

TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS (TNEp)

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEp) son un grupo heterogéneo de neoplasias con una gran complejidad bioquímica y biológica, y con morfología, comportamiento y pronóstico muy diferentes. Representan el 1-3 % de las neoplasias pancreáticas, aunque su prevalencia en estudios de necropsias oscila entre el 0,5 y el 10 %. En las últimas décadas se ha observado un dramático incremento del diagnóstico de TNEp pequeños e incidentales, debido principalmente a la mejoría de las técnicas de imagen y al mejor conocimiento de estos tumores.

Los TNEp pueden clasificarse en funcionantes (TNEp-F) y no funcionantes (TNEp-NF), basados en los síntomas clínicos causados por secreción hormonal.

Pueden producir más de una hormona, aunque clínicamente predomine una.

Pueden ser no funcionantes, aunque caracterizables por métodos inmunohistoquímicos.

Puede existir aumento de secreción hormonal (niveles hormonales por debajo del nivel de umbral de expresión clínica) sin existir síndrome clínico asociado.

Dentro de los TNEp-F, los insulinomas son los más frecuentes y muestran una evolución generalmente benigna, mientras que gastrinomas, glucagonomas, somatostatonomas y VIPomas se asocian con conducta clínica agresiva. Aunque la mayoría de los TNEp ocurren de forma esporádica, algunos se asocian con síndromes genéticos como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), el síndrome de von Hippel Lindau (VHL), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y la esclerosis tuberosa.

Un alto porcentaje de los TNEp-NF se diagnostican de forma incidental, pero más de la mitad de los casos presentan enfermedad metastásica al diagnóstico, lo que condiciona en gran medida el pronóstico de la enfermedad.

La estrategia terapéutica viene condicionada por múltiples factores, incluidos factores clínicos (situación funcional del paciente y sus comorbilidades, síntomas derivados del tumor y presencia o no de síndrome hormonal funcionante), características histopatológicas del tumor (diferenciación, índice proliferativo, expresión de receptores de somatostatina), extensión de la enfermedad y resecabilidad tanto del tumor primario como de sus metástasis.

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA

La nomenclatura de los TNEp ha evolucionado considerablemente en las dos últimas décadas. Denominados previamente “tumores de células de los islotes”, por su presunto origen en los islotes de Langerhans, en los últimos años se ha adoptado el término “**tumor neuroendocrino pancreático**” o “**neoplasia neuroendocrina pancreática**” para tumores bien diferenciados, independientemente del grado histológico. El término carcinoma neuroendocrino pancreático

(CNEp) se reserva para aquellos casos con histología poco diferenciada y alta tasa proliferativa.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) asigna el grado histológico de los TNEp basándose en los valores de la tasa mitótica y en el índice Ki-67. Antes de 2017, los TNEp bien diferenciados se separaron en categorías de bajo grado (G1, índice Ki-67 < 3 %) e intermedio (G2, índice Ki-67 3-20 %). Los tumores de alto grado (G3, índice Ki-67 > 20 %) se consideraron equivalentes a los carcinomas poco diferenciados.

Sin embargo, se hizo evidente que no todos los tumores G3 eran pobremente diferenciados y que algunos tumores con un Ki-67 en el rango de 20-55 % tenían una histología relativamente bien diferenciada, un pronóstico relativamente bueno y poca respuesta a la quimioterapia basada en platino. Por lo tanto, la clasificación de los TNEp de 2017 de la OMS incluye una categoría de TNE G3 (Ki-67 > 20 %) que debe distinguirse de la categoría de CNEp (carcinoma) pobremente diferenciado.

CLASIFICACIÓN Y GRADACIÓN DE LA OMS 2017 DE LOS TNEp		
<i>Clasificación/grado</i>	<i>Índice de proliferación Ki-67 (%)</i>	<i>Índice mitótico (por 10 CGA)</i>
<i>Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas bien diferenciados: tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp)</i>		
TNEp G1	< 3	< 2
TNEp G2	3-20	2-20
TNEp G3	> 20	> 20
<i>Neoplasias neuroendocrinas pancreáticas pobremente diferenciadas: carcinoma neuroendocrino pancreático (CNEp)</i>		
CNEp (G3)		
Tipo células pequeñas	> 20	> 20
Tipo células grandes		
<i>Neoplasia mixta neuroendocrina/no neuroendocrina</i>		
<i>CGA: campos de gran aumento.</i>		

Los TEP se denominan "**funcionantes**" si existe síndrome clínico asociado a la hipersecreción hormonal, y "**no funcionantes**" si no hay síndrome clínico hormonal, aunque exista hipersecreción peptídica.

Aproximadamente el 60-70% de todos los TEP no insulinomas son considerados malignos. Solo el 10% de los insulinomas es maligno. Clásicamente son considerados tumores de lento crecimiento, aunque su historia natural no es bien conocida.

Clínicamente existen 5 entidades bien reconocidas debidas a la secreción de 5 hormonas: insulina, gastrina, PIV, glucagón y somatostatina.

De los tumores funcionantes, los más frecuentes son los insulinomas (70%), seguidos de los gastrinomas (25%), siendo el resto vipomas, glucagonomas y somatostatinomas.

Tumores endocrinos del páncreas	
Funcionantes	Insulinoma 70%
	Gastrinoma 25%
	Vipoma
	Glucagonoma
	Somatostatinoma
No funcionantes	
>60%	

DIAGNÓSTICO Y LOCALIZACIÓN

El diagnóstico de los TEP debe basarse en la **clínica** (hipoglucemia, hipersecreción gástrica, diarrea, eritema necrolítico, etc.), las **determinaciones hormonales**: en los TNEp-F, los niveles de la hormona secretada (insulina, glucagón, gastrina, VIP) representan un marcador tumoral específico en el diagnóstico de la enfermedad, y el diagnóstico de localización mediante las **pruebas de imagen**.

La utilización de marcadores como la cromogranina A (CgA) es el marcador tumoral más empleado asociado con todos los tipos de TNE gastroenteropancreáticos y sus niveles se elevan en aproximadamente el 75 % de los casos. Es útil para detectar pequeños tumores residuales, para detectar progresión y recurrencia de forma temprana así como para evaluar la respuesta del tratamiento. Se cree que los niveles plasmáticos de CgA se correlacionan con la carga tumoral y la sensibilidad diagnóstica global es mayor en pacientes con enfermedad metastásica (60-100%) que en pacientes con enfermedad localizada (29-64%).

Aunque los TNEp-NF no presentan un síndrome clínico, pueden secretar diversas sustancias como CgA, enolasa neuronal específica, polipéptido pancreático (PP) y grelina, que pueden medirse en el suero.

El PP es otro marcador bioquímico inespecífico para los TNEp-NF, pero tiene una sensibilidad relativamente baja cuando se usa solo. Comparado con CgA solo, el uso combinado de PP más CgA mejora la sensibilidad para los TNEp-NF del 68 al 93%.

En algunos casos existen niveles hormonales normales en presencia de síntomas; en estas situaciones deben emplearse test de estimulación específicos para los distintos TEP (secretina, calcio, diazóxido, etc.).

El **diagnóstico de localización** para detectar el tumor primario, realizar la estadificación local y a distancia y monitorizar el tratamiento y la aparición de recurrencias.

Las técnicas de imagen empleadas en el diagnóstico y seguimiento de los TNEp incluyen la tomografía computarizada multidetector (TCMD), la resonancia magnética (RM), técnicas de medicina nuclear (octeoscan dada la existencia de receptores de somatostatina en un alto porcentaje de los TEP, a excepción de los insulinomas.), la ecografía endoscópica e intraoperatoria y la arteriografía con estimulación intraarterial selectiva y toma de muestras venosas.

La **TCMD** es la técnica de elección; es imprescindible el uso de contraste intravenoso y la toma de imágenes, al menos, en fase arterial y portal. Las lesiones son *hipervasculares*, lo que les confiere una intensa captación del contraste con un rápido lavado, por lo que aparecen como lesiones hiperdensas en la fase arterial, con una marcada disminución de su intensidad en la fase portal. Morfológicamente son lesiones homogéneas con crecimiento expansivo, si bien algunas pueden aparecer como lesiones quísticas o con calcificaciones en su interior.

