluir quimioterapia y una serie de nuevas terapias dirigidas (50)

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El beneficio observado en la supervivencia hace que el tratamiento quirúrgico sea el de elección para los tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes, siendo la piedra angular en la terapia y el único enfoque pretendidamente curativo (61). Estando indicado siempre que el tumor sea resecable y no existan comorbilidades que contraindiquen la cirugía, aun en algunos casos en presencia de metástasis .Sin embargo, planificar la intervención quirúrgica implica analizar no solo la biología del tumor sino también la potencial morbilidad y mortalidad de la cirugía. La tasa de resecabilidad de los tumores no funcionantes 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. Varios estudios han sugerido que los pacientes con tumores descubiertos de manera incidental <1 cm en tamaño pueden ser seguidos de manera segura en algunos casos, dependiendo del tamaño del tumor. Estudios, incluidos sobre el análisis de la base de datos SEER sugiere que los mismos tumores pequeños (que miden <2 cm en tamaño en estos estudios) pueden seguir un curso más agresivo. Otros estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento no quirúrgico puede ser seguro para

los tumores pancreáticos no funcionales, que son <1,7 cm o 3 cm. La guía de NCCN plantea la observación sola como una opción para casos seleccionados de tumores pequeños descubiertos incidentalmente, pero recomiendan la resección quirúrgica para tumores más grandes sin contraindicaciones. En tumores con tamaño igual o superior a 2 cm se impone la extirpación quirúrgica por el riesgo de metástasis a distancia (61). En la última década se han planteado novedosos enfoques quirúrgicos pancreáticos menos invasivos desarrollados en función de diversos escenarios clínicos en vistas a tratamiento individualizado en pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas (61). El tipo de cirugía depende del tamaño y localización tumoral en la glándula pancreática y la decisión debería basarse en la confirmación histológica previa. La enucleación tumoral se ha propuesto en casos bien demarcados, menos de 2 cm, y lesiones benignas o de comportamiento incierto. Lesiones ubicadas centralmente de la cabeza pancreática requieren duodenopancreatectomía, mientras que las lesiones del cuerpo y la cola se puede manejar con una pancreatectomía izquierda o distal con o sin preservación del bazo. Por lo general, la pancreatectomía media se realiza para tumores pequeños del cuerpo páncreatico, mientras que la enucleación se considera cuando el conducto pancreático principal puede ser preservado. Comúnmente las duodenopancreatectomias se asocian con alta tasa de complicaciones peri-operatorias así como insuficiencia endocrina y exocrina. Las resecciones pancreaticas parciales, menos agresivas, por otra parte se asocian a largo plazo con menor riesgo de insuficiencia endocrina y exocrina , pero con alta incidencia de fistulas pancreáticas aunque en general se trata de una complicación manejable (61). Cualquiera sea el tipo de resección por una lesión sospechosa mayor a 2 cm, es imprescindible llevar a cabo una resección amplia con márgenes claros y resección de ganglios linfáticos para adecuada evaluación TNM sobre todo en los tumores G2- G3 (61). En casos de hallazgos imagenologicos de tumores de 1- 2 cm el manejo es más controvertido dado que existen publicaciones que plantean el riesgo de malignidad de los mismos de hasta 5 % con presencia de afectación ganglionar metastasica (61). La cirugía laparoscópica del páncreas al igual que en los tumores funcionantes se va imponiendo por preservar mejor la funcionalidad

del páncreas (50). Se indica en casos de tumores G1 o G2 sin metástasis y menores de 3 cm. Si durante la laparoscopia se identifica comportamiento maligno o si se trata de carcinoma neuroendocrino (G3), se indica laparotomía para un mejor abordaje del tumor y exéresis ganglionar. Un Meta-análisis realizado por Drymousis et al. en el que se incluyen 11 trabajos con un total de 906 casos, recoge que el 22% fueron tratados con cirugía laparoscópica y el 78% con cirugía abierta. Tras comparar el tiempo quirúrgico, la duración de la estancia hospitalaria, la pérdida de sangre intraoperatoria, la morbilidad postoperatoria, las tasas de fistula pancreática y la mortalidad, señalan que la cirugía laparoscópica es una técnica segura en manos expertas y se asocia a una menor tasa de complicaciones y a una menor estancia hospitalaria que la cirugía abierta El papel de la resección quirúrgica primaria en presencia de metastasis inoperables es controversial. En la revisión de la base de datos SEER con 2158 pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes, se demostró en general que la eliminación del tumor primario determinaba una supervivencia significativamente prolongada, incluso en aquellos con enfermedad metastasica (61). Por otra parte una revisión sistemática de estudios más pequeños que investigan específicamente el papel de la cirugía en este escenario no fue concluyente por lo que aún se plantea, la realización de ensayos aleatorios prospectivos. En aquellos casos con ausencia de enfermedad extraabdominal y grado histológico bajo o intermedio, puede estar justificado el abordaje del tumor primario, especialmente si ello puede permitir, en un mismo o en un segundo tiempo, el manejo radical de la enfermedad metastásica. En el caso de los síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple MEN1, siguiendo las recomendaciones de ENETS (Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos) existe consenso para el abordaje quirúrgico de aquellas lesiones mayores de 2 cm, que generen dolor y tengan un crecimiento anual mayor de 0,5 cm, debido al alto riesgo de aparición de metástasis en este contexto (61). De mismo modo que en los casos esporádicos, en el síndrome MEN1 con lesiones pancreáticas de 2 cm o menores se recomienda el seguimiento con ecoendoscopia alta (50). Si se opta por la intervención quirúrgica, se consideran de elección los abordajes de preservación, como la enucleación o la pancreatectomía central con ecografía

intraoperatoria, en lugar de pancreatectomía distal o total. En el síndrome de Von-Hippel-Lindau se consideran 3 criterios para indicar la cirugía de los tumores neuroendocrinos pancreáticos tamaño mayor de 3 cm, mutación del exón 3 (en contraposición a la mutación del exón 1 o 2) y un tiempo de duplicación del tamaño tumoral menor de 500 días. Si ninguno de los 3 criterios se halla presente, se recomienda seguimiento con tomografía o resonancia cada 2 años. Si se cumple un solo criterio, el seguimiento es más estrecho, de aproximadamente 6-12 meses. Si existen 2 o 3 criterios, se indicaría la cirugía, dado el mayor riesgo de metástasis (50).

TRATAMIENTO MEDICO

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes se pueden considerar una entidad biológica, molecular y clínica diferente de otras neoplasias neuroendocrinas; sin embargo, la baja incidencia dificulta la evaluación de los diferentes tratamientos específicamente en estos tumores. La existencia de modelos preclínicos específicos para tumores neuroendocrinos pancreáticos ha permitido avances en la terapéutica y el desarrollo de fármacos interesantes contra esta enfermedad que se espera mejore la sobrevida (61).

BIOTERAPIAS.

ANALOGOS DE SOMATOSTATINA .

Los análogos de Somatostatina de acción prolongada han cambiado drásticamente la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con tumores neuroendocrinos (61). La somatostatina, hormona polipeptídica producida fundamentalmente en estómago y páncreas pero ampliamente distribuida en el sistema nervioso central y periférico, actúa sobre cinco receptores de somatostatina (sstr1 a sstr5) y desencadenan acciones biológicas inhibitorias tanto de secreciones exocrinas como endocrinas. La somatostatina produce inhibición del crecimiento tumoral pero tiene una vida media muy corta (2 horas). Los análogos sintéticos de la somatostatina, como el octreótido y el lanreótido, con una vida media más prolongada, se usan para el tratamiento de diversas patologías endocrinas y tumorales por su acción inhibitoria. Se ha demostrado que la mayoría de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (funcionantes y no funcionantes) presentan una elevada expresión de receptores de somatostatina: el sstr1 se expresa en el 68% de los casos, el sstr2 en el 86%, el sstr3 en el 46%, el sstr4 en el 90% y el sstr5 en el 57%6. Los receptores sstr3 y sstr5 inducen la apoptosis e inhiben la proliferación de las células tumorales y el sstr2 controla la función secretora de

