

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

***EVALUACIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE PARÁMETROS
HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOHISTOQUÍMICOS EN TUMORES
PANCREÁTICOS ENDOCRINOS DE PACIENTES DEL HOSPITAL
MÉXICO DEL 2003-2008.***

DRA. MARCELA CAMPOS HIDALGO

Tutor: Dr. Ángel Lazo Valladares

**SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
HOSPITAL MÉXICO
SAN JOSÉ, 2009**

ÍNDICE

I Introducción.....	4
II Justificación.....	6
III Objetivos.....	8
3.1 Objetivo general	
3.2 Objetivos específicos	
IV Problema.....	10
V Hipótesis.....	11
VI Marco teórico.....	12
6.1 Generalidades de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.	
6.2 Patogenia de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.	
Tumores pancreáticos endocrinos esporádicos o no heredados.	
Tumores pancreáticos endocrinos heredados.	
6.3 Definición y clasificación de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.	
Clasificación según funcionalidad.	
Clasificación según origen anatómico.	
Clasificación histopatológica.	
6.4 Factores histopatológicos para la clasificación pronóstica de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.	
6.5 Criterios diagnósticos histológicos para Tumores Pancreáticos Endocrinos.	
6.6 Diagnóstico diferencial histopatológico de Tumores Pancreáticos Endocrinos y sus subtipos especiales.	
VII Materiales y métodos.....	53
7.1 Características de los pacientes.	
7.2 Criterios histopatológicos, inmunohistoquímica, clasificación, estadiaje y gradación de los tumores.	
7.4 Análisis de datos.	
VIII Resultados	57
IX Análisis y discusión de resultados	76
X Conclusiones y recomendaciones.....	82
XI Bibliografía.....	86
XII Anexos.....	90

Agradecimientos a:

Carmen Hidalgo Chaves, mi madre

Arturo Herrera Castro, mi pareja y amigo

Ángel Lazo Valladares, un maestro y amigo

Yamileth Estrada Mora y Guiselle Hidalgo Vargas, histotecnólogas

William Paniagua Solano, compañero de trabajo.

I INTRODUCCIÓN

Los tumores endocrinos corresponden a un pequeño porcentaje de todas las neoplasias pancreáticas. Se pueden presentar a cualquier edad y afectan más al sexo femenino (1).

Fueron originalmente descritos por Nicholls en 1902, como tumores que se originaban de las células de los islotes pancreáticos. (19) Desde entonces se han planteado varias posibilidades con respecto a su origen, sin embargo, este no está claro. (2)

El término “carcinoide” (del alemán Karzinoide) fue introducido por Oberndorfer en 1907 para identificar algunos tumores ileales, originados de las células enterocromafines, que producían serotonina y que tenían un mejor pronóstico que los adenocarcinomas. Posteriormente se usó el término tumores “neuroendocrinos”, ya que las células del sistema endocrino difuso comparten antígenos con elementos nerviosos. Sin embargo, la OMS en el año 2000 adoptó el término “endocrino” y el término “carcinoide” se reservó para los tumores secretores de serotonina. (21,22)

Los tumores pancreáticos endocrinos se dan ya sea, de forma esporádica o asociados a síndromes genéticos (2).

Se pueden clasificar desde el punto de vista de funcionalidad, dependiendo de si producen o no hormonas con síntomas asociados.

Clínicamente pueden tener ninguna o pocas manifestaciones. (1) Los estudios por imágenes tienen un papel muy importante en localizar el tumor primario, identificar los sitios de metástasis y evaluar la respuesta a tratamiento. (21)

Macroscópicamente son tumores sólidos. El espectro microscópico es variable, por lo que en ocasiones deben diferenciarse de otras entidades con ayuda de inmunohistoquímica. (1)

Con las características histopatológicas el pronóstico y comportamiento de estos tumores es difícil de predecir, sin embargo hay elementos que si se combinan pueden ser de utilidad (1).

Existen varias clasificaciones que toman en cuenta distintos parámetros para designar el grado del tumor. La más aceptada es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del año 2004, que está basada en la clasificación de Capella. Además toma en cuenta la opinión de expertos y los limitados datos publicados. (4)

El tratamiento debe individualizarse según el contexto clínico-patológico. Los objetivos del tratamiento son: el control hormonal, la corrección de deficiencias o desórdenes relacionados con el tumor y el control del crecimiento tumoral. (3)

II JUSTIFICACIÓN

El pronóstico y comportamiento clínico de los tumores pancreáticos endocrinos son difíciles de predecir, tanto desde el punto de vista clínico como del patológico.

Una clasificación adecuada con valor pronóstico para estos tumores se ha vuelto imprescindible. Esto debido a que en los últimos años ha ido en aumento la detección de tumores pequeños y asintomáticos, gracias a las modernas y mejores técnicas de estudios por imágenes.

Independientemente de cómo sean clasificados desde el punto de vista patológico, basándose en parámetros convencionales, todos los tumores pancreáticos endocrinos tienen el potencial de metastatizar, inclusive años después de la resección quirúrgica.

La presencia de metástasis ha sido clásicamente la única característica definitiva aceptada, que de forma independiente establece malignidad.

Se han realizado estudios buscando marcadores confiables clínicos, radiológicos, séricos y patológicos que puedan predecir de forma certera el comportamiento tumoral. Esto permitiría un abordaje terapéutico más individualizado del paciente y así se podría establecer cuando la terapia debería ser menos o más agresiva.

Recientemente se han publicado estudios en los cuales la citoqueratina 19 se suma a los parámetros histopatológicos convencionales para poder clasificar en forma más precisa los tumores pancreáticos endocrinos. Se ha demostrado que este marcador de inmunohistoquímica puede potencialmente separar los tumores benignos de los malignos.

Asimismo se ha asociado la expresión anormal o nula de E-cadherina en estos tumores, con un comportamiento clínico más agresivo.

Con este trabajo se pretende evaluar en tumores pancreáticos endocrinos, los parámetros histopatológicos convencionales junto con los que han sido descritos más recientemente, establecer su relación con la sobrevida de los pacientes y así determinar si alguno de estos parámetros posee valor pronóstico de forma independiente.

III OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Determinar cuáles parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos correlacionan con la sobrevida de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos en el Hospital México, del 2003 al 2008.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Identificar los casos de pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008.
2. Recolectar información clínica de los expedientes de pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008.
3. Documentar que proporción de los tumores pancreáticos endocrinos se presentan asociados a un síndrome genético en pacientes del Hospital México del 2003 al 2008.
4. Documentar que proporción de los tumores pancreáticos endocrinos se presentan asociados a un síndrome funcional en pacientes del Hospital México del 2003 al 2008.
5. Revisar los criterios diagnósticos patológicos de los tumores pancreáticos endocrinos, sus subtipos y sus diagnósticos diferenciales principales.
6. Determinar las características macroscópicas y microscópicas de los tumores pancreáticos endocrinos en pacientes del Hospital México del 2003 al 2008.

7. Determinar la expresión en tumores pancreáticos endocrinos de pacientes del Hospital México del 2003 al 2008, de los siguientes marcadores inmunohistoquímicos: E-cadherina, CK19, Ki67, insulina, glucagón, gastrina, hormona adenocorticotrópica, hormona de crecimiento, calcitonina, citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica.
8. Clasificar los tumores pancreáticos endocrinos de pacientes del Hospital México del 2003 al 2008 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2004 y según la de Capella.
9. Establecer el estadio y el grado de los tumores pancreáticos endocrinos de pacientes del Hospital México del 2003 al 2008 según el sistema propuesto en el año 2006 por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.
10. Realizar análisis de sobrevida univariable para cada una de las características patológicas estudiadas en tumores pancreáticos endocrinos de pacientes del Hospital México del 2003 al 2008.
11. Determinar la sobrevida global de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008.
12. Comparar la sobrevida de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008 según cada sistema de clasificación usado.

IV PROBLEMA

¿Cuáles parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos correlacionan con la sobrevida de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008?

V HIPÓTESIS

H1: Existen parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos que correlacionen con la sobrevida de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008.

H0: No existen parámetros histopatológicos e inmunohistoquímicos que correlacionen con la sobrevida de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos del Hospital México del 2003 al 2008.

VI MARCO TEÓRICO

6.1. Generalidades de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.

Corresponden a un 1-2% de todas las neoplasias pancreáticas. (4,7) Se diagnostican anualmente 2500 casos nuevos (20), con una incidencia global de 2.5-5 casos/100000 habitantes/año. Pueden ser un hallazgo incidental en 1-10% de los páncreas examinados en autopsias, con una frecuencia de 2-5 veces la incidencia clínica. (1,2,21) En algunas series quirúrgicas hasta un 15% de las neoplasias pancreáticas son endocrinas. (2) Durante los últimos 30 años la incidencia de estos tumores ha aumentado. No está claro si esto refleja un verdadero aumento o un mejor reconocimiento de la enfermedad y mejores técnicas diagnósticas. (9,21)

Se pueden dar a cualquier edad, con una media en la sexta década de la vida y un rango de los 30-60 años. La edad de presentación depende de si el tumor está o no asociado con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1). Son ligeramente más frecuentes en mujeres. Aproximadamente un 1% de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos (TPE) tienen historia familiar positiva en parientes de primer grado. La historia familiar se asocia con un incremento de 3 veces en el riesgo relativo de presentar estos tumores. (1,2,13)

Estos tumores son un grupo heterogéneo con muy variable comportamiento clínico. (2,3) Algunos pueden permanecer asintomáticos por años. En la mayoría de los casos el diagnóstico se retrasa (en promedio, de 3-10 años) por la vaguedad de los síntomas, con un aumento en el riesgo de desarrollar metástasis. (21) Dependiendo de su presentación clínica se deben seguir diferentes técnicas de diagnóstico y tratamiento. (3)

Diferentes estudios por imágenes pueden ser utilizados, con diferentes sensibilidades y especificidades dependiendo de la ubicación, el tamaño y el tipo

de tumor. Los tumores pequeños son difíciles de detectar y pueden requerir varios estudios. (1,6)

Estos tumores tienen alta expresión de receptores para algunos péptidos, que permiten la sintigrafía diagnóstica con análogos radiolábiles y la terapia con análogos o antagonistas citotóxicos o radiolábiles. Estudios con determinación de ARNm e inmunohistoquímica han identificado expresión abundante de receptores de somatostatina en los TPE. La expresión de estos receptores varía entre pacientes y entre tumores. La mayoría de tumores tienen una distribución homogénea de receptores, pero se han demostrado patrones complejos de expresión de subtipos de ARNm. (3)

Las metástasis pueden ser sincrónicas, metacrónicas o ocurrir en ausencia de tumor primario detectable; con mayor frecuencia se dan en hígado y en ganglios linfáticos regionales. Al momento del diagnóstico, excluyendo al insulinooma, el 50-60% de estos tumores ya han metastatizado. Las metástasis metacrónicas pueden ocurrir hasta más de una década después del diagnóstico inicial, por lo que se necesita un seguimiento continuo y cercano, ya que posteriormente, aun los tumores que inicialmente tenían una apariencia benigna, pueden probar que eran malignos desde el inicio. Lo anterior indica que es difícil predecir con certeza el comportamiento biológico de estos tumores solamente con base en los parámetros histopatológicos convencionales. (1,4,6,7,19)

Pacientes con enfermedad metastásica confinada a hígado pueden llegar a tener una sobrevida prolongada, aunque los síntomas debidos a hepatomegalia y a la producción de hormonas, tienen un impacto negativo en su calidad de vida. (2,6)

La sobrevida global a 5 años para pacientes con tumores benignos es de 89%, con malignos 36%, con tumores irresecables 46% y con tumores resecables 77%. Pacientes con tumores benignos pueden llegar a tener una sobrevida similar

a la de la población general. En caso de pacientes con tumores malignos la cirugía es frecuentemente paliativa. (5) La principal causa de muerte está relacionada con las metástasis hepáticas, reportada en el 78% de la series quirúrgicas. (28)

Se presentan clínicamente como tumores funcionales o no. Los primeros se clasifican además según el síndrome hormonal que produzcan. Pueden ser esporádicos o estar asociados a síndromes genéticos heredados autosómicos dominantes, entre ellos: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN-1 o síndrome de Wermer), Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), Neurofibromatosis tipo 1 (NF1, enfermedad de von Recklinghausen) y el complejo Esclerosis tuberosa (CET). (1,2,28)

El síndrome de MEN1 tiene alta penetrancia y se caracteriza por hiperplasia o tumores múltiples de paratiroides (97% de los pacientes tienen hiperparatiroidismo), tumores pancreáticos endocrinos (sintomáticos en un 20-70%) y tumores en la adenohipófisis (sintomáticos en un 54-65%; el prolactinoma es el más común). Con menos frecuencia se afectan otros tejidos neuroendocrinos derivados del intestino anterior, glándulas suprarrenales, pulmón, timo, tiroides, sistema nervioso central, músculo liso y piel. La evaluación diagnóstica de pacientes con TPE debe incluir: niveles de calcio, hormona paratiroidea y prolactina, para descartar la ocurrencia de otros tumores en el contexto de este síndrome. (2,13,18,23,26,29)

En pacientes con MEN-1, clásicamente se ha reportado que la hipercalcemia secundaria al hiperparatiroidismo primario es la anomalía más común, seguida de síntomas relacionados a la presencia de un TPE funcional. Sin embargo, en numerosas series recientes un 40% de los pacientes con MEN-1 se presentaron con un TPE funcional, el cual frecuentemente al inicio, se catalogó como un tumor esporádico. En algunos de estos pacientes el hiperparatiroidismo no es encontrado; esto podría deberse a que es leve al inicio y/o a la no realización de evaluaciones cuidadosas de la función paratiroidea. (1,29)

Se han detectado TPE en un 60-100% de los individuos portadores del síndrome MEN-1. Estos tumores tienden a secretar varias hormonas. En promedio cada paciente tiene de 2.9-4.8 tumores. (26,29) Los más comunes son los no funcionales (80-100%), gastrinomas (54%) e insulinomas (18%) y al menos un tercio son malignos. (23) La mayoría se originan en el páncreas, excepto por los gastrinomas y somatostatatomas. (29)

Los tumores no funcionales se presentan como microadenomas (<0.5cm) en el 80-100% de pacientes con MEN1 y como macroadenomas (>1cm) en 55-82% de los casos. La lesión pancreática más característica de MEN1 es la microadenomatosis difusa. (29)

Los tumores pequeños (<15mm) en pacientes con MEN-1 crecen lentamente, con un aumento en el diámetro de 1.3% por mes, además de la aparición de un promedio de 0.62 tumores nuevos por año. (28)

Programas mejorados de tamizaje radiológico y hormonal para el seguimiento de portadores del gen MEN-1, permiten el diagnóstico y tratamiento temprano de estos tumores. (2) Sin embargo, los intervalos y la extensión del tamizaje son controversiales, debido al usual lento crecimiento de estos tumores. (23)

Las recomendaciones actuales de tamizaje se basan en la conferencia de consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) del 2001: realizar tamizaje bioquímico anual y por imágenes cada 3-5 años. Hasta el momento no se ha probado el beneficio en la supervivencia de un tamizaje periódico y una intervención temprana. (23)

En el pasado la mayoría de pacientes con MEN1 moría por la imposibilidad de controlar el exceso de hormonas. Esto ha cambiado en los últimos 20 años por

avances en diagnóstico y tratamiento, haciendo que el principal determinante de sobrevida sea la historia natural del TPE, la cual no está bien definida en estudios prospectivos. Un factor determinante de sobrevida secundario en estos pacientes es la aparición de carcinoides tímicos agresivos en el curso tardío de la enfermedad. (29)

La sobrevida de pacientes con MEN1 y TPE es menor a la de los pacientes con MEN1 y es mejor que la de pacientes con tumores esporádicos. Además la frecuencia de metástasis a hígado se reduce en el 50% para pacientes con MEN1 y TPE, con excepción de los insulinomas. (29)

En la enfermedad de VHL las manifestaciones clínicas más comunes son hemangioblastomas del sistema nervioso central y retina, quistes en páncreas, hígado, epidídimo y riñones, carcinoma renal de células claras, cistadenomas en epidídimo, tumores endolinfáticos y feocromocitomas. La afección pancreática en pacientes con VHL es muy común (56-77%), siendo la mayoría de las lesiones, quistes simples y adenomas microquísticos. Otras lesiones pancreáticas asociadas son cistadenomas serosos papilares y TPE. (2,18,27,28,29)

Los TPE se presentan en un 12-25% de los pacientes con VHL y la mayoría son no funcionales, únicos y asintomáticos; un 30% son múltiples. La edad media de detección es de 35-38 años. Miden de 2.6-4.3cm y de un 52-70% se ubican en la cabeza de páncreas. (2,18,27,28,29) Un 8-50% son malignos y un 9-37% desarrollan metástasis a hígado. La presencia de metástasis correlaciona con un tamaño tumoral mayor a 5cm. La muerte de pacientes con VHL debida a TPE metastásicos es infrecuente, la mayoría muere por cáncer de células renales metastásico y complicaciones de hemangioblastomas cerebelares. (29)

Un 6% de los pacientes con NF1 desarrollan somatostatatomas, casi exclusivamente duodenales periampulares, sin asociar un síndrome funcional. La ubicación pancreática es muy rara. Pueden encontrarse además tumores no

funcionales o insulinomas. Un 30% de los casos son malignos, con metástasis nodales y/o hepáticas. (18,29)

El CET es un desorden autosómico dominante multisistémico neurocutáneo, caracterizado por hamartomas en casi todos los órganos, algunos tipo tumorales, alteraciones neurológicas y cutáneas. Un porcentaje pequeño de estos pacientes (sobre todo los que tienen afectado el gen TSC2) desarrollan TPE, tanto no funcionales como funcionales (gastrinomas e insulinomas). (29)

6.2. Patogenia de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.

El origen de los TPE aun no está claro y se han postulado como tal células madre multipotenciales ductales, células madre inmaduras del sistema neuroendocrino, células endocrinas maduras diferenciadas, células de los islotes de Langerhans o células madre APUD (“amine precursor uptake and decarboxylation”) localizadas en el epitelio ductal del páncreas exocrino. (1,2,13,26) La mayoría de autores consideran que se originan de células del sistema endocrino difuso. (18) El sistema endocrino difuso del tracto gastroenteropancreático es el más grande de todo el organismo, con al menos 16 tipos diferentes de células endocrinas que producen más de 50 péptidos o aminas. (21)

Las células de estos tumores son llamadas células APUD porque tienen un alto contenido de aminas, son capaces de captar precursores de aminas y contienen un aminoácido decarboxilasa. El término APUD se usó por primera vez en 1968 para unificar un grupo de células neuroendocrinas similares funcional y estructuralmente, que estaban presentes en todo el cuerpo. Se creía que se originaban de la cresta neural, pero hay evidencia que sugiere que estas células y los tumores que derivan de ellas, surgen del endodermo. (26)

A pesar de que estos tumores se han llamado “tumores de las células de los islotes” su origen en los islotes pancreáticos es incierto, esto evidenciado por los tumores con una producción típica de hormonas pero que son de origen extrapancreático en el tracto gastrointestinal o por los tumores pancreáticos no funcionales. Aunque en este último punto hay que considerar que no todos los pacientes se presentan con algún síndrome típico hormonal y por tanto, no son estudiados por posible producción de péptidos o hormonas. (2)

En páncreas de adultos e in vitro, se han identificado células madre multipotenciales, con capacidad de diferenciación tanto a células ductales como a endocrinas. Este hallazgo junto con la positividad para un marcador ductal (CK19) en TPE hace considerar la posibilidad de un origen histogenético común con los adenocarcinomas ductales, (7) sin embargo, no comparten el mismo mecanismo de desarrollo y progresión neoplásica. (18)

La evidencia citoquímica de diferenciación mixta acinar-endocrina es frecuente en los tumores pancreáticos, lo que sugiere el origen de una célula madre con una capacidad de diferenciación multidireccional. (25)

Diversas características asociadas con estos tumores son consistentes con la respuesta de los diferentes tejidos del huésped a los factores de crecimiento producidos y liberados por el tumor. Estos factores se asocian a la proliferación bien conocida del tejido fibroso subendocárdico en el lado derecho del corazón, llevando a la cardiomiopatía del síndrome carcinoide, producido por tumores productores de serotonina. Interesantemente, TGF-beta 1 y 3 se expresan en los fibroblastos de las placas fibróticas subendocárdicas, sugiriendo que están involucrados en el depósito progresivo de proteínas de matriz. (22)

El mecanismo genético molecular del desarrollo de estos tumores es complejo y poco conocido. El hallazgo de alteraciones genéticas específicas podría llevar a mejoría en el diagnóstico y la caracterización de estos tumores, con

modificaciones de las clasificaciones actuales. (18) La mayoría de los estudios realizados con el fin de evaluar la relación de defectos genéticos con la progresión o malignidad tumoral se han llevado a cabo con series pequeñas de casos y requieren confirmación con estudios más grandes. (22)

Estudios morfométricos, de ploidía de ADN y oncogénicos han dado datos conflictivos con respecto a tumorigénesis. (1) Las múltiples aberraciones cromosómicas observadas en cada tumor hacen que la evaluación de su significado específico sea difícil. (18)

Se ha encontrado una alta tasa (93%) de pérdida de la heterocigocidad (LOH) en el cromosoma 22q en insulinomas, lo que sugiere que en esta región hay un gen supresor de tumor de tipo específico. (18,22)

La sobreexpresión de ciclina D1, no asociada a alguna mutación determinada se ha encontrado en TPE, sin especificidad por algún fenotipo, por lo que su importancia requiere investigación futura. (18) Su ocurrencia tanto en lesiones benignas como avanzadas, sugiere que es un evento temprano en la patogénesis tumoral. (22)

Se ha encontrado mutación del gen MEN-1 en el 43% de los gastrinomas, en 10% de los insulinomas y en 15-26% de los tumores no funcionales. Este gen juega un papel relevante en la patogenia de aproximadamente un tercio de los tumores pancreáticos endocrinos, lo que implica que hay otros genes involucrados. (22)

Se han encontrado variaciones genéticas entre los tumores funcionales y los no funcionales. Ganancias de 9q se encuentran en el 46% de los tumores funcionales, de los cuales 50% son insulinomas. (18)

La pérdida alélica de 3p25 se ha asociado con enfermedad metastásica en dos estudios, uno de 44 y otro de 99 casos, en el 76.7% de los tumores metastásicos y en 41.5% de los no metastásicos. La LOH de 6q puede encontrarse en tumores benignos lo que sugiere que esto ocurre en un estadio temprano. (22)

La acumulación e hiperexpresión nuclear de p53 es frecuente en tumores poco diferenciados. En un estudio se reportó LOH de 17p13 en un 25% de los casos, asociado a malignidad. La falta de mutaciones concomitantes detectables de p53 plantea la existencia de genes supresores de tumor adicionales involucrados con malignidad en la región 17p. La mutación de p53 se encuentra raramente en tumores bien diferenciados. (22)

Se ha demostrado pérdida alélica para marcadores del cromosoma X en 60% de los casos malignos y en 4.5% de los benignos. En uno de los casos se encontró cambios más severos en la metástasis hepática que en el tumor primario, apoyando el papel de la inactivación de genes supresores de tumor en el cromosoma X en la adquisición de un fenotipo más agresivo por parte de estos tumores. (22)

La acumulación de diversos defectos genéticos está involucrada en la progresión y malignidad tumoral. La frecuencia de LOH fue mayor (40%) en los tumores malignos que en los benignos (17%). Se han encontrado más aberraciones genéticas en las metástasis (17.3%) que en sus primarios (12.5%) y que en los tumores no metastásicos (4.5%). (22)

La vía de señalización Wnt está asociada con organogénesis en diversas especies y su activación aberrante está implicada en carcinogénesis en humanos, sobre todo en adenomas hipofisarios y en tumores gastroenteropancreáticos. En esta vía están involucrados genes y proteínas clave, como las de la poliposis colónica adenomatosa (APC) y la beta-catenina. La proteína APC contiene sitios

para la degradación de la beta-catenina y la E-cadherina tiene sitios de unión a la beta-catenina. Estas proteínas se encuentran en equilibrio y trastornos en este balance pueden llevar a pérdida de la inhibición del crecimiento o a un aumento del potencial tumoral de invasión. Alteraciones genéticas resultan en acumulación citoplasmática de la beta-catenina, la cual se trasloca al núcleo, sobre todo si la APC es anormal. La expresión anormal de la E-cadherina puede llevar a localización nuclear de la beta-catenina. (11)

Está emergiendo un cuadro complejo de múltiples genes involucrados en la patogenia y progresión de estos tumores. Se requiere investigación extensa en series grandes de tumores para delinear mejor los datos disponibles. (22)

La patogenia de estos tumores difiere dependiendo si se dan en forma esporádica o en el contexto de enfermedades heredadas.

6.2.1. Tumores pancreáticos endocrinos esporádicos o no heredados.

Corresponden a la mayoría de estos tumores. (18) Su patogénesis es poco entendida. (29) Se ha demostrado una alta frecuencia de LOH de 6q y 11q, pero la relevancia clínica de este hallazgo no es clara. (3) La alteración más consistente es la pérdida de 11q (que incluye el gen MEN-1) en la línea germinal. La pérdida de la heterocigividad del locus del gen 3p25.5 se documenta en el 30% de los casos. (2,17,18)

6.2.2. Tumores pancreáticos endocrinos heredados.

Se describen cuatro síndromes principales autosómicos dominantes, de variable pero alta penetrancia en diferentes tejidos neuroendocrinos: Neoplasia endocrina múltiple 1, Enfermedad de von Hippel Lindau, Neurofibromatosis tipo 1 y Esclerosis Tuberosa. (2) En todas el afectado es un gen supresor de tumores. (29)

La mayoría de los pacientes con MEN-1 asocian mutaciones heterogéneas de la línea germinal del gen MEN-1 localizado en el cromosoma 11q13 (MENINA, proteína de 610 amino-ácidos, 10 exones, 9 de ellos codificantes). (22) Tienen microadenomas múltiples (tumores menores de 5mm), frecuentemente asociados con uno o más tumores mayores de 5mm que podrían ser funcionales. (17)

La enfermedad de Von Hippel Lindau se da por una mutación en la línea germinal del gen supresor de tumores del cromosoma 3p25.5 (VHL, proteína de 232 amino-ácidos), seguido de la pérdida del alelo tipo salvaje. (2,18,27,29)

La neurofibromatosis 1 está causada por un defecto en el gen supresor en el cromosoma 17q11.2 (NF-1: neurofibromina, proteína de 2485 amino-ácidos). (18,28) Afecta la proliferación, crecimiento y señalización celular, al regular la activación de p21 ras y por medio de una vía con tuberina regula a mTor. (29)

Los genes afectados en la esclerosis tuberosa son TSC1 codificador de hamartina y TSC2 codificador de tuberina. Ambas proteínas forman un dímero importante en la vía de señalización fosfoinositol 3 kinasa. Afectan la síntesis proteica, el crecimiento y la proliferación celular. (28,29)

6.3. Definición y clasificación de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.

Se definen como una proliferación neoplásica de origen incierto asociada a varias presentaciones clínicas, producción excesiva de hormonas pancreáticas y con un comportamiento biológico impredecible. (1)

Se conocen también con otros nombres, como tumor de células de los islotes y nesidioblastoma. Se prefiere el término tumor pancreático endocrino productor de la hormona específica. Por ejemplo es entonces mejor decir, tumor pancreático endocrino productor de insulina que insulinoma, ya que este último

término implica benignidad, lo cual no siempre es cierto. (1) Su clasificación clínica y patológica es controversial y diversa. Se pueden clasificar según diversos parámetros, como funcionalidad, producción hormonal y grado tumoral. (1,2,7)

6.3.1. Clasificación según funcionalidad.

Según los síntomas asociados a la producción de hormonas se dividen en funcionales y no funcionales. Esta característica no correlaciona con el tamaño tumoral. (1) La ausencia de datos clínicos típicos no implica ausencia de exceso hormonal. (2) En el pasado la mayoría de estos tumores (70%) correspondían al grupo de los funcionales. Actualmente debido al amplio uso y a los mejores estudios por imágenes, se detectan incidentalmente, más tumores pequeños no funcionales, correspondiendo a un 60% del total. (13, 28)

6.3.1.a. Tumores Pancreáticos Endocrinos no Funcionales.