En **RM**, las lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, con captación intensa de contraste intravenoso. Su sensibilidad es discretamente mayor que la de la TCMD, especialmente en la valoración de las metástasis hepáticas que restringen la difusión y no captan contrastes hepatoespecíficos.

La **ecoendoscopia** presenta una elevada sensibilidad en la detección de lesiones < 2 cm, superior a la de la TCMD y la RM, y permite la obtención de muestras para estudio citológico y determinación del Ki-67 mediante la PAAF. Sus principales limitaciones son la valoración de lesiones en la cola del páncreas, la de lesiones isoecogénicas con el parénquima pancreático y que se trata de una valoración operador dependiente.

La *colangio-RM* y la *ecoendoscopia* son las técnicas más efectivas para valorar la relación de la lesión con el conducto de Wirsung y deberían incluirse en el estudio preoperatorio de pacientes con TNEp de pequeño tamaño < 2 cm como los insulinomas cuando se contempla la posibilidad de realizar enucleación. A ello también puede ayudar la *ecografía intraoperatoria* que, además, en el caso de pequeños insulinomas, es la única técnica capaz de identificar la lesión y su sensibilidad está cercana al 100 % en este escenario.

Las **técnicas de medicina nuclear** sirven para detectar el tumor primario y las metástasis a distancia y seleccionar a los pacientes para tratamiento con radionúclidos. El radiopéptido más utilizado es el *111In-DTPA-octreótido (octeoscan)*, que es captado por tumores que expresan receptores de somatostatina 2 y 5, muy abundantes en los TNEp-NF, glucagonomas y VIPomas, y que es menos frecuente en los gastrinomas y, especialmente, en los insulinomas.

La **arteriografía selectiva y suprarselectiva** se realiza con poca frecuencia en la actualidad, aunque la arteriografía con estimulación intraarterial con gluconato cálcico en el caso de sospecha de insulinomas o con secretina en el gastrinoma con toma de muestras venosas en las venas suprahepáticas permite detectar insulinomas y gastrinomas con una alta sensibilidad.

Recientemente el **PET (tomografía con emisión de positrones)**, puede detectar lesiones pequeñas no visualizadas con el octeoscan y sobre todo metástasis procedentes de estos tumores es especialmente útil en la valoración de aquellos tumores de alto grado.

En la última década, los estudios con *análogos de la somatostatina marcados con galio-68*

(⁶⁸Ga-DOTATATE, ⁶⁸Ga-DOTATOC y ⁶⁸Ga- DOTANOC) han demostrado mayor sensibilidad que el ¹¹¹In-octreótido en la detección de los TNEp, tanto en contextos de tumores primarios ocultos como en la detección de metástasis no conocidas, si bien presentan el inconveniente de su falta de disponibilidad.

La **ecografía intraoperatoria** sirve en muchos casos para confirmar la sospecha de localización.

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

El diagnóstico histológico de los TNEp se inicia con la identificación de la naturaleza neuroendocrina del tumor, seguida de la determinación del grado de diferenciación (índice de proliferación Ki-67 e índice mitótico) y de los factores pronósticos.

También es importante determinar la presencia de mutaciones germinales en genes asociados a una mayor susceptibilidad de tumores hereditarios. Un informe anatomopatológico preciso debe incluir la información necesaria para permitir una correcta clasificación, estadificación y gradación del tumor con los que poder hacer una evaluación pronóstica, que conducirá a la toma de decisiones terapéuticas.

ESTADIFICACIÓN (No hay que saber)

En la octava edición de 2017 de la clasificación de la AJCC/UICC, por primera vez, existe un sistema de estadificación de los TNEp diferente del empleado para los tumores pancreáticos exocrinos.

Se han incorporado las definiciones de Sociedad Europea de TNE (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) para el estadio T y se han agrupado en estadios pronósticos. Hay que destacar que este sistema de estadificación no se aplica a los CNE de alto grado pobremente diferenciados, los cuales se estadifican de la misma forma que el carcinoma de páncreas exocrino.

SISTEMA TNM DE ESTADIFICACIÓN DE LOS TNEp		
	AJCC/UICC 2017	pTNM ENETS
T (tumor primario)	No se puede evaluar el tumor primario	Tx No se puede evaluar el tumor primario
	No hay prueba de tumor primario	T0 No hay prueba de tumor primario
	Tumor limitado al páncreas < 2 cm	T1 Tumor limitado al páncreas ≤ 2 cm
	Tumor limitado al páncreas 2-4 cm	T2 Tumor limitado al páncreas, más de 2 cm, pero no más de 4 cm de dimensión mayor
	Tumor limitado al páncreas > 4 cm; o tumor que invade el duodeno o la vía biliar	T3 Tumor limitado al páncreas, de más de 4 cm, o que invade duodeno o vía biliar
	El tumor perfora el peritoneo visceral (serosa) o invade otros órganos o estructuras adyacentes	T4 El tumor invade órganos adyacentes, bazo, colon, glándula suprarrenal, o la pared de grandes vasos (tronco celiaco o arteria mesentérica superior)
N (Gl. regionales)	No se pueden evaluar los ganglios regionales	Nx No se pueden evaluar los ganglios regionales
	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales	N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
	Presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales	N1 Presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
M (metástasis distantes)	No metástasis a distancia	M0 No metástasis a distancia
	Presencia de metástasis a distancia	M1 Presencia de metástasis a distancia
	Metástasis limitadas al hígado	M1a
	Metástasis en al menos un lugar extrahepático (ejemplo, pulmón, ovario, ganglios linfáticos no regionales, peritoneo, hueso)	M1b
	Metástasis hepáticas y extrahepáticas	M1c

INSULINOMA

Son los TNEp más frecuentes (incidencia de hasta 5 casos por millón de habitantes/año). Son tumores pequeños <2 cm), solitarios (90%), y benignos (>90%). Se distribuyen con una frecuencia similar en cabeza, cuerpo y cola pancreática, siendo los casos de localización ectópica 1% (mucosa duodenal, hilio esplénico, gastrocólico) o múltiples los asociados a la NEM-I.

- **Clínicamente** se caracterizan por los síntomas derivados de la neuroglucopenia (Tabla 3) (alteraciones de la visión, conducta anormal, psicosis, cefalea, bradipsiquia, confusión, coma) y la liberación adrenérgica (irritabilidad, sudoración, palpitaciones, temblores, hambre, etc.).

TABLA 12.3
CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS MÁS FRECUENTES

Nombre	Frecuencia	Clínica	Otras hormonas	Localización extrapancreática	Tasa malignidad	Tamaño	Métodos localización
Insulinoma	70%	Hipoglucemia (neuroglucopenia liberación adrenérgica)	Glucagón, PP	1% (estómago, duodeno, mesenterio)	10%	< 2 cm	Eco i.o. Palpación
Gastrinoma (S. Zollinger-Ellison)	25%	Hipersecreción gástrica, diarrea, ...	Insulina, PP, ACTH, glucagón	70% (duodeno, antro...)	90%	< 1 cm	Eco i.o. Palpación triángulo gastrinoma
Vipomas (S. Verner-Morrison)	2%	Diarrea, hipoclorhidria, hipoK...	PP, glucagón	10% (tejido nerviosos autónomo, adrenal)	60%	> 3 cm	Eco, TAC
Glucagonomas	< 1%	Diabetes, eritema necrolítico...	PP, insulina, somatostatina	Rara	70%	> 5 cm	Eco, TAC
Somatostatatomas	< 0,5%	Colelitiasis, esteatorrea...	PP, insulina, calcitonina	70% (duodeno)	50%	-	Eco, TAC

- El **diagnóstico** lo sugiere la **clínica: tríada de Whipple** (síntomas de hipoglucemia precipitados por ayuno o ejercicio, niveles de glucemia <50mg/dl, con recuperación clínica tras ingesta de glucosa) (Tabla). Los pacientes tratan de evitar los síntomas mediante la ingesta de comida con lo que con frecuencia presentan sobrepeso.

