

Neoplasias Pancreáticas Endocrinas y Exocrinas

El páncreas alberga dos tipos principales de neoplasias con características clínicas y pronósticos muy diferentes. Las neoplasias endocrinas, aunque menos comunes, presentan síndromes clínicos característicos debido a la secreción hormonal. Las neoplasias exocrinas, particularmente el adenocarcinoma ductal, representan uno de los cánceres más letales con una tasa de supervivencia a 5 años de solo 7.2%. Comprender estas diferencias es fundamental para el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado.



Insulinoma: La Neoplasia Endocrina Más Común

Tríada de Whipple

El insulinoma se presenta con un síndrome clínico característico conocido como la tríada de Whipple:

1. Hipoglucemia sintomática en ayunas
2. Nivel documentado de glucosa en suero menor de 50 mg/dL
3. Alivio de los síntomas con la administración de glucosa

Los pacientes pueden experimentar episodios sincopales profundos o síntomas menos graves que se evitan con alimentación frecuente. Los síntomas comunes incluyen palpitaciones, temblores, diaforesis, confusión, obnubilación y convulsiones.

Características Diagnósticas

Los estudios de laboratorio revelan niveles bajos de azúcar en sangre con niveles séricos de insulina elevados. Los niveles de péptido C también están elevados, descartando la administración subrepticia de insulina.

El diagnóstico se confirma con un ayuno controlado, tomando muestras de sangre cada 4 a 6 horas para determinar los niveles de glucosa e insulina hasta que el paciente se vuelve sintomático.

Localización

Los insulinomas se distribuyen uniformemente en la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas. Se localizan con escáner CT y ultrasonido endoscópico (EUS), con identificación preoperatoria superior al 90%.

Características Tumorales

A diferencia de la mayoría de los tumores pancreáticos endocrinos, el 90% de los insulinomas son benignos y solitarios. Solo el 10% son malignos. Se curan generalmente por enucleación simple.

Asociación con MEN1

Aproximadamente 90% de los insulinomas son esporádicos, mientras que 10% se asocian con el síndrome MEN1. Estos últimos son más propensos a ser multifocales con mayor tasa de recurrencia.

Gastrinoma y Síndrome de Zollinger-Ellison

El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) es originado por un gastrinoma, un tumor endocrino que libera gastrina, causando secreción hiperáctica y úlcera péptica. Muchos pacientes presentan dolor abdominal, enfermedad de úlcera péptica y esofagitis grave. En el momento del diagnóstico, 21% de los pacientes tiene diarrea.

01

Diagnóstico

Se realiza midiendo el nivel de gastrina en suero. En la mayoría de los pacientes con gastrinomas, el nivel es superior a 1,000 pg/mL. Es importante que los pacientes dejen de tomar inhibidores de la bomba de protones para realizar esta prueba.

02

Localización

En 70 a 90% de los pacientes, el gastrinoma primario se encuentra en el triángulo de Passaro, un área definida por la unión del conducto cístico y el colédoco, la segunda y tercera porción del duodeno, y el cuello y cuerpo del páncreas.

03

Estudios de Imagen

La gammagrafía de SSTR (octreótido) en combinación con CT es la prueba de elección, localizando cerca de 85% de los gastrinomas. El EUS es útil para localizar tumores en la cabeza pancreática o en la pared duodenal.

04

Tratamiento Quirúrgico

Aproximadamente 50% de los gastrinomas hace metástasis a los ganglios linfáticos o al hígado. Los pacientes que cumplen criterios para cirugía deben someterse a exploración para posible extirpación del tumor.

La resección pancreática se justifica para el gastrinoma solitario sin metástasis. Después de la operación, los pacientes son seguidos con niveles de gastrina sérica en ayunas, pruebas de estimulación con secretina, escáner con octreótido y CT. Solo se logra una cura bioquímica en aproximadamente un tercio de los pacientes operados por ZES.

Otros Tumores Endocrinos Funcionales

VIPoma



El tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo causa diarrea acuosa grave que conlleva a deshidratación y decaimiento por pérdida de líquido y electrolitos. También conocido como síndrome de WDHA (diarrea acuosa, hipocalcemia y aclorhidría).