Pueden ser un hallazgo incidental o ser descubiertos por enfermedad metastásica o por el efecto de masa, generalmente cuando son irreseccables. Tienden a ser de mayor tamaño (4-10cm) que los funcionales. (2,13) Se caracterizan por tener ninguna o pocas manifestaciones clínicas al inicio. Pueden presentarse con masa abdominal, dolor abdominal o dorsal, ictericia por obstrucción del conducto pancreático, ascitis, pérdida de peso, esteatorrea, malestar general y fatiga. (1,24)

Puede haber evidencia sérica, urinaria o inmunohistoquímica de producción de hormonas. (1) Con IHQ se evidencia que casi todos sintetizan péptidos. (29) La ausencia de un síndrome clínico asociado se debe a: la hormona se secreta en cantidad insuficiente a la sangre, se degrada inmediatamente después de la secreción, la hormona secretada es anormal (1), la síntesis es defectuosa, producción de hormonas inactivas, cosecreción de antagonistas de hormonas o regulación descendente de receptores periféricos. (21)

6.3.1.b Tumores Pancreáticos Endocrinos Funcionales y su Clasificación según producción hormonal.

Estos tumores pueden preservar y amplificar la actividad de sus células de origen. (21) Los más comunes en orden descendente son: insulinomas, gastrinomas, VIPomas, glucagonomas y somatostatinas. En general los síndromes clínicos hormonales correlacionan con la hipersecreción de una única hormona. Pueden producir múltiples hormonas, pero es muy raro que se asocien a un síndrome hormonal combinado. Transiciones de un síndrome a otro puede ocurrir en el tiempo o post tratamiento. (1,13)

Es posible medir el nivel de la mayoría de los péptidos producidos en sangre y orina, sirviendo además como marcadores de actividad endocrinológica. En el caso de manifestaciones sistémicas sugestivas de un determinado síndrome clínico, pruebas de provocación pueden ser necesarias si los niveles hormonales son normales. (2,6) Para cada tumor funcional, su marcador diagnóstico específico está dado por la hormona que produce. (21)

La hormona o péptido liberado influyen en el comportamiento biológico tumoral. Así los tumores productores de insulina tienen un riesgo menor de comportamiento agresivo que los que producen polipéptido pancreático (PP), somatostatina, glucagón, hormona adenocorticotrófica (ACTH), calcitonina u hormona de crecimiento. (2)

Tumores Pancreáticos Endocrinos productores de Insulina-Insulinomas.

También son conocidos como tumores de células beta. Son los más comunes de los tumores funcionales. (1) Representan un 30-70% de este grupo (1,2). Son levemente más comunes en mujeres. El promedio de edad de presentación es a los 45 años. (1) Los tumores neuroendocrinos extrapancreáticos

productores de insulina son extremadamente raros (10%) y se ubican en su mayoría en la mucosa duodenal. (1,13,19)

Los tumores pueden ubicarse en cualquier zona del páncreas, son generalmente solitarios, menores de 3cm de diámetro y de 10g, aunque se han documentado casos de hasta 15cm y 400g. Pueden ser múltiples (un 10%) y metacrónicos muchos años después. En el caso de multiplicidad, uno de los tumores es dominante desde el punto de vista de tamaño y de producción hormonal. Los insulinomas múltiples y multifocales pueden ocurrir en el contexto del síndrome MEN-1 (4-7%). (1, 2)

Un 90% de estos tumores son benignos y se curan con resección completa. (1,2) Las metástasis se pueden dar años después; se dan a ganglios linfáticos regionales y a hígado. La sobrevida a 10 años es de un 29%. (1,2,13,19)

Tumor Pancreático Endocrino productor de Gastrina- Gastrinoma.

También conocidos como tumores de células G. Constituyen de un 20-25% de los tumores funcionales (otras fuentes refieren un 15%), siendo el segundo más frecuente de este grupo. Se presentan en la quinta y sexta década y son levemente más frecuentes en hombres. (1,2,28) Los síntomas resultan de la hipersecreción ácida gástrica: dolor abdominal y diarrea son los más frecuentes. Con endoscopia se encuentran úlceras pépticas, que pueden ser de ubicación inusual. (1,2,20,26)

La producción excesiva de gastrina resulta en el ZES (síndrome de Zollinger Ellison), asociado a un aumento de la masa de células parietales y una proliferación de las células tipo enterocromafines. Esto lleva a la producción de tumores carcinoides gástricos, de los cuales un 20-30% son malignos. (29)

El 60-75% de los gastrinomas ocurren de forma aislada. (1) En el resto de los casos, el ZES es parte del síndrome MEN-1 y se presenta a una edad más temprana. (2) Los tumores tienden a ser multifocales y menos agresivos. (19) La mayoría se localizan en duodeno (65-100%) y son grandes y solitarios. Un 5-20% tiene tumores múltiples en páncreas. (1,21,28,29) Frecuentemente se diagnostican en un estadio tardío (1,19) La mayoría de gastrinomas no asociados con MEN-1 se originan en cuerpo y cola de páncreas, por lo general son pequeños y multifocales. (1, 28)

Un 60-90% de los gastrinomas son malignos. La sobrevida global a 5 años va de 62-75% y a 10 años de 47 a 53%. (1,29)

Tumor pancreático endocrino productor de glucagón- Glucagonoma.

Son tumores muy raros (1% de los tumores funcionales); se conocen también como tumores de células alfa. (1) Su frecuencia podría ser mayor a la reportada; se encuentran microglucagonomas en un 0.8% de las autopsias de pacientes con diabetes de inicio en edad adulta. (2) Afectan más a mujeres. (1) La mayoría son esporádicos y se presentan en la quinta década de la vida. Un 5-17% se asocian a MEN-1 y se dan a una edad menor. (2)

Producen glucagón en cantidad excesiva, dando el síndrome glucagonoma, caracterizado por eritema migratorio necrolítico, intolerancia a la glucosa o diabetes, anemia normocítica normocrómica, depresión severa u otros trastornos psiquiátricos, vulvitis, diarrea y trombosis venosa profunda severa con embolismo. Son tumores de crecimiento lento, más frecuentes en el cuerpo y la cola de páncreas y de 5-10cm; (1,2,19,21,26,28) Más del 70% son malignos. (1) Pacientes sin metástasis tienen una sobrevida a 5 años del 85%. (2) Aún en ausencia de metástasis la sobrevida puede ser larga. (19)

Otros.

Son poco comunes y la mayoría se originan en el páncreas. (1)

Los VIPomas son tumores productores de polipéptido intestinal vasoactivo (VIP). Constituyen un 3% de los tumores funcionales. Se dan en adultos, con un predominio en mujeres. La mayoría son esporádicos, se localizan en el cuerpo y la cola de páncreas y miden más de 2cm. (1,2) Un 4% son multifocales y un 9% se asocian a MEN-1. (1,2) Causan el síndrome VIPoma o de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea acuosa severa, hipocalcemia y acloridia. (1,29) Un 20-30% de los VIPomas son benignos. (1)

El somatostatinooma o tumor de células delta, es muy raro. Se da en adultos, con un predominio en mujeres. La mayoría se localizan en la cabeza de páncreas. (1,2) Se caracteriza por la triada de: hiperglicemia/ diabetes por inhibición de la secreción de insulina; colelitiasis por inhibición de contracción de la vesícula biliar; y malabsorción y esteatorrea por inhibición de la secreción pancreática y biliar. (1,19) Un 10% son benignos, la mayoría son grandes y las metástasis son frecuentes al momento de presentación. (1,19) La supervivencia global a 5 años es de 75%, en presencia de metástasis hepáticas 60% y sin metástasis 100%. (2)

El tumor productor de polipéptido pancreático no se asocia a ningún síndrome clínico y es frecuente en el contexto del síndrome MEN-1. (1) Se da en la quinta y sexta década de la vida. Usualmente son tumores grandes y se descubren de manera incidental, por efecto de masa o por metástasis. En algunas fuentes se anota que la mayoría son benignos (1) sin embargo en otras se reporta que hasta un 60% son malignos. La supervivencia a 5 y 10 años es de 65 y 49%, respectivamente. (2)

Los tumores pancreáticos endocrinos productores de serotonina son muy raros, con apenas alrededor de 100 casos descritos hasta el 2006. Son tumores grandes, frecuentemente con metástasis al momento del diagnóstico (69-88%). Su asociación con MEN-1 es muy rara. (2) El síndrome carcinoide se da solo en el 30% de los pacientes. (1,2) El diagnóstico se apoya en el aumento en orina de 24h del 5-HIAA. (2,21) Por su frecuente diagnóstico retardado el pronóstico es malo. (2)

Raramente se presentan otros síndromes por producción hormonal ectópica, como el síndrome de Cushing por ACTH, acromegalia por producción de hormona de crecimiento o factor liberador de hormona de crecimiento e hipercalcemia paraneoplásica por producción de hormona paratiroidea o proteína relacionada con la hormona paratiroidea. (1,2) Los neurotensinomas causan hipotensión, hipocalcemia, pérdida de peso, “flushing” y diabetes. Son usualmente malignos. (26)

6.3.2. Clasificación según origen anatómico.

Se refiere a la porción de intestino que les da origen. Derivan del intestino anterior los tumores que se originan en estómago, primera porción de duodeno, tracto biliar y páncreas; irrigados por el tronco celiaco. (18,21)

6.3.3. Clasificación histopatológica de los tumores pancreáticos endocrinos.

Se han realizado múltiples estudios para desarrollar sistemas de clasificación, estadiaje y gradación que definan mejor el pronóstico de estos tumores. (10)

Uno de los primeros sistemas de clasificación fue propuesto por Williams y Sanders. En ese momento, los tumores llamados “carcinoides”, fueron divididos de

acuerdo al sitio del intestino primitivo del que se originaran. Sin embargo, esta clasificación no logró una estratificación de riesgo pronóstica significativa. (9)

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió un sistema de clasificación en el que los “carcinoides” se separaban de los tumores pancreáticos y de otros tumores como el carcinoma de células de Merckel y paragangliomas. Esta clasificación no fue satisfactoria desde el punto de vista pronóstico. (9)

En 1994 Capella et al propusieron un sistema de clasificación que tomaba en cuenta características macroscópicas, histopatológicas y clínicas y que clasificaba los tumores de la siguiente manera: (7,9)

1. Tumores benignos: insulinomas y tumores bien diferenciados no invasivos no funcionales menores de 2cm. Gastrinoma, VIPoma, glucagonoma o tumores productores de síndrome de Cushing o carcinoide menores de 1cm.
2. Tumores límitrofes o de comportamiento incierto: tumores no funcionales de 2-3cm. Gastrinoma, VIPoma, glucagonoma o tumores productores de síndrome de Cushing o carcinoide de 1-2cm.
3. Carcinoma de bajo grado de malignidad: insulinomas y tumores no funcionales mayores de 3cm y/o angioinvasión. Gastrinoma, VIPoma, glucagonoma o tumores con síndrome de Cushing o carcinoide mayores de 2cm.
4. Carcinoma de alto grado de malignidad: tumores compuestos por células pequeñas a intermedias muy atípicas, que simulan carcinomas de células pequeñas.

En el 2000 la Organización Mundial de la Salud publica una clasificación (basada en el trabajo de Capella et al), que divide los tumores endocrinos en bien diferenciados, carcinomas endocrinos bien diferenciados y carcinomas endocrinos poco diferenciados. (9)

En el 2004, la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, que ha sido ampliamente aceptada. Toma en cuenta criterios relacionados con estadio (como: metástasis y tamaño) y con grado (como: mitosis, invasión perineural, angioinvasión e índice proliferativo). En esta se reconocen las siguientes categorías. (2,7,10,20,21)

1. Tumor endocrino bien diferenciado:
 - a. Comportamiento benigno: confinado a páncreas, sin angioinvasión, < 2cm, < 2 mitosis/10 CAP, con un índice proliferativo Ki-67 \leq 2% en 10 CAP.
 - b. Comportamiento incierto: confinado a páncreas, con angioinvasión, \geq 2cm de diámetro, > 2 mitosis/10 CAP, con un índice proliferativo Ki-67 > 2% en 10 CAP.
2. Carcinoma endocrino bien diferenciado (bajo grado de malignidad): invasión local y/o metástasis, un índice de proliferación Ki-67 >5% en 10 CAP, 2-10 mitosis/10 CAP, angioinvasión.
3. Carcinoma endocrino poco diferenciado (alto grado de malignidad): con células pequeñas atípicas, angioinvasión o invasión perineural prominente, > 10 mitosis por 10 CAP y un índice de proliferación Ki-67 > 15% en 10 CAP.

Otra clasificación encontrada es la siguiente: (6)

Grado I: Tumor endocrino bien diferenciado, de comportamiento benigno. Menor de 2cm.

Grado II: Tumor endocrino bien diferenciado, de comportamiento incierto. Diámetro de >1cm y < 2cm.

Grado III: Carcinoma endocrino bien diferenciado de bajo grado de malignidad.

Grado IV: Carcinoma endocrino poco diferenciado de alto grado de malignidad.

La clasificación de Capella no incluye como criterios el índice mitótico ni el proliferativo. Esto se ha criticado en otros estudios, ya que tumores que corresponden en la clasificación de Capella a tumores benignos, pasan al grupo 1b (tumores bien diferenciados de comportamiento incierto) en la clasificación de la OMS, cuando se toma en cuenta el conteo mitótico y el índice proliferativo. (4)

La clasificación de la OMS incluye la mayoría de los factores patológicos pronósticos bien aceptados, pero algunos consideran que es de difícil aplicación, lo que puede dificultar su reproducibilidad entre patólogos e instituciones. (10)

No hay una clasificación (incluida la de Capella y la de la OMS) que sea aceptada por todos los patólogos, ya que por la rareza de estos tumores, el pequeño número de pacientes que se incluyen en los estudios no ha permitido la validación de ninguno de los sistemas de clasificación. (4,9) Además presentan limitaciones pronósticas. (21)

La imposibilidad de distinguir claramente entre tumores benignos y malignos ha hecho que algunos patólogos abandonen las clasificaciones y se limiten nada más a definir los factores pronósticos, sin encasillar el tumor en una categoría. (7)

Independientemente de como un tumor se haya clasificado, hay que tener en cuenta que todos tienen el potencial de metastatizar en los años siguientes al diagnóstico y que la enfermedad metastásica y la invasión a órganos adyacentes son las únicas características definitivas aceptadas de malignidad. (1,2,4,7)

Es hasta el año 2006 que Rindi et al, proponen un sistema de clasificación TNM estandarizado que puede servir como base para el manejo clínico y el diseño apropiado de estudios clínicos. Este fue analógico al sistema usado para otros tumores sólidos y fue el resultado de una conferencia consenso con expertos internacionales de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos. (9)

Este sistema de clasificación, fácilmente aplicable y estandarizado fue diseñado para mejorar la clasificación histológica y para definir variables específicas de tumor exactas y comparables, que son importantes para la estratificación de riesgo y el desarrollo de estudios clínicos que contribuyan a mejorar las estrategias de tratamiento. (9)

La clasificación clínica del TNM podría ser aplicable incluso en instituciones poco experimentadas, ya que se basa en información usualmente disponible para todos los pacientes. Sin embargo, una clasificación patológica apropiada y completa del TNM podría no ser posible en todos los pacientes, ya que en los casos con estadios tumorales más avanzados y que no pueden resecarse en forma completa, no se dispone de todas las manifestaciones tumorales para el estudio patológico. Una situación similar ocurre en el caso de pacientes con tumores resecados localmente, en los que los ganglios linfáticos regionales no están disponibles para el estudio histopatológico. (9)

La práctica común de estratificar los pacientes según el TNM para adenocarcinoma pancreático es inadecuado e ineficiente. (9)

El sistema propone una clasificación de estadio y un sistema de gradación, que se detallan a continuación. Estadio 0: Tis, N0 y M0; estadio I T1, N0 y M0; estadio IIA: T2, N0 y M0; estadio IIB: T3, N0 y M0; estadio IIIA: T4, N0 y M0; estadio IIIB: cualquier T, N1 y M0 y estadio IV: cualquier T, cualquier N y M1. (9)

El T indica la clasificación tumoral, el N el estado de los ganglios linfáticos y M las metástasis. El TX indica que el tumor primario no puede ser avaluado, T0 significa sin evidencia de tumor primario, el T1 tumor limitado a páncreas < 20mm, el T2 tumor limitado al páncreas de 20-40mm, T3 tumor pancreático limitado al páncreas > de 40mm o con invasión a duodeno o al conducto hepático común y T4 tumor pancreático con invasión de estructuras adyacentes (estómago, bazo, colon, suprarrenal) o de la pared de vasos grandes (tronco celiáco o arteria mesentérica superior). Para cualquier T se agrega (m) para indicar tumores múltiples. El NX indica que los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados, N0 indica ausencia y el N1 presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales. El MX indica que no se pueden evaluar metástasis a distancia, M0 traduce su ausencia y M1 presencia de estas. (9,20,28)

Los tumores grado 1 corresponden a aquellos con <2 mitosis/ 10 CAP e índice Ki-67 $\leq 2\%$; los grado 2 tienen de 2-20 mitosis/ 10 CAP e índice Ki-67 de 3-20% y los grado 3 poseen >20 mitosis/ 10 CAP e índice Ki-67 >20%. La evaluación de estas dos características es fácilmente reproducible. (9) Se evalúan al menos 40 campos a 40x en las áreas de mayor densidad mitótica. Para el ki-67 se cuentan 2000 células en las áreas de mayor tinción nuclear. (20)

En julio del 2008 se publica un estudio realizado para validar el significado pronóstico de la nueva clasificación del TNM y compararlo con otros sistemas de clasificación ya existentes. En este, la clasificación de Capella se aplicó a 171 pacientes, sin encontrar diferencias significativas entre la supervivencia de los pacientes con tumores benignos o de comportamiento incierto con la de los pacientes con carcinomas de bajo grado de malignidad. Por otro lado, 123

pacientes fueron clasificados de acuerdo al sistema de la OMS del 2000, encontrando una sobrevida menor significativa para los pacientes con carcinomas poco diferenciados en comparación con los que tenían tumores endocrinos bien diferenciados y carcinomas endocrinos bien diferenciados.

En el estudio anterior, la clasificación TNM se aplicó a 193 pacientes indicando una sobrevida menor significativa para los pacientes de estadio IV en comparación con los de estadio I, II y III; y entre los de estadio III en comparación con los de estadio I; sin encontrar diferencias significativas entre los estadios I y II ni entre los estadios II y III. Se estableció el grado en 158 pacientes indicando una sobrevida significativamente mejor para los tumores grado 3 comparado con los de grado 1 y 2, y para pacientes con tumores grado 2 comparado con los grado 1. Además se documentó un riesgo relativo de muerte de 4 veces para los tumores grado 2 y de 30 veces para los grado 3, comparado con los grado 1; con respecto a estadio el riesgo fue de 3 veces para el estadio III y 9 veces para el estadio IV, comparado con los del estadio II. Con este estudio se demostró que la nueva clasificación TNM mejora la predicción de la sobrevida, ya que permite una estratificación de riesgo clínicamente relevante y más sutil. (9)

En cuanto a los subgrupos de estadiaje de tumor, se necesitan estudios futuros con suficiente número de casos, para su validación. (9)

Con la clasificación TNM se obtienen resultados igual o más claros que con los sistemas previos de clasificación, con la ventaja de que los patólogos y clínicos ya están familiarizados con este tipo de sistema que usa la misma terminología en general. Esto hace que posiblemente sea el sistema de clasificación más ampliamente aceptado. (9)

Previamente al anterior sistema de estadiaje, otro grupo había propuesto el siguiente: estadio 1, tumor confinado a páncreas; estadio 2, extensión tumoral a

los tejidos blandos peripancreáticos; estadio 3, tumor en ganglios linfáticos regionales y estadio 4, metástasis a distancia. (25)

Otro sistema de clasificación simplificado propuesto por Ferrone C et al, basado en los criterios de la OMS, divide a estos tumores en tres estadios, según tamaño ($<2\text{cm}$, $\geq 2\text{cm}$) y presencia de metástasis. Además establece que son de bajo grado cuando no tienen necrosis y tienen menos de 2 mitosis/50 CAP. Por otro lado, tumores con necrosis o con ≥ 2 mitosis en 50/CAP se consideran de grado intermedio. Se escogieron estas variables debido a que ya en estudios previos habían probado tener valor pronóstico, porque se pueden determinar en análisis de rutina y porque son fácilmente medibles y reproducibles. En este estudio concluyeron que la agudeza pronóstica del estadio tumoral fue equivalente a la de la clasificación de la OMS. Además los autores consideran que su sistema es más simple que el propuesto por la Sociedad Europea Neuroendocrina, TNM. Otra diferencia con este último es el nivel de corte para el índice mitótico. También concluyen, al igual que otro estudio realizado en Austria, que la utilidad clínica del grupo de la OMS de comportamiento incierto es limitada, ya que no encontraron diferencias significativas en la supervivencia del grupo clasificado como tumores endocrinos bien diferenciados de comportamiento benigno. Se evita clasificar a tumores grandes no metastásicos en un subgrupo de la OMS de peor pronóstico, al poder incluirlos según estadio en un grupo de pronóstico intermedio ($\geq 2\text{cm}$, no metastásico). Usando este sistema simplificado se obtuvo un índice de concordancia mejor (0.76) al de la clasificación de la OMS (0.72), por lo que debe ser considerado como una alternativa más simple. (10)

6.4. Factores histopatológicos para la clasificación pronóstica de los Tumores Pancreáticos Endocrinos.

Con el fin de predecir mejor el comportamiento biológico y pronóstico de los tumores pancreáticos endocrinos se han estudiado múltiples marcadores inmunohistoquímicos, con resultados variables.