- El **diagnóstico bioquímico** se basa en la demostración durante el cuadro hipoglucémico de alteraciones bioquímicas (hipoglucemia: <40mg/dl) y hormonales (insulina >30mU/L, proinsulina y péptido C). Un parámetro que tiene valor es la determinación del cociente insulina/glucosa, siendo superior a 0,4 en el paciente con insulinoma. Las determinaciones de proinsulina y péptido C tienen valores paralelos a los de

Síntomas adrenérgicos	Sínt. neuroglucopénicos
Irritabilidad	Alteraciones conducta
Sudoración	Alteraciones visuales
Náuseas	Convulsiones
Parestesias	Pérdida de conciencia
Ansiedad	Coma
Palpitaciones	

insulina. Aunque habitualmente las cifras de proinsulina son inferiores al 20%, cifras de proinsulina por encima del 50% permiten sospechar un insulinoma maligno.

Otro de los test que se practican son el de **supresión con péptido C**. Consiste en la administración de insulina para provocar una hipoglucemia y objetivar niveles elevados de péptido C en caso de insulinoma.

El **test de ayuno** con el que se deberá demostrar el fallo en la supresión de la secreción de insulina ante la aparición de una hipoglucemia.

Consiste en realizar una prueba de ayuno controlada mediante el ingreso del paciente en una unidad de pruebas funcionales endocrinas. El paciente sólo ingiere agua y debe realizar algún tipo de ejercicio. Se obtienen periódicamente muestras de sangre (cada 6 horas, y cada 10 minutos cuando aparecen los síntomas) para medir glucemia, insulina y péptido C, interrumpiendo la prueba mediante la administración de glucosa cuando se presenten síntomas severos o las cifras de glucemia sean inferiores a 40 mg/dl. En ocasiones la prueba puede realizarse con estimulación mediante la administración de 1mg de glucagón. Aunque no existe un patrón fijo para el desarrollo de los síntomas, con el ayuno tres de cada cuatro pacientes tienen un test positivo a las 24 horas de su inicio y el restante 25% lo desarrollan a las 48 e incluso a las 72 horas.

El **diagnóstico de localización** siempre ha sido un desafío para el insulinoma, ya que el 40-60% de los casos permanecían indetectables preoperatoriamente. La sensibilidad en la detección de insulinomas con los medios de imagen actuales como la TAC, la RM con o sin gadolinio, ecoendoscopia, e incluso con técnicas invasivas, como la arteriografía selectiva o la portografía transhepática con toma de muestra de sangre venosa, ha mejorado notablemente. El octreoscan no es útil para el insulinoma.

Actualmente, la localización de los insulinomas debe basarse en la combinación de una serie de pruebas de imagen seguida de una exploración peroperatoria del área sospechosa mediante la palpación minuciosa del páncreas (sensibilidad > 70%) y comprobado mediante la ecografía intraoperatoria (sensibilidad 90-100%).

Tratamiento

El tratamiento médico preoperatorio se basa en la modificación de los hábitos dietéticos (comidas frecuentes), y en la administración del diazóxido, con objeto de evitar o al menos disminuir la intensidad de las crisis de hipoglucemia.

Obviamente el **tratamiento definitivo está basado en la cirugía**, ya que al tratarse de un tumor benigno en la mayoría de los casos, la extirpación completa llevaría a la curación definitiva de la enfermedad.

La ecografía no sólo permite la localización del insulinoma, sino también la relación del mismo con las estructuras vasculares y con el conducto de Wirsung.

La estrategia quirúrgica varía según el grado de información sobre la localización del tumor:

La supervivencia de los insulinomas malignos es inferior al 30% a los 10 años.

El pronóstico es excelente en el caso de insulinoma benigno 100%.

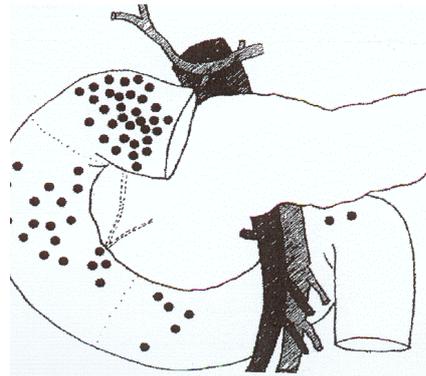
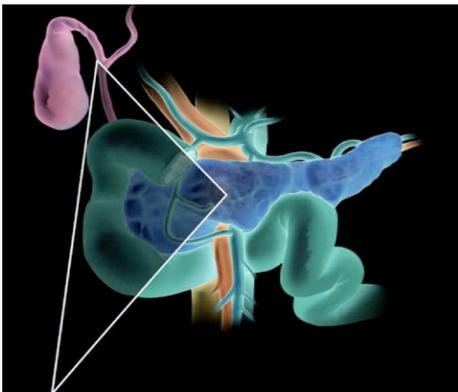
GASTRINOMA SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

La gastrina es una hormona producida en el antro gástrico, el duodeno, y el páncreas fetal, pero no en el páncreas adulto. Los tumores productores de gastrina (gastrinomas) **se localizan** en el **"triángulo del gastrinoma"** (cuyos vértices son la unión cístico-coledociana, la unión de D2-D3 y la unión del cuerpo-cuello del páncreas) en más del 75% de los casos.

Aproximadamente el 75% son esporádicos y el 25% restante se asocian a MEN1. El 60% son malignos en el momento de diagnóstico al demostrarse la presencia de metástasis hepáticas o ganglionares.

Aunque su origen preciso varía de unas series a otras, aproximadamente el 33% son de origen pancreático, el 40% duodenal y el 27% de origen extraintestinal (antro, ganglios linfáticos regionales, hilio hepático, raíz mesentérica, hígado y ovarios).

El 90% de los gastrinomas del NEM-I se localizan en el duodeno. Los tumores duodenales suelen ser más pequeños (tamaño medio 6 mm), y menos malignos (metástasis hepáticas en el 10%) que los de origen pancreático (metástasis hepáticas 90%).



Clínicamente se caracterizan por dolor abdominal, enfermedad ulcerosa recurrente, con una mayor incidencia de complicaciones (perforación, hemorragia), reflujo gastro-esofágico y diarrea acuosa.

La tríada clásica descrita en 1955 se denomina **S.**

Zollinger-Ellison:

1. Úlcera péptica recidivante o en localizaciones atípicas
2. Hipersecreción ácida gástrica
3. Presencia de tumor endocrino pancreático.

Hasta un 40% de los pacientes pueden tener

pérdida de peso. Un 15-25% de los gastrinomas forman parte del síndrome de NEM-I, existiendo en estos casos las complicaciones derivadas del hiperparatiroidismo. Se presentan con una mayor frecuencia en hombres (3:2).

Diagnóstico Gastrinoma
Gastrina basal >100pg/ml
Secreción CIH >15mEq/h
Gastrina >200pg/ml tras estimular con secretina

El **diagnóstico bioquímico** se basa en la demostración de hipergastrinemia basal y mediante el test de estimulación con secretina.

Una gastrinemia >100 pg/ml, una secreción de CIH >15mEq/h, y un aumento del nivel de gastrina >200 pg/ml tras estimulación con secretina, son resultados diagnósticos de gastrinoma.

La gastrinemia por encima de 1000pg/ml es diagnóstica en presencia de hiperclorhidria y enfermedad ulcerosa. Una gastrina basal >1500 pg/ml puede indicar la presencia de enfermedad metastásica. Una gastrina basal elevada no es diagnóstica ya que existen otras causas que lo provocan. Es necesario descartar otras causas de hipergastrinemia como hiperplasia de células G, obstrucción gástrica, vagotomía previa, antro retenido, gastritis atrófica o insuficiencia renal.

