



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v9i4.3657>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

Pancreatic neuroendocrine tumors: a review article

Tumores neuroendócrinos pancreáticos: um artigo de revisão

Amatista Cecilia Bucheli-Chávez^I

matitabuch@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-2853-007X>

Jeniffer Stefania Velásquez-Vera^{II}

jeniffervelasquez96@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4782-335X>

Paola Alexandra Balarezo-Morales^{II}

paoalexita@outlook.es

<https://orcid.org/0009-0009-4956-0571>

Bryan Paul Costales-Montalvo^{II}

bryancost2@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3642-782X>

Correspondencia: matitabuch@gmail.com

***Recibido:** 29 de agosto de 2023 ***Aceptado:** 20 de septiembre de 2023 ***Publicado:** 25 de octubre de 2023

- I. Médico General. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador. Médico Residente en Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.
- II. Médico General. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador. Médico Residente en Hospital Básico Central, Salcedo, Ecuador.
- III. Médico General. Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Chimborazo. Máster en Gerencia Hospitalaria y Administración de Hospitales. Diplomado en Auditoría Médica. Médico General en funciones hospitalarias en Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador.
- IV. Médico General. Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Chimborazo. Máster en Tricología y Microinjerto Capilar. Docente en AMIR. Médico Residente de Cirugía en el Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

Resumen

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo diverso de neoplasias que surgen de células del sistema neuroendocrino difuso. Además, son capaces de producir hormonas, y se cree que surgen de las células de los islotes, o más probablemente de sus precursores. Aquellos TNEP que producen hormonas en exceso pueden estar asociados a síndromes clínicos distintivos y se denominan funcionales; mientras que los TNEP que no secretan hormonas, o, las secretan en cantidades mínimas, no resultan en un síndrome obvio. En el 85% al 90% de casos, estos tumores no elaboran grandes cantidades de una hormona específica, por lo que los pacientes permanecen asintomáticos. **Materiales y Métodos:** Para la realización de este artículo de revisión se utilizó bibliografía publicada en los últimos 5 años. Además, se tomaron en cuenta motores de búsqueda que garantizan información de calidad y validez como lo son: Clinical Key, Pubmed, Science Direct, Cochrane Library. Desestimamos toda información no validada, con poco valor científico- académico y desactualizada. **Resultados:** Los tumores neuroendocrinos de páncreas son neoplasias malignas raras, caracterizadas por el crecimiento lento y la disposición a metastatizar. La heterogeneidad de los TNEP es sorprendente, pues pueden presentarse con síndromes hormonales debilitantes, metástasis hepáticas difusas o masas asintomáticas descubiertas incidentalmente. De manera similar, su pronóstico puede ser extremadamente favorable, como es el caso de la mayoría de los insulinosomas, o puede ser incierto para otros TNEP pobremente diferenciados.

Palabras Claves: Tumores; Neuroendocrinos; Páncreas; Diagnóstico; Tratamiento.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NET) are a diverse group of neoplasms that arise from cells of the diffuse neuroendocrine system. Furthermore, they are capable of producing hormones, and it is believed that they arise from islet cells, most likely from their precursors. Those TNEP that produce excess hormones may be associated with distinctive clinical syndromes and are called functional; Although TNEP does not secrete hormones, they secrete in minimal amounts, not resulting in an obvious syndrome. In 85% to 90% of cases, these tumors do not produce large amounts of a specific hormone, which is why patients remain asymptomatic. **Materials and Methods:** To carry out this review article, bibliography published in the last 5 years was used. Furthermore, search engines that guarantee information of quality and validity are considered: Clinical Key, Pubmed, Science Direct, Cochrane

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

Library. We disregard all information that is not validated, has little scientific-academic value and is out of date. Results: Neuroendocrine tumors of the pancreas are rare malignant neoplasms, characterized by slow growth and a willingness to metastasize. The heterogeneity of TNEP is surprising, as it can present with debilitating hormonal syndromes, diffuse liver metastases or asymptomatic masses discovered incidentally. Similarly, its prognosis may be extremely favorable, as in the case of the majority of insulinomas, or may be uncertain for other poorly differentiated PNES.

Keywords: Tumors; Neuroendocrines; Pancreas; Diagnosis; Treatment.