las células tumorales. El 45-50% de los pacientes con enfermedad progresiva logra frenar el crecimiento tumoral cuando son tratados con análogos. El nivel de captación en la gammagrafía de somatostatina puede ser un indicador de la respuesta del paciente a la terapia con estos fármacos. .Las mayores tasas de respuesta han sido observadas con dosis de octreotida de 30 mg / día o más o con dosis de lanreotida de 5 mg / día o más. Las dosis de octreotida superiores a 60 mg / día probablemente no tengan un efecto aditivo debido a la sobresaturación de los sitios receptores. Sin embargo, muchos desarrollaron resistencia al tratamiento con octreótido o lanreótido luego de 18 a 30 meses. Por ello, se han diseñado nuevos análogos como el pasireótido. Este nuevo fármaco, es prometedor debido a la unión de ssts 1 , ssts 2 , ssts 3 y ssts 5 , en comparación con octreotide y lanreotide que se unen a ssts 2 y ssts 5 solamente. Los datos preliminares indican que la pasireotida puede ser útil en pacientes con síntomas refractarios a la octreotida, posiblemente controlando los síntomas en hasta el 27% de estos pacientes. Los efectos secundarios de los análogos de somatostatina son poco frecuentes, pero pueden ocurrir náuseas, cólicos estomacales o malestar, diarrea, esteatorrea, anomalías cardíacas y arritmias, hipotiroidismo e hipoglucemia. La colelitiasis puede aparecer en hasta el 50% de los pacientes debido a la inhibición de la contractilidad de la vesícula biliar (61), pero solo un puñado desarrollará síntomas que requieran colecistectomía. Por este motivo, si bien es controvertido, algunos autores recomiendan que en caso de una cirugía en pacientes con indicación de tratamiento con análogos se realice colecistectomía preventiva.

INHIBIDORES DE mTOR (mammalian Target of Rapamycin)

La comprensión más completa de las vías implicadas en las vías de señalización, proliferación celular y angiogénesis que subrayan la patogenia de los tumores neuroendocrinos ha permitido el desarrollo de moléculas dirigidas a la inhibición de estas vías (61). La mTOR (mammalian Target of Rapamycin) es una proteína de señalización, una cinasa serina/treonina, que origina dos complejos proteicos (mTORC1 y mTORC2) y cumple un papel crucial en procesos de proliferación, crecimiento celular, angiogénesis y

metabolismo. La vía mTOR se altera en diferentes tipos de tumores, incluidos los neuroendocrinos, y sus componentes representan blancos atractivos para el desarrollo de terapias antitumorales. Actualmente se dispone de dos clases de inhibidores de mTOR: los análogos de rapamicina, como el everolimus70 y el temsirolimus, y pequeñas moléculas. agonistas como los inhibidores del sitio activo de la tirosinquinasa mTOR63, siendo uno de los más utilizados el sunitinib ; un inhibidor tirosina cinasa que ha demostrado actividad antiproliferativa y antiangiogenica mediante su acción frente a receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-R), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-R), c-kit (Mast/stem cell growth factor receptor o SCF-R), RET (rearranged during transfection) y FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase) (61). Se ha confirmado que mejoran la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con TNEP avanzado. Everolimus administrado por vía oral a una dosis de 10 mg una vez al día, se evaluó en un estudio metacéntrico (RADIANT-3), que incluyó a 410 pacientes con TNEP progresivo avanzado en este estudio la media de sobrevida de los pacientes fue de 11 meses en comparación con grupo placebo que fue de 4.6 meses (61). Se plantea que este beneficio es independiente de la terapia con análogos de somatostatina o quimioterapia sincrónicos. En un estudio multinacional aleatorizado doble ciego controlado se comparó Simutinib con placebo en pacientes con tumores neurondocrinos de páncreas bien diferenciados avanzados, este debió ser suspendido por el comité de seguimiento dado que se observaron más muertes en el grupo placebo con una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión a favor del grupo que recibió Sinitinib a los 6 meses (61).

A- INTERFERON

El α-interferón sistémico (α-IFN) se puede usar para tratar los tumores neuroendocrinos en estadios avanzados. El mecanismo de α-IFN está mediado por la inhibición directa del ciclo celular (fase G1 / S), la producción de proteínas y hormonas y la antiangiogénesis; efectos que están mediados indirectamente por un aumento de la estimulación inmune (Oberg et al, 2004). Aunque se observa una respuesta tumoral objetiva en solo 10% a 15%, se han

observado respuestas sintomáticas y bioquímicas en aproximadamente 40% a 60% de los pacientes (Biesma et al, 1992; Fjällskog et al, 2002; Jacobsen et al, 1995 Moertel et al, 1989; Oberg et al, 1986, 2004). . La estabilización de la enfermedad ha ocurrido en 40% a 60% de los pacientes. Las reacciones adversas al α-IFN son significativas y pueden dictar su interrupción; síndrome de tipo gripal, fatiga crónica depresión, pérdida de peso polineuropatias , miositis y las citopenias hematológicas son los efectos secundarios más comunes (61). Se describe un hipotético efecto aditivo del interferón, el cual provoca mayor expresión de receptores, con análogos de somatostatina para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. No hay estudios que empleen monoterapia con interferón o combinada con análogos de somatostatina en tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes (61).

Mecanismo general	Grupo	Agentes
Inhibición por receptor de somatostatina	Análogos de la somatostatina	Octeótrido Lanreótido Pasireótido
Inhibición de la señal de transducción	Inhibidores de la vía mTOR	Everolimus Temsirolimus
	Inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulina like	Cixutumumab Dalotuzumab
	Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	Gefitinib
Inhibición de la angiogénesis	Anticuerpo monoclonal anti VEGF	Bevacizumab
	Inhibición de receptor de tirosina cinasa	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Imatinib Vatalinib
	Otro	Talidomida
Inmunomodulación	Interferón	Interferón α

VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla 5. Tratamientos farmacológicos para los tumores neuroendocrinos.

QUIMIOTERAPIA

En cuanto a los tratamientos quimioterapicos los tumores neuroendocrinos son menos sensibles a la quimioterapia que otras neoplasias epiteliales y con resultados heterogéneos debido a la gran variabilidad de las características biológicas de los tumores (61). No está establecido cuándo iniciar tratamiento sistémico quimioterápico en la enfermedad diseminada no resecable, pero como normas generales debería plantearse de inicio en los tumores pobremente diferenciados que por su agresividad suponen un riesgo vital a corto plazo, y en los bien diferenciados cuando no es posible o han fallado otras opciones de tratamiento quirúrgico o médico (terapias biológicas), así como al diagnóstico de los tumores bien diferenciados con enfermedad metastásica voluminosa. Una de las primeras observaciones con respecto a estos tumores fue que el grado de diferenciación representa uno de los marcadores predictivos más importantes de respuesta a la quimioterapia (61). Los tumores de páncreas tienen mejor respuesta a la quimioterapia comparados con los del tubo gastrointestinal. La quimioterapia se ha establecido como uno de los tratamientos de elección en tumores neuroendocrinos pancreáticos, sobre todo en aquellos casos de rápido crecimiento local, que sean poco diferenciados, bien diferenciados con Ki67 mayor de 15% o bien diferenciados con Ki67 baja y falla previa a tratamiento con bioterapia (31). Los esquemas habituales se basan en estreptozocina combinada con doxorrubicina o 5-fluorouracilo o ambos fármacos. Han mostrado actividad significativa en enfermedad pancreática localmente avanzada y metastásica que escapa a la indicación quirúrgica. La limitación de este régimen es la toxicidad de la estreptozotocina. Resultados clínicos con respuestas objetivas se observan en el 15-30% de los casos. Resultados similares se han observado con dacarbazina, aunque con mayor perfil de toxicidad. Recientemente se han publicado los resultados de la combinación de

temozolamida y capecitabina en 30 pacientes (22 de ellos con tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes), con una tasa de respuesta del 70%, una mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad de 18 meses y una supervivencia acumulada a los 2 años del 92%. En pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos pobremente diferenciados o Ki67 > 20% habitualmente se utiliza la combinación de cisplatino y etopósido, con tasas de respuestas del 40-70%, aunque de escasa duración.