Diagnóstico de localización: Encaminado a detectar el tumor primario y la eventual enfermedad metastásica, que en caso de existir modifica el abordaje.

La **TAC con contraste** tiene una sensibilidad 40-60%, y hasta el 70% en caso de afectación hepática.

La **RMN** es similar al TAC.

El **octreoscan** muestra positividad hasta 80-100%

La **ecoendoscopia** es muy sensible en casos pancreáticos y extrapancreáticos, sobre todo duodenales y adenopatías.

Otras: arteriografía, y el cateterismo de venas suprahepáticas determinando el nivel de gastrina tras estímulo con secretina en diferentes troncos arteriales puede ser una técnica a considerar en caso de no localización preoperatoria.

El **tratamiento médico** inicial consiste en el control de la hipersecreción gástrica mediante inhibidores de bomba de protones (IBP) (omeprazol, lansoprazol, etc.). Este **tratamiento debe prolongarse postoperatoriamente durante varios meses**, incluso tras resección completa, ya que la hiperplasia fúndica condiciona una hipersecreción gástrica mantenida de forma autónoma. En el caso de tumores no localizados o MEN1 sin tumoración visible, el tratamiento ha de prolongarse a largo plazo.

Tras la localización tumoral mediante TAC, ecoendoscopia y octreoscan, el **tratamiento definitivo es la resección quirúrgica**. No obstante, en muchos casos pueden ir a quirófano sin una localización exacta, por lo que es necesario efectuar una exploración minuciosa y otras técnicas peroperatorias.

Los factores asociados a un peor pronóstico son el origen pancreático del tumor, la presencia de metástasis hepáticas, los gastrinomas esporádicos y el tamaño tumoral.

VIOMA (SÍNDROME DE VERNER-MORRISON)

Los tumores productores de péptido intestinal vasoactivo (VIP) suponen menos del 2% de los TEP. Se presentan más frecuentemente en el sexo masculino, con una edad promedio de 45 años. El 90% son de origen pancreático, ocurriendo el 75% en el cuerpo-cola y el 25% en la cabeza del páncreas. El 10% son extrapancreáticos, originándose del tejido nervioso autónomo y de la médula suprarrenal (neuroblastomas, ganglioneuromas o ganglioblastomas). Estos últimos son más frecuentes en niños. Su incidencia es desconocida, estimándose en 1 caso por cada 10.000.000 de población. La mayoría de los vipomas pancreáticos son únicos (85%), de gran tamaño (>3cm). En un 10% existe una hiperplasia, y un 10% están asociados a un síndrome de NEM-I. El 60% son malignos, existiendo metástasis hepáticas cuando son diagnosticados.

Clinicamente se caracterizan por el Síndrome de Verner-Morrison: diarrea acuosa que persiste a pesar del ayuno, rica en bicarbonato y K, lo que provoca hipovolemia, hipo-K, acidosis (síndrome watery diarrhea hypokaliemia achlorydria [WDHA] o cólera pancreático). Además, en el 75% de los casos existe hipoclorhidria o aclorhidria. Otros síntomas menos frecuentes son hipercalcemia, diabetes, *flushing*, tetania y cuadros psicopáticos.

S. de Verner-Morrison
Diarrea acuosa
Hipovolemia
Hipopotasemia
Acidosis

El **diagnóstico bioquímico** se basa en la determinación de un VIP elevado (>200pg/ml). Además, otros péptidos como el PP, neurotensina, calcitonina o péptido inhibidor gástrico (PG) suelen estar elevados también.

El **diagnóstico de localización** no suele ofrecer problemas, ya que **son tumores de gran tamaño**, por lo que la ECO y el TAC tienen una alta sensibilidad.

El **tratamiento de elección** es la resección quirúrgica, mediante pancreatectomía distal o duodenopancreatectomía cefálica (DPC) para los situados en la cabeza.

Si la resección no es posible, el tratamiento médico es muy eficaz mediante los análogos de la somatostatina. Los vipomas son los TEP que mejor responden a los análogos de la somatostatina. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo es de alrededor del 15%.

GLUCAGONOMA

Son tumores excepcionales, con una incidencia estimada de 1 caso por 20.000.000 de población. Suponen <1% de todas los TEP.

Son más frecuentes en el sexo femenino y se presentan alrededor de los 60 años de edad. Generalmente son tumores únicos, grandes (>5cm), situados a la izquierda de los vasos mesentéricos, y malignos (>70%). La localización extrapancreática es excepcional (dos casos publicados en riñón y duodeno). La mayoría son esporádicos y malignos (90%)

Se describen dos subtipos de glucagonomas: a) los que presentan el síndrome típico de glucagonoma (diabetes, enfermedad cutánea, adelgazamiento y anemia); y b) los incidentales encontrados en autopsias de diabéticos (¿reactivos?), o en piezas de resección por gastrinomas o insulinomas en pacientes con NEM-I.

Clínicamente se caracterizan por diabetes no insulino dependiente, eritema necrolítico migratorio, pérdida de peso, anemia, hipoaminoacidemia, trombosis y depresión (Tabla 7). Se le conoce como las 4D: dermatitis, diabetes, demencia, deep thrombosis)

El **diagnóstico** se basa en la determinación de niveles altos de glucagon en plasma (>1000 pg/ml), y en la presencia de un tumor pancreático, frecuentemente metastásico.

El **tratamiento curativo** es primariamente quirúrgico, si bien la extensión de la enfermedad y la recurrencia hacen que sea raramente curativo.

SOMASTOSTATINOMA

Son excepcionales, habiéndose descrito menos de 100 casos. Pueden ser de origen pancreático (sobre todo en cabeza), o duodenal. La mayoría son esporádicos. **Clínicamente** se caracterizan por dolor abdominal, colelitiasis, diabetes, esteatorrea, hipoclorhidria y anemia. El 70% son duodenales, relacionados con la neurofibromatosis de Von Recklinghausen, NEM-2, o carcinoides.

Suelen ser malignos 70-80% y el **tratamiento** es la resección quirúrgica. La supervivencia en casos de resección completa es del 100% a 5 años si no hay metstasis. Los pacientes con enf metastasica es del 30-60%.

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONANTES

Los TNEp-NF no presentan un síndrome clínico hormonal y hasta un 40-50 % se detectan en la actualidad de forma incidental en pacientes asintomáticos sometidos a pruebas diagnósticas por otras patologías no relacionadas. En el resto de casos, se diagnostican en un estadio más avanzado con sintomatología local por efecto masa (ictericia obstructiva, hemorragia intraabdominal o masa palpable) o enfermedad metastásica con síndrome constitucional (dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia y náuseas).

Son tumores solitarios, grandes (>10cm), y situados sobre todo en la cabeza del páncreas (>60%).

La enolasa neuroespecífica se ha propuesto como marcador tumoral. Entre el 60-90% son malignos en base a la existencia de metástasis ganglionares o a distancia (hígado, hueso, peritoneo, pulmón, riñones).

El tratamiento es la resección quirúrgica agresiva y resección de ganglios regionales (DPC, pancreatectomía subtotal), incluso en presencia de metástasis, ya que se ha observado un aumento de la supervivencia. No se recomienda la enucleación debido a la posibilidad de malignidad.

A pesar de la alta tasa de malignidad su crecimiento es lento.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ENDOCRINOS DE PANCREAS

El tratamiento inicial está basado en la cirugía, ya que el objetivo es conseguir una extirpación completa del mismo. Sin embargo con frecuencia los tumores son malignos, y lo avanzado del tumor en el momento del diagnóstico impide una extirpación radical.

La cirugía, tratamiento de elección para la mayoría de estos tumores, debe realizarse siempre que sea posible y no exista enfermedad metastásica muy extensa irresecable. Idealmente, debería llevarse a cabo en centros especializados con experiencia en cirugía endocrina y hepatobilio-pancreática, con el apoyo de medios complementarios (eco intraoperatoria, etc.). Excepto para algunos insulinomas o gastrinomas pequeños situados en la cabeza del páncreas en los que la enucleación simple es suficiente, la resección pancreática formal asociada a linfadenectomía regional (distal o duodenopancreatectomía cefálica [DPC]) es la técnica de elección.

