

Carcinoma neuroendócrino de páncreas. ¿Debe ser abordado igual que un adenocarcinoma?

Eduardo Huertas, Fernando Sánchez Loria

Instituto Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Los tumores neuroendócrinos de páncreas (TNE) son tumores raros y con evolución muy variable. Actualmente parecería existir una tendencia al aumento de su incidencia, aunque es posible que dicho aumento esté ligado a una mejor detección imagenológica apoyada en la alta tecnología actual.

En general sabemos que estos tumores pueden presentarse como no funcionantes (la mayoría) o funcionantes relacionados con manifestaciones clínicas dependientes de la hormona que secreten.

La gran mayoría son malignos, aunque su curso clínico es relativamente indolente.

La cirugía fue y sigue siendo la única chance de curación para estos tumores. La controversia surge acerca de la radicalidad de los procedimientos, dado que si bien no se discute la utilidad de researlos, lo que no está tan claro es si una resección más radical con las consecuentes secuelas beneficia a los pacientes en términos de sobrevida y calidad de la misma. Posiblemente esta controversia resulta difícil de subsanar porque éstos son tumores de baja incidencia y las experiencias publicadas son retrospectivas y uniinstitucionales, abarcando todo el amplio espectro de TNE (muestras heterogéneas), ya sean benignos o malignos, funcionales o no funcionales, bien diferenciados o pobremente diferenciados, etc.

Lo raro y heterogéneo de estos tumores, su conducta biológica errática y su naturaleza indolente hacen muy difícil poder implementar estudios randomizados acerca de la real utilidad de los acercamientos quirúrgicos agresivos, por lo que la experiencia de los centros más prestigiosos y de las asociaciones que nuclean especialistas que focalizan su actividad en estas lesiones tumorales es la fuente principal del conocimiento en este tema.

Es trascendente al encarar la conducta del cirujano conocer de qué estamos hablando antes de emitir un juicio estratégico sobre la terapéutica. ¿Estamos en presencia de un *tumor small cell* o de un microadenoma?, ¿es funcionante o no funcionante?, ¿se localiza en la cabeza del páncreas o en su cuerpo y cola?, ¿qué tamaño tiene: es mayor o menor de 2 cms? (2

cms parecería ser el punto de corte o número clave), ¿qué características histológicas o bioquímicas presenta el tumor (angioinvasión, invasión perineural, Ki 67, extensión a órganos vecinos, etc.)?

Una vez situados con estos parámetros, debemos conocer la clasificación de la OMS para estas lesiones, dentro de la cual debemos focalizarnos en el análisis de los tumores endócrino-pancreáticos bien diferenciados funcionantes o no funcionantes y en los carcinomas endócrino-pancreáticos pobremente diferenciados, ya sea de pequeñas o grandes células.

Una vez identificado adecuadamente el tumor, debemos identificar al cirujano, el cual no sólo debe ser técnicamente apto y capacitado para realizar resecciones complejas que incluyan hasta el eventual reemplazo vascular, sino que también debe ser intelectualmente apto en términos de manejar los conocimientos en TNE para adoptar estrategias adecuadas a este tipo de tumores tan particulares. El desconocimiento técnico o biológico no debe ser un límite o factor de error en la adopción de la estrategia quirúrgica.

Resulta importante situarnos en la magnitud del problema. Si consideramos que de todos los tumores pancreáticos, un 10-20% son tumores quísticos y un 80% son adenocarcinomas, nos queda para los TNE un espacio que no superaría el 10% (en series importantes el 2-4%) de todos los tumores del páncreas. Si tenemos en cuenta que pocos de los adenocarcinomas de páncreas resultan reseables (aproximadamente un 15%), y le sumamos la baja incidencia de los TNE, resulta que la posibilidad de que un cirujano general en el contexto de un servicio de cirugía general acceda a tratar un TNE de páncreas es, cuanto menos, esporádica, y esto conspira contra el conocimiento teórico del tema. Si pensamos en el cirujano como factor pronóstico, es interesante mencionar el trabajo de Birkmeyer, y col (Surgery 1999;125:250-256) en el que se reunieron los datos de un grupo de 1.772 hospitales, y un número importante de pacientes (7.229) sometidos a duodenopancreatectomía (DP). Se dividió el número de hospitales en los de alto volumen (urbanos universi-

