

Pancreatoduodenectomía como alternativa de manejo para un tumor neuroendocrino no funcionante del páncreas

Pancreatoduodenectomy as an alternative in the management of a non-functioning neuroendocrine tumor of the pancreas

Dr. Carlos Alberto Echeverría-Miranda, Dra. Elvira Gómez-Gómez, Dra. Claudia Samantha Carrillo-Ponce, Dr. Alejandro Mondragón-Sánchez, Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez

Resumen

Introducción: Los tumores neuroendócrinos del páncreas son neoplasias raras. Más de la mitad son funcionantes y se diagnostican tempranamente en base a la sustancia que secretan. Las lesiones no funcionantes se diagnostican tardíamente debido a lo inespecífico de su sintomatología.

Objetivo: Presentar el caso en una mujer en quien se diagnosticó una neoplasia endocrina no funcionante, localizada en la cabeza del páncreas y discutir las diferentes formas de manejo.

Presentación del caso: Mujer de 23 años de edad con historia de tres meses de evolución con prurito intenso, pérdida de peso, ictericia, dolor tipo cólico en hipocondrio derecho, diaforesis nocturna y fiebre, quien fue referida a nuestro hospital para manejo definitivo. Los estudios de laboratorio demostraron datos de colestasis extrahepática. La tomografía computada demostró lesión hipodensa de 6 cm de diámetro. Se realizó pancreatoduodenectomía. Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos de forma difusa para cromogranina A, sinaptofisina y enolase neuroespecífica. Después de dos años de seguimiento la paciente se encuentra asintomática sin evidencia de recurrencia tumoral.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico radical es la mejor forma de manejo ya que elimina la sintomatología en este tipo de pacientes, mejorando la calidad de vida y la supervivencia.

Abstract

Introduction: Neuroendocrine tumors of the pancreas are rare neoplasms. More than half of them are functioning and are diagnosed early based on the secreted substance. Non-functioning lesions are diagnosed lately due to their unspecific symptomatology.

Objective: To present the case of a woman in whom a non-functional endocrine neoplasm was diagnosed, located in the head of the pancreas and to discuss the different ways of handling this neoplasm.

Case description: Woman, 23 years of age, with a history of 3 months of evolution with intense pruritus, weight loss, jaundice, colic-type pain in the right hypochondrium, nocturnal diaphoresis, and fever, who was referred to our hospital for definitive management. Laboratory tests revealed data of extrahepatic cholestasis. Computed tomography revealed a hypodense lesion of 6 cm in diameter. She was subjected to pancreatoduodenectomy. Immunohistochemical studies were diffusely positive to chromogranin A, synaptophysin, and neuron-specific enolase. After 2 years of follow-up the patient is asymptomatic, without evidence of tumor recurrence.

Conclusions: Radical surgical treatment is the best way to handle this entity, as it eliminates the symptoms in this type of patients, improving their quality of life and survival.

Palabras clave: Tumor neuroendocrino, cirugía, tumores no funcionales de páncreas.

Cir Gen 2006;28:188-192

Key words: Neuroendocrine tumor, surgery, non-functional tumors of the pancreas.

Cir Gen 2006;28:188-192

Coordinación de Cirugía, Departamento de Patología y Departamento de Cirugía General, Centro Médico ISSEMYM, Metepec Estado de México.

Recibido para publicación: 22 marzo 2006

Aceptado para publicación: 20 junio 2006

Correspondencia: Dr. Ricardo Mondragón-Sánchez Av. Hidalgo No. 411 Colonia Centro Toluca, Estado de México 50000 Tel: (722) 2134232 Fax: (722) 2153538 Correo electrónico: rymondragon@aol.com

Introducción

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracterizan por su lento crecimiento. La incidencia en general es del 1 al 3 por cada 100,000 habitantes,¹ presentándose en diferentes partes del cuerpo, siendo su localización más común dentro de la cavidad abdominal. Los sitios de mayor frecuencia son apéndice cecal, recto e intestino delgado.² Los tumores neuroendocrinos de origen pancreático son aún más raros y su incidencia es de 1 a 1.5 por cada 100,000 habitantes.³ Éstos representan sólo del 1 al 2% de todos los tumores pancreáticos.^{4,5} Sin embargo, estudios realizados en material de autopsia demuestran una incidencia mayor al 10% de los individuos estudiados, debido a que muchos pacientes permanecen asintomáticos.⁶ Más de la mitad de estos tumores son llamados tumores funcionantes de células de los islotes ya que secretan uno o más péptidos biológicamente activos, produciendo sintomatología derivada de esta secreción, con lo cual el diagnóstico se realiza en etapas más tempranas. De éstos, los insulinomas y gastrinomas son los más comunes.⁷ Derivado de lo inespecífico de su sintomatología, el diagnóstico de las lesiones no funcionantes o no secretoras habitualmente se realiza en etapas más avanzadas.