TERAPIA CON RADIONUCLEIDOS CON RECEPTORES PEPTIDICOS (PRRT)

El Tratamiento con radiopéptidos (PRRT) se trata de una terapia radiodirigida que implica un análogo de somatostatina radiomarcado diseñado para unirse a los receptores de somatostatina que se sobreexpresan en tumores neuroendocrinos y que se administra por vía endovenosa (61). Al utilizar la orientación de una molécula a receptores específicos ubicados en la superficie de las células tumorales, una vez que la molécula interactúa con el receptor, se internaliza, administrando radioterapia específica y localizada. Permitiendo la destrucción precisa de las células tumorales, con poca interferencia del tejido no tumoral, a excepción de cierta exposición de los tejidos renales, de la vejiga y de la médula ósea. Cuanto más exprese el tumor los receptores de somatostatina en comparación con el tejido circundante, más eficaz será. La experiencia clínica indica que esta terapia logra respuestas clínicas significativas con beneficios de supervivencia y mejora en la calidad de vida con una toxicidad manejable.
Los requisitos definidos para el uso de esta terapia son la inoperabilidad y la sobreexpresión de receptores de somatostatina determinado por estudios funcionales tales como Octeoscan o SPECT/PET marcado con 68Ga (61).

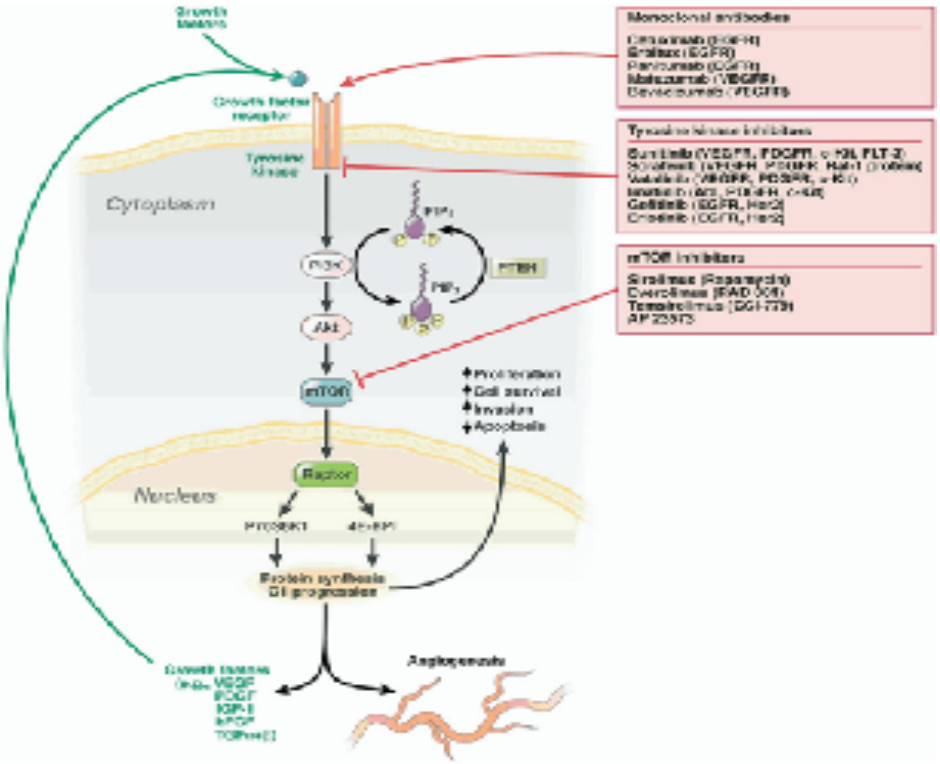


Fig.17. Esquema que muestra sitios y mecanismos de acción de los nuevos gentes para el tratamiento de metástasis de tumores neuroendocrinos. Los inhibidores de mTOR son activos tanto contra el tumor directamente como contra su suministro de sangre, los inhibidores de tirosinquinasa o los anticuerpos dirigidos contra factores del crecimiento pueden afectar predominantemente al propio tumor o inhibir secundariamente el crecimiento de la células tumorales al afectar su suministro de sangre.(Metz D , Jensen R. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. Gastroenterology. 2008;135:pag 1482)

Entre el 80% y el 95% de los tumores neuroendocrInos expresan receptores de somatostatina, por lo que su uso puede ser útil para un gran porcentaje de tumores neuroendocrinos, quizás en hasta el 25% de los pacientes. Los radiopéptidos más utilizados son el 90Y-DOTATOC y 177Lu-DOTATATE combinados con octeodride y octreotato, con tasas de respuesta tumoral comparables (alrededor del 15-35%). Ambos emisores de radiación beta con penetración del tejido de 12 y 2 mm respectivamente (61). 177 Lu-DOTA 0 Tyr 3 octreotato parece ser el PRRT más efectivo, con una tasa de respuesta tumoral del 35% y una estabilización tumoral del 80% al 90% de las NET, en comparación con 90 Y-DOTA 0 Tyr 3 octreótido con una respuesta tumoral del 4% y una estabilización tumoral del 70%.

METASTASIS HEPATICAS.

TERAPIAS DE CITORREDUCCION.

Directrices de la ESMO (European Society for Medical Oncology) apoyan la realización de cirugía de reducción de volumen tumoral , si más de 70% del tumor pude ser extirpado , ya que pueden mejorar los síntomas y ser combinados con terapias sistémicas ,en pacientes seleccionados (61). Los pacientes con tumores neuroendocrinos que desarrollan metástasis hepáticas presentan mayor morbilidad y mortalidad. La extirpación quirúrgica completa de las metástasis hepáticas ha demostrado mejores resultados que no operar, pero es una opción para un porcentaje bajo de pacientes. La enfermedad metastasica en tumores neuroendocrinos es generalmente indolente y de crecimiento lento por lo que los tratamientos radio y quimioterapicos dirigidos a células que se dividen rápidamente son relativamente ineficaces, por lo que las terapias dirigidas a la reducción de masa de tejido maligno (citorreduccion) se plantean como la me mejor opción (23). Las alternativas terapéuticas, con intención curativa o paliativa, incluyen la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización selectiva hepática, análogos de la somatostatina marcados radiactivamente, hasta el trasplante hepático. Estos tratamientos suelen emplearse dentro de una estrategia multimodal en combinación con tratamientos sistémicos, como biológicos o quimioterápicos, o con cirugía. La elección de cualquiera de estas opciones depende de las características del paciente y del tumor, tales como estado nutricional, comorbilidades, número y tamaño de metástasis, así como disponibilidad de la terapia (61). Las metástasis suelen localizarse en el hígado. La capacidad de extensión metastasica viene determinada por el tipo histológico y el índice proliferativo del tumor. Además, tienen un comportamiento biológico peculiar, ya que la enfermedad metastasica suele quedar confinada al hígado durante largos periodos con tasas de supervivencia, aun sin ser tratados, de alrededor del 30% a los 5 años.

En 2008, la ENETS (Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos) propuso directrices para la resección quirúrgica basada en patrones de afectación hepática. En el “patrón simple" (grado 1), presente en el 20 a 25% de los casos, la metástasis se encuentra confinada a un lóbulo o a dos segmentos contiguos en diferentes lóbulos; en el “patrón complejo" (grado 2), que se observa en el 10 al 15% de los casos, se encuentra una lesión mayor en un lóbulo pero hay múltiples lesiones más pequeñas en el otro lóbulo, y en el “patrón difuso" (grado 3), presente en un 60 a 70% de los casos; las metástasis son multifocales y comprometen ambos lóbulos (23). No hay homogeneidad en las recomendaciones sobre si se requiere confirmar la histología de la metástasis con una o más de una biopsia. Sin embargo, el consenso sobre metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos de la European-African Hepato- Pancreato-Biliary Association (E-AHPBA) recomendó realizar biopsias múltiples a la metástasis por posibles diferencias en la expresión de Ki67, aunque no considera necesario realizar histología del tumor primario si se cuenta con el diagnóstico de la metástasis (). En pacientes con metástasis hepáticas, la cirugía es la única posibilidad de curación cuando es factible una resección completa o es la mejor oportunidad de supervivencia prolongada en el contexto de una enfermedad incurable. La resección hepática de la enfermedad maligna se emplea con mayor frecuencia con intención curativa, la biología tumoral de estos los cánceres típicamente indolentes y de crecimiento lento los hacen menos sensibles a las terapias paliativas más comúnmente empleadas, como la quimioterapia y la radiación; por lo tanto, la resección con intención paliativa (citorreducción) puede ofrecer a los pacientes una ventaja real y significativa en la paliación y puede prolongar la supervivencia. El enfoque en la paliación y la extensión de la vida, en lugar de en la remisión completa, es conceptualmente un cambio de paradigma, ya que la mayoría de las resecciones hepáticas se realizan para la curación en pacientes con cánceres metastásicos sólidos (23). Aunque es difícil conocer la realidad en estos casos dada la heterogeneidad de pacientes y el pequeño número casos estudiados en diferentes series, los pacientes operados han logrado supervivencia a cinco años mayor del 60% El tratamiento viene determinado por el número de metástasis y su distribución. Las técnicas quirúrgicas