tarios, más de 5 DP al año), mediano (no urbanos universitarios) y bajo volumen (hospitales rurales). La mortalidad global fue del 11%. En los hospitales del primer grupo la mortalidad en la cirugía alcanzó 4%; en los de mediano volumen, la mortalidad fue del 10%, y en el tercer grupo del 19%. A modo de comparación cabe agregar que en el *MD Anderson Cancer Center*, al igual que en otros centros terciarios del mundo, incluso en Argentina, la mortalidad alcanza sólo 1% en este tipo de cirugía.

En general se considera que los TNE no funcionantes del páncreas son tumores grandes, malignos y constituyen el 80% de estas lesiones, mientras que los funcionantes son pequeños, benignos y representan el 20% restante. En lo que respecta al diagnóstico de los no funcionantes, obviamente no producen síndromes funcionales, sino más bien signos y síntomas inespecíficos como dolor abdominal, pérdida de peso, ictericia, hemorragia digestiva, trastornos dispépticos, hallazgo de masa palpable o simplemente constituyen un hallazgo en las imágenes realizadas por variados motivos. La comparación de los hallazgos en tomografía computada (realizada con técnica de cortes finos y bolos de contraste en tiempos arterial y venoso) entre un TNE y un adenocarcinoma se observa en la tabla 1

En los no funcionantes la técnica quirúrgica

Tabla 1. Comparación entre TNE y adenocarcinoma de páncreas.

TNE	Adenocarcinoma
Grandes expansivos	Pequeños infiltrantes
Márgenes romos pseudocápsula	Irregulares, sin cápsula
Tardío compromiso ductal. Gran masa sin ictericia	Precoz obstrucción biliar. Pequeña masa rápida oclusión.
Ocasionalmente multicéntricos	Más que excepcionalmente multicéntricos
Bien vascularizados	Pobre vascularización

depende de la localización del tumor, del compromiso vascular o ductal, del tipo histológico, de la presencia de metástasis y de su número, así como del estado del paciente antes de encarar el tratamiento.

Finalmente, y como concepto general, en los no funcionantes la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo, teniendo en cuenta que, por el hecho de saber que es un TNE hay que poner mayor énfasis en cumplimentar la resección quirúrgica. Se debe sacar todo el tumor con márgenes adecuados

teniendo como precepto el preservar el máximo parénquima sano posible. En los tumores menores de 2 cm (raros) se puede proceder con la enucleación, mientras que en los mayores de 2 cm se impone tratarlos como adenocarcinoma, ya sea con duodeno-pancreatectomía cefálica, pancreatectomía total, pancreatectomía media o corporocaudal, teniendo en cuenta que a mayor radicalidad, también mayor tasa de complicaciones postoperatorias. En caso de irreseabilidad es importante recordar que, debido a que la sobrevida es prolongada, en estos tumores es preferible una doble derivación quirúrgica antes que la colocación de un doble *stent* (biliar y digestivo).

Pasando a una mención de los funcionantes, comenzamos con el insulinoma que se rige por la regla del 10%, es decir, 10% malignos, 10% múltiples, 10% asociados a MEN Tipo 1 y 10% mayores de 2 cms. Son tumores que se dan en la quinta década de la vida con una incidencia muy baja.

El diagnóstico primero es clínico, pero no da localización anatómica. Resulta difícil el diagnóstico por imágenes por su pequeño tamaño. Sin embargo, hoy en día se cuenta con técnicas sofisticadas de imágenes que ofrecen nuevas opciones: la TAC helicoidal, el Octreoscan, la ecografía endoscópica con punción, y la ecografía intraoperatoria. Esta última sirve para visualizar los vasos y conductos, y saber exactamente qué se puede llegar a lesionar al reseca la lesión.

Gracias a la ecografía intraoperatoria ya no se realizan mediciones metabólicas en los vasos que eran difíciles e inciertas.