Resumo

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são um grupo diverso de neoplasias que surgem de células do sistema neuroendócrino difuso. Além disso, são capazes de produzir hormônios, e se cria que surgem das células das ilhas, ou mais provavelmente de seus precursores. Aqueles TNEP que produzem hormônios em excesso podem estar associados a síndromes clínicas distintas e denominadas funcionais; Enquanto o TNEP não secreta hormônios, ou, o segredo em quantidades mínimas, não resulta em uma síndrome óbvia. Em 85% a 90% dos casos, esses tumores não elaboram grandes quantidades de um hormônio específico, fazendo com que os pacientes permaneçam assintomáticos. Materiais e Métodos: Para a realização deste artigo de revisão foi utilizada bibliografia publicada nos últimos 5 anos. Além disso, consulte os motores de busca que garantem informações de qualidade e validade como os seguintes: Clinical Key, Pubmed, Science Direct, Cochrane Library. Desestimamos toda informação não validada, com pouco valor científico-acadêmico e desatualizada. Resultados: Os tumores neuroendócrinos de pâncreas são neoplasias malignas raras, descritos pelo crescimento lento e pela disposição para metastatizar. A heterogeneidade do TNEP é surpreendente, você pode apresentar síndromes hormonais debilitantes, metástases hepáticas difusas ou massas assintomáticas descobertas incidentalmente. De maneira semelhante, seu prognóstico pode ser extremamente favorável, como é o caso da maioria dos insulinomas, ou pode ser incierto para outros TNEP pobremente diferenciados.

Palavras-chave: Tumores; Neuroendócrinos; Pâncreas; Diagnóstico; Tratamento.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo diverso de neoplasias que surgen de células del sistema neuroendocrino difuso. La incidencia de TNEP es menor o igual a un caso por 100.000 individuos por año, y solo representan del 1% al 2% de las neoplasias pancreáticas; la edad media en el momento del diagnóstico es de 57 a 58 años, y el pico de incidencia se da en la séptima década.

En el páncreas y tracto gastrointestinal, se encuentran al menos 17 tipos diferentes de células neuroendocrinas; en el páncreas existen 5 tipos celulares bien diferenciados que producen péptidos biológicamente activos, que producen insulina, glucagón, somatostatina, péptido pancreático y grelina.

Los TNE pancreáticos (TNEP) también son capaces de producir hormonas, y se cree que surgen de las células de los islotes, o mas probablemente de sus precursores. Aquellos TNEP que producen hormonas en exceso pueden estar asociados A síndromes clínicos distintivos y se denominan funcionales; mientras que los TNEP que no secretan hormonas, o, las secretan en cantidades mínimas, no resultan en un síndrome obvio. En el 85% al 90% de casos, estos tumores no elaboran grandes cantidades de una hormona específica, por lo que los pacientes permaneces asintomáticos.

El tratamiento de los TNEP ha evolucionado significativamente en la última década. La resección pancreática ha sido considerada el tratamiento más eficaz para pacientes con enfermedad ganglionar localizada o regional.

A pesar de la alta frecuencia de metástasis, el pronóstico de los pacientes con PNET es favorable. La supervivencia general de los pacientes con tumores funcionales resecados es mejor que la de los pacientes con tumores no funcionales, se cree a que es debido a que los tumores funcionales son diagnosticados en etapas más tempranas debido al estudio de los síntomas con los que se presentan. Esta revisión hace referencia el abordaje diagnóstico, y la descripción de los TNEP desde un punto de vista anatomopatológico.

Materiales y Métodos

La presente revisión bibliográfica se realizó utilizando descriptores de salud relacionados con los componentes del problema de investigación planteado tumores neuroendocrinos del páncreas. Este estudio encaja con el modelo de investigación documental, ya que se realizó a través de la consulta de documentos. Estos fueron buscados en idioma inglés, español y portugués para ampliar el rango

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

de búsqueda y lograr una mayor cantidad de documentos a incluir como posible muestra de investigación. Se tomaron en cuenta motores de búsqueda que garantizan información de calidad y validez como lo son: Clinical Key, Pubmed, Science Direct, Cochrane Library.

Toda la información recopilada fue incluida en un modelo de recolección de información que permitió organizarla y homogenizarla. Después de realizado el análisis y discusión de la misma se procedió a formular conclusiones que permiten exponer una solución parcial o total, transitoria o permanente al problema de investigación identificado al inicio del estudio.

Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos y Evaluación Anatomopatológica

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas son un grupo de tumores que se caracterizan por manifestar un cuadro clínico variable dependiendo de su histología. Estos representan al 5% de todos los tumores pancreáticos malignos. (Persano, 2023) Se pueden clasificar de diferentes maneras, existen literaturas que lo clasifican en tumores bien diferenciados (PNET) y poco diferenciados (PNEC). Según la clasificación que presentó la Organización Mundial de la Salud en el año 2017 los subdivide en grados, dependiendo el número de mitosis y el índice Ki-67 (tabla 1). Los grados 1 y 2 son tumores de bajo grado, por otro lado, los grado 3 son tumores bien diferenciados con una actividad mitótica más alta. Los PNEC tienen tasas de mitosis $>20/10$ HPF e índices Ki-67 $>20\%$, por lo que se los clasifica como tumores de comportamiento agresivo. (Treaba, 2022)

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2017 PNET Y PNEC		
Grado	Índice de proliferación Ki/67	Índice mitótico (10 CGA)
Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos		
Grado 1	< 3	<2
Grado 2	3-20	2-20
Grado 3	>20	>20
Carcinoma Neuroendocrino Pancreático		
Grado 3	>20	>20

Tabla 1. Clasificación de la OMS 2017 para Tumores y Carcinoma Neuroendocrino Pancreático. Modificado por los autores.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

La Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos recomienda rutinariamente evaluar el Ki-67 en tejidos por bloques de enfermedad primaria y metastásica, ampliamente se ha estudiado que este índice de proliferación se relaciona con el tamaño del tumor, es por eso la importancia de su estudio. (Basturk, 2022)

Métodos diagnósticos analíticos

Biomarcadores generales

Cromogranina A (CgA): es una glicoproteína secretada por las neuronas y células neuroendocrinas, y se considera uno de los biomarcadores clínicos mejor descritos de TNE con una sensibilidad del 66%, una especificidad del 95% y una precisión general del 71% en TNEP (Zu-Yi, et al., 2020).

Esta se eleva en pacientes con TNEP y se correlaciona con la carga de la enfermedad como con la supervivencia del paciente (Scott & Howe, 2019).

Se debe mencionar, que la CgA elevada puede estar asociada con otros estados patológicos como hipertensión, disfunción renal, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y una variedad de otras enfermedades benignas y malignas no relacionadas con los TNE (Scott & Howe, 2019) (Thorvardur Halfdanarson, 2020).

Enolasa neuro-específica (NSE): es una enzima glicolítica que se expresa en las neuronas y en las células neuroendocrinas y paraneuronales. NSE no es comúnmente utilizada por si sola en la práctica clínica debido a su sensibilidad diagnóstica del 31% (Scott & Howe, 2019).

Péptido liberador de progastrina (ProGRP): es una proteína biológicamente activa que estimula la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, proGRP puede estar asociado con el comportamiento tumoral más agresivo y peor pronóstico (Scott & Howe, 2019).

Polipéptido pancreático (PP): es producido por las células de los islotes pancreáticos localizadas en la cabeza y proceso uncinado. El PP es generalmente considerado un marcador secundario de TNEP debido a su sensibilidad y especificidad limitadas. También se puede detectar una concentración sérica más alta de PP en varias condiciones fisiológicas, que incluyen el ejercicio físico, la hipoglucemia y la ingesta de alimentos (Scott & Howe, 2019).

Estudios han encontrado que, durante el período de seguimiento, los niveles de PP tuvieron una alta especificidad (84%) para predecir la tasa de control de enfermedades, y un aumento > al 50% del

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

nivel sérico del mismo, se correlacionó con la progresión del tumor en las imágenes (Scott & Howe, 2019).

Biomarcadores específicos

Insulina: TNEP productor de insulina, más conocido como insulinoma, son casi específicos del páncreas y los TNEP funcionales más comunes. Algunos estudios han reportado que la prueba de ayuno de 72 h es una prueba de oro estándar, eficaz para diagnosticar insulinoma con una sensibilidad y especificidad de casi el 100% (Scott & Howe, 2019).

Glucagón: es una hormona producida por las células α de los islotes pancreáticos, y desempeña un papel opuesto a la insulina en el glucometabolismo. Se pueden detectar niveles elevados de glucagón por encima de 500 pg/ml en los TNEP secretores de glucagón, también denominados glucagonomas (Scott & Howe, 2019).

VIP: es una hormona peptídica de 28 aminoácidos producida por el cerebro, el intestino y el páncreas, desempeña un papel importante en la contracción gastrointestinal y la secreción exocrina pancreática. Ha sido vinculado de forma natural a los tumores del páncreas que secretan VIP, conocidos como VIPomas, que representan un subtipo poco frecuente de tumores de células de los islotes pancreáticos, con una presentación clínica característica como el síndrome de Verner-Morrison (Scott & Howe, 2019).

Gastrina: generalmente funciona como un factor que promueve la liberación de ácido gástrico. El aumento de gastrina sérica puede ser indicativo de la presencia de un gastrinoma y el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison (Scott & Howe, 2019).