En pacientes sintomáticos existen diferentes formas de manejo, sin embargo la resección quirúrgica es altamente efectiva ya que ofrece excelente control local, mejorando la sintomatología así como la supervivencia. La radicalidad de ésta dependerá de la localización y del tamaño de la lesión.^{8,9}

En este artículo se presenta el caso de una paciente de 23 años de edad a quien se le realizó pancreatoduodenectomía por una neoplasia neuroendocrina no funcional del páncreas.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 23 años de edad, que ingresó a nuestra institución en noviembre del 2003 con el diagnóstico de síndrome icterico y prurito intenso, tres meses previos ingresó con astenia, adinamia, ictericia conjuntival, pérdida de peso de 8 kg, dolor tipo cólico de moderado a intenso en hipocondrio derecho, diaforesis nocturna y fiebre. A la exploración física se observó ictericia conjuntival, hepatomegalia, adenomegalias cervicales, axilares e inguinales. Se realizó tomografía computada y resonancia magnética de abdomen (**Figuras 1 y 2**) donde se demostró una masa de 6 cm de diámetro a nivel de la encrucijada biliopancreática que dependía de la cabeza del páncreas, así como dilatación importante de la vía biliar intra y extrahepática sin datos de invasión vascular, ganglionar o metástasis hepáticas. Se realizaron diferentes estudios de laboratorio que reportaron un patrón colestásico con transaminasa glutámico oxalacética de 154 U/l, transaminasa glutámico pirúvica de 269 U/l, bilirrubinas totales de 5.69 mg/dl, bilirrubina directa de 4.66 mg/dl y fosfatasa alcalina de 337 U/l. Se efectuó endoscopia de tubo digestivo superior donde se observó compresión extrínseca en antro gástrico y bulbo duodenal, así

como probable infiltración tumoral de la segunda porción del duodeno. Las biopsias del duodeno fueron negativas a malignidad. Se efectuó biopsia de ganglios linfáticos de la región cervical, reportando hiperplasia linfoide. Se realizó laparoscopia diagnóstica, con el propósito de descartar metástasis hepáticas, enfermedad ganglionar a distancia o invasión a estructuras vasculares. Se realizó evaluación de la superficie del hígado, se abrió el omento mayor y menor determinando la ausencia de enfermedad ganglionar regional. Se tomó biopsia transoperatoria ya que macroscópicamente esta tumoración no correspondía a un adenocarcinoma. Teniendo la presencia de sudoración nocturna en una paciente de esta edad, era importante descartar neoplasias raras como es el linfoma. No se utilizó US laparoscópico.

Una semana después se realizó laparotomía exploradora corroborando tumoración en la cabeza del pán-

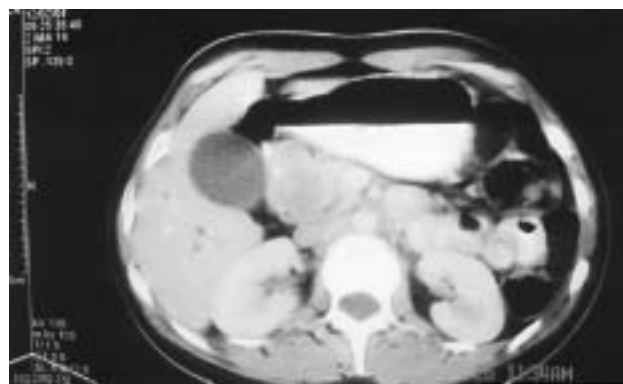


Figura 1. Tomografía computada de abdomen donde se observa lesión hipodensa de 6 cm de diámetro localizada en la cabeza de páncreas.