consisten en la resección hepática o en la realización de un trasplante hepático. La resección hepática es el tratamiento de elección siempre y cuando no exista afectación bilobar difusa, función hepática deteriorada o metástasis extra hepáticas. No se cuenta con ensayos prospectivos que valoren el papel de la resección quirúrgica en pacientes portadores de tumores no funcionantes con estadios avanzados o metastasicos, la información actual proviene principalmente de análisis retrospectivos de reportes de casos individuales sin protocolo definido (61). Anderson publica un estudio de 163 casos de tumores no funcionantes en el que se plantea que los pacientes con enfermedad avanzada que se sometieron a una resección potencialmente curativa tienen mejor supervivencia. La Clínica Mayo publica un estudio retrospectivo de 72 casos de tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes con metástasis hepáticas que indicó que la citorreduccion quirúrgica de más de 90 % de la carga tumoral conduce a un pronóstico de estos pacientes similar en comparación a los pacientes con resección completa del tumor (61). La mejora significativa en la calidad de vida con supervivencia prolongada también se ha confirmado en pacientes sometidos a adecuada (> 90%) citorreducción . Estos datos sugieren que la resección hepática de tumores neuroendocrinos metastásico es segura y clínicamente eficaz, y la supervivencia operatoria general es casi el doble que la de los pacientes con metástasis no resecadas (23). La frecuencia general de recurrencia o progresión después de la resección hepática es de aproximadamente el 80% a los 5 años. La progresión intrahepática de las metástasis residuales después de la resección R1 o R2 o la recurrencia después de la resección R0 dictan una terapia posterior dirigida al hígado, a menos que el riesgo de insuficiencia hepática o propagación de la enfermedad extrahepática anule este problema (23). Aunque la curación de pacientes con tumores neuroendocrinos metastásico en el hígado es poco frecuente, es posible una paliación prolongada La embolizacion arterial hepática y quimioembolizacion son dos opciones terapéuticas alternativas para las metástasis hepáticas en tumores G2 y G3 no susceptibles de resección quirúrgica, que han demostrado eficacia pero nunca han sido comparados en los casos de tumores no funcionantes (61). La base

para aplicar técnicas de embolización radica en el hecho de que, en la mayoría de las metástasis hepáticas, el flujo sanguíneo predominante depende de la arteria hepática. La embolización de la arteria hepática induce isquemia dentro del tumor, para la cual pueden utilizarse una gran variedad de agentes. Estos procedimientos son seguros pero están contraindicados en caso de trombosis portal, cirrosis o antecedentes de reconstrucción biliar (61). Se puede realizar la embolización selectiva hepática (ESH) clásica, quimioembolización selectiva hepática (Q-ESH) con 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina-C, doxorrubicina o estreptozocina; recientemente se ha incorporado la radioembolización selectiva hepática (R-ESH) con esferas de 90itrio. La quimioembolización transarterial, combina la embolización de la arteria hepática con la quimioinfusión de la arteria hepática, donde las microesferas se unen a los agentes de quimioterapia, que luego se inyectan en la arteria hepática para alojarse aguas abajo dentro de los capilares. Los embolos no solo bloquean el suministro de sangre que causa la necrosis isquémica, sino que los agentes quimioterapéuticos se localizan en la región de las lesiones metastásicas, lo que crea un efecto mucho más concentrado (hasta 20 veces mayor) que la quimioterapia sistémica sola. A pesar de esta ventaja teórica, poca evidencia ha sugerido una diferencia significativa en los resultados de la embolización de la arteria hepática versus la quimioembolización de la arteria hepática. Con la embolización proximal de las ramas arteriales que alimentan a los tumores, las colaterales hepáticas periféricas se reconstituyen rápidamente y requieren embolizaciones repetidas para completar el proceso necrótico. Usualmente se necesitan sesiones múltiples. Se describe una respuesta clínica en 50 al 100% y radiológicas en 25 al 86% de los casos, con una media de duración de respuesta entre 6 y 42 meses. Los factores pronósticos que influyen positivamente en la aplicación de estos tratamientos son: resección previa del tumor primario, afectación menor del 75% del parénquima hepático y lesiones menores de 5 cm. No se dispone de estudios aleatorizados prospectivos que comparen la eficacia de la ESH clásica con la de Q-ESH o R-ESH. El efecto secundario más común denominado Síndrome post embolizacion incluye dolor abdominal, fiebre, nauseas, vomito, elevación de enzimas hepáticas, habitualmente se presenta una con una duración de 3 días y buena respuesta

al tratamiento sintomático (61).

Las terapias que aplican elementos citotoxicos que también generan un ambiente isquémico directamente a nivel de la arteria hepática, resultan un modo viable de tratar la enfermedad. Con este objetivo, se han desarrollado varias técnicas ablativas. Se puede usar la ablación con alcohol, la ablación con microndas, la térmica (crioablación) y, la más utilizada, la ablación con radiofrecuencia (RFA). También conocida como radioterapia interna selectiva (SIRT). SIRT actúa suministrando microesferas de vidrio o resina, etiquetadas con 90 Yttrium (90 Y) para administrar radiación directamente en la arteria hepática. En lugar de utilizar péptidos para localizar las lesiones, esta terapia apunta mecánicamente a las metástasis y se aloja dentro de los capilares que suministran nutrientes, por lo que se administra radioterapia. Estas terapias se las utilizan, tanto intraoperatoria (cirugía laparoscópica o abierta) como percutáneamente, incluso más de una vez. Pueden realizarse como única modalidad o en combinación con otras terapias dirigidas a lograr la reducción del volumen tumoral. Se puede plantear su uso como “neoadyuvantes", antes de una cirugía, para disminuir el tamaño de metástasis no resecables previamente. También en casos de enfermedad recurrente por aparición de metástasis hepática se puede utilizar ablación como alternativa a la resección local en lesiones nodulares pequeñas. La ablación por radiofrecuencia (RFA) se prefiere para proporcionar alivio sintomático a corto plazo por control local. La técnica se aplica en pacientes con poca metástasis que no son elegibles para resección hepática. Utiliza una técnica guiada por imagen, sometiendo a los tumores a calor intenso y destructivo mediante el uso de corriente eléctrica alterna. La eficacia de la radiofrecuencia suele ser mayor cuando se aplica sobre lesiones no superiores a los 4 cm y en número de lesiones no superior a 10, con un ínfimo riesgo de mortalidad y morbilidad (5-12%) con una mortalidad de 30 días de 0% a 1%. Las complicaciones pueden incluir, abscesos hepáticos, fístulas biliopleurales, fugas biliares y derrame pleural, así como síndrome de postablación e insuficiencia hepática. Algunas series globales muestran tasas de respuestas locales del 80-95% aunque su beneficio en la supervivencia no ha sido demostrado. No existen estudios prospectivos que evalúen la ablación radiofrecuencia en pacientes seleccionados con tumores

neuroendocrinos no funcionantes (61). Como ya fue mencionado el uso de Péptidos análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos es una terapia de radiación dirigida que implica un análogo de somatostatina radiomarcado administrado por vía endovenosa, diseñado para unirse a receptores de somatostatina, sobreexpresado en células de tumores neuroendocrinos. Un prerrequisito para el tratamiento con radionúclidos es una elevada captación y retención del radiotrazador por el tejido tumoral. Para seleccionar a los pacientes es necesario realizar un estudio diagnóstico, con un protocolo estandarizado, y demostrar captación del radiotrazador por todas las metástasis conocidas. Son una opción próxima con ventajas atractivas, más útil en pacientes sintomáticos con tumores positivos para el receptor de somatostatina, que no son candidatos quirúrgicos.