Por primera vez en el año 2004 se publica un estudio donde se valora el valor pronóstico de la CK19 (CK19K19), marcador positivo en las células ductales pancreáticas y negativo en las células endocrinas. (7)

La CK 19 es la queratina de más bajo peso molecular (40kDa). Es miembro de una familia de 20 polipéptidos relacionados, que son constituyentes de filamentos intermedios de células epiteliales. Se expresan entre las semanas 12 y 16 del desarrollo fetal y se encuentran en todas las células epiteliales, incluyendo las de los islotes pancreáticos. Luego su expresión disminuye hasta que desaparece de dichas células, mientras que permanece positiva en las células ductales pancreáticas. (7,8)

La expresión de CK19 puede representar la capacidad de célula madre de algunas células dentro de estos tumores o podría indicar diferenciación ductal. (4)

Se ha reportado que la CK19 puede predecir sobrevida y potencialmente separar los tumores benignos de los malignos. La idea de evaluar este marcador como factor pronóstico surgió por un hallazgo incidental: en un estudio de tumores pancreáticos endocrinos ductuloinsulares se asoció la tinción positiva de la porción endocrina con CK19 a muerte de dos pacientes. (7)

En un estudio de 101 casos realizado por Deshpande et al en el 2007, la necrosis, la positividad para CK19, la invasión vascular y perineural definieron un curso maligno. Ninguno de los casos CK19 negativos murieron de la enfermedad. Se encontró que la CK19 correlaciona significativamente con el índice mitótico, el índice proliferativo Ki-67 (antígeno nuclear de proliferación celular), la necrosis y la invasión vascular. (7)

En ese mismo estudio, al cabo de un seguimiento de más de dos años, pacientes que al momento de presentación no tenían metástasis y que tuvieron

positividad para CK19, murieron a causa del tumor. Se reporta que la CK19 es más sensible en identificar comportamiento maligno, que la necrosis y la invasión vascular; además la medición cuantitativa porcentual de tinción no hizo diferencia, es decir, lo que interesa es la positividad o negatividad. (7)

En otro estudio se encontró que la mayoría de los tumores positivos para CK19 se asociaban con factores de mal pronóstico ya conocidos, como: metástasis hepáticas y a ganglios linfáticos, invasión local, invasión linfovascular y perineural, conteo mitótico mayor a 5/50 CAP e índice de proliferación mayor del 2%. (8)

Por otro lado, no se encontró correlación entre la positividad para CK19 con el confinamiento del tumor a páncreas, con la invasión local ni con el tamaño tumoral (aunque si una tendencia a la negatividad para este marcador de los tumores más pequeños). (8)

Además se encontró una fuerte relación entre los tumores negativos para insulina y la positividad para la CK19, lo que refleja el buen comportamiento y pronóstico asociado a los tumores pancreáticos endocrinos productores de insulina. Se concluye que la CK19 es un marcador muy sensible para la detección de tumores con características clinico-patológicas agresivas, especialmente si se analiza con el resultado de la tinción para insulina. (8)

En otro estudio con 113 casos los tumores CK19 positivos se caracterizaron por una supervivencia libre de enfermedad corta y un tiempo de muerte inducido por tumor más cortos que los tumores negativos. Se concluyó que la CK19 es un marcador de pronóstico adverso independiente de los criterios de la OMS. (4)

En un estudio realizado en el 2004 por Goto et al se concluyó que la baja (< 30%) o pérdida de expresión de CD99 se correlacionaba con otros indicadores de mal pronóstico. Posteriormente se realizó otro estudio que catalogó como baja

expresión, la tinción menor al 25%. En este no se pudo corroborar los resultados del primer estudio. En cambio si se encontró correlación significativa entre la positividad para CD99 con la positividad para insulina y con los tumores confinados a páncreas. Por tanto se concluye que el CD99 no es tan útil como la CK19. El CD99 es una glicoproteína de superficie celular de 30-32 kDa codificada por un gen pseudoautosómico localizado en el cromosoma X y Y. Se expresa en varios tejidos normales, incluidas las células de los islotes y en los tumores que surgen de estos. (8)

Se ha reportado que los tumores productores de VIP presentan el perfil inmunohistoquímico agresivo de CK19 positiva y CD99 bajo o negativo. (8)

El significado pronóstico de los marcadores COX2, p27 y CD99 no se logró afirmar en un estudio de 113 casos con análisis uni y multivariantes. En contraste la positividad para CK19 se asoció con disminución de la supervivencia libre de enfermedad y del tiempo de muerte inducido por tumor. (4)

Existen estudios que demuestran que la alteración de la expresión de la beta-catenina y de la E-cadherina se asocia a crecimiento y progresión de tumores neuroendocrinos gastrointestinales. (11)

Un estudio analizó la relación de la E-cadherina con la invasión de estos tumores. Usó dos anticuerpos, uno que detecta el dominio citoplasmático y otro el extracelular. Tuvieron perfecta correlación entre ellos, es decir, todos los casos que tuvieron tinción nuclear con el anticuerpo que detectaba el dominio citoplasmático, mostraron pérdida de la tinción de membrana con el otro anticuerpo. Se clasificó la expresión de la E-cadherina como normal (localización en membrana celular), anormal (disminución en la tinción de membrana comparada con la normal y/o tinción nuclear) o perdida (ausencia total de tinción). En este estudio se excluyeron los carcinomas poco diferenciados. A pesar de esto se encontró pérdida de E-cadherina en tumores bien diferenciados y de

comportamiento incierto, según la OMS. La mayoría de los casos invasivos (con metástasis hepáticas y nodales) mostraron expresión anormal de E-cadherina y tendieron a ser de mayor tamaño. Por tanto, este marcador podría usarse para identificar tumores pancreáticos endocrinos con un potencial mayor de diseminación y por tanto con peor pronóstico. También describen por primera vez en estos tumores el patrón de tinción nuclear de la E-cadherina, que había sido previamente descrito en tumores sólidos pseudopapilares de páncreas, carcinomas de células de Merckel y sarcomas sinoviales. Este patrón de tinción se puede ver solo con el anticuerpo monoclonal que reconoce el dominio citoplasmático de la molécula. Este resultado podría ser producto de un artefacto, sin embargo por correlacionar con la pérdida de tinción de membrana, es posible que haya un mecanismo de producción para esto aún no identificado. (11)

Otro estudio llevado a cabo en el 2002, analizó el complejo E-cadherina-beta-catenina en 51 tumores neuroendocrinos gastrointestinales, observando una mayor retención de la tinción normal en los tumores bien diferenciados, además de una correlación significativa entre la pérdida de E-cadherina con el tamaño tumoral y la invasión transmural. (11)

Aunque la invasión vascular y perineural son indicadores de comportamiento agresivo, se ha reportado que no son muy sensibles ya que hay pacientes que eventualmente mueren de la enfermedad y que no presentaron ninguna de esas características en el diagnóstico inicial. Aunque hay estudios que correlacionan un comportamiento agresivo con un índice proliferativo Ki-67 >5% e índice mitótico alto, un Ki-67 <5% y <2 mitosis/50CAP no garantizan un comportamiento benigno. Algunos no reportan correlación entre índice proliferativo Ki-67 y pronóstico. Se ha confirmado que la necrosis si es un buen predictor de comportamiento agresivo. (7)

Varias series de casos publicados reportan, que aproximadamente una cuarta parte de los casos clasificados como tumores de bajo grado de malignidad

mueren de enfermedad. Esto es motivo de preocupación para algunos, sobre todo porque además se reporta un 17% de pacientes vivos de dicho grupo, pero con enfermedad. También se reporta muertes de pacientes con tumores clasificados como benignos y limítrofes. La CK19 en estos casos sí predijo un pronóstico desfavorable. (7)

Tumores que según la OMS son de los grupos 1b y 2 y además son CK19 positivos se comportan más agresivamente que los que son CK19 negativos. Por tanto, la CK19 mejora el poder pronóstico de la clasificación del 2004 de la OMS. (4) Sin embargo, no se recomienda usar este marcador de forma aislada. (8)

Se considera que la clasificación de Capella puede fallar para predecir pronóstico, ya que uno de los parámetros que utiliza es el tamaño tumoral. Se ha demostrado que tumores mayores de 0.5cm son potencialmente malignos, lo que implica que los tumores que según la clasificación de Capella son benignos (< 2cm) pueden comportarse agresivamente. En otro estudio se reporta que el tamaño tumoral no correlaciona con el pronóstico. (7)

Algunos estudios muestran que el tipo de síndrome hiperfuncional tiene una influencia importante en el comportamiento del tumor. La mayoría de los insulinomas fueron negativos para CK19 (asociado a un comportamiento benigno), mientras que la mayoría de los tumores no funcionales fueron positivos para este marcador, lo cual correlaciona con mal pronóstico. Otros autores no encuentran diferencias en el comportamiento clínico tumoral según el síndrome hormonal asociado. (7)

Además se ha reportado que la necrosis y la fibrosis nodular se relacionan de forma significativa con la supervivencia libre de enfermedad y la fibrosis nodular además, con el tiempo de muerte inducida por tumor. (4)

La ausencia de receptores de progesterona y la presencia de calcitonina se han correlacionado con malignidad. (13)

La tinción fuerte y difusa para sinaptofisina y/o Leu-7 se ha asociado con un mejor pronóstico (en análisis univariable). Esto puede ser simplemente reflejo de un mayor nivel de diferenciación bioquímica o celular, que resulta en un fenotipo menos agresivo. (25)

La acumulación de mutaciones parece correlacionar con el tamaño tumoral y la extensión. Hay datos que sugieren que las alteraciones genéticas se acumulan durante la transformación maligna. Así pérdidas del cromosoma 1 y 11q y ganancias del 9q (que ocurren tempranamente en el desarrollo tumoral), son más frecuentes en tumores menores de 2cm. Por otro lado, pérdidas de cromosomas 3p, 6pq y 10pq y ganancias de 5q, 12q, 18q y 20q ocurren en el contexto de comportamiento maligno. Estos datos sugieren que el análisis molecular puede brindar información con aplicaciones clínicas y pronósticas. (13)

Se pueden realizar análisis de pérdida de heterocigotidad en muestras de aspiración con aguja fina obtenidas por US endoscópico, que pueden diferenciar entre tumores benignos y malignos. (13)

Estudios morfométricos, de ploidía de ADN y oncogénicos han dado datos conflictivos con respecto a su capacidad de determinar el potencial biológico de estos tumores. (1)

La pérdida de la heterocigotidad de 3p25.5 del gen VHL se ha asociado con malignidad, lo cual ha sido confirmado por estudios posteriores. (18)

Los tumores bien diferenciados raramente presentan mutaciones de p53. Esto sugiere que puede haber un gen supresor de tumor adicional en 17p. Los carcinomas poco diferenciados tienen frecuentes cambios en p53, por lo que es

probable que alteraciones en p53 no estén asociadas con el inicio de estos tumores, pero que represente un evento tardío en la progresión tumoral. La LOH de p53 se ha asociado con malignidad. (18)

Pérdidas alélicas del cromosoma X son frecuentemente observadas en tumores malignos. (18)

Los defectos genéticos múltiples se acumulan y pueden llevar a progresión y malignidad. Marcadores de LOH son más comunes (40%) en tumores malignos que en los benignos (17%). Las aberraciones genéticas son más frecuentes en las metástasis que en los tumores primarios. (18)

El tipo de estudio que se recomienda para analizar enfermedades raras y de relativa larga supervivencia, es el retrospectivo, debido a lo escaso de los datos disponibles. (9)

Con las características histopatológicas el comportamiento biológico es difícil de predecir. (4,7) Según la fuente que se consulte, se mencionan diferentes grupos de características que pueden sugerir malignidad.

Algunos consideran que un tumor pancreático endocrino puede ser considerado maligno si se encuentra alguna de las siguientes características: necrosis, invasión vascular, invasión perineural o positividad para CK19. Al contrario, tumores sin estas características probablemente tendrán un comportamiento benigno. Usando estos criterios el valor predictivo positivo será de un 60% y el valor predictivo negativo de un 100%. La adición de CK19 a los parámetros convencionales podría afinar la distinción entre tumores benignos y malignos. (7)

Otros sugieren que las siguientes características se asocian con un comportamiento benigno: negatividad para CK19, positividad para CD99,

positividad para insulina, tamaño < 2.5cm, tumor limitado al páncreas y la ausencia de invasión linfática/ vascular/ perineural. (8)

Otros mencionan como características que predicen malignidad: invasión del parénquima pancreático adyacente, invasión vascular o invasión de tejidos blandos peripancreáticos. (1)

En estudios retrospectivos las siguientes características se consideran factores de mal pronóstico: la presencia de metástasis a distancia sincrónicas o metacrónicas, rápida progresión de estas metástasis, pérdida de funcionalidad del tumor, tamaño tumoral mayor de 4cm, síndromes hormonales ectópicos y la negatividad sincrónica o metacrónica del Octreoscan. (3)

El estado de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante, por lo que su disección y estudio patológico deben considerarse. En un estudio realizado el tamaño tumoral no se asoció con la probabilidad de metástasis nodal e incluso esta se encontró en 5 de los 19 pacientes con tumores de menos de 2cm de diámetro. Fue difícil encontrar ganglios linfáticos en especímenes de pacientes a quienes se les realizó pancreatectomía distal sin esplenectomía, por lo que los beneficios de esta técnica quirúrgica deben sopesarse con el beneficio de la información pronóstica que brinda el analizar los ganglios linfáticos. (10)

En otros estudios se consideran factores confiables de mal pronóstico el tamaño tumoral, presencia y tipo de síndrome hiperfuncional, número de mitosis mayor de 2/10 CAP (campos de alto poder, 2mm²), índice proliferativo Ki-67 mayor de un 2%, invasión vascular o/y perineural, necrosis y sobreexpresión de p53. Sobre todo se da importancia a la necrosis y mitosis. (3,7)

En un estudio que incluyó 113 pacientes, tuvieron relación significativa con la sobrevida libre de enfermedad: el diámetro \geq 2cm, positividad para CK19 y la presencia de necrosis, estos dos últimos también con relación significativa con el

tiempo de muerte inducida por enfermedad. (4) En otro estudio se asoció fuertemente, la tinción para CK19 con la presencia de necrosis. (10)

Algunos reportan que los tumores funcionales tienen un mejor pronóstico que los no funcionales. Sin embargo, estas diferencias pueden deberse a la presentación más temprana de los tumores funcionales, en lugar de a diferencias biológicas inherentes. En un estudio realizado no se encontró diferencia significativa entre la supervivencia, necrosis o índice mitótico de pacientes con tumores funcionales y no funcionales, a pesar de que los primeros se presentaron como tumores más pequeños. (10) Otros consideran que la hormona o péptido liberado por el tumor, que se detectan en suero u orina, influyen el comportamiento biológico y el pronóstico. (2,6) Así por ejemplo, los tumores que liberan insulina muestran un menor riesgo de comportarse agresivamente que los que liberan otros productos. (2)

Dentro de la literatura revisada no se encontró información de la relación del comportamiento biológico con la hormona o péptido detectados en el tumor por medio de inmunohistoquímica. En uno de los artículos revisados se anota que los marcadores hormonales que fueron positivos en menos del 5% de la muestra se tomaron como negativos. También se analizó la positividad para marcadores hormonales y se comparó con el resultado de la CK19. Por ejemplo, cuatro de los tumores positivos para insulina y para CK19 tenían metástasis a ganglios linfáticos y dos de ellos invasión a la grasa peripancreática; además los casos negativos para CK19 tenían un diámetro menor que el de los positivos. (8)

Hay datos que indican que la clasificación de la OMS del 2004 es confiable para estratificar a los pacientes en cuatro grupos de riesgo. Agregar la tinción de CK19 puede aumentar el poder pronóstico de dicha clasificación. (4)

Se espera que en un futuro factores como capacidad angiogénica o cambios genéticos específicos contribuyan a determinar pronóstico, comportamiento clínico y respuesta terapéutica. (4)

6.5. Criterios Diagnósticos Histológicos para Tumores Pancreáticos Endocrinos.

Los aspirados por aguja fina son muy celulares, con agregados de células y con células aisladas. Pueden verse fragmentos de tejido vascularizado ramificados cubiertos por células neoplásicas. Las células son pequeñas y uniformes, con núcleos pequeños y redondos, de localización excéntrica y nucleolos pequeños. El citoplasma es escaso eosinofílico. Esta apariencia citológica asemeja a células plasmáticas. Ocasionalmente hay células grandes atípicas. (1)

Macroscópicamente son tumores sólidos en relación con el grado de fibrosis y bien circunscritos. La mayoría son solitarios y de tamaño variable (1-15cm). Pueden o no tener cápsula. El color es variable. Tumores grandes pueden tener áreas quísticas. Los tumores no funcionales tienden a ser grandes (en promedio de 4-6cm) y los funcionales pequeños (0.5-2cm). (1) Un 48% se localizan en la cola, un 16% en el cuerpo y un 31% en la cabeza. (28)

Histológicamente el patrón de crecimiento puede ser sólido (difuso, medular), sólido en nidos (que se conoce como organoide), trabecular, tubuloacinar, acinar, glandular, cerebriforme, cordones en un estroma fibroso o raramente sarcomatoide (fascicular o estoriforme). Es común que los patrones de crecimiento se combinen en un mismo tumor, pero uno de ellos tiende a predominar. (1,22)

La arquitectura histológica puede ser evaluada según los tipos de Soga y Tazawa. El tipo A corresponde a patrón sólido en nidos, el tipo B al trabecular, el tipo C tubuloacinar y el tipo D patrón sólido indiferenciado. (7)

Las células son pequeñas a medianas, redondeadas o levemente elongadas, uniformes en tamaño y forma, con citoplasma eosinófilo abundante finamente granular, núcleos redondos a ovals regulares, con cromatina fina dispersa con un patrón distintivo en sal y pimienta y con un nucleolo visible. Raramente las células pueden ser rabdoideas (con inclusiones citoplasmáticas globulares eosinofílicas), oncocíticas (u oxifílicas, por abundantes mitocondrias que le dan al citoplasma un aspecto granular), claras (por glucógeno o lípido) o fusiformes. Infrecuentemente los núcleos son grandes o gigantes. (1,27)

La atipia nuclear se puede graduar de la siguiente forma. Grado 1: núcleo pequeño regular, similar al de las células normales de los islotes. Grado 2: tamaño nuclear aumentado, pleomorfismo moderado, cromatina granular gruesa y nucleolo fácilmente visible. Grado 3: pleomorfismo marcado e hiperchromasia. (7)

En la mayoría de las referencias consultadas y de las clasificaciones encontradas el índice mitótico se valora en 10 campos de alto poder. Sin embargo, en uno de los artículos este índice se expresa en 50 campos de alto poder y anotan que lo hacen de esa forma debido a la baja cantidad de mitosis de algunos tumores. (8)

El estroma es variable. Puede ser hialinizado, fibrótico, vascular o fibrovascular. En el estroma puede haber depósito abundante de un material eosinofílico, extracelular y acelular que corresponde a amiloide. Raramente pueden haber calcificaciones en forma de masas irregulares o cuerpos de psammoma. (1) Puede haber fibrosis nodular, que se define como bandas fibrosas gruesas intratumorales con disposición nodular. También se puede encontrar metaplasia ósea. (4)

En el páncreas exocrino adyacente no neoplásico los cambios son limitados. Sin embargo, dependiendo de la ubicación, el tumor puede producir

obstrucción ductal dando cambios de pancreatitis crónica. En el contexto de gastrinomas o en MEN-1 puede haber hiperplasia de células de los islotes o nesidioblastosis. En el caso de gastrinoma esto puede deberse al efecto trófico de la gastrina. (1)

Tumores microscópicos (menores de 0.5cm de diámetro) pueden ser un hallazgo incidental en páncreas removidos por otras razones o en autopsias. A diferencia de la hiperplasia de islotes, estos tumores asocian fibrosis intratumoral o amiloide; si estos hallazgos no están presentes es difícil su diferenciación. (1)

Por microscopía de luz no es posible determinar si el tumor es funcional o no, y en caso de ser funcional, no se puede saber que hormona produce. Pero hay dos excepciones: el estroma amiloideo es muy sugestivo de insulinoma y la ubicación ampular junto con un crecimiento glandular y calcificaciones (cuerpos de psammoma) son muy sugestivos de somatostatina. (1)

Las tinciones de histoquímica para mucinas (PAS diastasa, mucicarmina) son negativas, pero pueden identificarse gotas de moco en estructuras glandulares o ductales o pueden haber células de goblet. Con tinción de PAS se puede identificar escaso glicógeno. Se pueden ver glóbulos extracelulares o intracitoplasmáticos PAS positivos, que probablemente corresponden a alfa-1-antitripsina. Las tinciones argirofílicas son positivas. La tinción de rojo congo es positiva en el amiloide estromal. (1)

Las tinciones de inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratina (CK), cromogranina A (Cr A), sinaptofisina y enolasa neuronal específica (NSE) son positivas. La mayoría de los tumores reacciona con uno o más marcadores hormonales, entre ellos: insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, VIP y polipéptido pancreático; algunos reaccionan con serotonina. No son reactivos para tripsina, vimentina, amilasa y lipasa; estas son más bien positivas en el componente exocrino. (1)

La sinaptofisina se expresa normalmente en las membranas de las vesículas presinápticas, y se identifica en células de estirpe neural y epitelial. También se expresa en ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas, feocromocitomas y paragangliomas. (25)

El diagnóstico de tumores neuroendocrinos se basa en la positividad por inmunohistoquímica para marcadores de diferenciación neuroendocrina, aplicables a todas las células neuroendocrinas. Entre estos, la cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, molécula de adhesión celular neural unida a membrana (NCAM, CD56), la proteína producto del gen 9.5 (PGP 9.5) y Leu-7 (CD57). De estos la cromogranina A es el marcador disponible más confiable. Tumores poco diferenciados y anaplásicos generalmente pierden la positividad para cromogranina A. (2,3,22)

El Leu-7 es un carbohidrato epitopo presente en una subpoblación de moléculas de adhesión celular como las NCAM y la glicoproteína asociada a mielina. También se expresa en células mononucleares en sangre periférica, un grupo de células NK, algunas células T, tejido neuroectodérmico, linfomas y carcinomas de células pequeñas. (25)

Uno de los sistemas encontrados para la valoración de la tinción de marcadores neuroendocrinos es: grado 0, <5%; grado 1, 5-25%; grado 2, 26-50%, grado 3, 51-75% y grado 4, > del 75%. (25)

La tinción de inmunohistoquímica positiva para marcadores hormonales solo confirma que un tumor particular puede sintetizar dichos productos y no provee información de si los productos sintetizados son realmente liberados a la sangre. (26)

En algunos estudios se han utilizado diferentes métodos semicuantitativos para la valoración de la CK19, pero como parte de las conclusiones, recomiendan clasificar los casos en positivos o negativos. (7,8) Los conductos pancreáticos residuales sirven de control positivo. Aparte de la tinción citoplasmática y de membrana previamente descritas, en un estudio se encontró un patrón distinto adicional, caracterizado por una tinción globular (“dotlike”) en el citoplasma de las células tumorales, no así en las células de los conductos. Sin embargo, no se encontró correlación clínica con este patrón de tinción. (8)

En el estudio anterior la cantidad de células Ki-67 positivas fue valorada en un mínimo de 1000 células y el resultado se expresó en un porcentaje. (7)

Los gastrinomas duodenales en pacientes con ZES usualmente tienen un patrón trabecular o pseudoglandular, son positivos para gastrina y ocasionalmente para somatostatina. (29)

Además el marcador de inmunohistoquímica para receptores de somatostatina, se vuelve importante como factor predictivo de respuesta terapéutica, por lo que es importante su evaluación en dichos tumores.

Con microscopía electrónica se observan gránulos neurosecretorios unidos a membrana similares a los de las células de los islotes. Los gránulos son de diferente tamaño y forma dependiendo de la hormona que almacenen, aunque no siempre se puede saber con estas características que hormona producen. (1)

La biopsia de aspiración por aguja fina logra el diagnóstico correcto en las metástasis hepáticas en un tercera parte de los casos, por la similitud de las características histológicas con el adenocarcinoma ductal. (6)

La biopsia preoperatoria puede hacerse también guiada por US pero con aguja tipo trucut. Estas son apropiadas para pacientes no candidatos a cirugía y no deben realizarse en lesiones resecables. (20)

La microadenomatosis difusa, que se encuentra en pacientes con MEN1, está compuesta por lesiones <0.5mm, con patrón de crecimiento trabecular o mixto, con tejido conectivo denso, dentro y rodeando la lesión. Frecuentemente se acompaña de macroadenomas. La mayoría producen péptidos y hormonas y son positivos con marcadores neuroendocrinos de IHQ. (29)

6.6. Diagnóstico diferencial histopatológico de los Tumores Pancreáticos Endocrinos y sus subtipos especiales.

El diagnóstico diferencial histopatológico incluye (1,2,15,25):

-Pancreatitis crónica: con islotes prominentes debido a pérdida de parénquima exocrino.

-Hiperplasia localizada de islotes: en caso de tumor microscópico.

-Adenocarcinoma ductal. Tiene un peor pronóstico. (5,7,25)

-Cistadenoma seroso. Cuando se examina un cistadenoma seroso se debe ser cuidadoso para no pasar por alto un componente endocrino, que le confiere un mayor potencial de malignidad. (12)

-Carcinoma de células acinares: son altamente agresivos. (25)

-Carcinoma epitelial sólido y papilar.

-Pancreatoblastoma: dos tercios de los casos tienen inmunoreactividad para marcadores endocrinos.

-Metástasis de carcinoma de células renales.

-Tumores mixtos. Diferenciarlos puede ser importante desde el punto de vista pronóstico. (25) Los carcinomas mixtos acinares-endocrinos se comportan más agresivamente, (7) Los tumores pancreáticos con componente endocrino y exocrino son poco comunes. En este grupo están: el adenocarcinoma ductal con elementos endocrinos, cuyo comportamiento depende del componente exocrino;

el carcinoma mixto endocrino-ductal, donde el componente endocrino es más de un tercio del tumor; y el carcinoma mixto endocrino-acinar, cuando alguno de los dos componentes es al menos un 25% del tumor. (15)

-Variante: Tumores pancreáticos endocrinos con conductillos atrapados. Su comportamiento es similar a la de los tumores endocrinos. (14,15) Aunque no sean neoplásicos, es importante reconocer los conductos en una congelación para no confundir el diagnóstico con un adenocarcinoma ductal. (16)

-Variante rica en lípidos. Es un subtipo sin asociación significativa con la enfermedad VHL. El patrón en sal y pimienta de la cromatina está ausente, el patrón de crecimiento es más difuso y el patrón vascular es más sinusoidal indistinguible de una neoplasia cortical adrenal. Las células se pueden confundir con los macrófagos xantomatosos vistos en el tumor pseudopapilar sólido. (27) Debido a que el citoplasma es claro, a veces se incluyen por error, en la categoría de "tumores pancreáticos endocrinos de células claras".

-Variante de células claras. Descrita en 1983. En el 2001 es reconocida como una neoplasia distintiva de la enfermedad de VHL. (27)

Los tumores ricos en lípidos son más comunes que los de células claras. La mayoría se dan en pacientes mayores (65 años), de sexo masculino y tienden a ser de mayor tamaño (promedio: 6.8cm) que los tumores no funcionales convencionales. Esto plantea como posibilidad que la acumulación masiva de lípidos en estas células sea un fenómeno degenerativo relacionado con el envejecimiento. La causa, mecanismos y significado biológico de la acumulación excesiva de lípidos en estos tumores debe ser analizada en un futuro. (27)

La media de sobrevida de pacientes con tumores endocrinos es 27 meses comparada con 4 meses de pacientes con tumores exocrinos. (28)

La diferenciación ductal (evidenciada por algunos marcadores de inmunohistoquímica, como el CEA) presente en un 18% de los tumores endocrinos no tiene significado pronóstico. (7)

En un estudio con 87 casos de tumores pancreáticos endocrinos sin evidencia morfológica de diferenciación acinar, se encontró que un 66% de los tumores tenían positividad para por lo menos uno de los marcadores exocrinos (lipasa, tripsina y quimiotripsina). La tinción en la mayoría fue focal y en menos del 25% del tumor. El promedio del índice proliferativo fue mayor en los tumores que no tenían tinción para ninguno de dichos marcadores tumorales. No se encontraron diferencias en la presentación clínica de los pacientes con diferenciación acinar y los que no la tenían. La expresión inmunohistoquímica de diferenciación acinar es común en los tumores pancreáticos endocrinos, pero dicho hallazgo en ausencia de evidencia morfológica de expresión acinar, no tiene ninguna relevancia pronóstica. (25)

VII MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Características de los pacientes.

Mediante el sistema de registro de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital México, se identificaron todos los casos de pacientes con tumores pancreáticos endocrinos, diagnosticados del año 2003 al 2008. En total se encontraron 15 casos, tanto de especímenes de biopsias como de autopsias.

De los expedientes clínicos del archivo del hospital se obtuvo la siguiente información: edad, sexo, procedencia, síntomas de presentación, asociación con síndrome hormonal, asociación con MEN1- esclerosis tuberosa-neurofibromatosis- o enfermedad de VHL, estudios de imágenes y/o endoscopia realizados, procedimiento quirúrgico realizado, quimioterapia recibida, presencia de recidiva con su intervalo de ocurrencia, estado del paciente (fallecido o vivo, con enfermedad o no), fecha de diagnóstico y de muerte. (Ver anexo #1).

7.2 Criterios histopatológicos, inmunohistoquímica, clasificación, estadiaje y gradación de los tumores.

Del archivo de patología se obtuvieron las láminas de histología, las de inmunohistoquímica y los bloques que contenían tejido fijado en formalina buferizada al 10 % y embebido en parafina.

El estudio histopatológico fue realizado por un patólogo asistente y una residente de patología. Se escogió una lámina por caso, para la realización de inmunohistoquímica e histoquímica adicional. Los criterios utilizados en la escogencia de la lámina más adecuada para realizar los estudios de inmunohistoquímica e histoquímica fueron: presencia de tumor, presencia de parénquima pancreático normal (para control interno) y representabilidad de la lesión.