Somatostatina: se origina en páncreas, duodeno cerca del ampulla y área periampular. Su función es inhibir la secreción endocrina y la motilidad del estómago y vesícula biliar, los TNEP productores de somatostatina siempre causan una tríada clásica de síndromes: hiperglucemia, colelitiasis y mala digestión de los alimentos (Scott & Howe, 2019).

Métodos de imagen

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son una forma rara de cáncer pancreático que se origina en las células neuroendocrinas del páncreas. Para su diagnóstico y evaluación, se utilizan varios métodos de imagen. (Pamela L Kunz, 2023). Que incluyen:

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

- **Tomografía Computarizada (TC) Abdominal:** La TC es una herramienta esencial para la evaluación de TNEP. Permite visualizar el tamaño, la ubicación y las características del tumor, así como la extensión a tejidos circundantes y la presencia de metástasis (Katerina S Konstantinoff, 2023).
- **Resonancia Magnética (RM) Abdominal:** La RM proporciona imágenes detalladas de los órganos internos, incluyendo el páncreas, y es especialmente útil para la detección de tumores pequeños y la evaluación de la invasión local (Tsung-Ming Chang, 2022)
- **Ecografía Endoscópica (EUS):** La EUS combina una sonda de ultrasonido con un endoscopio. Permite una visualización de alta resolución del páncreas y es particularmente efectiva para la evaluación de la etapa local del TNEP (Tsung-Ming Chang, 2022).
- **Escintigrafía:** La escintigrafía, como la gammagrafía con octreótido, es útil en la identificación de tumores neuroendocrinos, ya que estas células a menudo expresan receptores de somatostatina. Esto permite la detección y el seguimiento de TNEP mediante la inyección de radiotrazadores marcados con somatostatina (Margaret Wheless, 2023).
- **PET-CT con Ga-68-DOTATATE:** Esta técnica de imagen combina la tomografía por emisión de positrones (PET) con imágenes de tomografía computarizada (CT). Utiliza un radiotrazador llamado Ga-68-DOTATATE, que se une a los receptores de somatostatina en las células neuroendocrinas. Esto permite una detección precisa de TNEP y sus metástasis (Margaret Wheless, 2023).
- **Angiografía:** La angiografía se utiliza para evaluar la vascularización de los TNEP y es importante para la planificación de la cirugía o la embolización de los vasos sanguíneos que alimentan el tumor.
- **Exploración con Octreoscintigrafía (OctreoScan):** Similar a la gammagrafía con octreótido, la octreoscintigrafía utiliza una sonda de detección especializada para identificar áreas con alta captación de octreótido, lo que indica la presencia de células neuroendocrinas (Tsung-Ming Chang, 2022).

Es importante recordar que el enfoque de diagnóstico y seguimiento de los TNEP puede variar según la ubicación, el tamaño y la extensión del tumor, así como las características individuales del paciente y que la elección del método de imagen depende de la situación clínica del paciente, la experiencia del equipo médico y la disponibilidad de recursos. La combinación de varios métodos de imagen a

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

menudo se utiliza para obtener una evaluación completa de los TNEP y guiar el tratamiento adecuado. Además, la interpretación de las imágenes a menudo se realiza en el contexto de la historia clínica y otros hallazgos clínicos (Osama O Elkelany, 2023).

Insulinoma

Los insulinomas representan del 1 al 2% de los TNEP, y afectan aproximadamente hasta 3 pacientes por millón por año. Pueden aparecer a cualquier edad, principalmente durante la quinta década de la vida, y tienen un ligero predominio en el género femenino (Konukiewitz, Jesinghaus, Kasajima, & Klöppel, 2022).

En el 90% de los casos son pequeños (<2 cm) y suelen comportarse de manera benigna, por otra parte, aproximadamente entre el 8% y el 10% de estas F-NET son más grandes de 2 cm de diámetro y tienen mayor potencial maligno (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020).

El sello diagnóstico del insulinoma, la llamada “tríada de Whipple” o “tríada del insulinoma”, consta de (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020):

- Síntomas causados por hipoglucemia.
- Nivel bajo de glucosa en sangre durante los episodios.
- Alivio de los síntomas al normalizar el nivel de glucosa en sangre mediante la administración de glucosa.

Los episodios de hipoglucemia causados por una secreción inadecuada de insulina se dividen en dos categorías principales, adrenérgicos y neuroglucopénicos. Los síntomas adrenérgicos son causados por la activación del sistema nervioso simpático con la siguiente liberación de catecolaminas; los síntomas asociados incluyen diaforesis, temblores, palpitaciones, ansiedad, aumento del apetito y nerviosismo. Los síntomas neuroglucopénicos, son causados por disminución del suministro de glucosa al sistema nervioso central, que incluye deterioro del estado mental y cognitivo, alteraciones visuales, desorientación, déficit de memoria, estupor, convulsiones y coma (Konukiewitz, Jesinghaus, Kasajima, & Klöppel, 2022).