La diarrea puede alcanzar 5 litros por día y es episódica. Los niveles séricos de VIP deben medirse en múltiples ocasiones porque la secreción es episódica. Los análogos de la somatostatina son útiles para controlar la diarrea.

Glucagonoma



La diabetes en asociación con dermatitis debe elevar la sospecha de un glucagonoma. El eritema migratorio necrolítico clásico se manifiesta como lesiones migratorias cíclicas en la parte inferior del abdomen, el perineo, el área perioral y los pies.

El diagnóstico se confirma mediante la medición de los niveles de glucagón en suero, que están casi siempre por encima de 500 pg/mL. El glucagón es una hormona catabólica y la mayoría de los pacientes presenta malnutrición.

Somatostatinoma



Los pacientes presentan cálculos biliares debido a la estasis biliar, diabetes por la inhibición de la secreción de insulina y esteatorrea secundaria por la inhibición de la secreción exocrina pancreática.

La mayoría se origina en el páncreas proximal o en el surco pancreatoduodenal. El diagnóstico se confirma con niveles séricos elevados de somatostatina, casi siempre superiores a 10 ng/mL.

Tumores Endocrinos Pancreáticos No Funcionales

La mayoría de los tumores endocrinos pancreáticos (PET) no están asociados con niveles elevados de hormonas séricas que causan síntomas. Estos tumores, también llamados tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET), son considerados malignos porque tienen potencial de crecimiento controlado y metástasis.

Presentación Clínica

Los pacientes a menudo presentan síntomas similares a aquellos con adenocarcinoma pancreático, con dolor vago o pérdida de peso. Con más frecuencia, los pNET se descubren de forma incidental cuando se realizan imágenes por otra razón.

El tumor realza con frecuencia con el contraste arterial. A veces se observa un componente quístico por necrosis central. El octreoescáner (gammagrafía del receptor de somatostatina) puede ser útil para clasificar la enfermedad.

Tratamiento Quirúrgico

La resección quirúrgica se recomienda para los pacientes con ausencia de metástasis. Para aquellos con tumores en el cuerpo y la cola del páncreas, esto incluye casi siempre la esplenectomía.

Con los avances en formación de imágenes, los pequeños pNET indoloros se descubren con frecuencia en aumento. Algunos cirujanos están considerando la observación en casos de tumores pequeños no funcionales menores de 2 cm.

16%

Supervivencia a 5 años

Con pNET metastásico, la supervivencia es solo 16%, aunque mejor que el adenocarcinoma ductal pancreático.

48%

Mejora con Ablación

La supervivencia a 5 años mejora a 48% cuando se complementa la resección del tumor primario y metástasis hepáticas con ablación local.

90%

Carga Tumoral

La cirugía citoreductiva se busca si más de 90% de la carga tumoral puede extirparse, lo cual conforma solo 10% de los pacientes con enfermedad metastásica.

El tratamiento del cáncer neuroendocrino de páncreas metastásico requiere un enfoque multidisciplinario que a menudo abarca una combinación de cirugía citoreductora cuando sea apropiado, tratamiento dirigido a las metástasis hepáticas cuando sea posible y tratamiento médico sistémico.

Adenocarcinoma Pancreático: Epidemiología y Factores de Riesgo

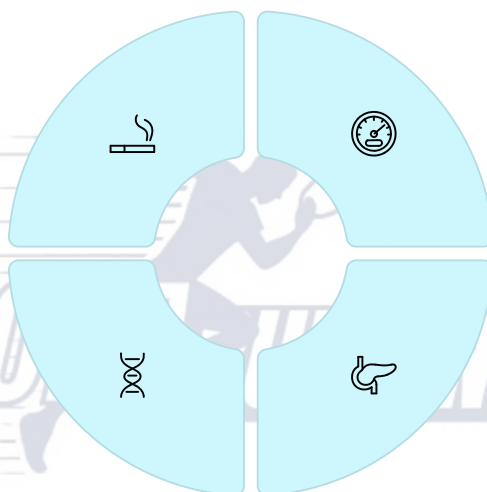
En 2017, se estimó que 53,670 estadounidenses serían diagnosticados con cáncer de páncreas, y 43,090 morirían de la enfermedad. El cáncer de páncreas tiene el peor pronóstico de todas las neoplasias malignas con una tasa de supervivencia de 5 años de solo 7.2%. La incidencia continúa en aumento, relacionada con el incremento de factores de riesgo como la obesidad y la diabetes.