Para cada caso se documentaron las siguientes características histopatológicas: tamaño, localización, resección completa o incompleta, metástasis a distancia o a ganglios linfáticos, invasión a órganos adyacentes, extensión extrapancreática, cantidad de lesiones, presencia de necrosis, índice mitótico y proliferativo, invasión perineural, invasión vascular/linfática, grado nuclear, patrón de crecimiento (descriptivo y según sistema de Soga y Tazawa), características citológicas especiales, características particulares del estroma, características de la cápsula y de los bordes. (Ver tabla #1, anexo #1)

El índice mitótico y proliferativo (con Ki-67) fueron valorados en 10 campos de alto poder (40x). El índice proliferativo fue expresado en porcentaje. El grado nuclear se estableció según el sistema propuesto por Deshpande V et al: Grado 1: núcleo pequeño regular, similar al de las células normales de los islotes; Grado 2: tamaño nuclear aumentado, pleomorfismo moderado, cromatina granular gruesa y nucleolo fácilmente visible; Grado 3: pleomorfismo marcado e hiper cromasia.

Los tumores se agruparon según la clasificación de la OMS del 2004 y según la de Capella. Además se estableció el estadio y el grado tumoral según el sistema propuesto por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos del 2006.

En caso de presencia de material similar a amiloide en la tinción con Hematoxilina-Eosina, se realizaron tinciones de histoquímica (rojo congo o cristal violeta).

Se completó el panel de inmunohistoquímica de cada caso, de forma que todos tuvieran los siguientes estudios: CK19, E-cadherina, Ki67, insulina, glucagón, gastrina, ACTH, hormona de crecimiento, calcitonina, citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica. (Ver anexo #2)

La tinción con CK19 se interpretó en porcentaje y para efectos de estadística se dividieron los casos en positivos y negativos. La tinción con E-cadherina se interpretó como negativa, disminuida/anormal (tinción débil, focal, incompleta o citoplasmática) o positiva. Los marcadores hormonales se interpretaron como positivos o negativos; además se aclaró si la tinción fue focal o débil. Al interpretar la tinción de cada anticuerpo se tomó en cuenta: el sitio de tinción establecido, el control externo y el control interno.

Los estudios de inmunohistoquímica se realizaron mediante el método indirecto de Estreptavidina-Biotina. Para esto se utilizó: anticuerpos primarios (E-cadherina, Ki67, CK19, CK, insulina, glucagón, gastrina, ACTH, hormona de crecimiento, calcitonina, cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica; las especificaciones de cada uno se indican en la tabla 1 del anexo #2), soluciones recuperadoras de antígeno tisular (EDTA Biocare ® pH 8 y Proteínasa-K DAKO ®), peróxido de hidrógeno al 3%, diluyente de anticuerpo primario (DAKO ®), sistema de detección (MACH 4 Universal Kit HRP Biocare ®), cromógeno (Diaminobenzidina DAKO ®), bufer de lavados (TBS con Tween 20 DAKO ®), olla de presión para rescate antigénico, batería de histología (desparafinización: xilol, alcoholes de 100°, 95°, 70°; contratinción: Hematoxilina Gill's III; deshidratación: alcoholes de 70°, 95°, 100°; aclaramiento: xilol), láminas silanizadas y sistema de capilaridad Cover Plate para incubaciones.

Se hicieron cortes del tejido de 4 micras de grosor. Se colocaron láminas con los cortes (del tejido en estudio y del control correspondiente al anticuerpo estudiado), en la estufa a 60°C por 1 hora para adherir el tejido a la lámina. Se procedió a desparafinar (secuencia: xilol, 3 cambios de 2 minutos cada uno; alcohol 100°, 1 cambio de 2 minutos; alcohol 95°, 1 cambio de 2 minutos; alcohol 70°, 1 cambio de 2 minutos). Posteriormente se realizó lavado con agua corriente durante 5 minutos. Se lavó rápidamente con agua destilada. Seguidamente se llevó a cabo el rescate antigénico por 10 minutos en olla de presión (a una presión de 20 PI y a una temperatura de 95°C). Se realizó 2 lavados con Buffer TBS con

Tween 20 pH 7, uno cada 5 minutos. Se procedió a colocar las láminas en el Sistema Cover Plate. Se bloqueó la peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% por 10 minutos. Se hacen 2 lavados con Buffer TBS con Tween 20, uno cada 5 minutos. Se incubó en anticuerpo primario por una hora a temperatura ambiente. Posteriormente se lavó 2 veces con TBS, por 5 minutos. Se realizó incubación de anticuerpo secundario por 20 minutos a temperatura ambiente. Nuevamente se lavó 2 veces con TBS, por 5 minutos. Luego se hizo la incubación en Estreptavidina durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se lavó 2 veces con TBS, por 5 minutos. Se realizó el proceso de revelado (aplicación del cromógeno: Diaminobenzidina, por 10 minutos; se evidencia con color café). Se lavó 2 veces con TBS por 5 minutos. Se hizo contratinción de las láminas con Hematoxilina Gill's III por 30 segundos. Finalmente se procedió a deshidratar, aclarar y montar.

7.3 Análisis de datos

Se realizó análisis de sobrevida utilizando el método de Kaplan Meier para las variables: edad, sexo, cápsula, síndrome hormonal, asociación con MEN-1, recidiva, resección, necrosis, grado nuclear, invasión perineural, invasión vascular/linfática, patrón de crecimiento, cápsula, bordes, clasificación de la OMS y de Capella, tamaño, metástasis a ganglios linfáticos y a distancia, estadio, gradación según mitosis y Ki67, CK19, E-cadherina, cromogranina, insulina, gastrina, glucagón, ACTH y enolasa neuronal específica. No hubo diferencias entre los casos, de las tinciones con hormona de crecimiento, calcitonina, CK y sinaptofisina; por tanto no se realizó para estas análisis de sobrevida.

Se utilizó la prueba de Log Rank (Mantel-Cox) y se consideró estadísticamente significativa a un nivel de confianza (p) de 0,05.

VIII RESULTADOS

Se analizaron únicamente los datos de 14 de los 15 casos, ya que uno de ellos no correspondía a un tumor pancreático endocrino, sino más bien a un paraganglioma. Este tumor tenía inclusiones intranucleares (ausentes en los tumores pancreáticos endocrinos), la CK fue negativa (característicamente positiva en los tumores pancreáticos endocrinos), se demostraron células sustentaculares con S-100 y en la cirugía se describió que la masa fue fácilmente enucleada (ya que estaba íntimamente relacionada con la cabeza de páncreas pero no dentro del órgano). Dicha información clínica no fue suministrada en la tarjeta de interconsulta. Se realizó un reporte adicional al expediente de la paciente con las debidas aclaraciones.

De los 14 casos restantes solo 12 pudieron ser incluidos en el análisis de sobrevida, ya que 2 correspondían a tumores encontrados incidentalmente en autopsias y por tanto se desconocía el intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte. Para el análisis de frecuencia de cada una de las variables si se tomaron en cuenta los especímenes de autopsia.

Resultados de frecuencias:

De todos los tumores pancreáticos diagnosticados en el Hospital México del 2003-2008 (43 casos), un 32.6% correspondieron a tumores endocrinos, un 44.2% a adenocarcinomas ductales, un 9.3% a neoplasias serosas, un 4.7% a neoplasias mucinosas y un 9.2% a otros (carcinoma acinar, neoplasias hematopoyéticas, tumor sólido pseudopapilar y carcinoma epidermoide). (ver tabla #2, anexo #1).

Dos de los casos (14.3%) correspondieron a tumores encontrados incidentalmente en autopsias. El resto fueron especímenes de biopsia. El 21.4% de los casos fueron diagnosticados del 2003-2004 y el 78.6% fueron diagnosticados entre el 2005 y el 2008, esto incluyendo un caso que inicialmente

en el 2003 se había diagnosticado erróneamente como adenocarcinoma.

El 28.6% de los pacientes tenían entre 70 y 74 años. El 42.8% tenían entre 50 y 69 años. El 14.2% eran menores de 30 años y un porcentaje igual se encontraban entre los 40 y 49 años (ver gráfico #1 de frecuencias). El promedio de edad fue de 57.6 años y el rango de los 29-74 años. El 57% de los pacientes eran hombres y el 43% mujeres (ver gráfico #2 de frecuencias).

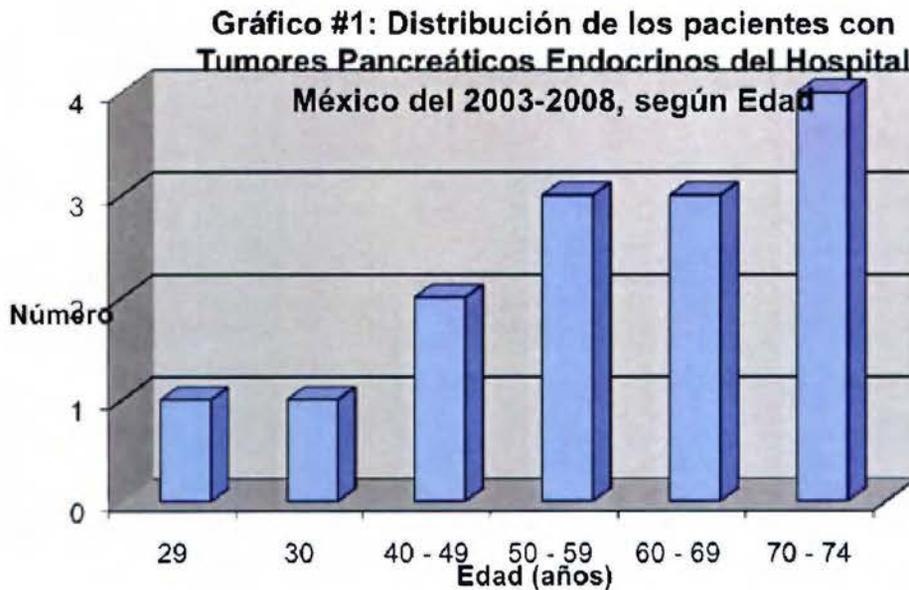
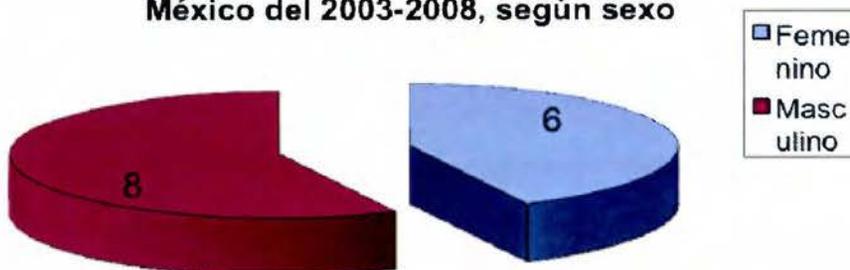


Gráfico #2: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según sexo



El 35.7% de los pacientes procedía de San José, el 21.4% de Alajuela y el 14.3% de Heredia. Un 7.1% procedía de cada uno de los siguientes sitios: Puntarenas, Limón, Guanacaste y Nicaragua (ver gráfico #3 de frecuencias, anexo #2).

La ausencia de síntomas o la epigastralgia se presentó, cada uno, en un 28.6% de los pacientes. La ictericia se presentó en un 21.4% de los casos. La pérdida de peso y la dorsalgia se presentó, cada una en 14.3% de los pacientes. El sangrado digestivo, astenia, cefalea, sudoración, temblor, vómitos, diarrea o fiebre, se presentó cada uno, en un 7.1% de los casos (ver gráfico #4 de frecuencias, anexo #2).

Dos de los casos (14.3%) se presentaron con un síndrome hormonal funcional. Un paciente con un insulinoma presentó hipoglicemia y otro tuvo un síndrome carcinoide; ambos fueron los casos de menor edad, 29 y 30 años respectivamente. El 86% de los casos no asoció síndrome hormonal (ver gráfico #5 de frecuencias, anexo #2).

Un caso (7.1%) se presentó como parte del síndrome MEN-1. El resto (93%) no se asociaron a MEN-1, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis ni a la enfermedad de VHL (ver gráfico #6 de frecuencias, anexo #2). La edad del paciente con MEN-1 al momento del diagnóstico fue de 44 años, por debajo del promedio de edad del grupo analizado.

Un 50% de los casos presentaron masa en TAC, un 43% en US, un 14.3% en endoscopia y un 7.1% en CPRE. Se encontró dilatación de vías biliares (por US) en un 7.1% de los casos y distorsión de asas intestinales (por US/TAC) en igual porcentaje. Un 7.1% no tuvo hallazgos por imágenes o endoscopia y a un 21.4% no se le realizaron este tipo de estudios (ver gráfico #7 de frecuencias, anexo #2).

A un 43% de los casos se le realizó pancreatometomía distal. A un 28.6% se le realizó procedimiento de Whipple y a un porcentaje igual esplenectomía. Cada uno de los siguientes procedimientos se realizó en un 7.1% de los casos: resección de metástasis hepáticas, omentectomía, laparotomía exploratoria o enucleación. A un 14.2% no se le realizó ningún procedimiento, debido a que fueron hallazgos incidentales de autopsia (ver gráfico #8 de frecuencias, anexo #2).

Dos de los pacientes (14.3%) recibieron quimioterapia. Uno de ellos de tipo adyuvante, por presencia de metástasis, con 5-FU y antraciclina (6 ciclos) y luego de reaparición de metástasis con estreptozocin y antraciclina (6 ciclos). El otro paciente recibió Sandostatina y octreótido para tratamiento de su síndrome carcinoide (ver gráfico #9 de frecuencias, anexo #2).

Dos de los pacientes (14.3%) presentaron recidiva (ver gráficos #10 de frecuencias, anexo #2). Uno de ellos tuvo reaparición de metástasis hepáticas 8 meses después del diagnóstico inicial y el otro reaparición de tumor en páncreas 21 meses después. El primer caso presentaba como datos adversos invasión vascular/linfática, grado nuclear 3, borde mal definido, con metástasis a distancia e invasión a órganos adyacentes al momento del diagnóstico (estadio IV), con CK19 positiva y E-cadherina disminuida; este paciente perdió seguimiento y aunque se sabe que falleció (30.9 meses después), no se sabe si su muerte fue causada por el tumor. El segundo caso inicialmente fue enucleado, sin poder saber si la resección fue completa, presentaba invasión vascular/linfática, borde mal definido, con CK19 positiva y E-cadherina disminuida. A pesar de la recidiva este paciente sigue vivo sin enfermedad 65 meses después del diagnóstico.

Un 57.1% de los pacientes se encontraban vivos sin enfermedad. Un 21.4% habían fallecido por causa no relacionada. Un 7.1% de los casos presentó muerte postoperatoria; porcentajes iguales fallecieron por enfermedad o por causa desconocida (ver gráfico #11 de frecuencias, anexo #2).

Un 42.8% de los tumores se ubicaron en la cola de páncreas, un 35.7% en la cabeza y un 7.1% fue de ubicación desconocida. Un 14.2% se ubicó en cuerpo-cola (ver gráfico #12 de frecuencias, anexo #2). Un 7.1% de los casos tuvo tumores múltiples (en el contexto del síndrome MEN-1). El resto presentó una única lesión. (ver gráfico #13 de frecuencias, anexo #2). Un 57% de los tumores fue resecado en forma completa y un 21.4% en forma incompleta. El resto de tumores no fueron resecados. (ver gráfico #14 de frecuencias, anexo #2).

El 100% de las metástasis ocurrieron de forma sincrónica. El 40% de las metástasis ocurrieron en ganglios linfáticos regionales, el 30% a hígado, el 10% a pulmón, el 10% a ganglios linfáticos no regionales (perihiliares) y el 10% a peritoneo.

Un 28.5% de los casos presentó necrosis, un 7.1% de los casos tuvo invasión perineural y un 64.3% vascular/linfática. La distribución según grado nuclear fue la siguiente: grado 1- 7.1%, grado 2- 42.8% y grado 3- 50%. (ver figuras #4 y #6 , anexo #4).

Un 50% de los casos presentó un solo patrón de crecimiento y el otro 50% una combinación de patrones (57.1% de los casos tuvo patrón trabecular o B, 42.8% patrón en nidos o A, 28.6% patrón sólido o D, 21.4% patrón tubuloacinar o C y 7.1% patrón en encaje). (ver figura #1, anexo #4).

Un 7.1% de los casos presentó células rabdoideas y un porcentaje igual células claras, ambas tipos de células no predominaban en el tumor. Un 7.1% de los casos presentó calcificaciones en el estroma y un 21.4% tuvo amiloide. (ver figura #2 y #3, anexo #4).

Un 35.7% de los casos presentaba cápsula incompleta y un 21.4% completa. Un 35.7% no tenía cápsula y en un 7.1% esta característica no era

evaluado (ver gráfico #15 de frecuencias, anexo #2) Un 50% de los casos tenían un borde bien definido y un 42.8% mal definido. En un 7.1% esta característica no fue evaluado (ver gráfico #16 de frecuencias, anexo #2).

Según la clasificación de la OMS un 7.1% de los casos fue del grupo 1a, un 50% del grupo 1b, un 28.6% del grupo 2 y un 14.2% del grupo 3 (ver gráfico #17 de frecuencias). Según la clasificación de Capella un 78.6% fueron del grupo de tumores de bajo grado de malignidad y un 21.4% del grupo de tumores bien diferenciados benignos; no hubo casos para el resto de los grupos (ver gráfico #18 de frecuencias).

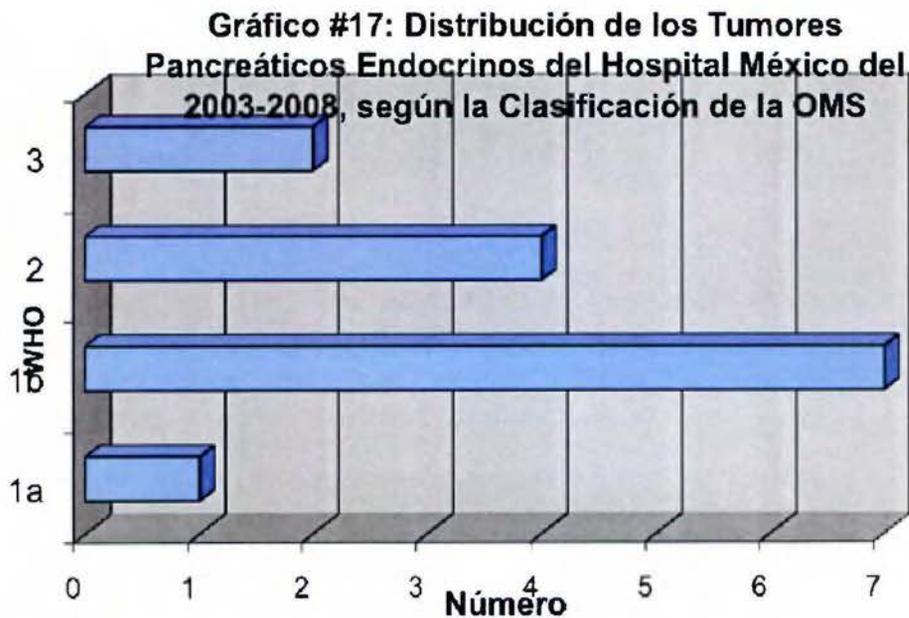
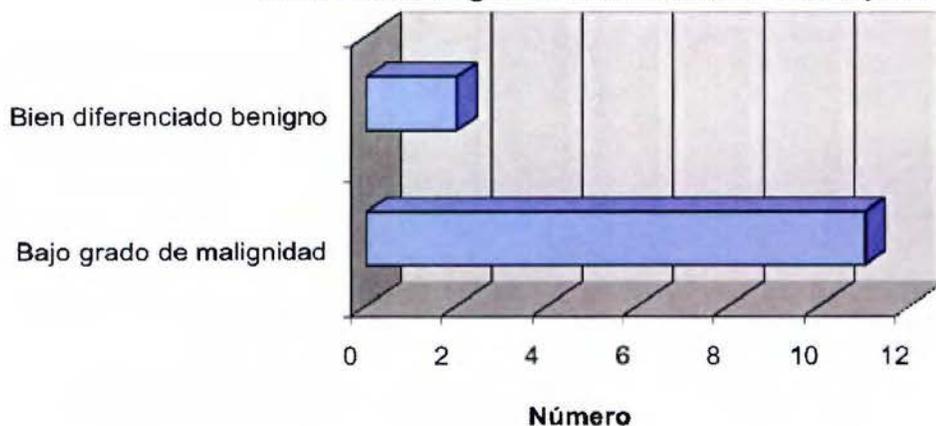
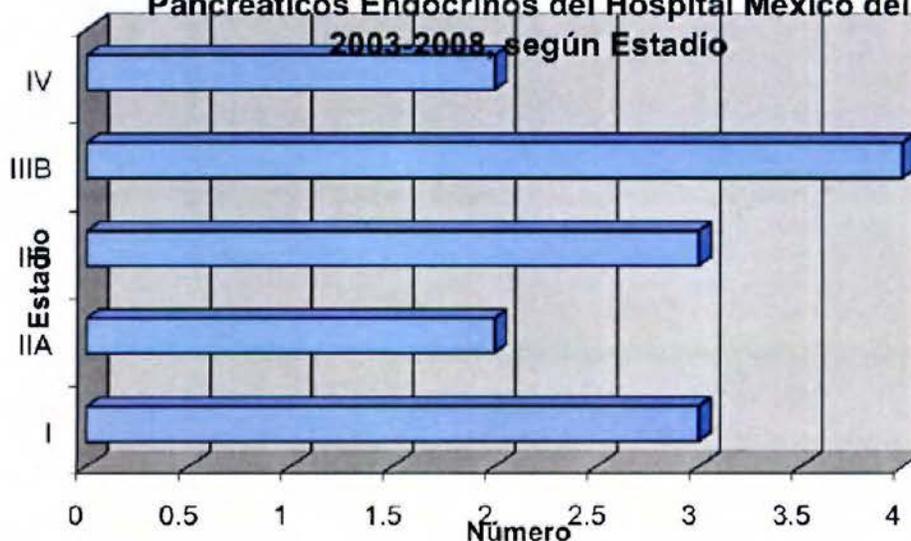


Gráfico #18: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según la Clasificación de Capella



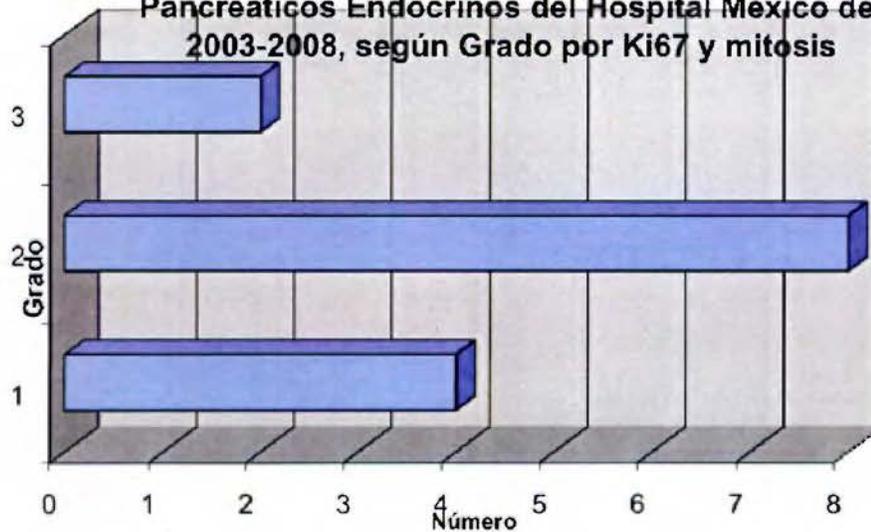
La proporción por estadio fue la siguiente: 21.4% de los casos tenían un estadio I, un 14.3% estadio IIA, un 21.4% estadio IIB, un 28.6% estadio IIIB y un 14.3% estadio IV (ver gráfico #19 de frecuencias).

Gráfico #19: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según Estadio



La distribución según grado por mitosis y por Ki67 fue igual y se detalla a continuación: grado 1- 28.6%, grado 2- 57.1% y grado 3- 14.3% (ver gráfico #20 de frecuencias y figuras #5 y #8, anexo #4).

Gráfico #20: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según Grado por Ki67 y mitosis



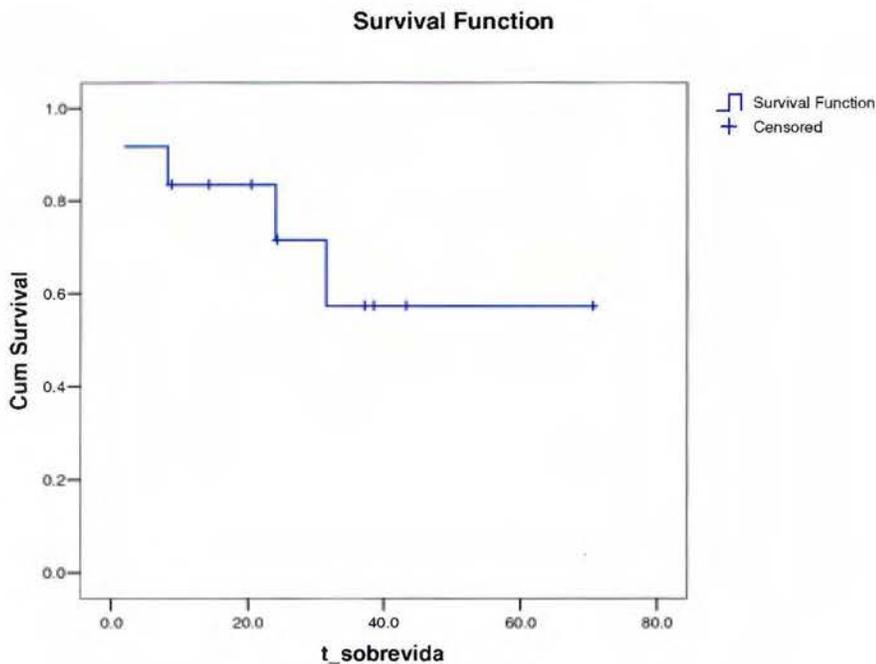
El 71.4% de los tumores fueron positivos para varias hormonas. El 21.4% fueron positivos para una sola hormona y ninguno de los marcadores hormonales realizados fue positivo en el 7.1% de los casos. Ninguno de los tumores (0%) fue positivo para calcitonina ni para hormona de crecimiento. El 100% de los tumores fueron positivos para sinaptofisina y para CK.

Resultados de sobrevida:

Todos los pacientes vivos se encontraban sin enfermedad al momento de la recolección de datos. Por esto no fue necesario separar a los pacientes “vivos” en las 2 categorías de “sin” y “con” enfermedad, para el análisis. Se contaba en promedio con 22.9 meses de seguimiento, con un rango de 0.46-65 meses.