Sobre la base del lento crecimiento y la buena respuesta a la resección de las metástasis hepáticas, se ha intentado trasplante de hígado para curar, prolongar la supervivencia o controlar los síntomas. Si bien no debe considerarse como tratamiento primario puede considerarse como una alternativa en casos definidos en centros de referencia. El análisis de la base de datos de United Network for Organ Sharing revela que entre noviembre de 1988 y marzo de 2011, solo se realizaron 185 trasplantes de hígado para tumores neuroendocrinos metastásicos en los Estados Unidos. La supervivencia global a los 5 años fue del 57,8%. Esto es significativamente peor que el 74% de supervivencia a 5 años para todos los demás pacientes. Aunque la supervivencia a largo plazo no es comparable con otros pacientes con enfermedad benigna, la mayoría de los programas de trasplante de hígado considerarán evaluar a los pacientes con NLM. Muchos programas de trasplante de hígado consideran a un paciente con metastásis hepaticas de tumores neuroendocrinos para trasplante de hígado si se cumplen los siguientes criterios:

- No es candidato de resección
- Identificación y resección completa de malignidad primaria al menos un año antes de la evaluación

- No hay evidencia de enfermedad extrahepática demostrada en imágenes de corte transversal o exploración de medicina nuclear
- Evidencia de estabilidad de la enfermedad por al menos un año
- Fracaso de los tratamientos no operatorios.

El trasplante de hígado para tumores neuroendocrinos metastásicos sigue siendo controvertido. Este tratamiento radical ocasionalmente proporciona una cura, pero la supervivencia a largo plazo sigue siendo significativamente menor que en los pacientes trasplantados por otras enfermedades. Puede prolongar la supervivencia y proporcionar alivio sintomático en un subconjunto muy pequeño de pacientes. Los pacientes menores de 50 años en el contexto de baja expresión de Ki-67 y E-cadherina con síntomas que son difíciles de controlar parecen beneficiarse más del trasplante de hígado. En cuanto al trasplante hepatico,53 Lehnert et al. indican que debe realizarse en pacientes jóvenes, sintomáticos, con mala respuesta al tratamiento farmacológico y en ausencia de enfermedad extra hepática. 54 Gedaly et al. publican un informe de la United Network for Organ Sharing (UNOS) en el que se realizaron 150 trasplantes hepáticos en pacientes con tumores neuroendocrinos y enfermedad metastasica hepática entre 1988 y 2008. En esta serie, la supervivencia de los pacientes al año, a los 3 y a los 5 años fue del 81, del 65 y del 49%, respectivamente.

.

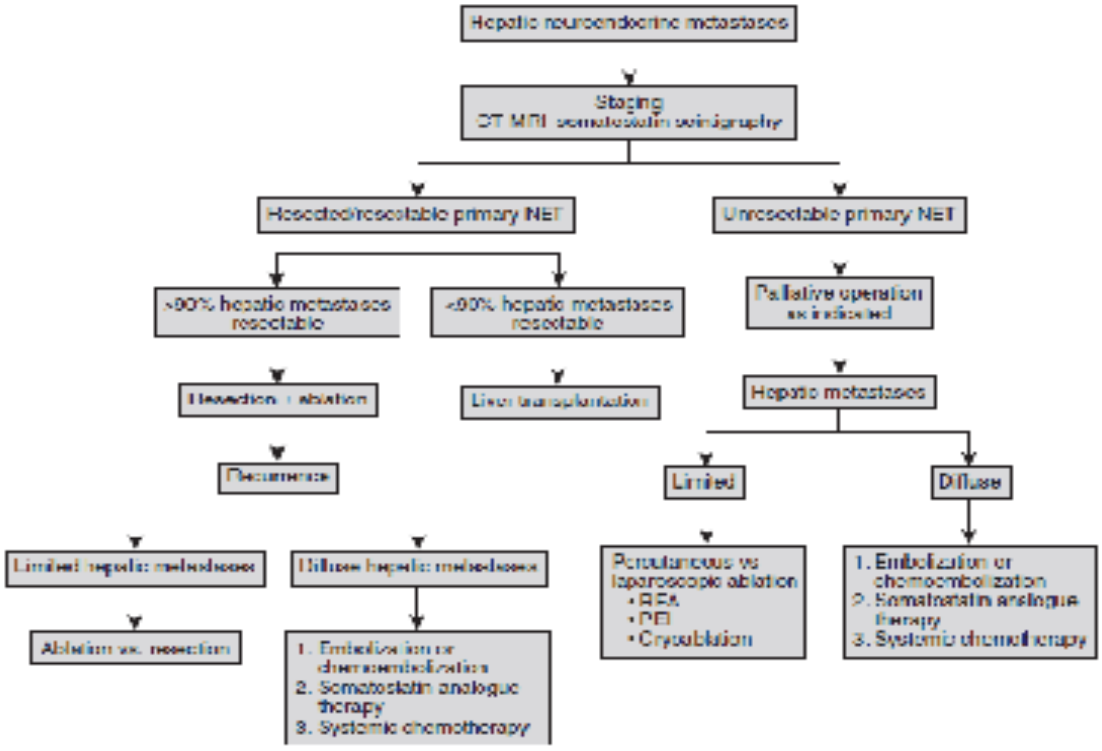


Fig.18. Algoritmo de manejo para pacientes con metástasis hepáticas neuroendocrinas. (Khan S.Metastatic malignant liver tumors: neuroendocrine .Blumgart`s Surgery of the lives Biliary Tract and Pancreas 5ta Ed., 2012 ;Pág.1311.)

SEGUIMIENTO.

El papel de la vigilancia luego de la resección de un tumor neuroendocrino de páncreas es para evaluar los resultados del tratamiento e identificar la recaída temprana para el tratamiento curativo. La recurrencia de enfermedad se ha observado en el 21% al 42% de los pacientes con tumores pancreáticos y se presenta después de muchos años. La proporción de ganglios linfáticos y el estado del kit -67 pueden indicar un alto nivel de recurrencia. Se desconoce la duración óptima de la vigilancia. Según las pautas de Consenso de ETNS en pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes G1 en el que se realizó tratamiento quirúrgico radical, puede omitirse la realización de programa de seguimiento. En tumores G2 resecados quirúrgicamente no existen estudios que evalúen la frecuencia con que debe realizarse el seguimiento, pero la recomendación es realizar seguimiento para detectar eventual recurrencia de la enfermedad En un estudio de 123 pacientes con tumores esporádicos resecados, la mayoría de las reincidencias ocurrieron dentro de los 5 años de rescisión, y todas las recidivas ocurrieron dentro de los 10 años. En casos seleccionados que incluyen recurrencias locorregionales u oligometastásicas resecables, puede considerarse resección quirúrgica. E n tumores G1 –G2 con resección R 1 se recomienda realizar seguimiento cada 3 a 6 meses .Los pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas no funcionantes G3 están en alto riesgo de recaída tempana, incluso frente a una resección R0 por lo que se justifica un seguimiento más frecuente cada 2-3 meses, igual recomendación se realiza para tumores G1, G2, G3 con enfermedad avanzada. El programa de seguimiento se ajusta a cada paciente incluye examen clínica, paraclínica humoral de rutina, biomarcadores (Cromograniana A , Enolasa neuroespecifica) e imagen (ecografía tomografía , RNM). Si la Cromogranina A no esta elevada, la Enolasa neuroespecifica puede ser anormal y se utiliza como biomarcador alternativo. Otros estudios de imagen como ser endoscopia, ecografía endoscópica, Octeoscan y PET con diversos trazadores, como ser 68 Ga- DOTATOC/NAC/ TATE o 18 FDG se recomiendan cada 18 – 24 meses . En casos en que se presenten con progresión tumoral rápida durante el seguimiento, puede ser necesaria la realización de biopsias guiada por imagen ya sea tomografía o ecografía de las metástasis con el fin de evaluar si la actividad proliferativa ha cambiado.

PRESENTACION DE CASOS CLINICOS.

CASO 1

Paciente procedente del departamento de Rocha de sexo masculino de 54 años. Como antecedentes personales es un Hipertenso y diabético insulinorequiriente. Consulto por cuadro de adelgazamiento de aproximadamente 20 ks en los meses previos, sin otra sintomatología a destacar. Se le realizo ecografía abdominal que informo en relación a cuerpo y cola de páncreas se observa lesión hipoecogenica solida con pequeños sectores quísticos bien delimitados de aproximadamente 33mm x 26mm x 41mm, (Fig19) conducto pancreático principal no se encuentra dilatado. Sin otros elementos anormales a destacar.