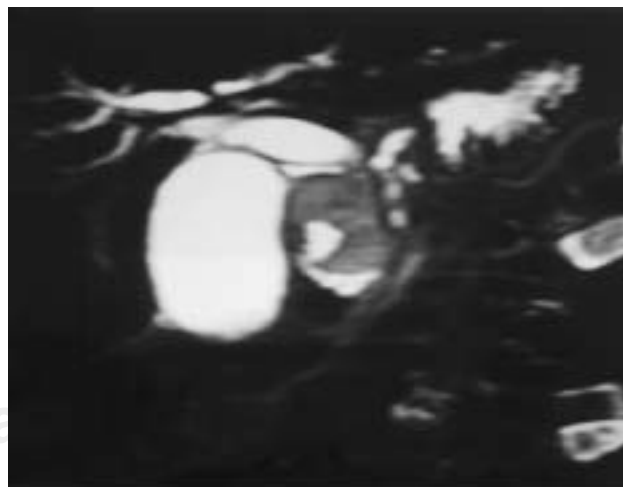


Figura 2. Resonancia magnética de abdomen con dilatación importante de las vías biliares.

creas sin enfermedad metastásica. Se realizó pancreatoduodenectomía (operación de Whipple) (**Figura 3**).

El reporte histopatológico demostró tumor neuroendocrino localizado en la cabeza del páncreas, con permeación vascular que invadía la grasa del páncreas y el estroma de la segunda porción del duodeno. Seis ganglios linfáticos peri-pancreáticos que se reportaron con hiperplasia linfocítica mixta, los bordes de sección quirúrgica se encontraron libres de tumor (**Figura 3**). Se realizó estudio de inmunohistoquímica para enolase neuroespecífica, sinaptofisina y cromogranina A, los cuales resultaron positivos de forma difusa. (**Figura 4**). Su evolución fue favorable, siendo egresada a los 13 días de estancia hospitalaria. Durante el periodo de seguimiento, la paciente desarrolló dolores articulares y, al ser estudiada, se diagnosticó lupus eritematoso sistémico, el cual se encuentra bajo tratamiento y en control. A dos años seis meses de seguimiento se realiza control mediante tomografía axial computarizada y no existe evidencia de recurrencia tumoral.

Discusión

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son neoplasias raras.^{10,4} Estas neoplasias pueden ser hormonalmente activas o funcionales con una prevalencia de aproximadamente 10 por cada millón de habitantes y no funcionantes u hormonalmente inactivas, cuya prevalencia, en general, no se conoce con exactitud, ya que permanecen asintomáticas. Sin embargo, las neoplasias sintomáticas, como en nuestro caso, son extremadamente raras.¹¹ En las lesiones no funcionales, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas debido a lo inespecífico de su sintomatología, presentando generalmente ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso.¹¹⁻¹³ tal como se observó en nuestro caso. Algunos casos también pueden presentarse con pancreatitis aguda severa.¹⁴

Habitualmente los estudios de laboratorio en estos pacientes no son concluyentes, pudiendo presentar, como se observó en nuestro paciente, datos de colestasis, provocados por la compresión extrínseca de las vías biliares.^{15,16} Los estudios radiológicos son múltiples. Generalmente se utiliza el ultrasonido transabdominal (US), sin embargo la sensibilidad es muy baja y se reporta que es entre el 15 y el 20%, el ultrasonido endoscópico (EUS) es altamente eficaz ya que puede identificar lesiones hasta de 2 a 3 mm de diámetro dentro del páncreas o en la pared del tracto gastrointestinal, siendo una técnica con una especificidad mayor al 85.7%. Este estudio permite realizar biopsia por aspiración con aguja fina (EUS-FNA), lo cual eleva la sensibilidad al 75% y la especificidad al 100%.¹¹

La tomografía computada (TC) es una de las técnicas más utilizadas, su efectividad es mayor al 60%, detectando también invasión a ganglios linfáticos peri-pancreáticos. La sensibilidad y especificidad se incrementan realizando angio-TAC ya que, además de observarse la masa tumoral, puede distinguirse su vascularización. La resonancia magnética (RM) no ofrece mejores resultados diagnósticos, sin embargo ayu-

da a delimitar las relaciones vasculares con la tumoración. La utilidad diagnóstica de estos estudios depende del tamaño tumoral, por ejemplo, la TC y RM localizan alrededor del 10% de los tumores menores de 1 a 3 cm de diámetro, del 30 al 40% de los tumores de 1 a 3 cm y más del 50% de los tumores mayores de 3 cm.^{11,17-20} La mitad de estos tumores se localizan en la cabeza del páncreas, el resto se localizan en el cuerpo y la cola del páncreas. A nuestra paciente se le realizó tomografía computada y resonancia magnética de abdomen, donde se demostró una masa a nivel de la encrucijada biliopancreática, dependiente de la cabeza del páncreas y sin evidencia de enfermedad ganglionar y a distancia, así como dilatación importante de la vía biliar intra y extrahepática. Existe controversia sobre la utilidad de la biopsia preoperatoria de estas lesiones, ya que a pesar de poder realizar una buena muestra mediante ultrasonido endoscópico las posibilidades de



Figura 3. Pieza quirúrgica de tumor neuroendocrino ubicado en la cabeza del páncreas.