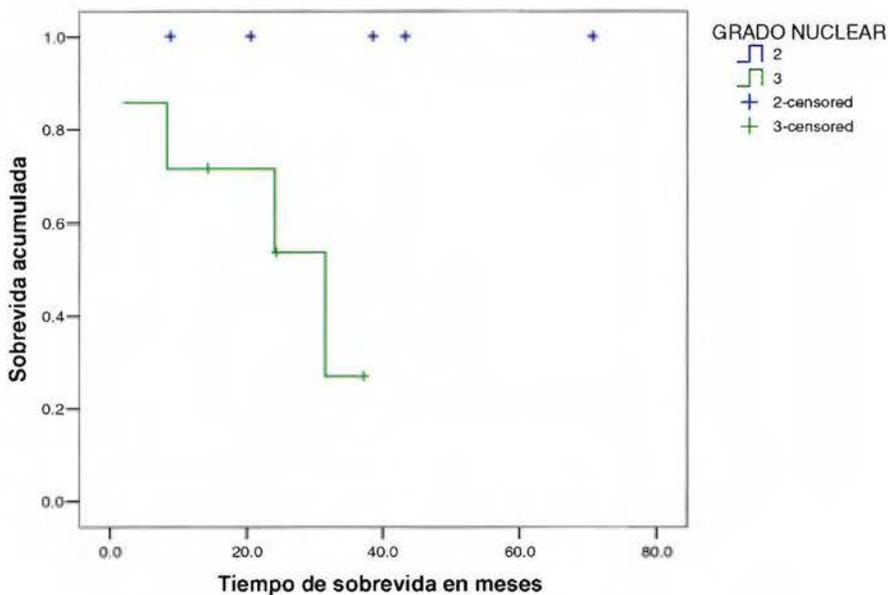
La sobrevida global de los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos fue de 48.6 meses (IC 95%), con un rango de 31.7-65.6 meses. (ver gráfico #1 de sobrevida)

Gráfico #1: Sobrevida global de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México, 2003-2008.



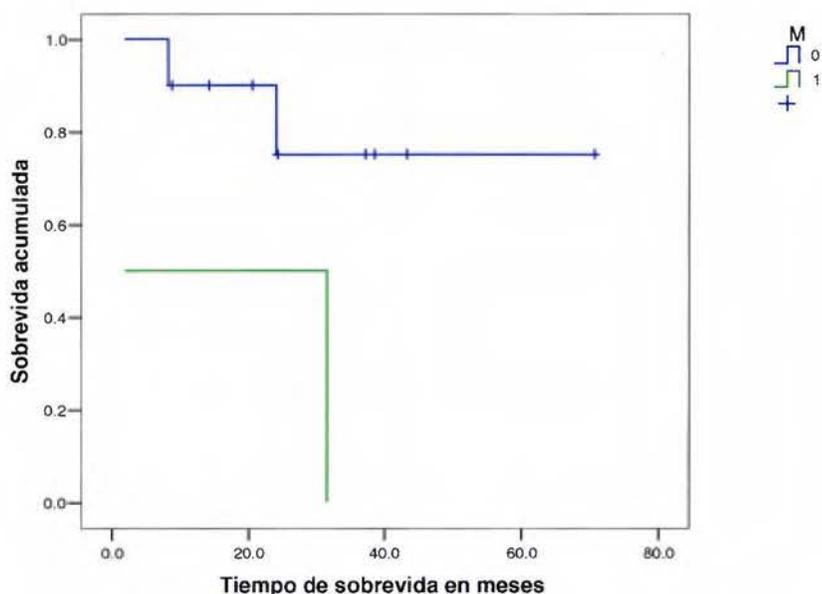
Para la variable “grado nuclear” se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$) entre el grado 2 y 3. Fue mayor la sobrevida de los pacientes con tumores grado 2, con un promedio de 36,4 meses (d.s. 23,7); mientras que los de grado 3 tuvieron una sobrevida promedio de 20,2 meses (d.s. 12,7). Ninguno de los 5 pacientes con tumores de grado nuclear 2 murió, mientras que 4 de los 7 pacientes con tumores de grado nuclear 3 murieron a los 1,9 – 8,2 – 24,3 y 31,6 meses de seguimiento. (ver gráfico #2 de sobrevida).

Gráfico #2: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según grado nuclear.



La otra variable que mostró diferencias en cuanto a la probabilidad de morir fue M (metástasis a distancia) en donde en el grupo M1 con dos pacientes ambos murieron, mientras en el grupo M0 de los 10 pacientes murieron solo 2. El promedio de sobrevida es de 57,5 meses para el grupo M0 y de 16,7 meses para el grupo M1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,049$). La tasa de sobrevida para el grupo M0 al año fue de 80%, a los 2 años 60% y a los 4 años 10%; para el grupo M1 fue de 50% al año y a los 2 años y fue de 0% a los 4 años. (ver gráfico #3 de sobrevida).

Gráfico #3: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según metástasis (M).



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables analizadas. Sin embargo, se describen a continuación.

En los primeros 30 meses la sobrevida es más alta para el grupo de 24-59 años, pero en los siguientes meses es mayor la del grupo de los 60-74 años. Los hombres tienen una mayor sobrevida que las mujeres. (ver gráficos #4 y #5 de

sobrevida, anexo #3).

La sobrevida fue menor para los pacientes que no asociaron un síndrome hormonal, con 4 fallecidos de 10 casos. Los 2 pacientes que asociaron un síndrome hormonal siguen vivos. (ver gráfico #6 de sobrevida, anexo #3).

Los pacientes no portadores del síndrome MEN-1 tuvieron una menor sobrevida (4 fallecidos de 11 casos) que el paciente con este síndrome (vivo sin enfermedad). (ver gráfico #7 de sobrevida, anexo #3).

Aproximadamente después de los 30 meses, los pacientes que presentaron recidiva tuvieron una menor sobrevida que los que no. (ver gráfico #8 de sobrevida, anexo #3).

Los casos con resecciones quirúrgicas completas tuvieron una menor sobrevida que las incompletas. Sin embargo, la tasa de sobrevida a los 4 años fue de 0 para los pacientes con resecciones incompletas. (ver gráfico #9 de sobrevida en anexo #3 y tabla #3 en anexo #1).

Los pacientes con tumores con necrosis tuvieron una mayor sobrevida que los que no tenían, en casi todo el intervalo de tiempo valorado. (ver gráfico #10 de sobrevida, anexo #3).

Aproximadamente después de los 20 meses, la sobrevida de los pacientes sin invasión perineural es mayor que la de los que si la tenían. (ver gráfico #11 de sobrevida, anexo #3). La sobrevida de los pacientes sin invasión vascular/ linfática fue mayor que la de los pacientes que si la tenían. (ver gráfico #12 de sobrevida, anexo #3). Los pacientes con tumores con patrón de crecimiento sólido tuvieron una mayor sobrevida que el resto. (ver gráfico #13 de sobrevida, anexo #3).

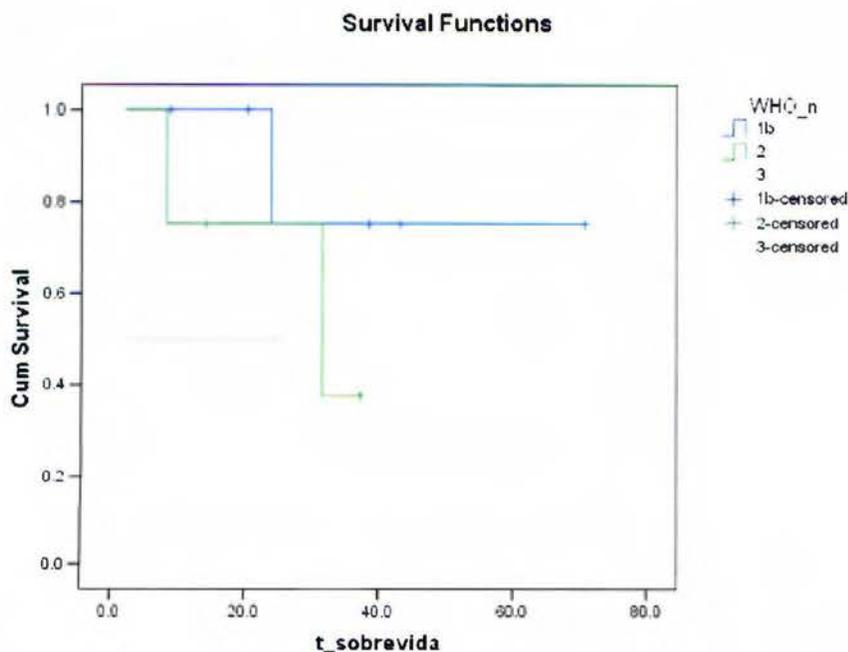
La sobrevida fue mayor para los pacientes con tumores no encapsulados

que para los que tenían cápsula, fuera esta completa o incompleta. (ver gráfico #14 de sobrevida, anexo #3).

Aproximadamente a partir de los 25 meses la sobrevida fue menor para los pacientes con tumores de borde mal definido, en comparación con los de borde bien definido. (ver gráfico #15 de sobrevida, anexo #3).

La sobrevida de los pacientes que según la OMS, tenían tumores del grupo 1b fue mayor que las de los del grupo 2 y la de estos a su vez, mayor que las del grupo 3. La tasa de sobrevida al años para el grupo 2 fue de 75% y para el grupo 3 de 50%; a los 2 años de 50% y a los 4 años de 0% para ambos grupos. (ver gráfico #16 de sobrevida y tabla #3 en anexo #1).

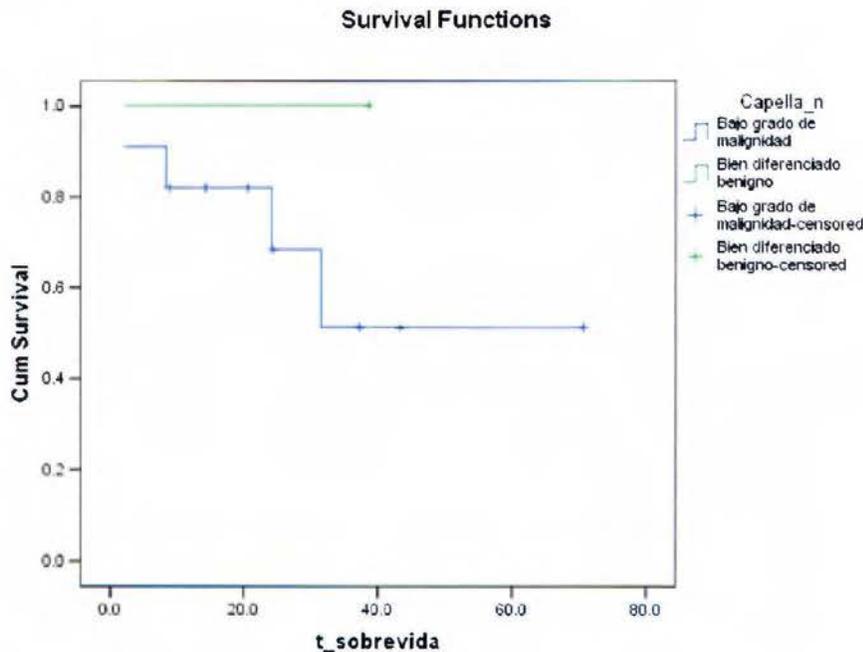
Gráfico #16: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según clasificación de la OMS.



Según la clasificación de Capella, la sobrevida de los pacientes con tumores bien diferenciados benignos fue mayor que la de los pacientes con

tumores de bajo grado de malignidad. La tasa de sobrevida para el primer grupo fue de 100% al año y a los 2 años, en comparación con 72.7% y 54.5%, respectivamente para el segundo grupo. (ver gráfico #17 de sobrevida y tabla #3 en anexo #1).

Gráfico #17: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según clasificación de Capella.



Según el sistema de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, los pacientes con tumores T3 tuvieron una menor sobrevida que los pacientes con tumores T1 o T2. (ver gráfico #18 de sobrevida, anexo #3). En los primeros 20 meses, la sobrevida de los pacientes con tumores N0 fue mayor que la de los pacientes con tumores N1, sin embargo, posteriormente esto se invierte. La tasa de sobrevida a los 4 años fue de 12.5% para los pacientes con tumores N0 y fue de 0% para los N1. (ver gráfico #19 de sobrevida, anexo #3 y tabla #3 en anexo #1). Los pacientes con estadios I, IIA y IIB tuvieron una mayor sobrevida que los pacientes con estadio IIIB. Estos a su vez tuvieron una mayor sobrevida que los pacientes con estadio IV. Entre los pacientes de los estadios I, IIA y IIB no hubo

diferencias de sobrevida. La tasa de sobrevida para el estadio I y IV fue a los dos años, de 100% y de 50% respectivamente. (ver gráfico #20 de sobrevida y tabla #3 en anexo #1). La sobrevida de los pacientes con tumores grado 1 fue mayor que la de los que tenían tumores grado 2 y la de estos a su vez, mejor que la de los que tenían tumores grado 3. Lo anterior es válido para la gradación por Ki67 y por índice mitótico. Al año, la tasa de sobrevida fue de 100% para los grado 1, de 71.4% para los grado 2 y de 50% para los grado 3. (ver gráficos #21a y b de sobrevida y tabla #3 en anexo #1).

Gráfico #20: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según Estadio.

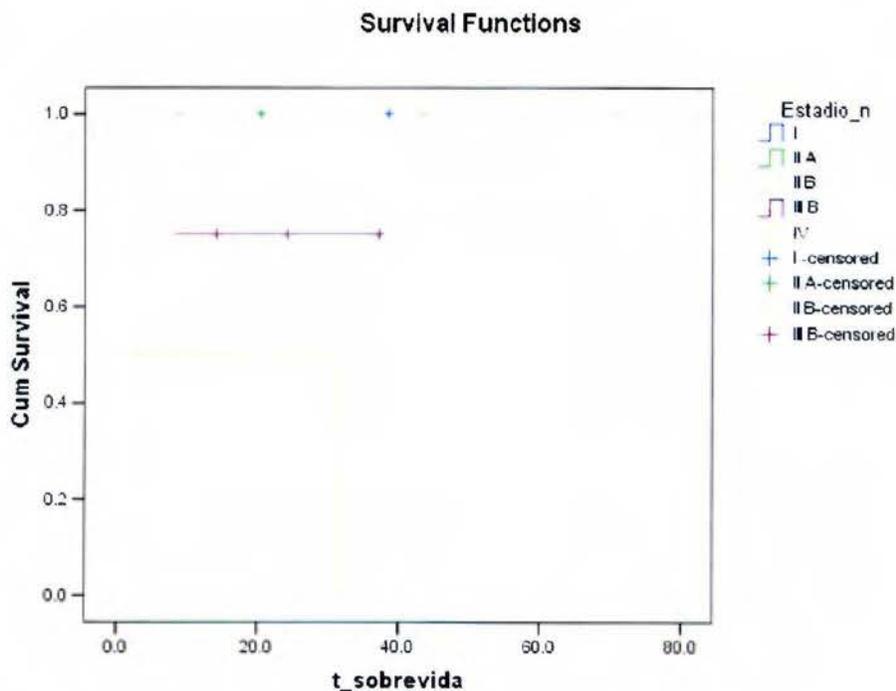
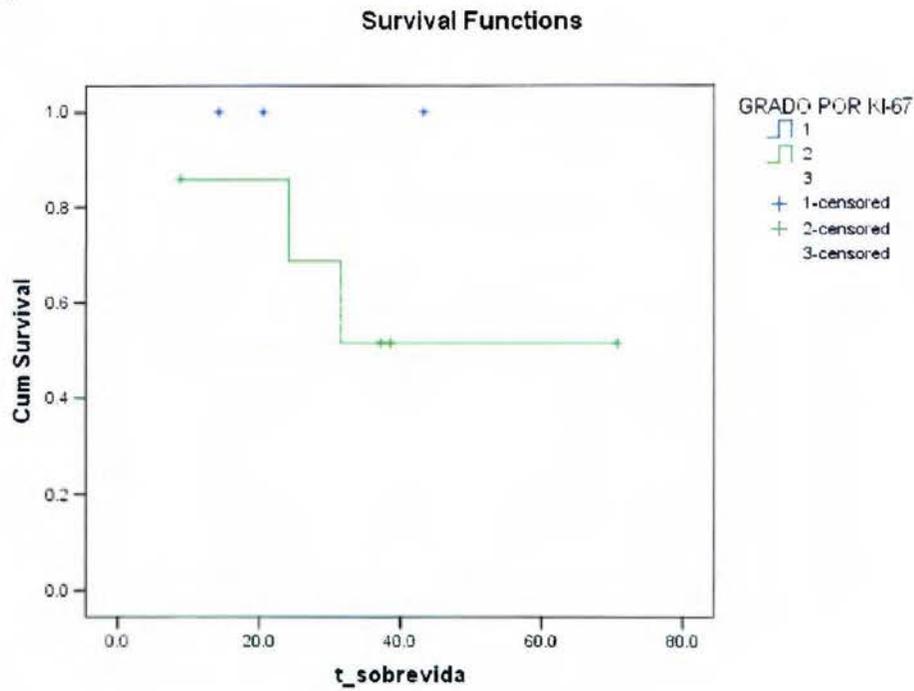
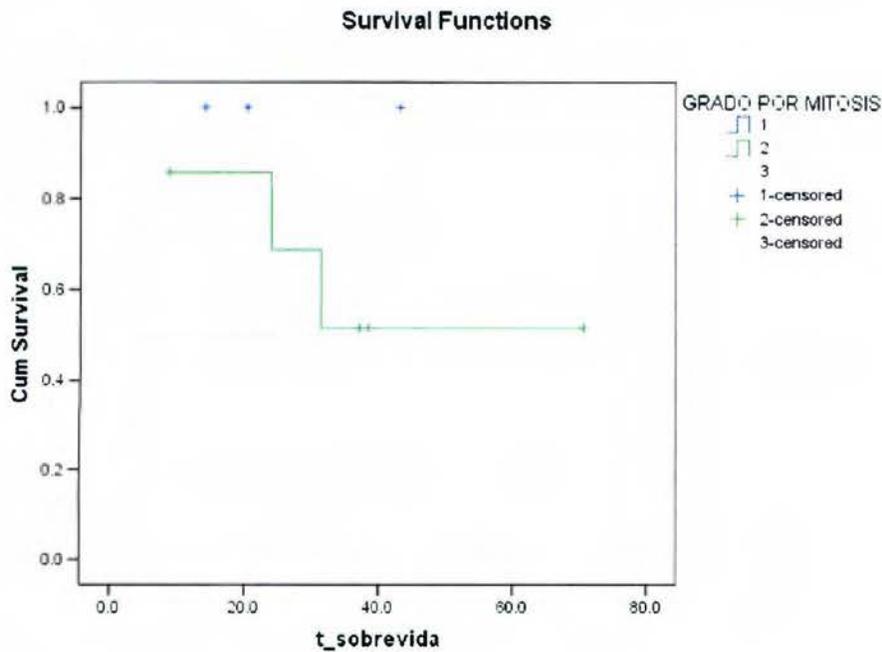


Gráfico #21a y b: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según grado por Ki67 e índice mitótico.

a.

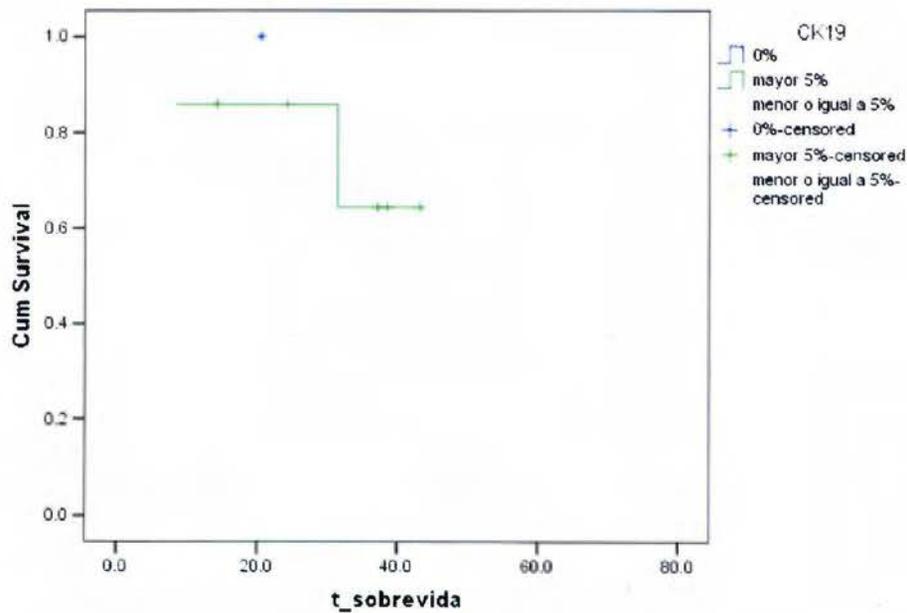


b.



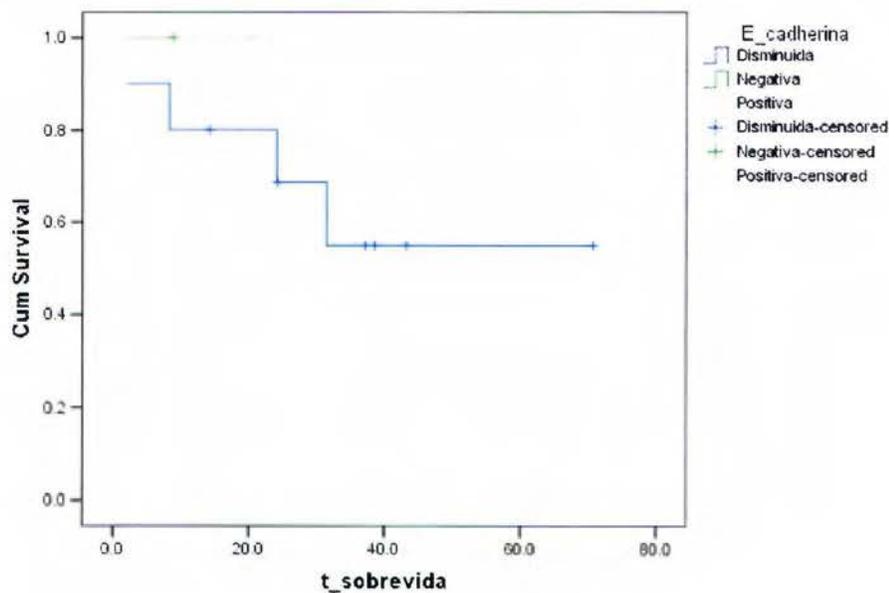
Los pacientes con positividad para CK19 tuvieron una menor sobrevida que los pacientes con negatividad para dicho marcador. Al año la tasa de sobrevida fue de 100% para los casos negativos, de 50% para los casos positivos en menos del 5% y de 85.7% para los casos positivos en más del 5%. (ver gráfico #22 de sobrevida, figura #9 de anexo #4 y tabla #4 en anexo #1).

Gráfico #22: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según CK19.



La sobrevida de los pacientes con disminución de la tinción de E-cadherina fue menor que la de los pacientes con positividad para esta. Sin embargo, no se encontró diferencias entre los casos positivos y los negativos. Al año la tasa de sobrevida fue de 100% para los casos positivos, de 80% para los casos con disminución de la tinción y de 0% para los casos negativos. (ver gráfico #23 de sobrevida, figura #10 de anexo #4 y tabla #4 en anexo #1).

Gráfico #23: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según E-cadherina.



Los pacientes con tumores positivos para el marcador insulina tuvieron una menor sobrevida que los pacientes con tumores negativos o positivos débilmente. (ver gráfico #24 de sobrevida, anexo #3).

Con respecto a la cromogranina se observó una menor sobrevida en el grupo con positividad débil (fallecieron 2 de los 4 pacientes) en comparación con el grupo totalmente positivo (fallecieron 2 de los 7 pacientes). A los 4 años ninguno de los pacientes con tumores positivos débiles o negativos para cromogranina, estaba vivo. (ver gráfico #25 de sobrevida de anexo #3, figura #7 de anexo #4 y

tabla #3 en anexo #1).

En general, la sobrevida de los pacientes con tumores negativos para gastrina fue menor que para los positivos y la sobrevida de los pacientes con tumores positivos para glucagón fue menor que para los que eran positivos débiles o negativos. (ver gráfico #26 y #27 de sobrevida, anexo #3).

Los pacientes con tumores positivos para ACTH tuvieron una menor sobrevida que los pacientes con tumores negativos o con tinción nuclear (la cual se considera negativa). (ver gráfico #28 de sobrevida, anexo #3).

En los primeros 30 meses, los pacientes con tumores negativos para enolasa neuronal específica tuvieron una menor sobrevida que los pacientes con tumores positivos. (ver gráfico #29 de sobrevida, anexo #3).

IX ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al igual de lo que sucede a nivel mundial, parece haber un aumento en la incidencia o un mejor reconocimiento de la enfermedad, ya que la mayoría de los casos se diagnosticaron en los últimos años del periodo estudiado. Dicho aumento también se refleja en el hecho de que la proporción del total de tumores pancreáticos de tipo endocrino (32.6%) está por encima del 1-2% mencionado en la literatura más vieja consultada y del 15% reportado en algunas de las series quirúrgicas más recientes.

El promedio de edad de presentación en la sexta década coincide con lo reportado a nivel internacional, aunque el extremo superior del rango de presentación de los casos analizados, es mayor (30-60 años), con un caso inclusive de 74 años. A diferencia de lo que se reporta en la literatura, hubo un leve predominio del sexo masculino.

La mayoría de los casos (71.4%) procedían de las provincias de San José, Alajuela y Heredia, lo cual se explica por ser estas del área de atracción del Hospital México.

Las formas más frecuentes de presentación fueron: pacientes asintomáticos (diagnosticados por otras razones o incidentalmente), con epigastralgia o con ictericia; todas son formas de presentación ya descritas en la literatura.

Se reporta en la literatura que el 60% de los tumores son no funcionales. Sin embargo, en los casos analizados la diferencia fue mayor, con un 86% de tumores de ese grupo. Esta diferencia puede deberse a deficiencias en los métodos clínicos de detección de hormonas utilizados.

Uno de los dos tumores funcionales fue un insulinoma, que a diferencia de lo reportado (predominio en mujeres, a los 45 años), se presentó en un hombre de

29 años. En concordancia con lo reportado, el insulinoma es de los más frecuentes de los tumores funcionales, fue una lesión menor de 3cm, solitaria y hasta el momento con un comportamiento benigno (paciente viva sin enfermedad).

El otro tumor funcional fue un tumor productor de serotonina que se manifestó clínicamente como un síndrome carcinoide. Este tumor es muy raro. En concordancia con lo reportado fue un tumor grande (11cm); pero en discordancia con su mal pronóstico y frecuentes metástasis, el paciente permanece vivo sin enfermedad y sin evidencia de metástasis.