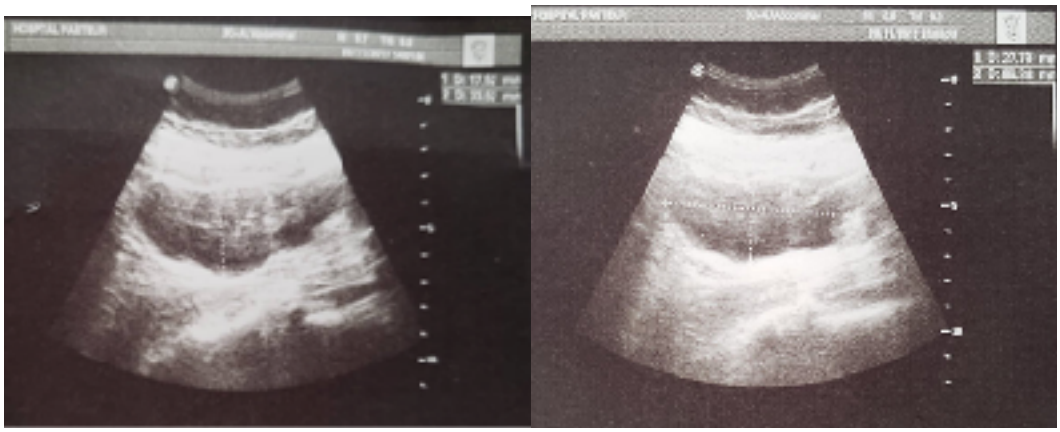
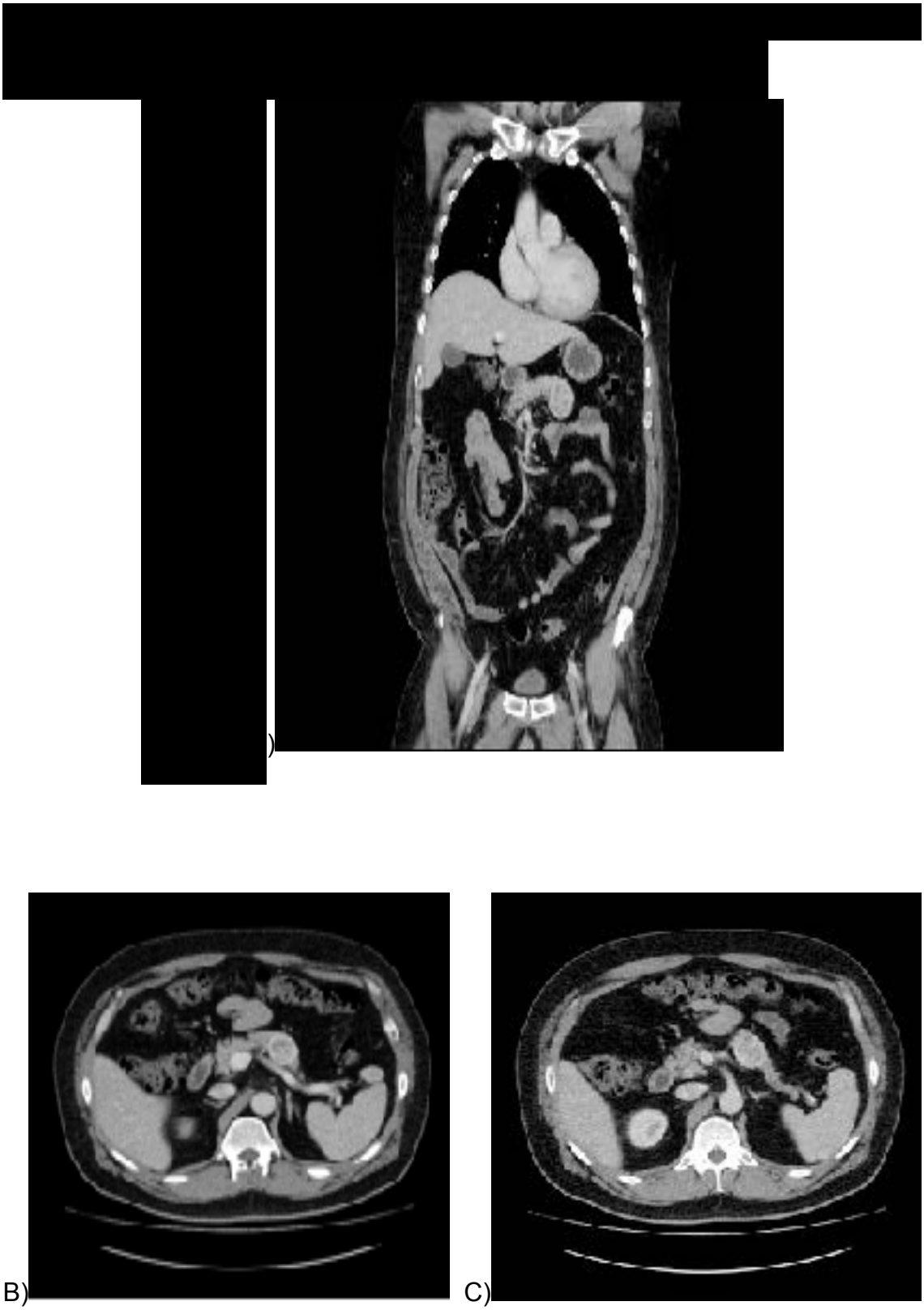
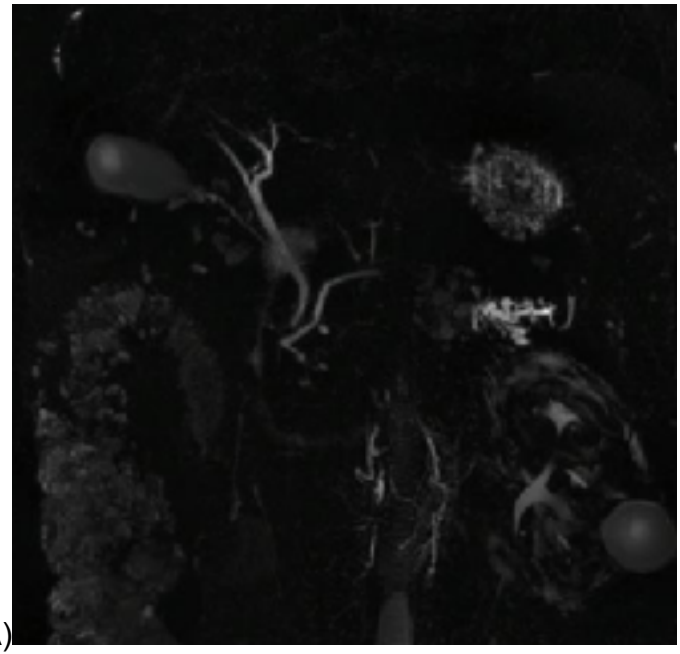


Fig. 19.Ecografia abdominal. Lesión pancreática hipoecogenica solida con pequeños sectores quísticos bien delimitada.

La presencia de dicho hallazgo motivo la realización de una Tomografía computada de tórax abdomen y pelvis (Figs. 20, 21) que informó Páncreas de forma y tamaño habituales. A nivel del cuerpo se observa formación sólida heterogénea con sectores hipodensos , que mide 40 mm por 33 mm por 46 mm. Conducto de Wirsung de calibre normal. No se observan adenomegalias abdominopelvicas. No se observa líquido libre. Hígado sin lesiones focales. Se solicitó RNM (Fig…) que informo nódulo redondeado bien delimitado de 39 mm en la unión del cuerpo con la cola del páncreas. Presenta fina capsula .Heterogéneamente hiperintenso en T2 .En etapa arterial presenta realce de la capsula y heterogéneo en contenido. En tiempo portal se opacifica completamente. No restringe difusión. Por su cara posterior contacta con arteria esplénica, con plano graso de separación. Vena esplénica contacta con sector medio de cara posterior del nódulo, con plano graso de separación .Wirung desde el nódulo a la cola del páncreas esta dilatado arrosariado, no se ve comunicación con el nódulo. Marcadores tumorales CEA 4.2 U/ml, CA19-9: 35.1 ng/ml, Alfaftoproteina 2.0 IU/m.



Figs.20. A. Tomografía computada, reconstrucción coronal .Muestra lesión solida heterogénea a nivel de cuerpo de páncreas. B), C) Tomografía computada reconstrucción axial .Lesión bien delimitada confinada al páncreas.