La mayoría de los pacientes se presentan dentro de 1,5 años de la duración de los síntomas, pero los pacientes pueden ser sintomáticos durante décadas antes de ser diagnosticado. (Alderman, 2020) El diagnóstico de insulinoma, para ser absolutamente establecido, requiere una presentación clínica

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

compatible y la presencia de los siguientes 6 criterios (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020):

- Niveles de glucosa en sangre ≤ 40 mg/dl.
- Insulina ≥ 36 pmol/l, péptido C ≥ 200 pmol/l, proinsulina ≥ 5 pmol/l, β -hidroxibutirato $\leq 2,7$ mmol/l
- Ausencia de metabolitos de sulfonilurea en plasma u orina.

La prueba de ayuno de 72 horas, es considerada la prueba de oro estándar para la confirmación del diagnóstico de insulinoma, consiste en la medición consecutiva de niveles de glucosa e insulina en sangre, hasta que el paciente se vuelva sintomático (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020).

Tan pronto como se establece el diagnóstico clínico de insulinoma, se debe realizar la detección anatómica del tumor, con la investigación de la presencia o ausencia de enfermedad metastásica (Konukiewitz, Jesinghaus, Kasajima, & Klöppel, 2022).

El análisis histopatológico demuestra pérdida de la arquitectura del lóbulo pancreático y una población de células idénticas de pequeño tamaño con pérdida del pleomorfismo nuclear (Konukiewitz, Jesinghaus, Kasajima, & Klöppel, 2022).

A pesar del desarrollo y los avances en la cirugía laparoscópica, la cirugía abierta sigue siendo el método más aceptado; y el procedimiento quirúrgico preferido es la enucleación, especialmente para aquellos insulinomas superficiales pequeños ($<2,5$ cm), benignos, uniloculares, ubicados a más de 2-3 mm distales al conducto pancreático principal y a los vasos principales (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020).

Por otra parte, los tumores grandes, con alta sospecha de malignidad o metástasis indican, la necesidad de pancreatectomía como procedimiento de elección en lugar de enucleación (Giannis, Karaolanis, Papalampros, Karachaliou, & Felekouras, 2020).

Gastrinoma

Son tumores neuroendocrinos productores de gastrina, cuando esta hipersecreción de gastrina produce sintomatología digestiva, se conoce como síndrome de Zollinger Ellison (ZES), siendo característico la hipersecreción de ácido gástrico, que generalmente conduce a enfermedad por reflujo

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

gastroesofágico, úlceras pépticas recurrentes y diarrea crónica (Rossi, et al., 2021) (Espada, et al., 2020).

Los síntomas del ZES son inespecíficos y se superponen con otros trastornos gastrointestinales, por lo que el diagnóstico suele retrasarse, con un tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico final de más de 5 años (Deepak, 2023).

Niveles de gastrina $> 1\ 000$ pg/ml y un pH gástrico inferior a 2 se consideran diagnósticos de gastrinoma; otras pruebas específicas, incluido el registro del pH esofágico y la prueba de secretina, podrían ser útiles en casos seleccionados, aunque no están ampliamente disponibles (Rossi, et al., 2021).

La localización del tumor primario y sus metástasis es el primer paso diagnóstico cuando se sospecha ZES asociado a gastrinoma. La tomografía computarizada (TC) con contraste mejorado es útil para identificar tumor > 1 cm, tumores de cabeza pancreática y metástasis hepáticas, con una sensibilidad entre 59% y 78% y una especificidad entre 95% y 98%, respectivamente. En cambio, la sensibilidad disminuye para el tamaño del tumor < 1 cm y las ubicaciones extrapancreáticas (Rossi, et al., 2021).

El tratamiento del gastrinoma y el ZES incluye tanto un tratamiento médico adecuado para el alivio de los síntomas, como inhibidores de la bomba de protones; y cirugía con intención curativa siempre que sea posible (Rossi, et al., 2021).

La técnica quirúrgica debe seguir un enfoque gradual para buscar el tumor incluso en caso de imágenes preoperatorias negativas. En este contexto, la cirugía tiene en primer lugar una finalidad diagnóstica, algo poco común en la cirugía moderna y, dada la peculiaridad de esta técnica y la rareza de la enfermedad, debe ser realizada por cirujanos experimentados en centros de referencia terciarios (Rossi, et al., 2021).