La edad de presentación del caso asociado a MEN-1 fue menor (44 años) que el promedio y su sobrevida mayor que la de los pacientes con tumores esporádicos, ambas situaciones en concordancia con lo reportado en la literatura. Esta paciente presentó tumores múltiples (#2) y no funcionales, lo cual es lo más frecuente en este síndrome. Además presentó, como parte del síndrome, hiperplasia paratiroidea y un prolactinoma.

A pesar de que el 86% de los tumores fueron no funcionales hubo evidencia inmunohistoquímica de producción de hormonas en el 91.6% de los casos, lo cual también se ha reportado en la literatura sin que se sepa su importancia clínica. Se debe tomar en cuenta que hay varios marcadores de producción hormonal que no fueron realizados en este estudio, por no estar disponibles y esto puede influir en que algunos tumores no hayan evidenciado positividad para dichos marcadores, sin significar que no produzcan hormonas del todo. La alta prevalencia que se demostró de producción hormonal en tumores no funcionales evidencia que hay mecanismos de inactivación de estas sustancias, resultado en la no producción de un síndrome hormonal.

Tal como se reporta en la literatura, la ubicación más frecuente fue en la cola de páncreas, seguido de la cabeza. Se encontraron dos tumores (de 0.2cm y de 20.5cm) por fuera del rango de tamaño documentado en la literatura, de 1-

15cm.

La ausencia de casos con metástasis metacrónicas puede deberse al corto periodo de seguimiento de los casos de más reciente diagnóstico, ya que las metástasis pueden darse inclusive hasta una década después. La mayoría de las metástasis se dieron, al igual que lo reportado a nivel mundial, en ganglios linfáticos regionales y en hígado.

La mitad de los casos presentó combinación de patrones de crecimiento, lo cual es frecuente según la literatura.

Raramente se encontró características citológicas especiales (células rabdoideas o claras) o particularidades del estroma (amiloide o calcificaciones).

Según la clasificación de la OMS la mayoría de los tumores fueron del grupo 2 y según la de Capella tumores de bajo grado de malignidad. La mayoría correspondían a un estadio II y a un grado 2.

Todos los casos fueron positivos para CK, ya que este es un requisito para el diagnóstico de este tipo de tumores. Por tanto, si un tumor es positivo para marcadores neuroendocrinos pero negativo para la CK, debe considerarse otras posibilidades diagnósticas, como lo fue el caso del paraganglioma que debió ser excluido del estudio. La positividad de todos los casos para sinaptofisina, asociada a la negatividad o positividad débil para cromogranina y/o para enolasa neuronal específica pueden explicarse por la pérdida de la diferenciación ya descrita en la literatura, en la cual, la sinaptofisina es el último marcador en perderse.

Con el análisis de sobrevida, las variables que demostraron diferencias significativas fueron el grado nuclear y las metástasis. En el primer caso la diferencia fue entre el grado 2 y 3. Las diferencias con el grado 1 no se pudieron establecer por la falta de tumores con esta característica. En la literatura hay

algunos que opinan que este factor influye la sobrevida de los pacientes, sin embargo, en otras publicaciones no se han encontrado diferencias significativas. Con respecto a las metástasis a distancia, con una menor sobrevida para los pacientes que si las presentaban, se confirma una vez más la importancia de este factor clásico en la separación entre los tumores menos y los más agresivos.

Los inconvenientes de este trabajo para el análisis de sobrevida son el corto tiempo de seguimiento de los pacientes (por un diagnóstico relativamente reciente) y la escasa cantidad de casos. Esto hace que aunque se observen tendencias en la diferencia de sobrevida para la mayoría de las variables, esta diferencia no sea estadísticamente significativa. Sin embargo, se analizan a continuación.

Tal como se describe en la literatura, se observó una mayor sobrevida en los dos pacientes que se presentaron con un síndrome hormonal que en los que no. Lo anterior, a pesar de que uno de los casos asoció características ligadas a mal pronóstico, como: CK19 positiva, E-cadherina disminuida, Ki67 alto, disminución en la tinción de cromogranina; sin embargo el mismo caso fue completamente resecado, era pequeño y no presentó metástasis al momento del diagnóstico. Una combinación de factores de buen y mal pronóstico también se dieron en el segundo caso. Se refiere que los pacientes con síndromes hormonales tienen una mejor sobrevida debido a que se diagnostican precozmente, sin embargo al momento del diagnóstico uno de estos tumores tenía un estadio IIB y medía 11cm.

La mayor sobrevida del paciente portador de MEN-1 en comparación con el resto de casos con tumores esporádicos, concuerda también con lo descrito en la literatura. Este caso en particular fue un hallazgo incidental en estudios por imágenes control, debido a la enfermedad de fondo del paciente. La sobrevida del paciente fue mejor a pesar de que al momento del diagnóstico era un tumor grande (12.5cm), no fue resecado completo y posteriormente recidivó; sin

embargo no tuvo metástasis a distancia ni a ganglios linfáticos.

La resección incompleta, la necrosis, el patrón de crecimiento sólido, la ausencia de cápsula y la tinción negativa para insulina no solo no se asociaron a una tendencia de disminución en la sobrevida, sino más bien a una mejoría. Con respecto a las variables anteriores, hay publicaciones que los asocian con menor sobrevida, mientras que otros concluyen que no influyen en ella.

El resultado de una tendencia de una mejor sobrevida vista en los casos sin invasión perineural/ vascular/ linfática también es controversial, ya que algunos reportan que no tiene importancia desde el punto de vista pronóstico. Sin embargo, estas características forman parte del sistema de clasificación de la OMS del 2004, hasta el momento el más aceptado.

La recidiva y el borde mal definido del tumor no se asociaron de forma constante a una tendencia en la sobrevida. Sin embargo, en varias publicaciones la recidiva es importante y el lapso entre el diagnóstico y la recidiva se utiliza para comparaciones estadísticas entre las diversas variables. Con respecto al borde tumoral los datos publicados son controversiales.

Aunque con ambas clasificaciones se encontraron diferencias en la sobrevida entre los grupos, con la clasificación de la OMS se dividieron los pacientes en tres categorías de riesgo a diferencia de solo dos con la de Capella, por lo que parece que hay una mejor estratificación de riesgo con la clasificación de la OMS. Además esta está más actualizada y es más sencilla de usar que la de Capella. De todas formas hay que recordar que la de la OMS está basada en la de Capella.

Con el sistema de estadiaje propuesto por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos se logró establecer una diferencia de sobrevida entre los grupos I-IIA-IIIB, con el grupo IIIB y de este con el grupo IV. La no

diferenciación entre los grupos de más bajo grado también se ha reportado en estudios cuyo objetivo ha sido la validación de este sistema. El análisis del tamaño tumoral y de las metástasis nodales está implícito en el análisis del estadio. El análisis de las metástasis a distancia ya fue hecho y resulta lógico pensar que la diferencia significativa que se obtuvo en este rubro, repercute en la validez del estadiaje.

Igualmente se observaron diferencias en la estratificación de grupos según el grado por mitosis y por Ki67, con empeoramiento de la sobrevida entre mayor fue el grado, lo cual le da validez al sistema.

La tinción totalmente negativa para CK19 y la tinción totalmente positiva para E-cadherina se asociaron a una mayor sobrevida de los pacientes, lo que concuerda con los datos publicados recientemente y hace que el resultado de estos marcadores se vuelvan importante y se deba incluir en el reporte del diagnóstico patológico de los tumores pancreáticos endocrinos, como factores pronósticos.

Al igual que lo observado por otros investigadores, la negatividad o la disminución en la tinción de cromogranina y la positividad para ACTH, se asociaron con una disminución en la sobrevida de los pacientes.

X CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Ha habido un aumento en el número de tumores pancreáticos endocrinos diagnosticados en los últimos años. Esto podría reflejar un mayor reconocimiento de la entidad por la mayor disponibilidad de mejores estudios por imágenes y por más herramientas para el diagnóstico histopatológico, como la inmunohistoquímica.

La mayoría de los pacientes afectados con estos tumores se encuentran en la sexta década de la vida y son hombres. Predominan los casos procedentes del área de atracción del Hospital México. Sería recomendable hacer este estudio a nivel nacional, para hacer comparaciones de incidencia según región.

Lo más frecuente es que pacientes con estos tumores refieran epigastralgia, tengan ictericia o sean asintomáticos.

Predominaron los tumores pancreáticos endocrinos no funcionales, por encima de lo esperado según lo publicado. Se recomienda revisar con que métodos de detección de hormonas cuenta el Hospital México y así ver si es necesario utilizar mejores métodos o instaurar los inexistentes.

El tumor pancreático endocrino productor de insulina tiene un comportamiento benigno y es de los más frecuentes de los tumores funcionales.

Los tumores pancreáticos endocrinos asociados a MEN-1 se presentan a una edad menor que el promedio, tienen un comportamiento menos agresivo que los esporádicos, son múltiples y no funcionales.

La mayoría de los tumores no funcionales muestran evidencia inmunohistoquímica de producción de una o más hormonas, por lo que deben existir mecanismos de inactivación de estas sustancias.

Los tumores pancreáticos endocrinos se ubican en el páncreas en orden descendente de frecuencia, en la cola, cabeza y cuerpo. Su rango de tamaño varía de 0.2-20.5cm.

Las metástasis de los tumores pancreáticos endocrinos se dan con mayor frecuencia a ganglios linfáticos regionales y a hígado. Para documentar la ocurrencia de metástasis metacrónicas se necesita un lapso mayor de seguimiento de los pacientes.

Es frecuente la combinación de patrones histológicos de crecimiento en estos tumores. Es importante reconocerlos para un diagnóstico adecuado. El frecuente patrón de crecimiento en nidos, puede presentarse en otros tumores como en el paraganglioma y prestarse a confusión.

La presencia de células rabdoideas o claras, de amiloide o calcificaciones en los tumores pancreáticos endocrinos es rara.

En el momento que a un paciente se le diagnostica un tumor pancreático endocrino es poco frecuente, que este sea del más bajo grado, estadio y grupo de clasificación.

Es indispensable para confirmar el diagnóstico histológico de estos tumores, realizar un panel de inmunohistoquímica que incluya tanto marcadores neuroendocrinos como la citoqueratina. De esta forma se evitan diagnósticos erróneos.

La evaluación del grado nuclear y el M (metástasis) predicen sobrevida en pacientes con tumores pancreáticos endocrinos. Pacientes con tumores con un alto grado nuclear y con presencia de metástasis tienen una menor sobrevida. Ambas características deben documentarse en el reporte del diagnóstico de estos tumores.

Aunque hubo una diferencia en la sobrevida de los pacientes al analizar otras variables histopatológicas, esta no fue significativa. Se recomienda, para un

estudio posterior, dar seguimiento a los pacientes aún vivos por un lapso mayor, incluir los casos nuevos que se presenten y proyectar el estudio al resto de hospitales nacionales que cuenten con un servicio de patología. Inclusive se podrían unir esfuerzos con hospitales a nivel de la región centroamericana, de forma que un número grande de casos permita hacer un estudio prospectivo de mayor validez.

La sobrevida fue mayor en los pacientes con tumores que: se presentaron con un síndrome hormonal, se dieron en el contexto MEN-1 y/o no tuvieron invasión perineural/ vascular/ linfática; aunque la asociación no fue significativa.

El estadiaje y gradación de los tumores pancreáticos endocrinos debe hacerse según el sistema propuesto por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y ser clasificados según la Organización Mundial de la Salud del 2004, mientras se acuerdan mejores sistemas o se validan los existentes con estudios prospectivos adecuados. En este estudio se logró una mejor estratificación de riesgo con la clasificación de la OMS que con la de Capella.

Los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos de estadio IV tienen una menor sobrevida que los de los estadios IIIB y estos a su vez, que la de los estadios I, IIA y IIB; aunque la diferencia no fue significativa. Los tumores de menores estadios no tienen entre ellos una marcada diferencia en la sobrevida. Al considerarse la presencia de metástasis nodales en el establecimiento del estadiaje de estos tumores, es importante contar con disección ganglionar en todos los casos a evaluar.

Los pacientes con tumores pancreáticos endocrinos de grado 3 según índice mitótico y proliferativo, tienen una menor sobrevida que los de los de grado 2, aunque la diferencia no fue significativa.

Realizar tinciones de inmunohistoquímica para CK19 y E-cadherina de forma rutinaria en los tumores pancreáticos endocrinos, ayuda a predecir mejor su comportamiento, ya que los tumores que fueron totalmente negativos para CK19 y

los que fueron totalmente positivos para E-cadherina se asociaron a una mayor sobrevida de los pacientes, aunque no de forma significativa, posiblemente por los inconvenientes ya mencionados.

Reportar el grado de positividad de la cromogranina es importante, y no solo anotar si lo es, ya que una disminución en la intensidad de su tinción se asoció a una menor sobrevida, aunque no de forma significativa.

Se recomienda comparar los marcadores hormonales entre ellos en análisis multivariable de sobrevida, para tener un mejor entendimiento de su influencia en el comportamiento clínico de estos tumores.

XI BIBLIOGRAFÍA

1. Wening B et al. Atlas of Endocrine Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997.
2. Simon P et al. Endocrine Tumors of the Pancreas. *Endocrinol and Metab Clin N Am* 2006; 35: 431-437.
3. Herder W et al. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocrine Related Cancer* 2004; 11: 19-34.
4. Schmitt A et al. WHO 2004 Criteria and CK19 are Reliable Prognostic Markers in Pancreatic Endocrine Tumors. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1677-1682.
5. Teh S et al. Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable?. *Am J Surg Pathol* 2007; 193: 610-613.
6. Sutcliffe R et al. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004; 187.
7. Deshpande V et al. Cytokeratin 19 is a Powerful Predictor of Survival in Pancreatic Endocrine Tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1145-1153.
8. Ali A et al. The Predictive Value of CK19 and CD99 in Pancreatic Endocrine Tumors. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1588-1594.
9. Pape U et al. Prognostic Relevance of a Novel TNM Classification System for Upper Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-265.

10. Ferrone C et al. Determining Prognosis in Patients with Pancreatic Endocrine Neoplasms: Can the WHO Classification System Be Simplified?. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5609-5615.
11. Chetty R et al. Loss of Membrane Localization and Aberrant Nuclear E-cadherin Expression Correlates With Invasion in Pancreatic Endocrine Tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 413-419.
12. Mohan H et al. Combined Serous Cystadenoma and Pancreatic Endocrine Neoplasm. A Case Report with a Brief Review of the Literature. *Journal of the Pancreas* 2007; 8: 453-457.
13. Jani N et al. Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterol Clin N Am* 2007; 36: 131-139.
14. Van Eeden S et al. Ductuloinsular Tumors of the Pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 813-820.
15. Deshpande V et al. Ductulo-insular Pancreatic Endocrine Neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 461-468.
16. Chetty R et al. Pancreatic Endocrine Tumors with Ductules. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 136-138.
17. Klöppel G et al. Endocrine Precursor Lesions of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol* 2007; 18: 150-155.
18. Lubensky I et al. Molecular Genetic Events in Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocr Pathol* 2007; 18: 156-162.

19. O'Grady H et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *EJSO* 2008; 34: 324-332.
20. Goldin S et al. Sporadically occurring functional pancreatic endocrine tumors: review of recent literature. *Current Opinion Oncology* 2008; 20: 25-33.
21. Massironi S et al. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 5377-5384.
22. Rindi G et al. Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas. *Endocrine Related Cancer* 2003; 10: 427-436.
23. Waldmann J et al. Fast growing pancreatic neuroendocrine carcinoma in a multiple endocrine neoplasia type 1 patient: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2: 354.
24. Kawakami H et al. Pancreatic Endocrine Tumors with Intraductal Growth into the Main Pancreatic Duct and Tumor Thrombus within the Portal Vein: A case Report and Review of the Literature. DOI 10. 2169; 2006.
25. Yantiss R et al. Prevalence and Prognostic Significance of Acinar Cell Differentiation in Pancreatic Endocrine Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26: 893-901.
26. Hanly E et al. Neoplasms of the Endocrine Pancreas. *Emedicine* 2006.
27. Singh R et al. Lipid-Rich Variant of Pancreatic Endocrine Neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 194-200.
28. Alexakis N et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22: 183-205.

29. Jensen R et al. Inherited Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes: Advances in Molecular Pathogenesis, Diagnosis, Management and Controversies. *Cancer* 2008; 113: 1807-1835.

XII ANEXOS

1. Tablas.

Tabla #1: Anticuerpos utilizados en el análisis de Tumores Pancreáticos Endocrinos.

Anticuerpos	Proveedor	Clonalidad	Pretratamiento	Dilución	Tinción
Cromogranina	Thermo Scientific	Monoclonal	Citrato	1:1000	Citoplasma
Sinaptofisina	Dako	Monoclonal	Citrato	1:50-100	Citoplasma
Enolasa Neuronal Específica	Biogenex	Monoclonal	No requerido	1:100-200	Citoplasma
Citoqueratina	DakoCytomation	Monoclonal	Tripsina	1:50	Citoplasma
Citoqueratina 19	Dako	Monoclonal	Proteinasa K	1:50	Citoplasma, membrana
E-cadherina	Thermo Scientific	Monoclonal	Citrato	1:5-10	Membrana
Ki-67	Dako	Monoclonal	Citrato	1:50-100	Núcleo
Insulina	Biocare Medical	Monoclonal	No requerido	Prediluido	Citoplasma
Glucagón	DakoCytomation	Policlonal	No requerido	1:75	Citoplasma
Gastrina	Dako	Monoclonal	No requerido	1:50-100	Citoplasma
Hormona de crecimiento	Biogenex	Monoclonal	No requerido	1:50-100	Citoplasma
Calcitonina	Biocare Medical	Policlonal	Peroxidasa	1:100-200	Citoplasma
ACTH	Thermo Scientific		No requerido	1:250-500	Citoplasma

Tabla #2: Porcentaje de tipos de tumores pancreáticos de pacientes del Hospital México, 2003-2008.

Tipo	%
Adenocarcinoma ductal	44.2
Endocrinos	32.6
Serosos	9.3
Mucinosos	4.7
Otros*	9.2

*incluye: carcinoma acinar, neoplasias hematopoyéticas, tumor sólido pseudopapilar y carcinoma epidermoide.

Tabla #3: Tasas de sobrevida a los 1, 2 y 4 años, según variable.

	# de defunciones				Tasa de sobrevivencia			
	total (%)	Promedio	D.E.	I.C.95%	1 año	2 años	4 años	
Cromogramina								
Positiva	2 / 7 (28,8%)	34,5	18,8	17,1	51,9	100	71,4	14,3
Positiva débil	2 / 4 (50%)	14,382	16,4	0	30,5	75	25	0
Negativa	0 / 1 (0%)	24,33	24,33	24,33	100	100	100	0
Resección								
Completa	3 / 8 (37,5%)	34,8	18,8	5	50	87,5	87,5	12,5
Incompleta	0 / 3 (0%)	14,505	5,9	7,84	21,17	66,7	0	0
WHO								
1b	1 / 6 (16,6%)	34,4	21,8	11,5	57,2	83,3	66,6	16,7
2	2 / 4 (50%)	22,821	13,8	9,292	36,35	75	50	0
3	1 / 2 (50%)	13,121	15,9	0	35,09	50	50	0
T								
1	0 / 1 (0%)	38,604		38,6	38,6	100	100	0
2	1 / 3 (33%)	19,626	5,0	13,94	25,31	100	33,3	0
3	2 / 7 (28,8%)	32,1	23,7	7,2	57	57,1	57,1	14,3
4	1 / 1 (100%)	31,582		31,58	31,58	100	100	0
N								
0	3 / 8 (37,5%)	33,9	19,3	15,9	52,4	75	62,5	12,5
1	1 / 4 (25%)	21,006	12,7	8,559	33,45	75	50	0
M								
0	2 / 10 (20%)	29	19,1	3	47,7	90	60	10,0
1	2 / 2 (100%)	16,747	21,0	0	45,82	50	50	0
Estadio								
I	0 / 1 (0%)	38,604		38,6	38,6	100	100	0
IIA	1 / 2 (50%)	22,335	2,541	18,81	25,85	100	50	0
IIB	0 / 3 (0%)	40,9	31,1	0	118	66,6	66,6	33,3
III-3	1 / 4 (25%)	21,006	12,7	8,559	33,45	75	50	0
IV	2 / 2 (100%)	16,747	20,98	0	45,82	50	50	0
Grado por KI-67								
1	0 / 3 (0%)	26,022	15,3	8,697	43,35	100	33,3	0
2	3 / 7 (42,8%)	31,3	21,4	11,6	51,1	71,4	71,4	14,3
3	1 / 2 (50%)	13,121	15,9	0	35,09	50	50	0
Grado por mitosis								
1	0 / 3 (0%)	26,022	15,3	8,697	43,35	100	33,3	0
2	3 / 7 (42,8%)	31,3	21,3	11,6	51,1	71,4	71,4	14,3
3	1 / 2 (50%)	13,121	15,9	0	35,09	50	50	0
Capella								
Bajo grado de malignidad	4 / 11 (36,4%)	28,8	18,8	14,8	41,8	72,7	54,5	9,1
Bien diferenciado benigno	0 / 1 (0%)	38,604		38,6	38,6	100	100	0
Edad								
24 a 59	2 / 6 (33,3%)	35,181	20,5	18,73	51,63	83,3	83,3	16,7
60 a 74	2 / 6 (33,3%)	21,1	13,3	5,6	36,7	66,6	33,3	0
Sexo								
Hombre	2 / 6 (33,3%)	27,813	16,2	14,83	40,8	83,3	66,7	0
Mujer	2 / 6 (33,3%)	26,1	23	7	50,3	66,6	50	16,7

Tabla #4: Tasas de sobrevida a los 1, 2 y 4 años, según variable.

	# de defunciones				Tasa de sobrevivencia		
	total (%)	Promedio	D.E.	[I.C.95%]	1 año	2 años	4 años
CK 19							
0%	3 / 1 (3.0%)	3	0		100	0	0
< 5%	2 / 4 (50%)	10	8.6	3	31	50	25
10%-99%	2 / 7 (28.8%)	67.8	12.3	37.4	98	71.4	0
Ecaderina							
Eliminada	4 / 10 (40%)	50	38.3	22	78	70	10
Negativa	0 / 1 (0%)	-			0	0	0
Positiva	0 / 1 (0%)	100	0		100	0	0

2. Gráficos de frecuencias.

Gráfico #2: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según sexo

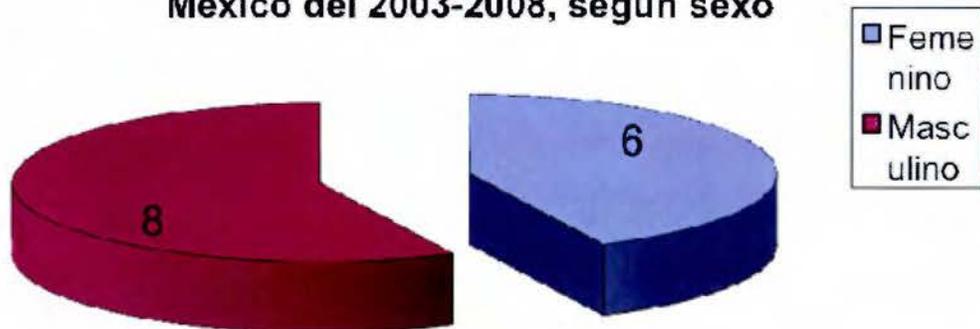


Gráfico #3: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según lugar de procedencia



Gráfico #4: Distribución de los síntomas de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008

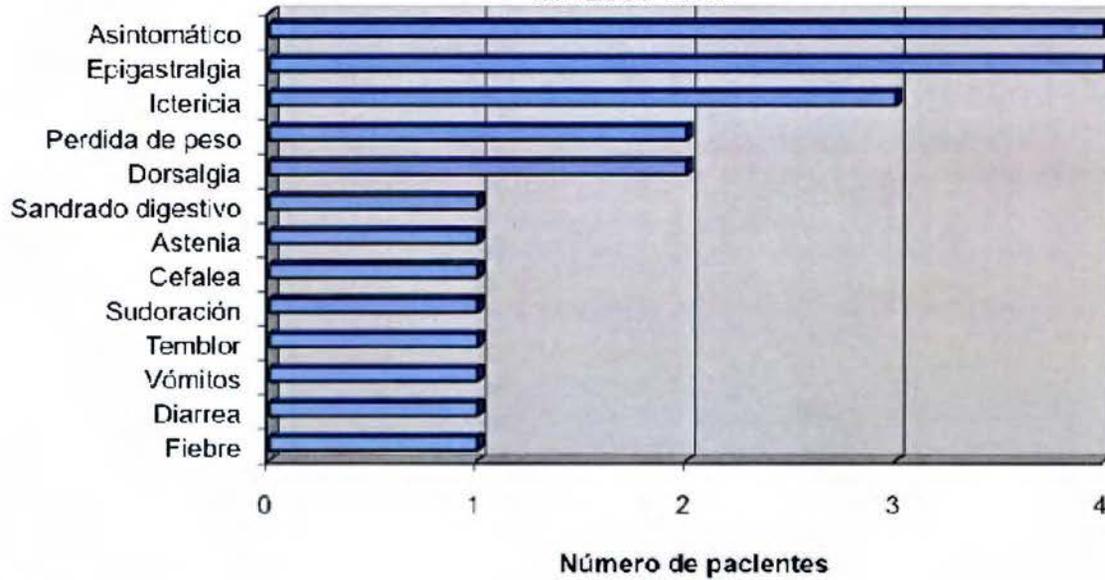


Gráfico #5: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según asociación con síndrome hormonal

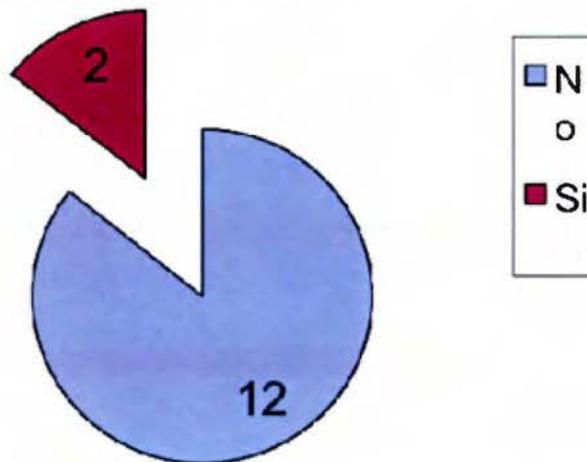


Gráfico #6: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según asociación con MEN-1