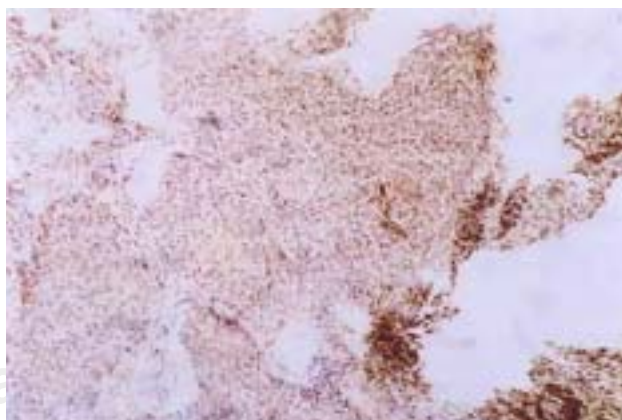


Figura 4. Inmunohistoquímica, que demostró positividad difusa para cromogranina A, sinaptofisina y enolase neuroespecífica.

errores en el diagnóstico final siguen siendo elevadas como ocurrió en nuestro caso.²¹

Existen tres formas clínicas de presentación de estas neoplasias: 1) tumor esporádico, no asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 que puede ser resecado de acuerdo al tamaño mediante enucleación, y la técnica quirúrgica dependerá de la localización y sitio del tumor, así como de la relación anatómica con el ducto pancreático, valorando si es posible preservar páncreas, bazo o duodeno; 2) tumor múltiple benigno asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 que, quirúrgicamente, puede ser conservador, resecaando las microlesiones, o radical mediante resección pancreática o mediante enucleación de microlesiones ubicadas en la cabeza; 3) tumor neuroendocrino pancreático no funcional maligno que corresponde a nuestro caso. Sin embargo, hay pocos estudios que han analizado estrategias de tratamiento para tumores metastáticos localizados. La resección radical de estos tumores en ausencia de metástasis es bien aceptada. El beneficio de realizar cirugía radical en pacientes con enfermedad metastásica continúa en controversia, ya que las posibilidades de incrementar la supervivencia son muy bajas.^{16,22} En nuestro caso, la paciente presentaba un tumor neuroendocrino no funcionante ubicado en la cabeza del páncreas sin enfermedad metastásica, que fue tratado mediante cirugía radical a través de un procedimiento de Whipple clásico, efectuando pancreatoduodenectomía, sin presentar complicaciones, siendo una alternativa de manejo en este tipo de pacientes.^{16,23-26}

El reporte histopatológico debe ser utilizado para confirmar el diagnóstico. La naturaleza del tumor puede ser confirmada por inmunohistoquímica, usando un panel de anticuerpos de hormonas específicas para marcadores neuroendocrinos.^{27,28} El comportamiento biológico de estos tumores es difícil de predecir y, recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) los ha clasificado en cuatro categorías: 1) tumor endocrino bien diferenciado, de probable comportamiento benigno, 2) tumor endocrino bien diferenciado de comportamiento incierto, 3) carcinoma endocrino bien diferenciado, 4) carcinoma endocrino pobremente diferenciado; sin embargo, a la fecha no existe una clasificación TNM para esta enfermedad. En nuestro caso el reporte histopatológico demostró tumor neuroendocrino localizado en la cabeza del páncreas con permeación vascular que invade la grasa del páncreas y el estroma de la segunda porción de duodeno, seis ganglios linfáticos peripancreáticos con hiperplasia linfoide mixta y bordes libres de tumor. Se utilizó cromogranina A, sinaptofisina y enolase neuroespecífica que resultaron positivos de forma difusa.

Existen tratamientos conservadores o adyuvantes que han sido utilizados, tal es el caso de los análogos de la somatostatina, agentes quimioterapéuticos y/o interferón; empleados principalmente para crisis del síndrome carcinoide con resultados alentadores reportados en la literatura,^{13,25,28} en nuestra paciente no se utilizó ninguno de ellos.