A) 

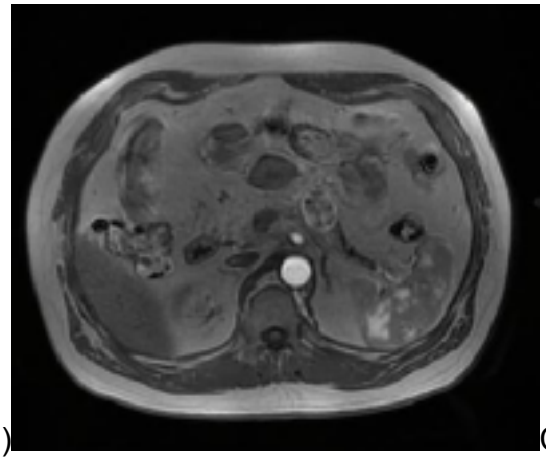
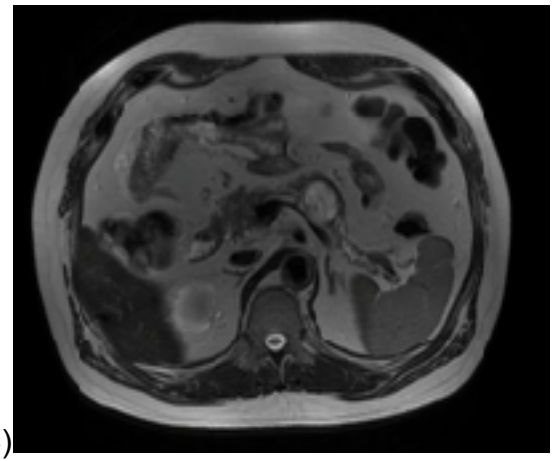
B)  C) 

Fig 21. A) Colangio RNM B)se muestra realce de la capsula y hereogeneidad del contenido en fase arterial .C) se muestra la lesion heterogeneamente hiperintensa en T2

Se realizó Pancreatectomia corporocaudal con conservación de esplénica por abordaje laparoscópico. La anatomía patológica de la pieza informo Tumor neuroendocrino bien diferenciado Grado I (OMS 2010) de 30 mm de eje mayor, márgenes de resección libres de lesión.

CASO 2

Paciente derivado a nuestro servicio proveniente de la ciudad de Melo, de sexo masculino 67 años. Con antecedentes de litiasis biliar sintomática y debut diabético de reciente diagnóstico. Consulto por malestar abdominal inespecífico de varias semanas de evolución que se acompañó de pérdida de peso leve sin otros signos ni síntomas acompañantes. Se realizó tomografía abdomen y pelvis (Fig. 20) que informo en cuerpo y cola de páncreas gran tumoración solida lobulada heterogénea con calcificaciones Realce heterogéneo con medio de contraste con áreas hipodensas en su interior mide 72 x 73 x73. Contacta con estomago sin clara plano de separación. Engloba arteria y vena esplénicas que se encuentran permeables. Se solicitó RNM (Fig 21) que informa voluminoso proceso tumoral solido que afecta cola de páncreas, bien delimitado, polilobulado que mide 70mm x 73 mm x 70 mm. Hiponteso y homogéneo en T1, hipointenso en T2, hipervascular con la administración de contraste. Adenopatías lateroaorticas izquierdas de 21mm y 14 mm con carácter hipervascular. CEA: 2.69 ng/ml CA 19-9: 27 U/ml.

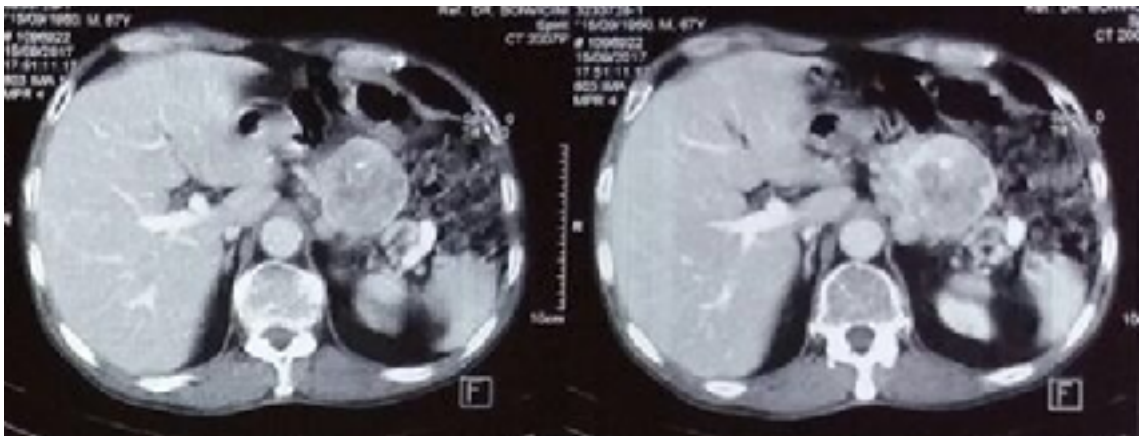


Fig 22.Tomografía que muestra voluminosa lesión a nivel de cola de páncreas que realza con medio de contraste.

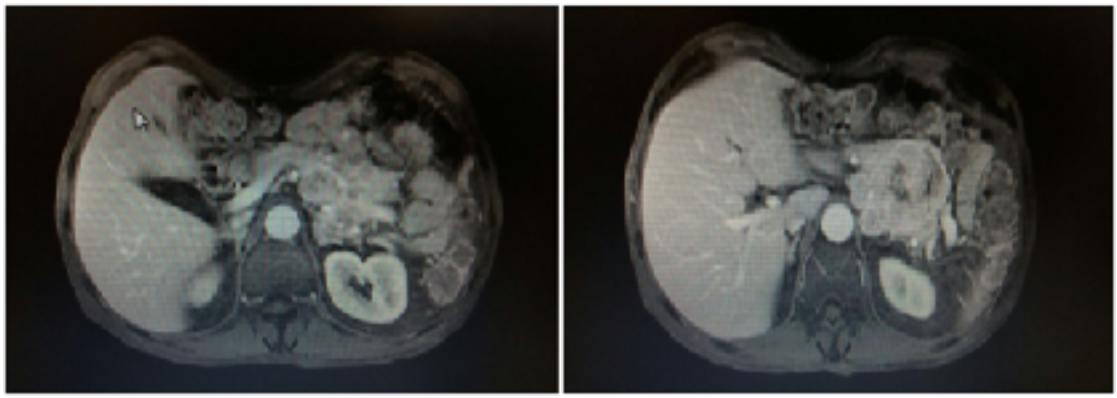


Fig 23.RNM muestra proceso tumoral a nivel de cola de páncreas, bien delimitado, polilobulado.

Se realizó esplenopancreatectomia corporocaudal laparotomíca con linfadenectomia de grupo 9 tronco celiaco, mas colecistectomía. La anatomía patológica de la pieza informa Carcinoma neuroendocrino de páncreas distal pT3N1 márgenes libres de tumor.

BIBLIOGRAFIA:

1. Álvarez M.J. Ramia J.M., Villar J. Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes: a propósito de 4 casos. Cir Esp 2004;76(1):25-28.

2. Akerstrom G. et al Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2005; 19(5): 819–830.

3. Arnold R. Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2005; 19,(4): 491–505.

4. Arnold R. et al . Chemotherapy. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005,19,(4): 649–656.

5. Bar-Moshe Y., Mazeh H.,Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: Surgery or observation? World J Gastrointest Endosc. 2017; 9(4): 153–161. Doi: 10.4253 / wjge.v9.i4.153

6. Basturk O, Yang Z, Tang L, Hruban R. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. Am J Surg Pathol. 2015 May; 39(5): 683–690.

7. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C.Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. Ann Oncol 2008,19(5) :903–908

8. Bo Zhou, Jixuan Duan , Sheng Yan , Jie Zhou. Prognostic factors of long-term outcome in surgically resectable pancreatic neuroendocrine tumors: A 12-year experience from a single center. Oncology Letters. 2017;13: 1157-1164 https://doi.org/10.3892/ol.2017.5561

9. Briceño W; Pérez H.; GIL F., Briceño W. Tumor Neuroendocrino del páncreas de células insulares no funcionante. Revista Venezolana de Oncología,2017; 1;(29) http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375649739009

10. Baudin E et.al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. Br J Cancer. 1998 Oct;78(8):1102-1107.

11. Castellano, D., Salazar, R. y Raymond, E. Perspectivas de futuro sobre los tumores neuroendocrinos. Cancer Metastasis Rev .2011; 30 (1): 35-40.

12. Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, Hu A, Farnell MB, Nagorney DM et alL. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. J Am Coll Surg 2012; 215:117–124. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.002.

13. Dan Granberg, Kjell O berg. Neuroendocrine tumours. Up date on cancer therapeutics 2006; (1): 75–84.

14. David S. Klimstra Irvin R. Modlin, Domenico Coppola, Ricardo V. Lloyd, Saul Suster. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. Pancreas.2010:39 (6).

15. Franko, J., Feng, W., Yip, L. y col. Non-functional Neuroendocrine Carcinoma of the Pancreas: Incidence, Tumor Biology, and Outcomes in 2,158 Patients. J Gastrointest Surg .2010; 14: 541. https://doi.org/10.1007/s11605-009-1115-0

16. Gadiyaram Srikanth, Neel Shetty, Deepak Dubey. Single incision laparoscopic distal pancreatectomy with splenectomy for neuroendocrine tumor of the tail of pancreas. J Minim Access Surg. 2013; 9(3): 132–135.

17. Gerard J. Abood, Aileen Go, Deepak Malhotra, Margo Shoup. The Surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Surg Clin N Am. 2009: (89); 249–266.

18. Guzmán YF, López RP, Vera A, González-Devia D. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Rev Colomb Cir. 2018; 33 :79-99.

19. Granberg D, O¨ berg K. Neuroendocrine tumours. Update on cancer therapeutics .2007; 2: 41-52.

20. Harring TR, et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. Int J Hepatol. 2011:154541.

21. Ilse Vanhorebeek, Greet Van Den Berghe. The Neuroendocrine Response to Critical Illness is a Dynamic Process. Crit Care Clin: 2006 (22); 1-15.

22. Jane Bernstein, Berrin Ustun, Ahmed Alomar, Fang Bao, Harry R. Aslanian, Uzma Siddiqui, David Chhieng, and Guoping Cai. Performance of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors. Cytojournal. 2013: 10: 10.

23. Khan S., Nagorney D.M., Que F.G. Metastatic malignant liver tumors: neuroendocrine .Blumgart`s Surgery of the lives Biliary Tract and Pancreas 5ta Ed., 2012 1,(81);1305-1318.

24. Klimstra D.S. et. al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems Pancreas Journal.2010; 39 (6): 707-712.

25. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2005; 19,(4): 507–517.

26. Krampitz G.W., Norton J.A.Pancreatic neuroendocrine Tumors. Current Problems in Surgery. 2013; 50: 509–545

27. Li J, Luo G, Fu D, Jin C, Hao S, Yang F, Wang X, Yao L, Ni Q. Preoperative diagnosis of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. Med Oncol. 2011; 28(4):1027-1031. doi: 10.1007/s12032-010-9611-3

28. Manta R, Nardi E., Pagano N., Ricci C. Pre-operative Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Endoscopic Ultrasonography and Computed Tomography in a Large Series. J Gastrointestin Liver Dis, 2016; 25 (3): 317-321.

29. Metz D , Jensen R. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. Gastroenterology. 2008;135: 1469–1492.

30. NCCN Guidelines ® .Neuroendocrine and Adrenal Tumors .NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology .Version 2.2018.

31. Norton J.A. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005; 19,(4) :577–583.

32. Norton J.A. et.al. Surgery Basic Science and Clinical Evidence. 2ª edition .2008 :1249-1284.

33. Öberg K., Knigge U., Kwekkeboom D., Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology.2012,23 (1) vii124–130, https://doi.org/10.1093/annonc/mds295

34. Öberg K. Et al. Role of Somatostatins in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Development and Therapy. Gastroenterology 2010;139(3) :742–753.

35. Ocampo C. Lesiones Quísticas del Páncreas Relato Oficial 82º Congreso Argentino de Cirugía. 2011 pàg. 239.

36. O'Toole. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2005; 19(4):585–594.

37. Pascher A, Klupp J. Neuhaus P, . Transplantation in the management of metastatic endocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2005 19, (4): 637–648.

38. Pandol S., Isemberg J. Secreciones saliva, gástrica, duodenal y pancreática. En Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. 12ª Edición,1993. 44:776-812

39. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Islet Cell Tumors) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute.2013

40. Paxton V. Dickson, Stephen W. Behrman. Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg. Clin. N Am.2013 (93); 675–691.

41. Pereira F. Tumores neuroendocrinos del páncreas: no tan raros y no tan benignos. Editorial. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2016; 108 (11): 687-688.

42. Plockinger U., Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.2005; 19, (4): 553–576.

43. Ramos N. Traumatismos del Páncreas. Importancia de la lesión del conducto pancreático principal y sus consecuencias. Monografía de Postgrado en Cirugía General.2014.

44. Reymond .Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic. Neuroendocrine Tumors. The New England Journal of Medicine. 2011; 364 (6): 501-513.

45. Rindi G. , Bordi C. Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. Best Practice & Research Clinical Gastroenterologyl2005; 19, (4): 519–534.

46. Rossi R. Massironi S., Conte D., Peracchi M. Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Ann Transl Med. 2014 2(1): 8. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.01

47. Sadler T.W. Langman . Embriología Medica Con enfoque clínico .8 va .2001; 277

48. Salazar R., Díaz J..A. , Robledo M. Tumores Neuroendocrinos. Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del diagnóstico y tratamiento .Curso Escuela Europea de Oncología (ESO).2008.

49. Sánchez-Bueno F., Rodríguez J.M., Torres G., Bernabé A., Balsalobre M., De la Peña J., Fuster M., Parrilla P. Factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos de páncreas resecados. Experiencia en 95 pacientes. Cir. Esp. 2016; 94(8) :473 – 480.

50. Sarotto L.E. Tumores Neuroedocrinos Gastroenteropaticos. Relato Oficial 86.° Congreso Argentino de Cirugía 2015 Rev. Argent. Cirug.. 2015; 107 (1):145-218

51. Senra Armas L. y col. Tumor neuroendocrino del páncreas en paciente con enfermedad de Von Hippel Lindau. Presentación de caso. Rev cubana med .2008 : 47(2); 1-6.

52. Sciuto P. et al. Tumores Neuroendocrinos del tubo digestivo y Páncreas. ."enfoque quirúrgico". 2015

53. Sven-Petter Haugvik, Knut Jorgen Labori, Anne Waage, Pal-Dag Line Oystein Mathisen,Ivar Prydz Gladhaug. Pancreatic Surgery with Vascular Reconstruction in Patients with Locally Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Gastrointest Surg.2013: (17): 1224–1232.

54. Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, Ghayouri M, Han G, Hodul PJ, Kvols LK. Relapse-free survival in patients with nonmetastatic, surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of the AJCC and ENETS staging classifications. Ann Surg. 2012 ; 256 (2):321-325.

55. Shah T, et. al. Caplin α-Fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-β as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients.. Br J Cancer. 2008 Jul 8; 99(1): 72–77.

56. Shah T, Caplin M. Biotherapy for metastatic endocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2005; 19(4): 617–636.

57. Teunissen J.M. et.al. Peptide receptor radionuclide therapy. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005, 19, (4): 595–616.

58. Torres US, Cesar DN, D'Ippolito G. Tumor neuroendocrino del páncreas hipovascular y no funcionante: una presentación inusual de una neoplasia infrecuente. CIR.ESP.2016 ; 94 (3) :182-200.

59. Townsend Jr, C.M.., Beauchamp, R.D., Evers B.M., Mattox, K.L., Sabiston. Tratado de Cirugía. Fundamentos Biológicos de la Práctica Quirúrgica. 2013.19: 944-960.

60. Vargas C.; Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Artículo de Revisión. Rev Col Gastroenterol.2010; 25 (2): 165-176

61. Yalcin S., Öberg K. Neuroendocrine Tumours. Diagnosis and Management. Springer. 2015.
62. Zúñiga Monge D. Tumores Neuroendocrinos Gastrointestinales .Revisión Bibliográfica. Rev. Asociación Costarricense de Medicina Forense. 2013; 30 (1): 89-98.