Glucagonoma

Están compuesto por células alfa productoras de glucagón y péptido derivado de proglucagón, con producción incontrolada de glucagón que causa el síndrome de glucagonoma. Es una enfermedad extremadamente rara, con incidencia de aproximadamente 1 caso cada 20 millones de personas por año (Chang, Sherman, Howe, & Sahai, 2022).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

El síndrome de glucagonoma, se caracteriza por diarrea depresión, trombosis venosa profunda, diabetes mellitus, pérdida de peso y eritema migratorio necrolítico (Konukiewitz, Jesinghaus, Kasajima, & Klöppel, 2022).

La morbilidad asociada a esta enfermedad, se debe principalmente al eritema migratorio necrolítico y la desnutrición, que pueden mejorar parcialmente con análogos de la somatostatina, infusión de aminoácidos y antibióticos (Alvarez, et al., 2019).

La resección quirúrgica es la única opción curativa en una minoría de los casos en los que el tumor está localizado en el momento del diagnóstico. El tipo de resección pancreática se determina después de una evaluación cuidadosa del sitio y el tamaño del tumor (Alvarez, et al., 2019).

Por otra parte, los análogos de la somatostatina, como el octreotide y la lanreotide, ayudan a revertir los efectos del exceso de glucagón y a inhibir la secreción de glucagón. Se ha informado que octreotida y lanreotida prolongan significativamente el tiempo hasta la progresión del tumor, y también mejora la diabetes, la diarrea y los síntomas neurológicos (Alvarez, et al., 2019).

Vipoma

El Vipoma, o síndrome de Verner-Morrison, es un tipo raro de tumor neuroendocrino que afecta las células de los islotes pancreáticos y produce una gran cantidad de péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés). El VIP es una hormona que regula diversas funciones del sistema gastrointestinal, como la producción de ácido estomacal y la motilidad intestinal. Cuando un tumor neuroendocrino del páncreas produce en exceso el VIP, se pueden desencadenar una serie de síntomas y afecciones, lo que lleva al desarrollo del síndrome de Verner-Morrison, también conocido como síndrome de la diarrea acuosa hipotasémica hipoclorémica (WDHA, por sus siglas en inglés) (Megan L Sulciner, 2023)

El VIP provoca síntomas característicos, como diarrea acuosa y voluminosa, que a menudo es profusa y puede llevar a deshidratación, desequilibrios electrolíticos (como hipopotasemia e hipocloremia) y debilidad muscular. (Megan L Sulciner, 2023)

El diagnóstico de un VIP generalmente se basa en una combinación de pruebas clínicas, análisis de sangre (para detectar niveles elevados de VIP), y estudios de imagen, como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) abdominal para localizar el tumor. (Tsong-Ming Chang, 2022)

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

El tratamiento de un VIP suele requerir la extirpación quirúrgica del tumor. La cirugía es la opción preferida, ya que puede curar la afección si se extirpa completamente el tumor. En algunos casos, se pueden utilizar tratamientos médicos para controlar los síntomas antes de la cirugía o cuando la cirugía no es una opción.

El pronóstico para pacientes con VIP depende en gran medida del estadio en el que se encuentre el tumor en el momento del diagnóstico y si se puede extirpar por completo. Los tumores en estadios tempranos tienen un mejor pronóstico, mientras que los tumores avanzados pueden ser más difíciles de tratar. (Megan L Sulciner, 2023)

Es importante destacar que el diagnóstico y el tratamiento del VIP deben ser realizados por profesionales de la salud especializados en oncología y endocrinología, ya que se trata de una afección poco común con características específicas. La información médica y las opciones de tratamiento pueden evolucionar con el tiempo, por lo que es fundamental trabajar en estrecha colaboración con un equipo médico para recibir la atención más actualizada y apropiada. (Margaret Wheless, 2023)

Somatostinoma

El somatostinoma es un tipo de tumor neuroendocrino que se desarrolla en las células delta del páncreas o en el duodeno y produce una cantidad excesiva de somatostatina, una hormona que regula la liberación de otras hormonas en el cuerpo, como la hormona del crecimiento y la insulina. Estos tumores son raros y, a menudo, se asocian con el síndrome de Zollinger-Ellison y el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) (Ilias Giannakodimos, 2022).

Los somatostinomas pueden causar una variedad de síntomas debido a la sobreproducción de somatostatina, que inhibe la liberación de hormonas en el cuerpo. Los síntomas pueden incluir diarrea, pérdida de peso, cálculos biliares, problemas de absorción de nutrientes, síntomas gastrointestinales y otros síntomas relacionados con la inhibición de las hormonas (Ilias Giannakodimos, 2022).