Tabaquismo

El hábito de fumar aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas al menos dos veces debido a los carcinógenos en el humo del cigarrillo.

Predisposición Genética

Se estima que hasta 10% de los cánceres pancreáticos se producen como resultado de una predisposición genética hereditaria. Una historia de cáncer de páncreas en familiares de primer grado incrementa el riesgo relativo aproximadamente dos veces.



Diabetes

La intolerancia a la glucosa está presente en 80% de los pacientes con cáncer de páncreas. La diabetes tipo 2 preexistente aumenta dos veces el riesgo de desarrollo.

Pancreatitis Crónica

Los pacientes con pancreatitis crónica, especialmente la pancreatitis familiar, tienen un mayor riesgo. Estudios revelan un aumento de hasta 20 veces en el riesgo de cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas es más común en adultos mayores, con una mayoría que oscila entre 75 y 84 años de edad. Es más usual en los afroamericanos, y un poco más frecuente en hombres que en mujeres. La etiología involucra una interacción compleja de factores genéticos y ambientales.

Genética y Patología del Cáncer Pancreático



Mutación K-ras

El oncogén K-ras es el gen que más muta en el cáncer de páncreas, con alrededor de 90% de los tumores presentando una mutación. Esta mutación está presente en las lesiones precursoras y se cree que aparece temprano.



HER2/neu

El oncogén HER2/neu, homólogo del receptor del factor de crecimiento epidérmico, se sobreexpresa en los cánceres pancreáticos. Este receptor está implicado en las vías de transducción de señales que conllevan a la proliferación celular.



Genes Supresores

Múltiples genes supresores de tumores se eliminan y/o mutan durante este proceso, como p53, p16, DPC4 (Smad 4) y, en una minoría de casos, BRCA2. Estos están presentes en la mayoría de los cánceres pancreáticos.

El cáncer de páncreas surge a través de una progresión gradual de cambios celulares. La valoración histológica sistemática de las áreas que rodean los cánceres de páncreas ha revelado la presencia de lesiones precursoras denominadas neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), de la cual se han definido tres estadios.

Estas lesiones demuestran las mismas mutaciones oncógenas y la pérdida de genes supresores de tumores que se encuentran en los cánceres invasivos, aumentando la frecuencia de estas anomalías con la atipia celular progresiva y el desorden arquitectónico. La capacidad de detectar estas lesiones precursoras en los seres humanos en una etapa en la que el cáncer aún puede prevenirse o curarse es un objetivo importante de la investigación actual.

Alrededor de dos tercios de los adenocarcinomas pancreáticos surgen dentro de la cabeza o en el proceso uncinado del páncreas; 15% está en el cuerpo y 10% en la cola. Los tumores en el cuerpo y la cola son casi siempre más grandes en el momento del diagnóstico y, por tanto, menos comunes y con posibilidad de reseca.

Diagnóstico y Estadificación del Cáncer Pancreático

La estadificación patológica exacta del cáncer pancreático es importante porque permite precisar la estimación cuantitativa de los resultados y compararlos entre las instituciones. La estadificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) del cáncer de páncreas fue actualizada por el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer en 2017.

Estadio I

Tumor limitado al páncreas menor de 2 cm (T1) o entre 2-4 cm (T2), sin afectación de ganglios linfáticos regionales (N0) y sin metástasis a distancia (M0).

Estadio II

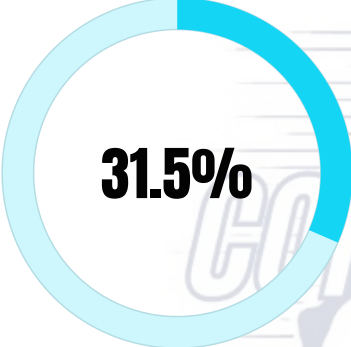
Tumor limitado al páncreas mayor de 4 cm (T3) sin afectación ganglionar (N0), o cualquier tamaño de tumor con 1-3 ganglios linfáticos regionales involucrados (N1), sin metástasis a distancia (M0).

Estadio III

Tumor que invade órganos adyacentes o la pared de grandes vasos (T4), o afectación de 4 o más ganglios linfáticos regionales (N2), sin metástasis a distancia (M0).