Se debe hacer un minucioso control de la glucemia antes y después de la cirugía, dado que en ocasiones se producen rebotes prolongados. Siguiendo con el abordaje quirúrgico, se debe hacer una exploración intraoperatoria macroscópica y tomar el páncreas entre los dedos, para lo que previamente se realiza lo que se conoce como maniobra de Kocher.

La linfadenectomía es válida, pero se debe evitar la habitual confusión de la adenopatía metastásica con el primario. La metastasectomía hepática también es válida. Ya no se hacen más resecciones a ciegas desde la aparición de la ecografía intraoperatoria. La laparoscopia puede tener una participación, especialmente en tumores de cuerpo y cola. De ser posible, en la cirugía de esta patología se debería preservar el bazo.

Dentro de los tumores funcionantes, y con indicación discutible, se encuentran los gastrinomas asociados con el síndrome de Zollinger Ellison, que cursan con una larga historia de úlceras y diarrea, más frecuentes en el duodeno que en el páncreas,

más malignos que los insulinos. Los de 3 cms presentan frecuentes metastásis y justifican la cirugía más radical, haciendo la linfadenectomía obligatoria. Es posible confundir las metastásis ganglionares con un tumor primario duodenal. El Octreoscan y PET pueden colaborar en la localización. La metastasectomía hepática es una opción válida. Estos pacientes también pueden presentar metastásis óseas. El acceso a una cirugía R0 cambia radicalmente el pronóstico y los síntomas ulteriores.

Los VIPomas, glucagonomas y somatostatinosomas son tumores muy poco frecuentes. A los cirujanos no nos ofende que sean diagnosticados por otro colega puesto que su diagnóstico clínico es, a veces, muy difícil. Tampoco nos ofende que otro especialista lo ponga en adecuadas condiciones clínicas porque suelen presentar diarrea, trastornos del equilibrio electrolítico, alteraciones de la glucemia y otros trastornos metabólicos de manejo específico. Entre el 50 y el 80% son malignos.

Requieren enucleación los que miden menos de 2 cm, y el resto, cirugía radical. La linfadenectomía y metastasectomía también son opciones válidas, en virtud del comportamiento generalmente indolente. Dado que la literatura es escasa, resulta difícil estandarizar el tratamiento.

Respecto de los MEN no funcionantes o menores de 2 cm, la cirugía solo aporta complicaciones. Para los funcionantes o mayores de 2 cm, se podría optar por la cirugía.

El grupo del Dr Evans en el hospital MD Anderson, realiza la operación de Thompson para tumores mayores de 1 cm en el contexto de una MEN 1. Esta técnica consiste en una pancreatometomía córporo-caudal desde la mesentérica, con vaciamiento ganglionar.

Se recomienda la enucleación de nódulos en la cabeza o en el proceso uncinado, si los hubiera, y una buena exploración duodenal. Así se evitan la morbimortalidad y las consecuencias de la pancreatometomía total o por lo menos se demora la realización de la misma. Su utilidad es bastante discutida.

Cabe recordar que la colecistectomía en los tumores funcionantes que pueden llegar a utilizar análogos de somatostatina durante su tratamiento a posteriori (causa de litiasis vesicular) es otro aspecto que debe tenerse en cuenta.

¿Debe entonces el TNE de páncreas abordarse como un adenocarcinoma?

Si tiene más de 2 cm y es de extensión locorregional, la respuesta es afirmativa, pero con más entusiasmo que en los adenocarcinomas debido a que el pronóstico es distinto.

Finalmente, debemos recalcar una vez más la importancia de un abordaje multidisciplinario que incluya oncólogos, cirujanos, clínicos, endocrinólogos, patólogos, etc., para el mejor conocimiento de estos tumores y poder así tomar la mejor decisión en su estrategia de tratamiento.

Referencias

1. Pamela J Hodul, MD, Jonathan R Strosberg, MD, Larry K Kvols. Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors: When is it indicated? *Cancer Control* 2008;4:314-322.
2. Scott Q. Nguyen, MD, Luz P. Angel, MD, Celia M. Divino, MD, Stefanie Schluender, MD, Richard RP, Warner, MD. Surgery in malignant pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol* 2007;96:397-403.
3. Bahra M, Jacob D, Pascher A, et al. Surgical strategies and predictors of outcome for malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 930-935.