1.- CIRUGÍA EN ENFERMEDAD LOCALIZADA

Según las guías actuales, la **resección quirúrgica** con intención curativa es el tratamiento de elección en los **TNEp G1 y G2 > 2 cm y los TNEp-F**.

[El manejo de los TNEp-NF < 2 cm continúa siendo controvertido.](#)

La técnica quirúrgica dependerá del tipo de tumor, tamaño, grado de malignidad y su localización en el páncreas, si se trata de un tumor único o múltiple o si está asociado a un síndrome hereditario.

En general, los tumores *G1 > 2 cm* y los *G2* deben tratarse siguiendo los *mismos principios oncológicos que se aplican en el adenocarcinoma de páncreas*.

La *duodenopancreatectomía* cefálica (DPC) es la técnica quirúrgica indicada para los tumores localizados en la región periampular y la *pancreatectomía distal (PD) con esplenectomía* para los localizados en el cuerpo y cola de páncreas.

Frente a estas técnicas estándar, las resecciones conservadoras de parénquima (enucleación, pancreatectomía central) constituyen las alternativas en el tratamiento quirúrgico de los TNEp de pequeño tamaño y permiten la extirpación del tumor preservando la mayor cantidad de tejido pancreático.

La enucleación puede realizarse en tumores G1 < 2 cm, subcapsulares, periféricos y alejados del conducto de Wirsung. Asimismo, la pancreatectomía central en lesiones localizadas en el cuello del páncreas reduce el riesgo de desarrollar insuficiencia pancreática comparada con la pancreatectomía distal ampliada.

Aunque la mortalidad es similar a la de la pancreatectomía estándar, estas operaciones se han asociado con un alto riesgo de complicaciones, principalmente fístula pancreática. Su principal limitación es la seguridad oncológica por el riesgo de no obtener un adecuado margen quirúrgico y la ausencia de linfadenectomía. Además, la necesidad de tratamiento quirúrgico de los TNEp de pequeño tamaño está siendo cuestionada en la actualidad.

Por tanto, las indicaciones de las resecciones pancreáticas conservadoras de parénquima deberían limitarse a pequeños insulinosomas o a pacientes seleccionados con TNEp < 2 cm cuando está contraindicado un manejo conservador (como en pacientes jóvenes o que rechazan el seguimiento).

TNEp funcionantes

Insulinoma: en el **insulinoma esporádico**, la cirugía estándar debe incluir la exploración del páncreas por palpación bimanual y ecografía intraoperatoria.

Cuando el tumor se localiza a más de 2-3 mm del conducto pancreático, se prefiere la enucleación. No es necesaria la linfadenectomía. Si no es posible la enucleación, se llevará a cabo una resección pancreática parcial (central, distal o incluso DPC).

Se ha demostrado que el abordaje laparoscópico es seguro y obtiene los mismos resultados que la cirugía abierta, con altas tasas de curación (98-100 %).

Si el tumor no está localizado preoperatoriamente o intraoperatoriamente, no se recomienda la resección pancreática a ciegas. En pacientes no candidatos a cirugía, se ha descrito el empleo de terapia ablativa con radiofrecuencia o etanol.

Cuando se asocia a MEN1, el procedimiento de elección es la enucleación o la resección limitada. En este contexto, es importante detectar preoperatoriamente qué tumores son insulinosomas, ya que frecuentemente existen otros TNEp que son normalmente no funcionantes.

Gastrinoma: todo paciente diagnosticado de **gastrinoma esporádico** sin contraindicación para la cirugía debe someterse a una exploración quirúrgica realizada por un cirujano experto en su tratamiento.

La resección del tumor reduce el desarrollo de metástasis hepáticas, que es un factor pronóstico de supervivencia a largo plazo.

La cirugía debe incluir una exploración completa de la cavidad abdominal, ecografía pancreática intraoperatoria, duodenotomía con transiluminación duodenal y linfadenectomía de rutina al menos en el triángulo del gastrinoma. Ya que la localización más frecuente es el duodeno, la duodenotomía exploradora de rutina se considera la maniobra fundamental para la localización del gastrinoma esporádico cuando la

exploración pancreática ha fracasado. Deben enuclearse los nódulos sospechosos, sobre todo los de la cabeza del páncreas, realizando enucleación o pancreatectomía distal en los del cuerpo y cola.

Debido a la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones, la gastrectomía parcial o total ya no está indicada, al igual que la vagotomía de células parietales en el momento de la cirugía, aunque los pacientes sometidos a cirugía deberían recibir tratamiento con antiseoretos preoperatoriamente para evitar las complicaciones relacionadas con la secreción ácida residual.

En general, debe evitarse la DPC, aunque puede tener un papel en pacientes seleccionados con larga esperanza de vida con gastrinomas múltiples o grandes en esta región que no pueden extirparse por enucleación.

A diferencia de los insulinomas, no se recomienda la resección laparoscópica porque con frecuencia no se localiza el tumor primario en los estudios de imagen preoperatorios, los tumores son submucosos en el duodeno y con frecuencia tienen metástasis en ganglios linfáticos.

No existe consenso sobre la indicación quirúrgica en el **gastrinoma asociado a MEN1** debido a que estos pacientes tienen normalmente gastrinomas duodenales múltiples, adenopatías positivas y otros TNEp, normalmente no funcionantes, por lo que raramente se curan y tienen una excelente esperanza de vida si en las pruebas de imagen preoperatorias tienen tumores pequeños menores de 2 cm o no se visualiza tumor. Sin embargo, la cirugía estaría indicada en tumores mayores de 2 cm para prevenir la diseminación metastásica. En caso de que exista hiperparatiroidismo primario, debe realizarse paratiroidectomía antes de la cirugía pancreática, ya que alivia los síntomas ulcerosos y facilita el tratamiento médico del gastrinoma.

Otros TNEp funcionantes: en otros tumores menos frecuentes como VIPoma, glucagonoma y somatostatina, la resección quirúrgica y eventualmente la extirpación de metástasis hepáticas es el tratamiento de elección. Se debe considerar cirugía citorréductora cuando la enfermedad metastásica está localizada o si se considera resecable más del 90 % de la carga tumoral, lo que puede ayudar a mejorar los síntomas hormonales y quizás prolongar la supervivencia.