Conclusiones

El diagnóstico de este tipo de neoplasias es difícil, sin embargo hoy en día se diagnostican con mayor frecuencia debido a que la capacidad para identificar las células del sistema neuroendócrino ha incrementado. Los estudios radiológicos que se utilizan con mayor efectividad para la detección de estos tumores son el ultrasonido endoscópico, seguido de la tomografía computada, la resonancia magnética y el ultrasonido transabdominal, requiriéndose en algunos casos la toma de biopsia por aspiración, guiada con aguja fina mediante ultrasonido endoscópico. El manejo quirúrgico es altamente eficaz una vez que se tiene bien localizado el tumor, aunque en pocos casos se requiere, debido a que muchas formas permanecen asintomáticas, efectuándose un procedimiento de Whipple, que deberá de reservarse para pacientes sintomáticos o en quienes a pesar de todos los estudios no se establece un diagnóstico y existe sospecha de malignidad, siendo la cirugía radical el único tratamiento curativo.^{15,25,29,30} El pronóstico global de supervivencia es de 50-80%, dependiendo del estado en el que se encuentre la enfermedad y si la cirugía curativa es posible.^{25,31}

Referencias

1. Remage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4: iv1-16.
2. Mondragón-Sánchez RJ, Castellero-Pinilla C, Saldivar-Moreno C, Oñate-Ocaña LF, Ruiz-Molina JM, Aiello-Crocifoglio V. Management of digestive system carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Rev Gastroenterol Méx* 1998; 63: 204-210.
3. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204-10.
4. Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 527-42.
5. Obara T, Shudo R, Fujii T, Tanno S, Mizukami Y, Izawa T, et al. Pancreatic duct obstruction caused by malignant islet cell tumors of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 604-7.
6. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 933-42.
7. Heller SJ, Ferrari AP, Carr-Locke DL, Lichtenstein DR, Van Dam J, Banks PA. Pancreatic duct stricture caused by islet cell tumors. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 147-50.
8. Kloppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996; 20: 132-41.
9. Falconi M, Bettini R, Scarpa A, Capelli P, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: S101-3.
10. Kloppel G. Tumours of the endocrine pancreas. *Pathology* 2003; 24: 265-71.
11. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 378-84.
12. Spivach A, Turolto A, Zanconati F, Colautti I. Non-functioning neuroendocrine tumor of the pancreas: report of a

- clinical case and review of the literature. *Chir Ital* 2003; 55: 715-28.
13. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112: 583-90.
 14. Griño P, Martínez J, Griño E, Carnicer F, Alonso S, Perez-Berenguer H, et al. Acute pancreatitis secondary to pancreatic neuroendocrine tumours. *JOP* 2003; 4: 104-10.
 15. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 511-25.
 16. Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2004; 28: 1248-60.
 17. Dromain C, Baudin E. Endocrine pancreas. *J Radiol* 2005; 86: 797-804.
 18. Volmar KE, Vollmer RT, Jowell P, Nelson RC, Xie HB. Pancreatic FNA in 1,000 cases a comparison of imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 854-61.
 19. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Radiol* 2001; 74: 968-73.
 20. Frucht H, Doppman JL, Norton JA, Miller DL, Dwyer AJ, Frank JA, et al. Gastrinomas: comparison of MR imaging with CT, angiography, and US. *Radiology* 1989; 171: 713-17.
 21. Fidler JL, Johnson CD. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30: 73-85.
 22. Okabayashi T, Kobayashi M, Sugimoto T, Namikawa T, Okamoto K, Hokimoto N, et al. Postoperative pancreatic fistula following distal pancreatectomy for pancreatic neoplasm; can pancreatic fistula be prevented? *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1838-41.
 23. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396-403.
 24. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
 25. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Santini D, Nori F, et al. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. *Ann Oncol* 2005; 16: 1806-10.
 26. Evans D, Lee J. Unusual pancreatic tumors. In: Cameron JL, ed. *Current Surgical Therapy*, Sixth Edition. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc; 1998.
 27. Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with endocrine tumors of the pancreas, including those with mixed endocrine and acinar cell differentiation: a basis for checklists. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 30-6.
 28. Sims KB. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Curr Op Neurol* 2001; 14: 695-703.
 29. Fraker DL, Norton JA. The role of surgery in the management of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 805-30.
 30. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Insulinoma/hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res* 1998; 17: 379-88.
 31. Pereira PL, Wiskirchen J. Morphological and functional investigations of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur Radiol* 2003; 13: 2133-46.