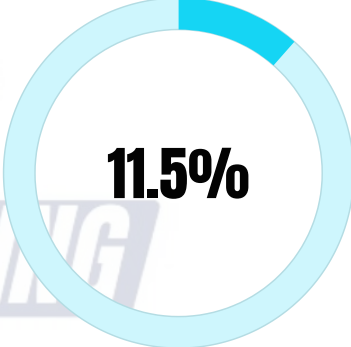
Estadio IV

Cualquier tumor con metástasis a distancia (M1), ya sea limitadas al hígado (M1a), en al menos un sitio extrahepático (M1b), o metástasis hepáticas y extrahepáticas (M1c).



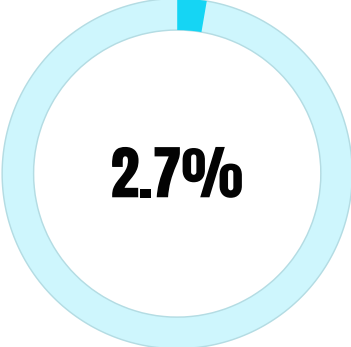
31.5%

Tasa de supervivencia relativa a 5 años para la etapa localizada



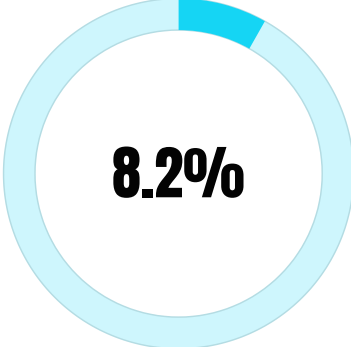
11.5%

Tasa de supervivencia relativa a 5 años para la etapa regional



2.7%

Tasa de supervivencia relativa a 5 años para la etapa distante



8.2%

Tasa de supervivencia relativa general a 5 años para el período 2007-2013

La principal deficiencia en la capacidad para tratar el cáncer de páncreas de manera efectiva es la falta de herramientas para el diagnóstico temprano. El páncreas se encuentra profundo dentro del abdomen y los primeros síntomas a menudo son demasiado vagos para sospechar la enfermedad. En última instancia, la mayoría de los pacientes presenta dolor e ictericia.

Tratamiento Quirúrgico: Duodenopancreatectomía

La duodenopancreatectomía (procedimiento de Whipple) es el tratamiento estándar para el cáncer de páncreas con criterio quirúrgico. El procedimiento involucra la resección de la cabeza del páncreas, el duodeno, la vesícula biliar, el conducto biliar común y, en algunos casos, parte del estómago.

Valoración del Criterio Quirúrgico

La parte inicial del procedimiento es una valoración del criterio quirúrgico. El hígado y las superficies peritoneales se valoran a fondo. Se examina el área del eje celiaco para detectar ganglios linfáticos agrandados.

Maniobra de Kocher

El colon ascendente y el ángulo hepático se mueven fuera del duodeno, mientras la cabeza del páncreas se refleja en sentido medial. Se realiza la maniobra de Kocher mediante la disección posterior a la cabeza del páncreas.

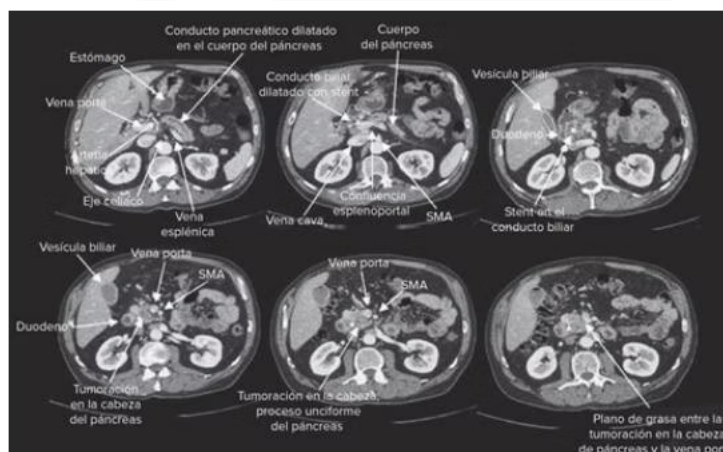
Fase de Resección

Se movilizan el estómago y el duodeno proximal. La arteria gastroduodenal se identifica y se divide. El cuello pancreático se separa de la vena porta y se divide. La cabeza pancreática y el proceso uncinado se diseccionan.