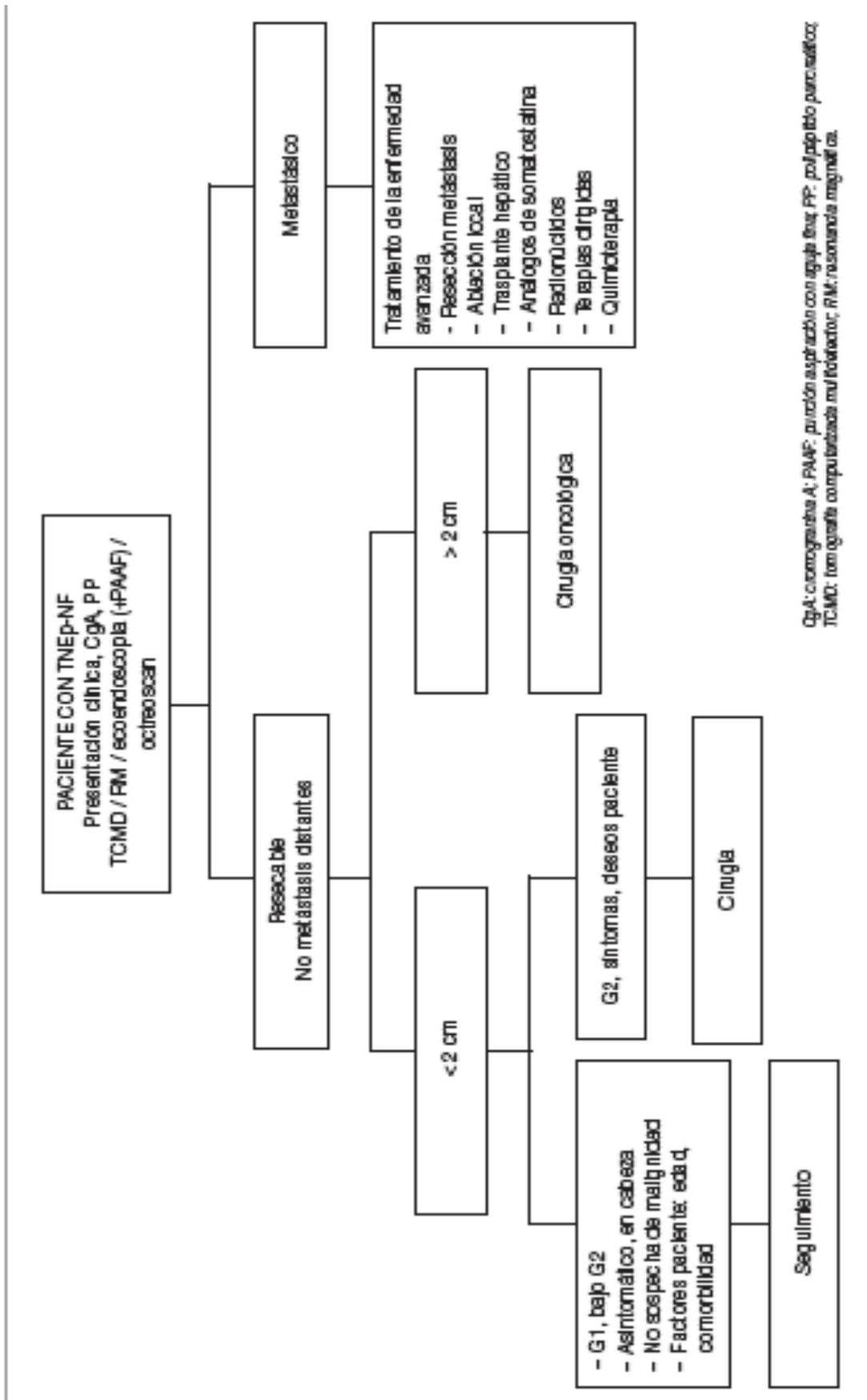
TNEp no funcionantes: tratamiento quirúrgico versus observación

El diagnóstico de TNEp pequeños detectados incidentalmente ha aumentado significativamente en la última década con el amplio uso de técnicas de imagen de alta calidad. El diagnóstico incidental se asocia con una supervivencia significativamente mejor tras cirugía curativa con un mínimo riesgo de recurrencia comparado con los pacientes en los que el diagnóstico se realiza cuando existen síntomas.

Varios estudios han explorado la posibilidad de un [tratamiento conservador no quirúrgico en TNEp-NF asintomáticos menores de 2 cm, especialmente cuando se requiere una resección](#)

pancreática mayor. Esta actitud parece ser segura, ya que la mayoría de los tumores así tratados no muestran cambios significativos durante el seguimiento. Por ello, las guías de ENETS recomiendan una política de **wait and see en pacientes seleccionados con TNEp menores de 2 cm, asintomáticos, esporádicos y G1**. Para ello, el grado del tumor siempre debería valorarse por PAAF o biopsia. Para el seguimiento debería hacerse un control a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente anual para confirmar la estabilidad de la lesión

ALGORITMO TRATAMIENTO TUMORES NO FUNCIONANTES: Figura



Papel de la linfadenectomía

La afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes tras la resección quirúrgica de los TNEp.

[Excepto en el insulinooma](#), dada su baja agresividad, se aconseja la **linfadenectomía en el resto de tumores funcionantes debido a su alto potencial maligno**.

En los **TNEp- NF**, **debe realizarse linfadenectomía regional en los mayores de 2 cm y sobre todo en los G2**.

En los demás casos, si bien la presencia de metástasis ganglionares parece indicar un pronóstico peor, el papel de la linfadenectomía es muy controvertido, ya que la extirpación de los ganglios afectados no se corresponde claramente con un beneficio sobre la supervivencia global.

Las resecciones pancreáticas atípicas (enucleación y pancreatectomía central) logran una muestra de ganglios linfáticos significativamente más baja que la resección estándar, por lo que puede justificarse un muestreo ganglionar de forma rutinaria para mejorar la estadificación de la enfermedad, especialmente en presencia de ganglios linfáticos sospechosos. La demostración intraoperatoria de afectación ganglionar puede indicar la necesidad de realizar una resección pancreática más extensa.

Resección mínimamente invasiva

La resección pancreática mínimamente invasiva (laparoscópica y robótica) ha ganado cada vez más importancia en la última década y ahora se pueden realizar de forma segura procedimientos como la pancreatectomía distal, enucleación y pancreatectomía central. El abordaje mínimamente invasivo se asocia con una menor pérdida de sangre, tasa de complicaciones y estancia hospitalaria. Los principios básicos del tratamiento laparoscópico de los TNEp son garantizar principios oncológicos, incluyendo una adecuada linfadenectomía y márgenes quirúrgicos libres conservando al máximo la función pancreática.

2.- CIRUGÍA EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Pacientes seleccionados con TNEp G1-G2 sin enfermedad metastásica a distancia, pero con invasión vascular o de órganos vecinos, pueden beneficiarse de una resección pancreática multivisceral extendida con o sin reconstrucción vascular. Por lo general, la cirugía está contraindicada en TNEp localmente avanzados cuando no se puede lograr una resección radical macroscópica.

3.- CIRUGÍA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

En pacientes con TNEp, la presencia de metástasis hepáticas constituye el factor pronóstico más importante de supervivencia. La **resección quirúrgica** es el tratamiento de elección, pero solamente un 20 % de los pacientes son candidatos a resección, ya que las MH habitualmente son múltiples y bilobares. Un abordaje quirúrgico agresivo complementado con diversas

terapias locorregionales como la quimioembolización, la radioembolización y la termoablación hepática permiten conseguir supervivencias prolongadas, obtener una buena paliación de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Debido a su lento crecimiento y a su tendencia a producir metástasis solo en el hígado, los TNE constituyen una de las pocas indicaciones de **trasplante hepático** en enfermedad metastásica que puede ser una opción en pacientes muy seleccionados con criterios patológicos y clínicos muy estrictos (pacientes jóvenes, con síndromes funcionales resistentes a la terapia médica, metástasis bilobares irresecables, TNE bien diferenciado, con lesiones primarias resecaadas y ausencia de enfermedad extrahepática).

Varias modalidades de tratamiento están disponibles en el tratamiento de los TNEp avanzados. Estos tratamientos incluyen **análogos de somatostatina, radionúclidos, terapias dirigidas (everolimus y sunitinib) y quimioterapia**. En este contexto, la cirugía siempre debe incluirse en un enfoque multimodal y para lograr los mejores resultados se requiere de la colaboración estrecha de un equipo multidisciplinario de especialistas, que incluye oncólogos, radiólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, patólogos y cirujanos, que dentro de estudios prospectivos y aleatorizados con seguimiento a largo plazo permitan identificar el grupo de pacientes que obtendrán un mayor beneficio de estas terapias.

Resección del tumor primario pancreático en presencia de metástasis hepáticas irresecables

La resección del TNEp primario en pacientes seleccionados con MH no resecables puede ofrecer una ventaja de supervivencia y prevenir los síntomas y complicaciones locales producidos por el tumor. Aunque la DPC paliativa no está justificada en este escenario, la cirugía puede probablemente ser considerada como parte de una estrategia terapéutica global en pacientes con TNEp G1-2, especialmente en los pacientes más jóvenes y si el tumor está localizado en el cuerpo o en la cola del páncreas. Es necesario evaluar a cada paciente de forma individualizada dentro de un grupo multidisciplinar, considerando factores como la edad, el estado funcional, la carga de la enfermedad metastásica y la localización anatómica del tumor primario. Para confirmar estos resultados son necesarios estudios prospectivos controlados que comparen la resección paliativa del tumor primario con el mejor tratamiento no quirúrgico disponible.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

El seguimiento debe efectuarse de por vida.