El diagnóstico de un somatostinoma implica una evaluación clínica detallada, análisis de sangre para detectar niveles elevados de somatostatina y pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) para localizar y evaluar el tumor. La gammagrafía con octreótido (OctreoScan) también puede ser útil para identificar la presencia de receptores de somatostatina en el tumor (Florica Sandru, 2020)

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

El tratamiento de los somatostinomas generalmente implica la extirpación quirúrgica del tumor cuando sea posible. La cirugía puede ser curativa si el tumor se puede extirpar por completo. En algunos casos, se pueden utilizar medicamentos análogos de la somatostatina, como la octreotida, para controlar los síntomas y reducir la producción de somatostatina. La terapia dirigida y la radioterapia pueden considerarse en situaciones específicas (Florica Sandru, 2020).

El pronóstico de los pacientes con somatostinoma depende en gran medida del estadio en el que se encuentra el tumor en el momento del diagnóstico, si se puede extirpar quirúrgicamente y de la presencia de metástasis. Los tumores en estadios tempranos tienen un mejor pronóstico que los tumores avanzados (Florica Sandru, 2020).

Es importante destacar que el tratamiento y el manejo de los somatostinomas deben ser supervisados por un equipo médico especializado en endocrinología y oncología, ya que se trata de una afección poco común con características específicas. La información médica y las opciones de tratamiento pueden evolucionar con el tiempo, por lo que es fundamental recibir atención médica actualizada y personalizada (Florica Sandru, 2020).

Tumor pancreático secretor de polipéptidos del páncreas distal

El tumor pancreático secretor de polipéptidos del páncreas distal (PPoma) es un tumor raro, y puede ocurrir de forma esporádica o asociarse en familias o con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Generalmente tiene un crecimiento lento, y puede llegar a alcanzar un gran tamaño que facilita el diagnóstico y la sintomatología se debe fundamentalmente al efecto masa, provocando dolor abdominal inespecífico o síntomas sugestivos de obstrucción de la vía pancreática o biliar. Por lo cual suelen ser malignos, con metástasis principalmente en el hígado y pulmón. La combinación de exámenes de laboratorio en sangre con niveles elevados de cromogranina A y polipéptido pancreático y pancreastatina tiene un alta sensibilidad para el diagnóstico de este tipo de tumores (Melinda Mortenson, 2022).

Los exámenes gammagráficos con análogos de la somatostatina pueden mejorar aún más el diagnóstico. La resección quirúrgica completa del tumor es el tratamiento de elección, a pesar de la dificultad quirúrgica y porque generalmente son paliativos debido a las metástasis. Se puede optar por realizar cirugías para reducir el volumen del tumor, así como coadyuvancia para aliviar los síntomas. La quimioterapia suele utilizar análogos de estreptozotocina y somatostatina para tratar la

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

enfermedad residual. Las tasas de supervivencia son muy bajas, inferiores al 10% al 15%, y si ya existen metástasis, este porcentaje baja a un 5% (Samuel C L Kuo, 2018)

Neoplasias Endocrinas Múltiples

Paul Wermer en el año 1954, describió que algunos tumores de páncreas coexistían con tumores pituitarios y de la glándula paratiroides, los cuales tenían una herencia autosómica dominante con una penetrancia. Los estudios de neoplasias neuroendocrinas pancreáticas han determinado que el 44% tiene mutaciones inactivadoras del gen de la neoplasia endocrina múltiple tipo MEN1. Por otro lado, el 43% tiene mutaciones que codifican cualquiera de las dos subunidades del complejo transcripción/remodelación, y el 14% tiene mutaciones en la vía mTOR. (Jensen, 2024)

Conclusiones

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son neoplasias malignas raras, caracterizadas por el crecimiento lento y la propensión a metastatizar. La heterogeneidad de los TNEP es sorprendente, pues pueden presentarse con síndromes hormonales debilitantes, metástasis hepáticas difusas o masas asintomáticas descubiertas incidentalmente. De manera similar, su pronóstico puede ser extremadamente favorable, como es el caso de la mayoría de los insulinomas, o puede ser incierto para otros TNEP pobremente diferenciados. Una vez que se sospecha un TNEP, el estudio diagnóstico debe consistir en pruebas bioquímicas para marcadores TNE y estudios de imágenes completos.