Reconstrucción

La reconstrucción involucra primero la anastomosis del páncreas, luego el conducto biliar y, al final, el duodeno o el estómago. Existen diversas técnicas para las anastomosis pancreáticas.

La tasa de mortalidad operatoria por duodenopancreatectomía ha disminuido a menos de 5% en los centros de alto nivel. Las complicaciones posoperatorias son todavía muy comunes, entre ellas, el vaciamiento gástrico tardío, la fístula pancreática y la hemorragia. La fístula pancreática ocurre en aproximadamente 10% de los casos, significativa desde el punto de vista clínico.



Neoplasias Quísticas del Páncreas

Las neoplasias quísticas del páncreas se están identificando con mayor frecuencia a medida que aumenta el uso de tomografías computarizadas abdominales y resonancias magnéticas. Se cree que los quistes pancreáticos están presentes en alrededor de 9% de la población mayor de 80 años.

Cistoadenoma Seroso

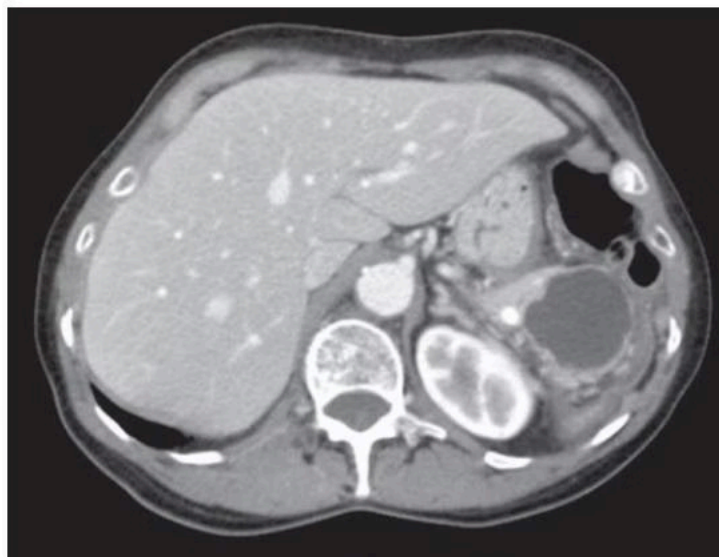
Los cistoadenomas serosos se consideran tumores benignos sin potencial maligno. Contienen un líquido seroso fino que no se tiñe de forma positiva para la mucina y es bajo en CEA. La mayoría puede observarse de manera segura en ausencia de síntomas.

Neoplasia Quística Mucínosa

Las neoplasias quísticas mucinosas (MCN) comprenden un espectro desde benignas con potencial de malignidad hasta carcinoma agresivo. Se ven frecuentemente en mujeres perimenopáusicas. La resección es el tratamiento de elección para la mayoría.

Neoplasia Mucínosa Papilar Intraductal

Las IPMN se encuentran generalmente dentro de la cabeza del páncreas y surgen dentro de los conductos pancreáticos. El epitelio ductal forma una proyección en el conducto, y la producción de mucina provoca la dilatación quística intraluminal.



El tratamiento de los quistes pancreáticos asintomáticos es variado y puede desencadenar una ansiedad significativa para los pacientes y sus cirujanos. La vigilancia invasiva y la intervención quirúrgica agresiva pueden causar daños, disminuir la calidad de vida y aumentar los costos. El dilema para el cirujano es identificar la minoría de los quistes que representan un riesgo significativo y proporcionar a cada paciente una valoración precisa de la relación riesgo/beneficio de la resección única frente a vigilancia.

1

Quistes <1 cm

CT/MRI en 2 a 3 años

2

Quistes 1-2 cm

CT/MRI anual por 2 años, luego alargar el intervalo si no hay cambios

3

Quistes 2-3 cm

EUS en 3 a 6 meses, luego prolongar el intervalo alternando MRI con EUS cada 3-6 meses

4

Quistes >3 cm

Vigilancia cercana alternando MRI con EUS cada 3-6 meses. Considerar fuertemente la cirugía en pacientes jóvenes