Se realizará anamnesis, exploración física, marcadores tumorales y TAC de tórax- abdomen-pelvis /3-6 meses tras la resección del tumor.

CONCLUSIONES

Los TEP representan un pequeño porcentaje de los tumores pancreáticos, pero sus formas de presentación están ligadas en la mayoría de los casos al tipo de hormona que producen. Salvo el insulinoma, que en la mayoría de los casos son benignos, los TEP suelen ser malignos, lo que obliga al cirujano a una estrategia diagnóstica y terapéutica muy definida tratando de revertir los síntomas de la enfermedad y obtener supervivencia. El mejor conocimiento de la biología de estos tumores ofrece algunas posibilidades mediante tratamientos multimodales en los que la cirugía sigue siendo la base terapéutica más importante.

Tabla 1. Resumen de las características de los tumores neuroendocrinos no funcionantes y funcionantes del páncreas

Tumor neuroendocrino del páncreas	% malignos	% asociados a MEN I	Signos y síntomas	Localización	Estudios de imagen iniciales
No funcionantes	60-90	20	Ausencia o síntomas de invasión local o de metástasis	La mayoría en la cabeza del páncreas	TC o RM
Insulinoma	5-15	5	Triada de Whipple ^a	La misma distribución en todo el páncreas	TC o RM, ecografía endoscópica
Gastrinoma	60-90	25-40	Triada que incluye dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso en presencia de enfermedad ulcerosa péptica	Dos tercios localizados en el triángulo del gastrinoma	TC o RM, GRS
Glucagonoma	50-80	10	DDDT ^b	La mayoría en la cola del páncreas	TC o RM, GRS
Somatostatina	70-80	45	Colelitiasis, diabetes leve, malaabsorción	La mitad en el duodeno; la mayoría de somatostatina pancreáticos, en la cabeza de la glándula	TC o RM, GRS
VIPoma	40-70	5	Diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria	Tres cuartas partes en el páncreas, la mayoría en el cuerpo o la cola	TC o RM, GRS

^aTriada de Whipple: hipoglucemia en ayunas, acompañada de síntomas neuroglucopénicos, que se resuelven con la administración de glucosa.

^bDDDT: dermatitis (eritema migratorio necrótico), diabetes, depresión y trombosis venosa profunda.

GRS: gammagrafía de receptores de somatostatina; MEN I: neoplasia endocrina múltiple de tipo I; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

TUMOR Y SINDROME CARCINOIDE

INTRODUCCIÓN

A pesar de su baja incidencia, los tumores carcinoides son los **tumores endocrinos del aparato digestivo más frecuentes** y representan entre el 13 y el 34% de todas las neoplasias del intestino delgado. Filogenéticamente se originan en el intestino proximal (bronquio, timo, estómago, duodeno, páncreas), intestino medio (intestino delgado, apéndice, colon derecho) o intestino distal (colon izquierdo, recto, ovario), presentando cada grupo una forma típica de presentación y un pronóstico distinto.

Su **incidencia es aproximadamente de 1 caso/100.000 h/año** y sus localizaciones más frecuentes son el **intestino delgado (35%), el apéndice (33%), el recto (14%) y los bronquios (9%)**. La mayoría de los casos son esporádicos aunque pueden presentarse dentro de los síndromes familiares de MEN 1, MEN 2 y enfermedad de von Recklinghausen. Dentro de la MEN 1 cobra especial importancia en el seguimiento a largo plazo la aparición de un carcinóide tímico.

Desde el punto de **vista clínico**, los tumores carcinoides se presentan con una sintomatología que **depende del órgano sobre el que asientan** y raramente se asocian a un conjunto de síntomas sistémicos englobados dentro del denominado **síndrome carcinóide**. Dado que los síntomas del síndrome carcinóide no son específicos, este suele diagnosticarse tarde, muchas veces cuando el paciente presenta enfermedad diseminada. Con la excepción de algunos tumores que drenan directamente a la circulación venosa sistémica (bronquio, ovario), los carcinoides intestinales son responsables de síndrome carcinóide sólo en presencia de metástasis hepáticas o metástasis ganglionares masivas, sea porque estas producen gran cantidad de productos hormonales activos, sea porque disminuyen la capacidad del hígado para aclararlos de la circulación. Ello ocurre en un 20% de los casos.

Los síntomas iniciales más frecuentes en los **carcinoides de intestino delgado** son la obstrucción intestinal, el dolor abdominal y con mucha menor frecuencia la diarrea y el *flushing*. A nivel **pulmonar** destacan por orden de frecuencia el hallazgo casual de una masa pulmonar, la neumonitis y la tos.

Sólo en los casos de **origen desconocido** el enrojecimiento y/o la diarrea son los síntomas más frecuentes de presentación, seguidos del dolor abdominal u óseo por metástasis. En la Tabla se resumen los síntomas de sospecha.

SÍNTOMAS DE SOSPECHA DE SÍNDROME CARCINOIDE		
Síntomas cutáneos.	Crisis de enrojecimiento facial (<i>flushing</i>) Pelagra.	94% de los casos.
Síntomas digestivos.	Diarrea/hipermotilidad intestinal Malabsorción.	86% de los casos.
Síntomas respiratorios.	Broncoconstricción Hemoptisis. Oclusión bronquial con neumonitis distal. Sibilancias localizadas.	23% de los casos.
Síntomas cardíacos.	Insuficiencia o estenosis tricúspide Estenosis pulmonar. Pericarditis constrictiva. Miocardiopatía. Trastornos del ritmo.	52% de los casos.
Síntomas por fibrosis.	Retroperitoneal. Enfermedad de Peyronie. Artropatía.	
Síntomas endocrinos.	Cushing. Acromegalia. Hipercalcemia. Diabetes.	
Dolor.	Ulceroso. Obstrucción o estenosis intestinal. Infarto intestinal. Cólico por hipermotilidad. Por metástasis hepáticas y/u óseas.	

CONFIRMACIÓN BIOQUÍMICA

Los tumores carcinoides pueden segregar gran número de aminas y péptidos con actividad hormonal. El más conocido, y el que llevó a la caracterización bioquímica del síndrome carcinoide, es la **serotonina**. Por ello, el **diagnóstico bioquímico** de síndrome carcinoide se fundamenta en la **determinación de la serotonina y sus metabolitos**.

En algunos casos la determinación de histamina, dopamina o sustancia P puede ayudar al diagnóstico. La prueba fundamental para el cribaje del síndrome carcinoide es la determinación de **ácido 5-hidroxi-indolacético en orina** (5-HIA), se realice sin alimentos o administración de drogas que puedan interferir su determinación

La determinación de las concentraciones de serotonina en sangre y en orina deben acompañar a las de 5-HIA, pues las plasmáticas (normal 0,10-0,32 mcg/dl) se correlacionan con la gravedad del síndrome clínico y con los cambios del tamaño tumoral, y las urinarias parecen más específicas en los casos de tumores del intestino anterior. Cuando se sospeche un carcinoide gástrico la determinación plasmática de serotonina debe sustituirse por la de 5-

hidroxitriptófano. Los test de provocación (ingestión de alcohol, adrenalina, pentagastrina) tienen en la actualidad escaso o nulo valor diagnóstico, pudiendo ser utilizados en casos de *flushing* de etiología incierta.

TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN

La técnica fundamental para la localización de los tumores carcinoides y sus posibles metástasis es **la gammagrafía con octreótido marcado (octreoscán)** capaz de demostrar tumores de pequeño tamaño, metástasis hepáticas e incluso restos postquirúrgicos.

En los pocos casos de octreoscán negativo puede utilizarse el **PET**.