Los tumores pancreáticos de bajo grado, no funcionales, de tamaño estable y menores de 2 cm pueden ser observados con seguridad, mientras que aquellos que no cumplen con estos criterios están indicados para su resección. Las resecciones estándar incluyen pancreaticoduodenectomía para masas en la cabeza y pancreatectomía central o distal para masas en el cuerpo y la cola. La enucleación es una opción para tumores seleccionados de menos de 3 cm que no lindan con el conducto pancreático.

Referencias

Alderman, E. (12 de June de 2020). *Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Obtenido de CLINICAL OVERVIEW Elsevier Point of Care.

Alvarez, M., Almanzar, A., Sanabria, F., Meneses, G., Velasquez, L., & Zarate, L. (2019).

MANIFESTATIONS OF GLUCAGONOMA SYNDROME. *AACE Clinical*.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

- Basturk, A. B. (2022). Immunohistology of Pancreas and Hepatobiliary Tract. En *Diagnostic Immunohistochemistry* (págs. 15, 561-606.e20). Elsevier.
- Chang, A., Sherman, S., Howe, J., & Sahai, V. (2022). Progress in the Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *The Annual Review of Medicine*.
- Deepak, B. (17 de Julio de 2023). *Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Obtenido de CLINICAL OVERVIEW Elsevier Point of Care.
- Espada, J., Beltran, P., Suarez, G., Marin, L., Cepeda, C., Alamo, J., & Gomez, M. (2020). MANEJO DE GASTRINOMA SOBRE GANGLIO LINFÁTICO. *CIR ESP*, 367.
- Florica Sandru, M. C. (2020). Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 . *Exp Ther Med*, 3383-3388.
- Giannis, D., Karaolanis, G., Papalampros, A., Karachaliou, G.-S., & Felekouras, E. (2020). Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *JBUON*, 1302-1314.
- Ilias Giannakodimos, A. G. (2022). Somatostatinoma of the Ampulla of Vater: A Systematic Review . *J Gastrointestin Liver Dis*, 459-466.
- Jensen, E. M. (2024). Neuroendocrine Neoplasms. En *Goldman-Cecil Medicine* (págs. Twenty Seventh Edition 213, 1561-1568.e1). Elsevier.
- Katerina S Konstantinoff, A. C. (2023). Pancreatic neuroendocrine tumors: tailoring imaging to specific clinical scenarios . *Abdom Radiol (NY)*, 1843-1853.
- Konukiewitz, B., Jesinghaus, M., Kasajima, A., & Klöppel, G. (2022). Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Archiv*, 247–257.
- Margaret Wheless, S. D. (2023). Systemic Therapy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors . *Clin Colorectal Cancer*, 34-44.
- Megan L Sulciner, T. E. (2023). Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors . *Cancers (Basel)*, 28;15(7):2006.
- Melinda Mortenson, R. B. (2022). Symptomatic pancreatic polypeptide-secreting tumor of the distal pancreas (PPoma) . *Int J Gastrointest Cancer*, Int J Gastrointest Cancer.
- Osama O Elkelany, F. G. (2023). An Overview of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and an Update on Endoscopic Techniques for Their Management . *Curr Oncol*, 7566-7580.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: un artículo de revisión

- Pamela L Kunz, N. T. (2023). Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211) . *J Clin Oncol*, 1359-1369.
- Persano, E. P. (2023). Synchronous or metachronous presentation of pancreatic neuroendocrine tumor versus secondary lesion to pancreas in patients affected by renal cell carcinoma. Systematic review. *Seminars in Oncology*, Volumen 49, Número 6, Páginas 476-481.
- Rossi, R., Elvevi, A., Citterui, D., Coppa, J., Invernizzi, P., Maazafero, V., & Massironi, S. (2021). Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*, 2219-2840.
- Samuel C L Kuo, S. G. (2018). Sporadic pancreatic polypeptide secreting tumors (PPomas) of the pancreas . *World J Surg*, 851-862.
- Scott, A., & Howe, J. (2019). Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am*, 793-814.
- Thorvardur Halfdanarson, J. R. (2020). The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *NANETS GUIDELINES*, 863–881.
- Treaba, E. Y. (2022). Immunohistology of Endocrine and Neuroendocrine Neoplasms. En *Diagnostic Immunohistochemistry* (págs. 342-392.e16). Elsevier .
- Tsung-Ming Chang, P.-Y. C.-Y. (2022). PTEN regulates invasiveness in pancreatic neuroendocrine tumors through DUSP19-mediated VEGFR3 dephosphorylation . *J Biomed Sci*, 6;29(1):92.
- Zu-Yi, M., Yuan-Feng , G., Hong-Kai , Z., Zi-Xuan , Z., Shan-Zhou, H., Yi-Ping , Z., . . . Bao-Hua , H. (2020). Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*, 2305-2322.