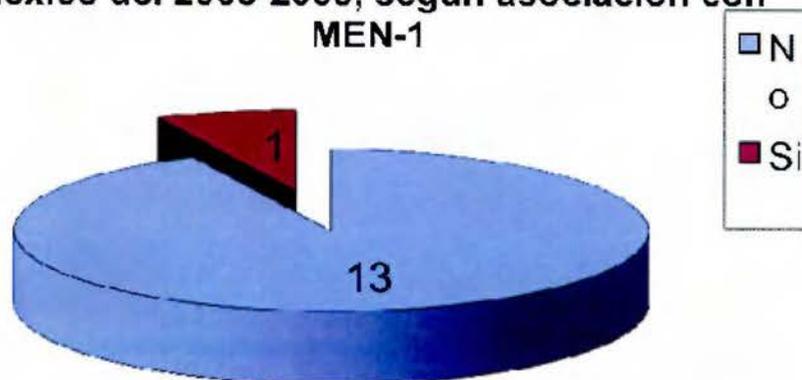


Gráfico #7: Resultados de los estudios por imágenes realizados a los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008

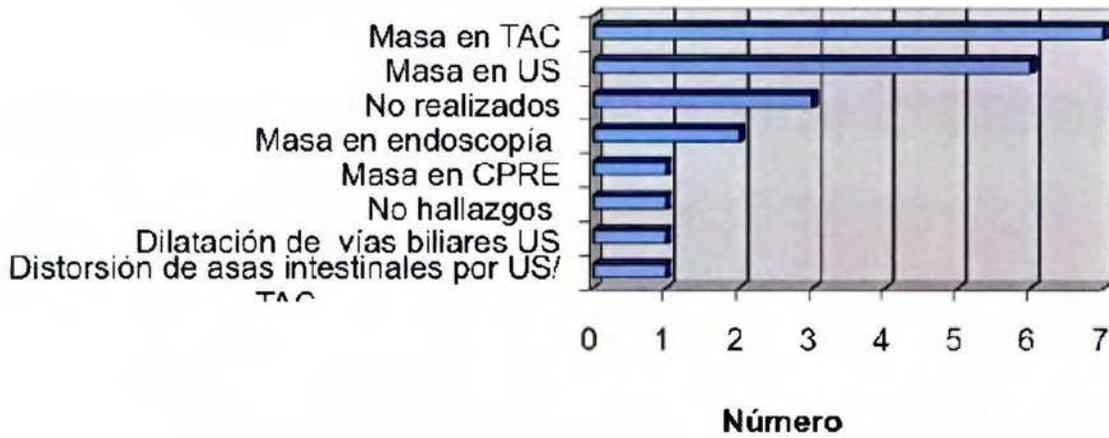


Gráfico #8: Procedimientos quirúrgicos empleados en los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008

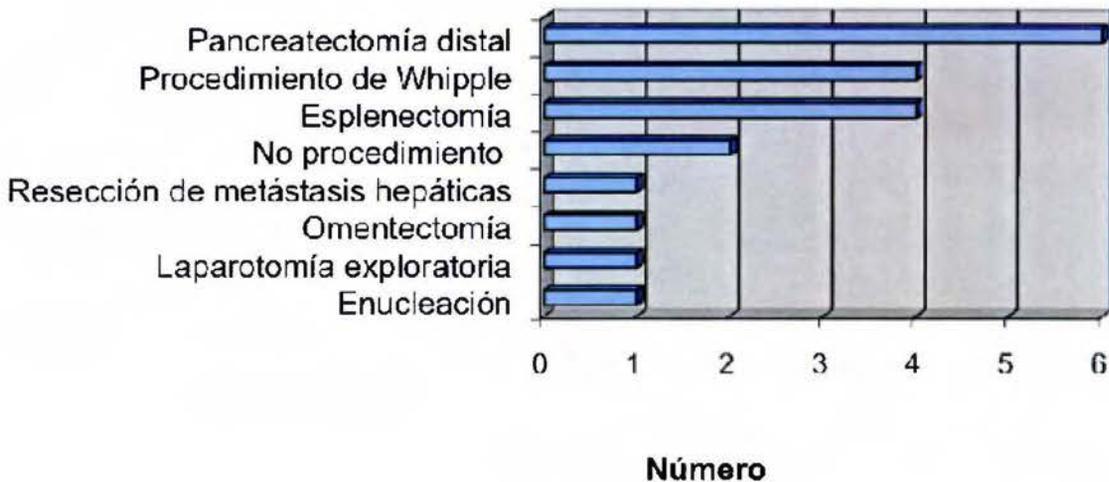


Gráfico #9: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según quimioterapia recibida

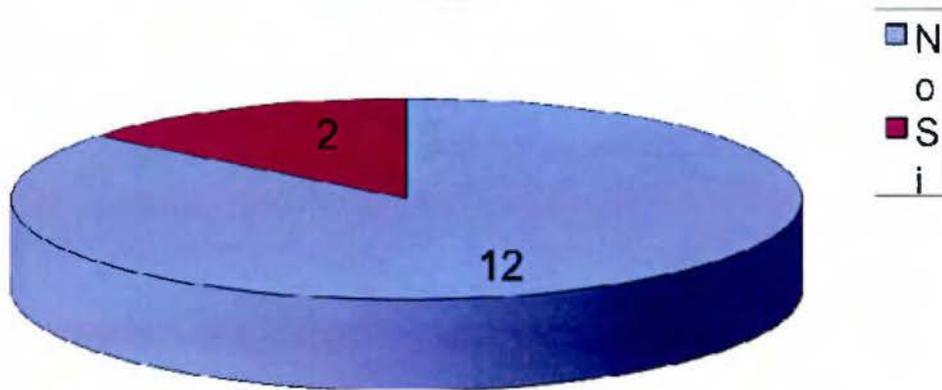


Gráfico #10: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según recidiva

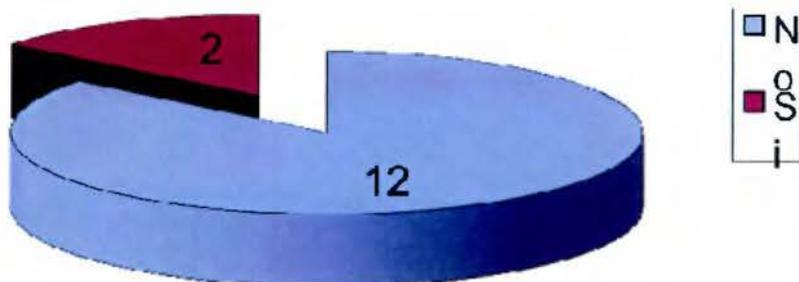


Gráfico #11: Distribución de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según desenlace

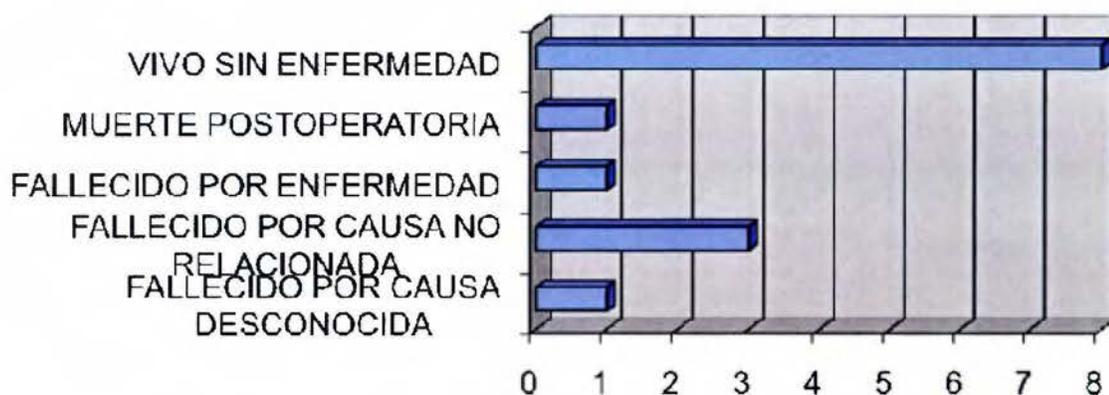


Gráfico #12: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según ubicación

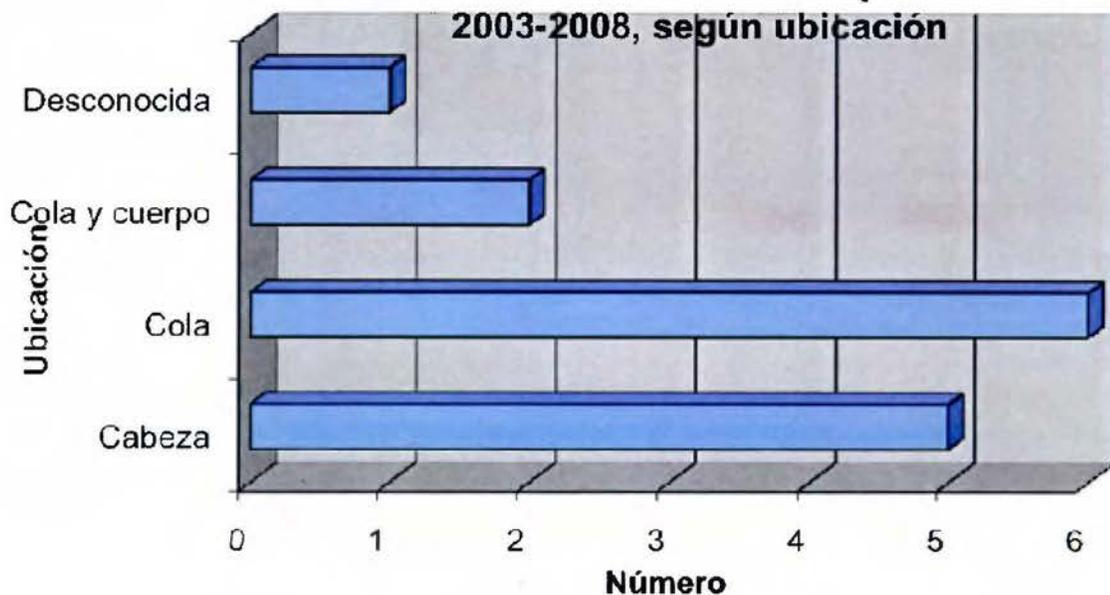


Gráfico #13: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según cantidad de lesiones por caso

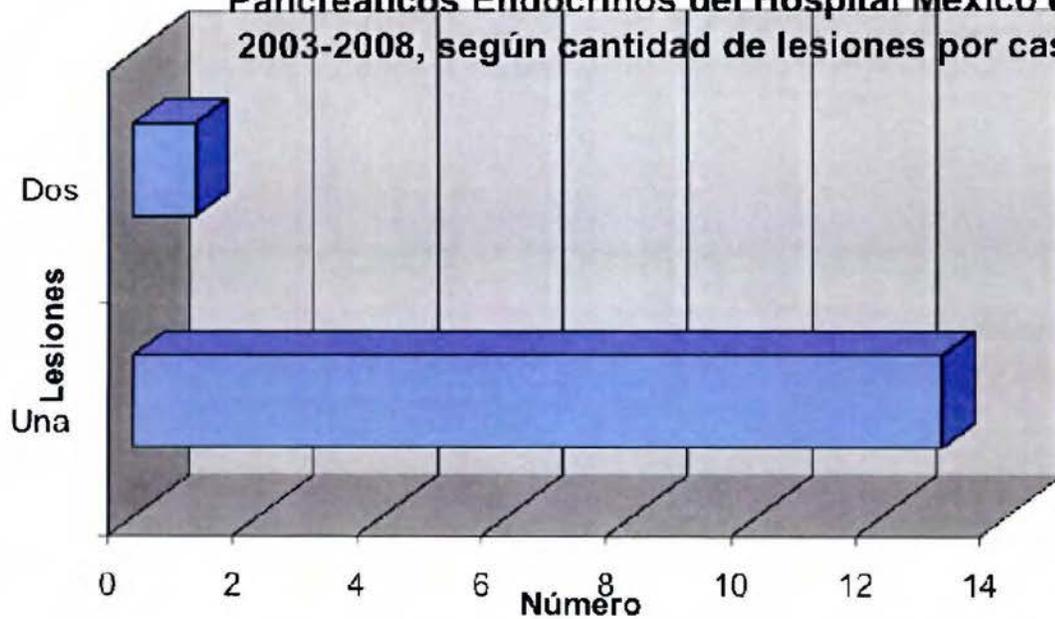


Gráfico #14: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según resección

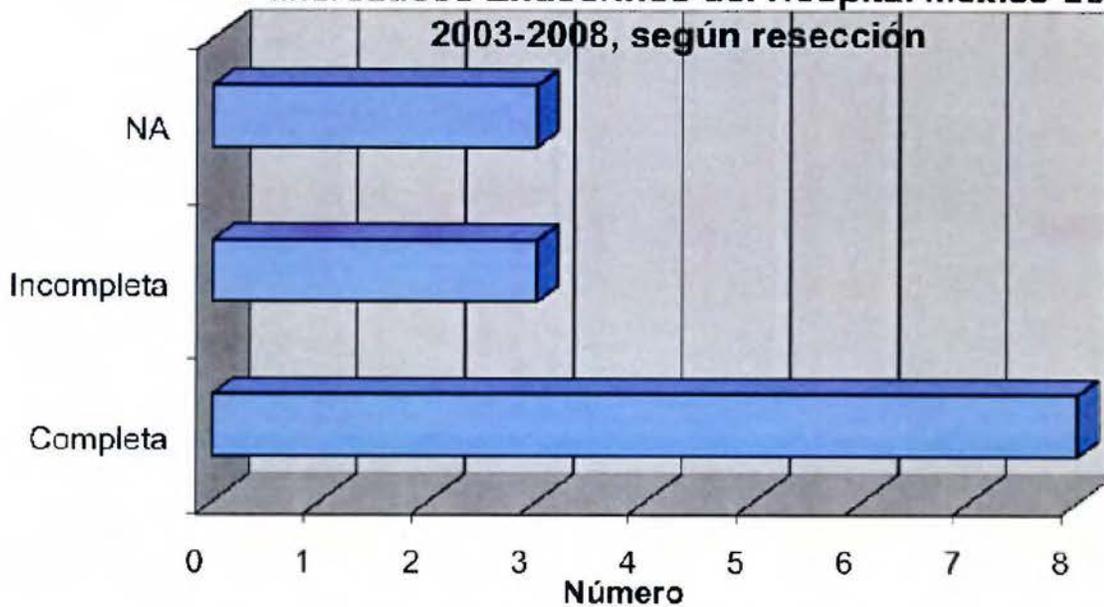


Gráfico #15: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según la Cápsula

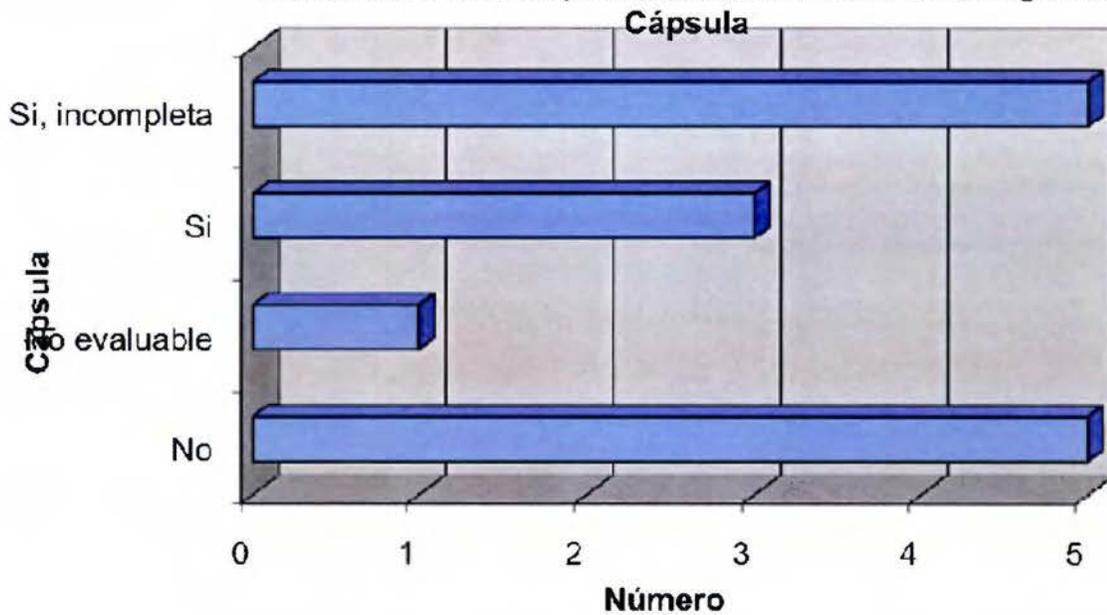
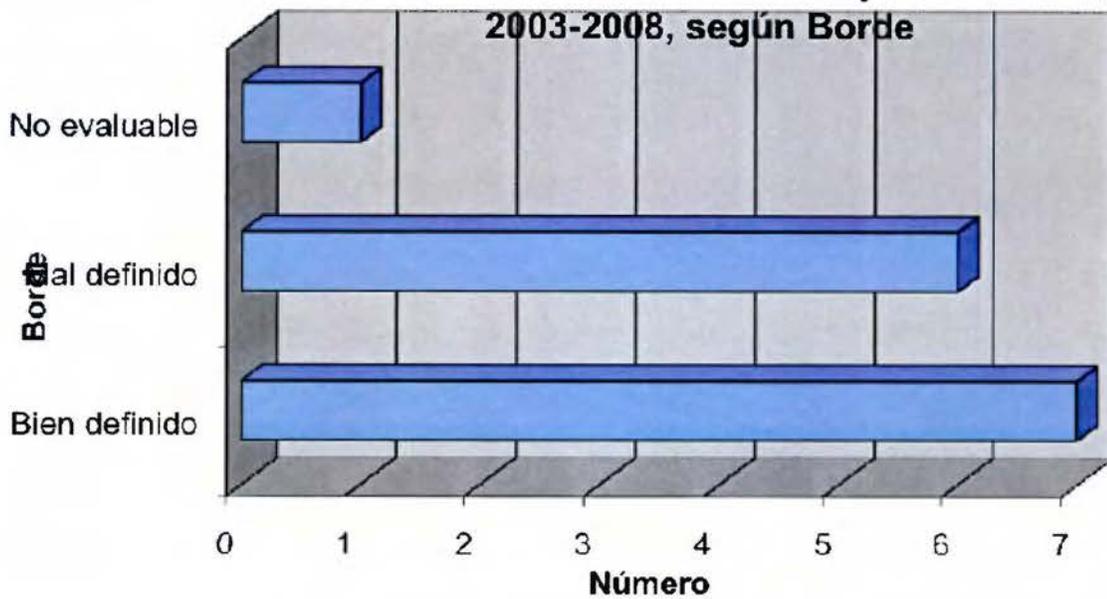


Gráfico #16: Distribución de los Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según Borde



3. Gráficos de sobrevida Kaplan Meier.

Gráfico #4: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según edad.

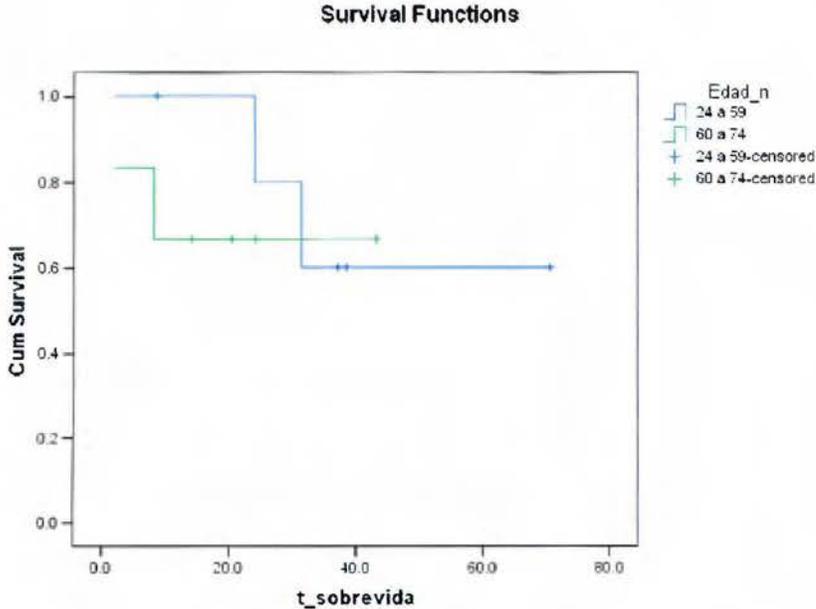


Gráfico #5: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según sexo.

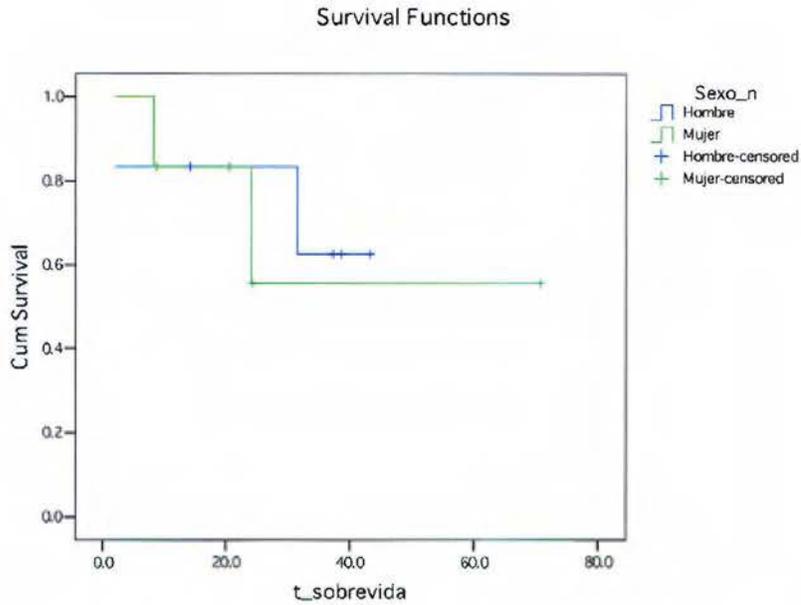


Gráfico #6: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según asociación con síndrome hormonal.

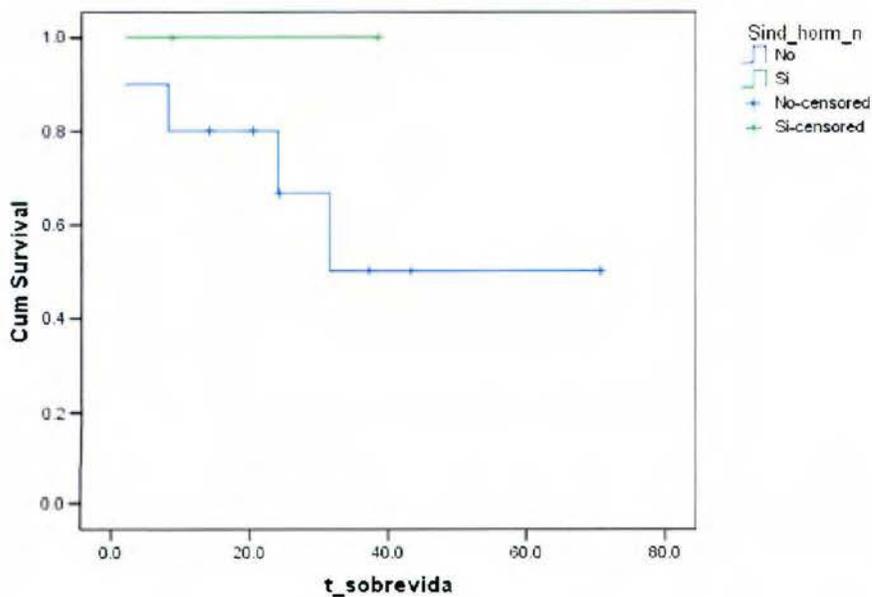


Gráfico #7: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según asociación con el síndrome MEN-1.

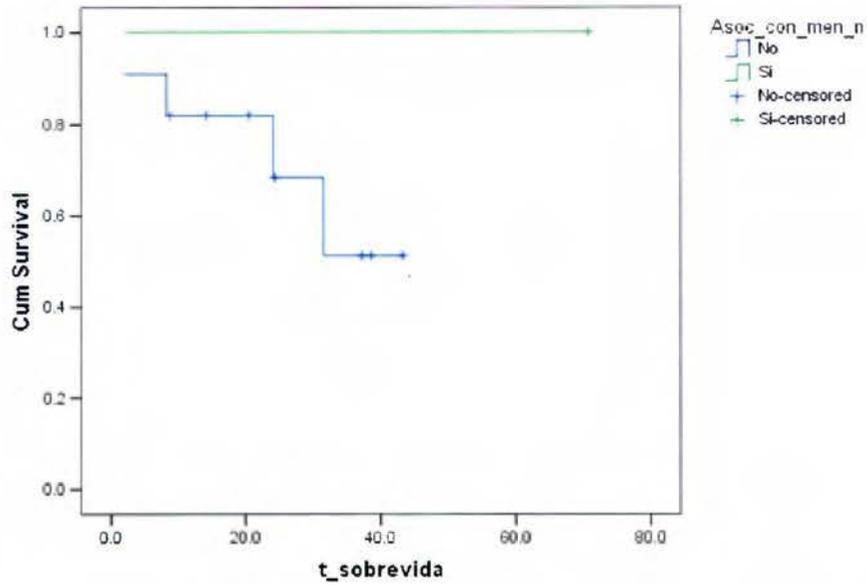


Gráfico #8: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según recidiva.

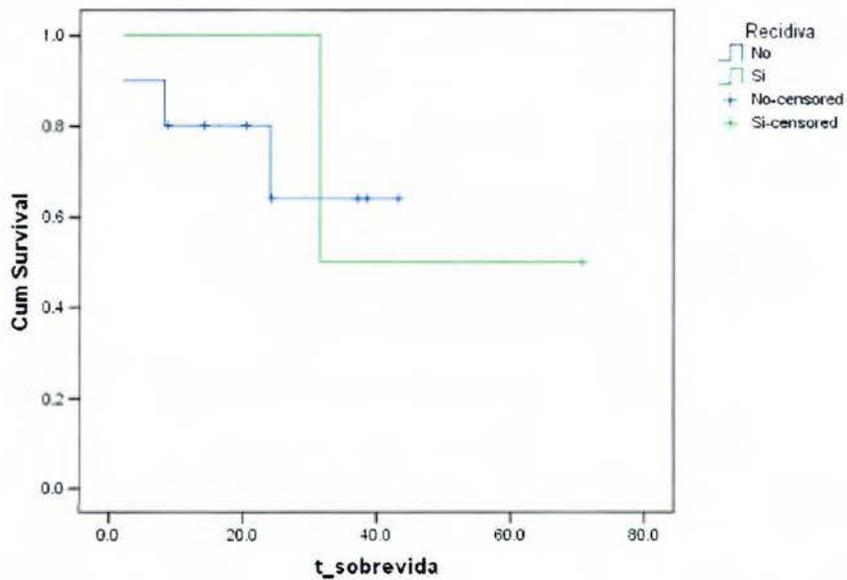


Gráfico #9: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según resección.