El estudio **radiológico baritado** es poco específico, dependiendo del tamaño y de las complicaciones que haya originado el tumor (efecto masa, defectos de repleción, acortamiento, rigidez, fijación, acodamiento, estenosis, obstrucción intestinal).

Los carcinoides rectales y gástricos pueden ser sospechados mediante **estudios endoscópicos** con biopsia, y los torácicos, mediante radiografía de tórax.

La **TAC** puede localizar el tumor en el 53% de los casos, permitir estudiar sus relaciones con la arteria mesentérica superior o su extensión retroperitoneal y planificar la cirugía.

TRATAMIENTO MÉDICO

Se dirige fundamentalmente al tratamiento de la diarrea, broncoespasmo y *flushing* en los casos de tumores avanzados con síndrome carcinoide florido.

La **diarrea** puede ser tratada con los **antagonistas serotoninérgicos**: ciproheptadina, metisergida y ketanserina, de fácil manejo y muy útiles. La metisergida puede originar fibrosis retroperitoneal por lo que deben realizarse controles ecográficos periódicos encaminados a revelar precozmente una dilatación del sistema excretor renal.

En la actualidad el tratamiento de elección es el **octreótido (Sandostatin®), o el lanreótido (Somatulina®)**, solos o asociados a interferón y fluoruracilo con lo que pueden obtenerse respuestas bioquímicas en el 50% de los pacientes y estabilizaciones prolongadas con remisiones evidentes en un 10-20% de casos.

El octreótido administrado por vía subcutánea se inicia con la dosis mínima efectiva (50-100 mcg/día) que se aumenta individualizadamente según la respuesta hasta alcanzar un máximo de 600 mcg/día. Con dosis mayores no mejoran los resultados y aumenta la toxicidad.

El lanreótido se inicia a dosis de 40 mg/2 semanas, aumentándose la dosis según respuesta.

El octreótido mejora dramáticamente el *flushing* y la hipotensión asociada; la diarrea, especialmente cuando predomina el componente secretor; las sibilancias, aunque la mejoría de incluso con mejoría electromiográfica. Aunque la respuesta bioquímica es variable y no existe una correlación con la respuesta clínica, el tratamiento prolongado con octreótido disminuye o normaliza la excreción de ácido 5-HIA con escasa modificación de las concentraciones plasmáticas de serotonina. El efecto terapéutico guarda un alto grado de correlación con la concentración de receptores de somatostatina, pudiendo seleccionarse indirectamente los pacientes en base a la captación del isótopo en los estudios gammagráficos aunque puede

haber casos que no sigan esta regla. Por ello, el estudio gammagráfico con pentetrotide-111In y el test de inhibición con octreótido descrito por el grupo de Proye, debería realizarse siempre. Octreótido para reducir el riesgo de crisis carcinoides.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es el tratamiento de elección por lo que estará indicada en todos los tumores diagnosticados en estadios precoces. El tipo de intervención está condicionado al área anatómica de localización, tamaño, grado de invasión local, especialmente en los carcinoides tímicos, y presencia de metástasis hepáticas o a distancia.

Táctica quirúrgica

La cirugía de los tumores carcinoides se dirige a la extirpación del tumor primitivo y sus vías de diseminación linfática. Si tras la cirugía, intencionalmente curativa, se diagnostican focos de localización metastásica subclínica mediante la gammagrafía con octreótido, está indicada la exploración quirúrgica de la zona.

Los **carcinoides gástricos** menores de 1-2 cm pueden tratarse mediante resección endoscópica; los mayores mediante resección gástrica con linfadenectomía regional. Los carcinoides múltiples asociados a gastritis atrófica e hipergastrinemia y los estados de hiperplasia requieren resección gástrica extensa, llegando a la gastrectomía total si existe afectación fúndica o recidiva. Los carcinoides duodenales pueden ser resecados localmente (incluso con resección endoscópica si la ecografía endoscópica permite determinar el grado de invasión local), y los **ampulares** mayores de 1 cm mediante duodenopancreatectomía.

Los **carcinoides intestinales** requieren la resección amplia del asa afectada, mesenterio y vías linfáticas de diseminación, aún en el caso de que existan metástasis hepáticas. Sólo en caso de que sean inoperables debe de plantearse cirugía paliativa que proteja de las futuras complicaciones obstructivas y/o isquémicas.

Los **carcinoides pancreáticos**, prácticamente siempre de gran tamaño, se extirparán mediante resecciones de acuerdo a su localización.

Los **carcinoides apendiculares** menores de 1 cm se tratan correctamente mediante apendicectomía simple, así como los menores de 2 cm en niños. Los tumores mayores de 2 cm, que afecten la base, presentan invasión subserosa, del mesoapéndice, linfática, neural o patrón histológico mucinoso, serán tratados mediante hemicolectomía derecha y linfadenectomía regional.

Los **carcinoides rectales** menores de 2 cm que no presenten en la ecografía rectal invasión de la muscular pueden tratarse mediante excisión local; todos los demás y los atípicos mediante resección anterior o amputación abdominoperineal. intestinales, quedando limitado el grado de extensión de resección pulmonar a la tolerabilidad funcional calculada previamente.

Los **carcinoides tímicos** se asocian a un alto grado de irreseccabilidad y recidiva (73%), por lo que las posibilidades de curación son escasas.

Las lesiones cardíacas asociadas al síndrome carcinoide se tratarán en el momento en el que

se demuestre empeoramiento funcional o clínico y antes de que se deteriore la función ventricular derecha. No está indicado reparar la lesiones fibróticas en pacientes estables.

Tratamiento de las metástasis

La enfermedad metastásica no será tratada en aquellos pacientes que durante meses o años no presenten síntomas que condicionen importantes cambios en la forma de vida, o en los que el tumor no exhiba un patrón de crecimiento agresivo. Las metástasis hepáticas únicas deben ser extirpadas de forma segmentaria, evitando las resecciones hepáticas amplias que en el futuro puedan comprometer el tratamiento de otras nuevas. Si el paciente presenta una afectación hepática difusa pueden considerarse en casos seleccionados las resecciones hepáticas mayores, la desarterialización hepática temporal o la embolización, la radiofrecuencia percutánea y el trasplante hepático. Esta última técnica queda reservada para casos muy concretos, fundamentalmente pacientes jóvenes sin evidencia de enfermedad extrahepática, ya que los resultados obtenidos hasta la fecha son desalentadores.

La oclusión vascular hepática está indicada en los casos que no responden a la quimioterapia sistémica o al octreótido. Son contraindicaciones para su realización la existencia de una masa hepática funcionante inferior al 50%, la bilirrubinemia mayor de 2 mg/dl, los niveles de LDH mayores de 400 mU/ml, los de GOT mayores de 100 mU/ml, la existencia de oclusión portal, coagulopatía, alergia al medio de contraste, mal estado general o predominio de afectación extrahepática. Se investiga en la actualidad el efecto antitumoral de la radiación interna tras la administración análogos de la somatostatina marcados con isótopos radiactivos en pacientes con tumores carcinoides y neuroendocrinos del aparato digestivo con receptores para somatostatina (octreoscán positivo).

PRONÓSTICO

El lugar de origen, el tamaño y la diseminación tumoral son los principales factores pronósticos. En general, los carcinoides apendiculares y rectales, habitualmente de pequeño tamaño, raramente metastatizan, mientras que los tímicos (30%), gástricos, pancreáticos e intestinales (ileales) presentan metástasis en el momento del diagnóstico en más del 75% de casos. Los tumores menores de 1,5- 2 cm raramente metastatizan con la excepción de los intestinales en los que el tamaño es menos predictivo.

Desde el punto de vista bioquímico el pronóstico se relaciona con las altas eliminaciones de 5-HIA (mayor de 150 mg/día) y la alta expresión de cromogranina A, Ki-67 y p53.

En conjunto, la supervivencia media para el conjunto de los tumores carcinoides es del 50-60% a 5 años, 30-40% a 10 años y 25% a 15 años, con una supervivencia media en los que presentan metástasis en el momento del diagnóstico del 20% a 5 años.