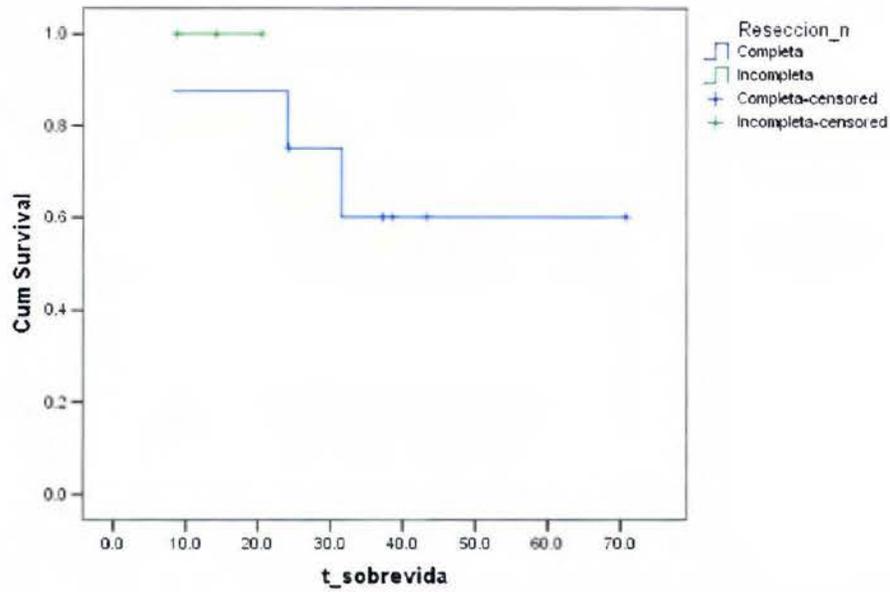


Gráfico #10: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según necrosis.

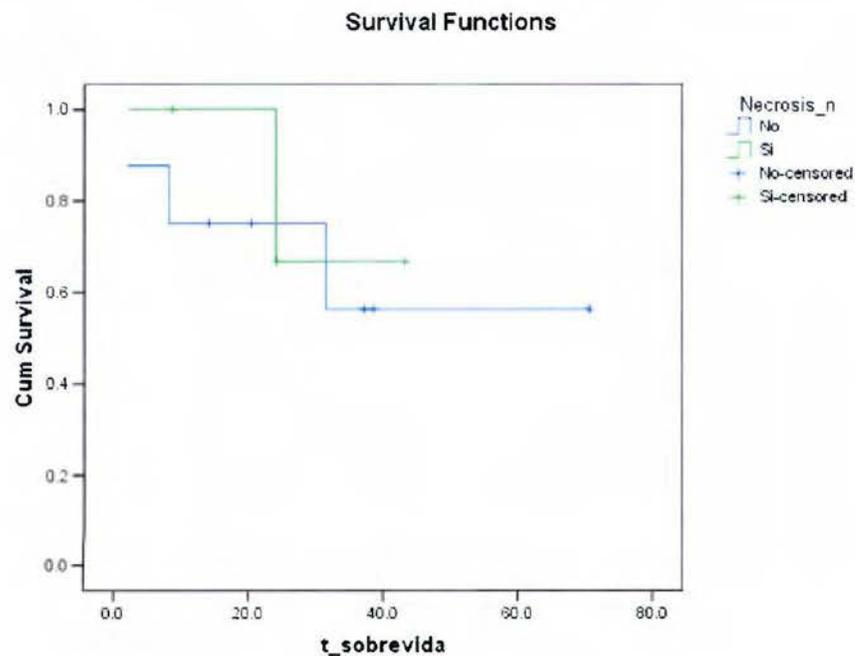


Gráfico #11: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según invasión perineural.

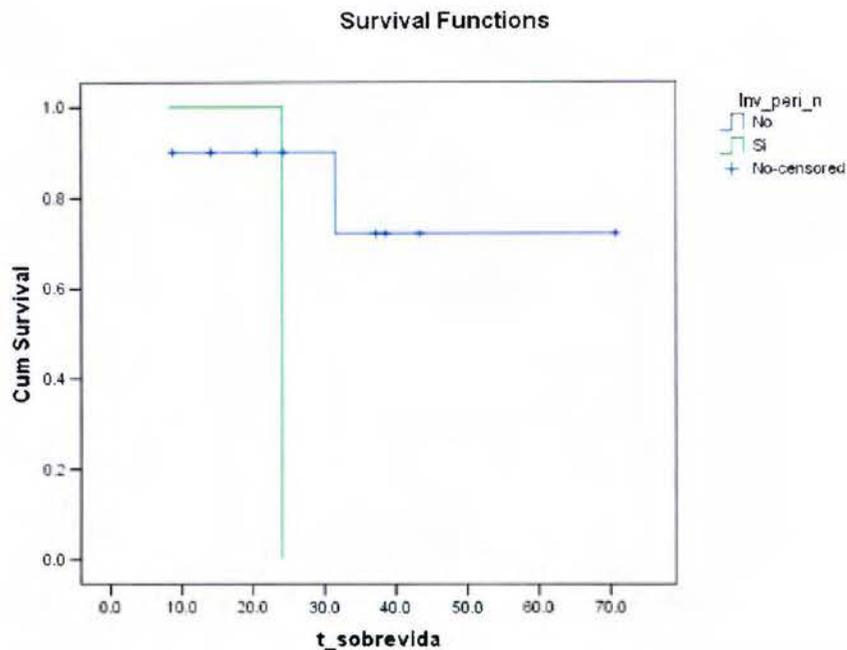


Gráfico #12: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según invasión vascular/linfática.

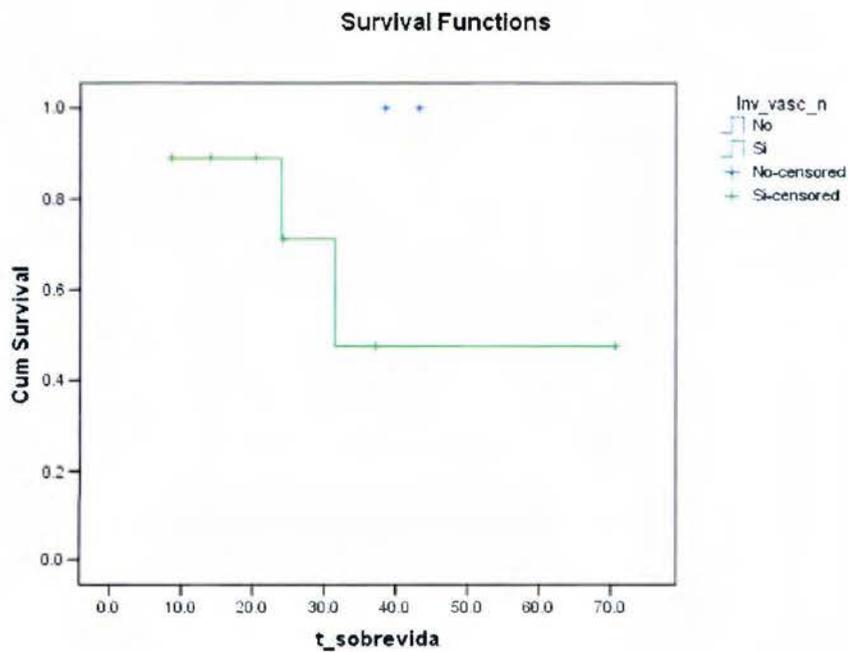


Gráfico #13: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según patrón de crecimiento.

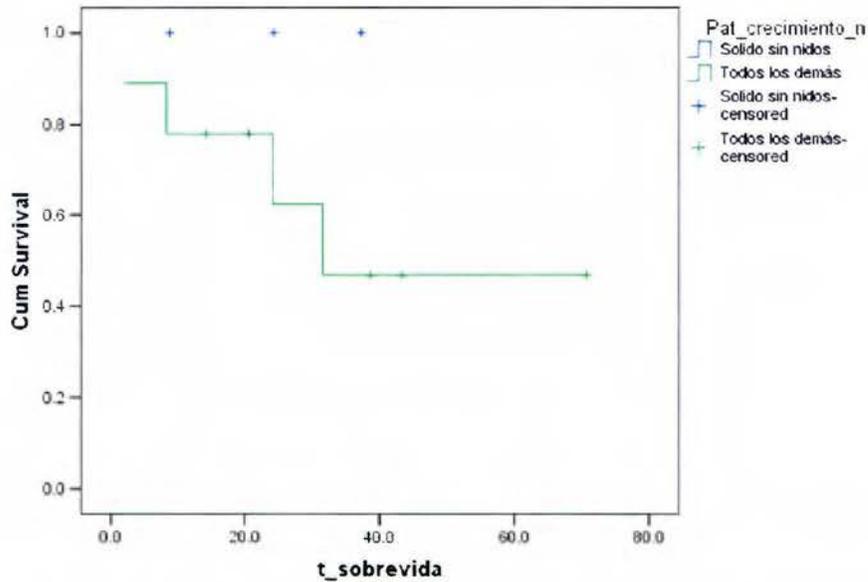


Gráfico #14: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según cápsula.

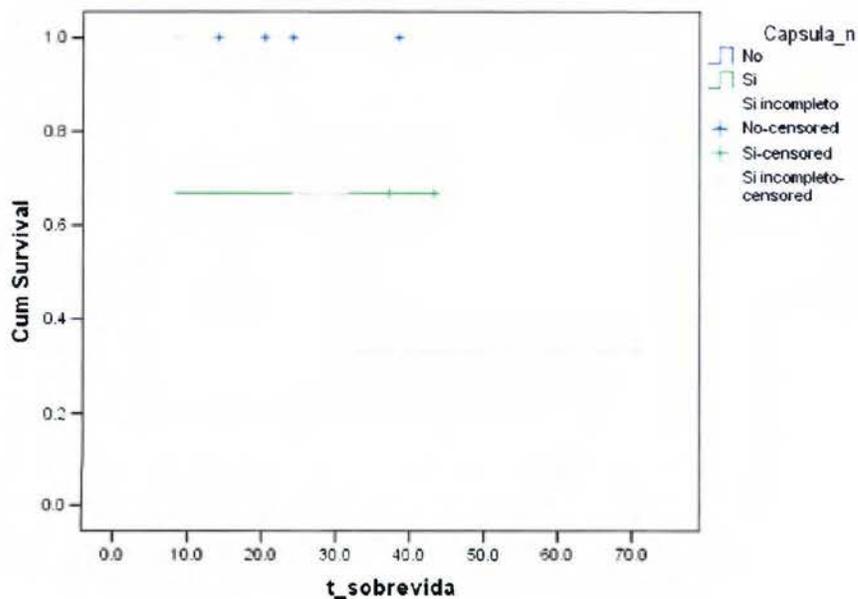


Gráfico #15: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según borde.

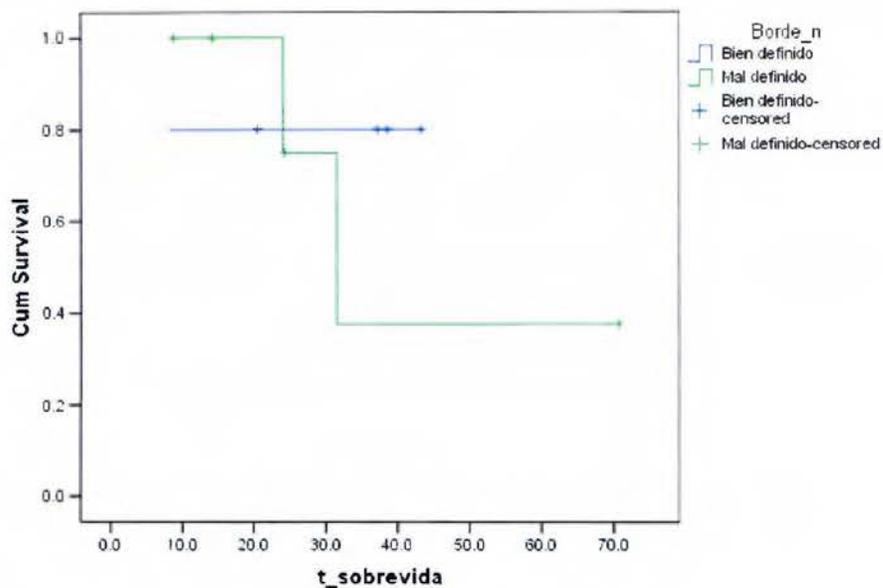


Gráfico #18: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según tamaño tumoral (T).

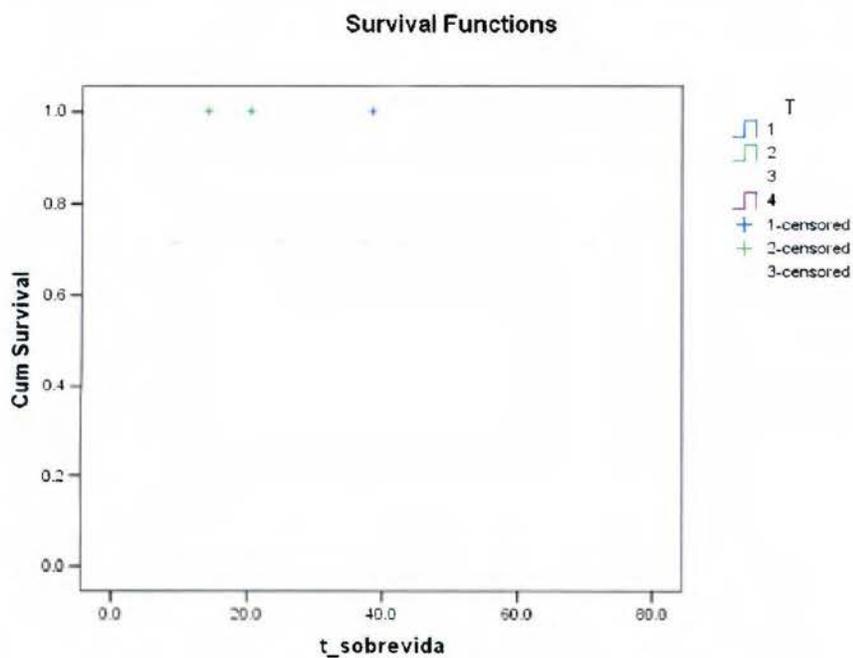


Gráfico #19: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según metástasis nodales (N).

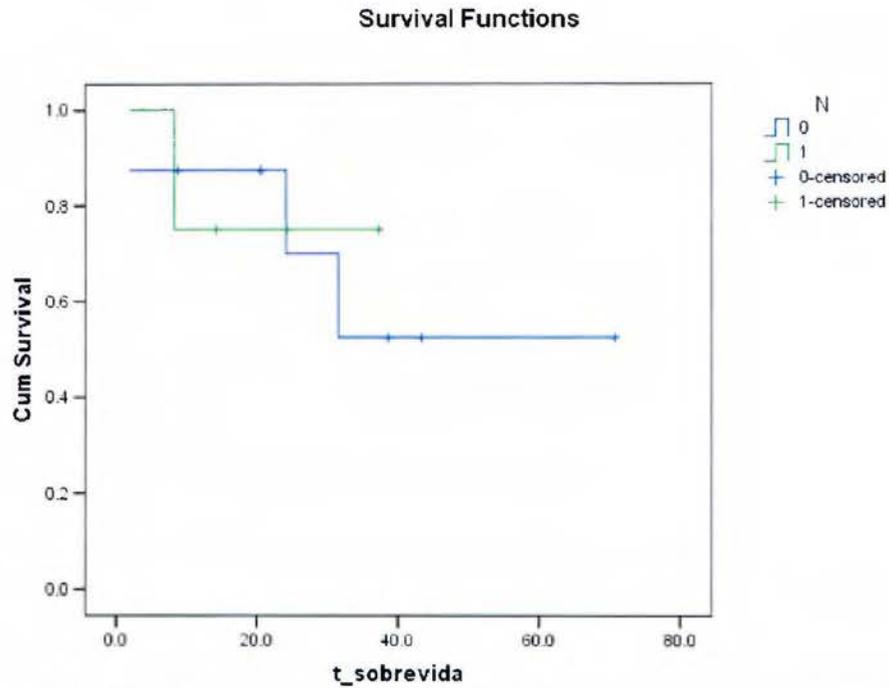


Gráfico #24: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según insulina.

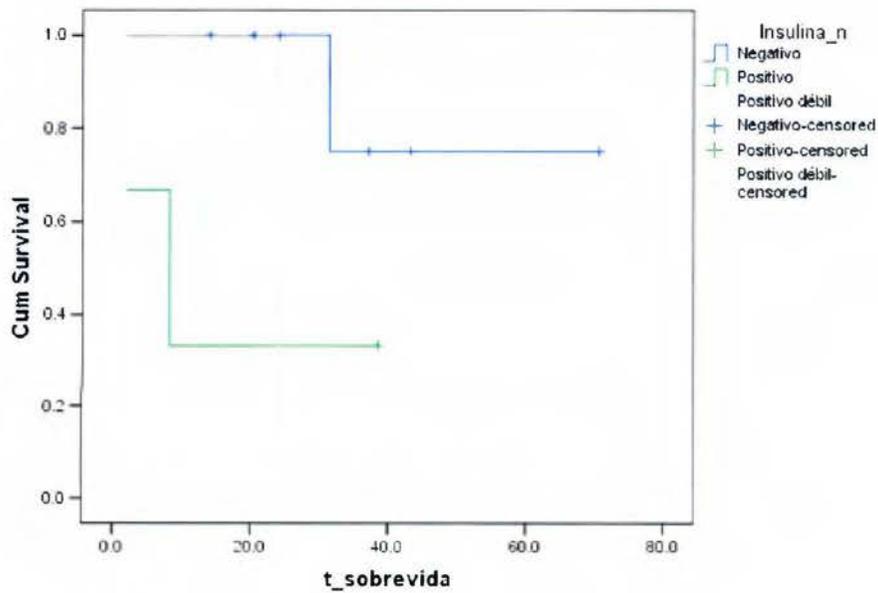


Gráfico #25: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según cromogranina.

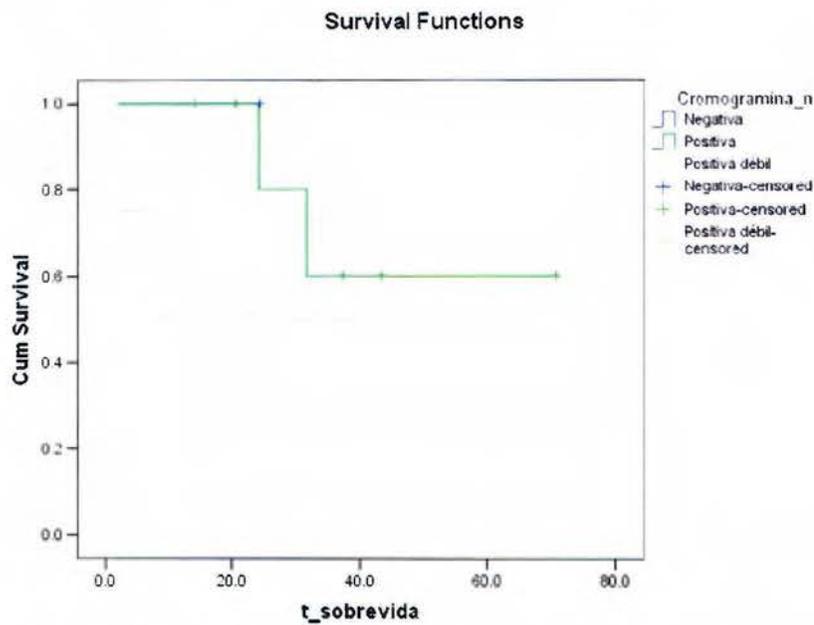


Gráfico #26: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según gastrina.

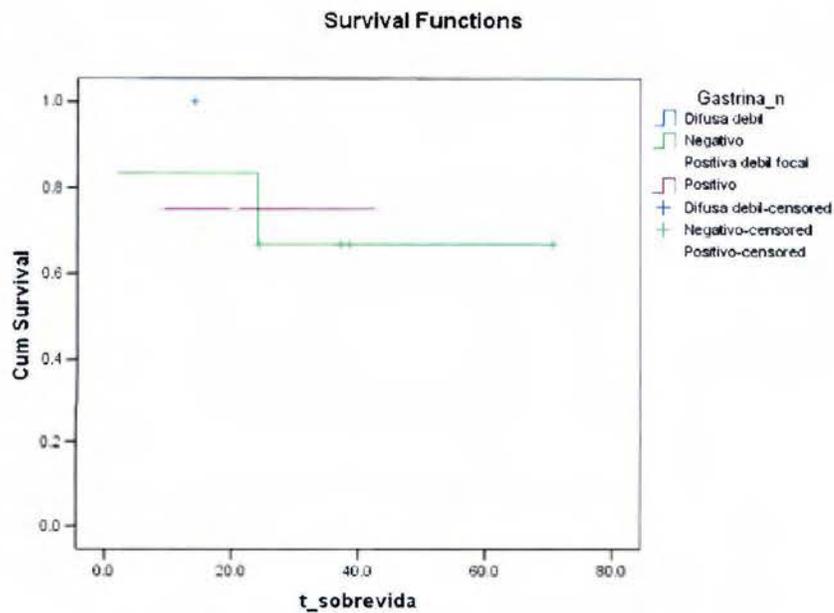
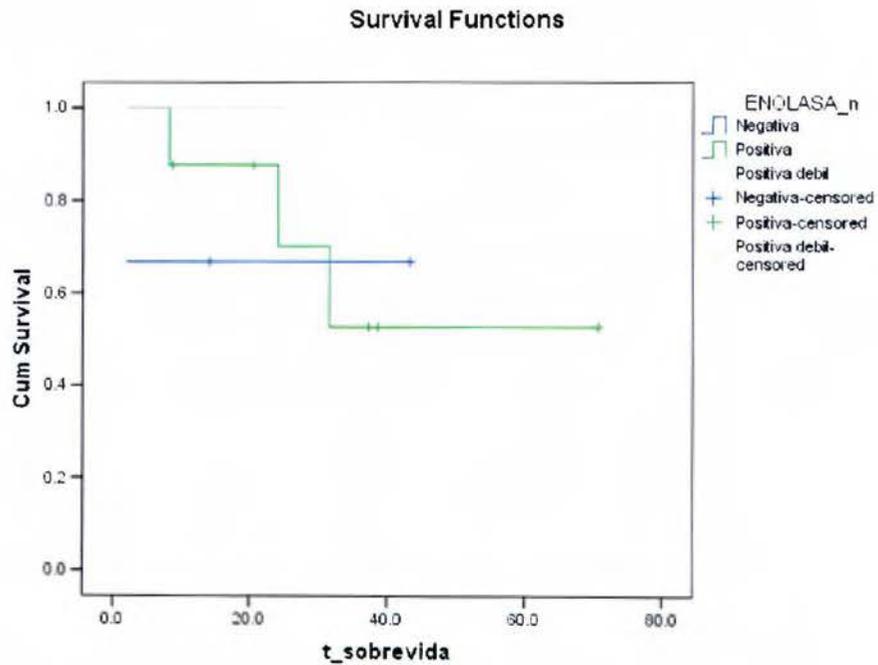
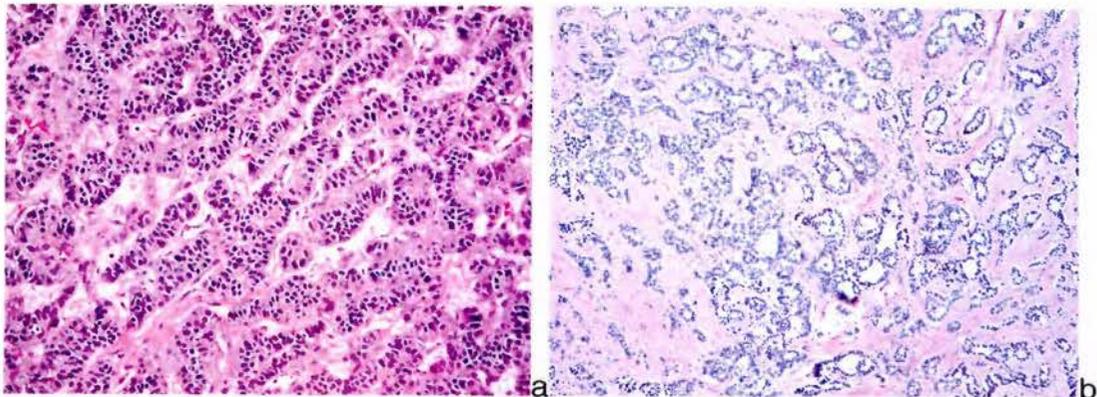


Gráfico #29: Sobrevida de los pacientes con Tumores Pancreáticos Endocrinos del Hospital México del 2003-2008, según Enolasa Neuronal Específica.



4. Fotos histológicas.



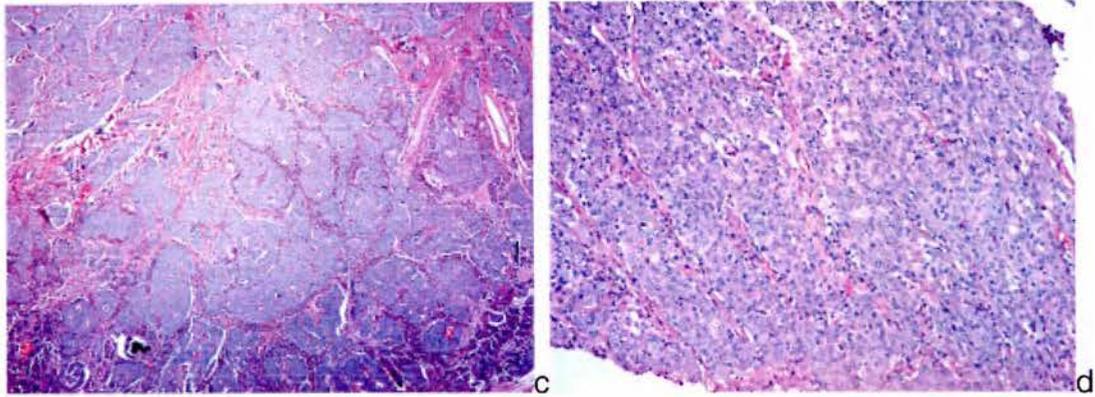


Figura 1: Patrones de crecimiento de los Tumores Pancreáticos Endocrinos: trabecular (a), tubuloacinar (b), sólido en nidos (c) y sólido (d).

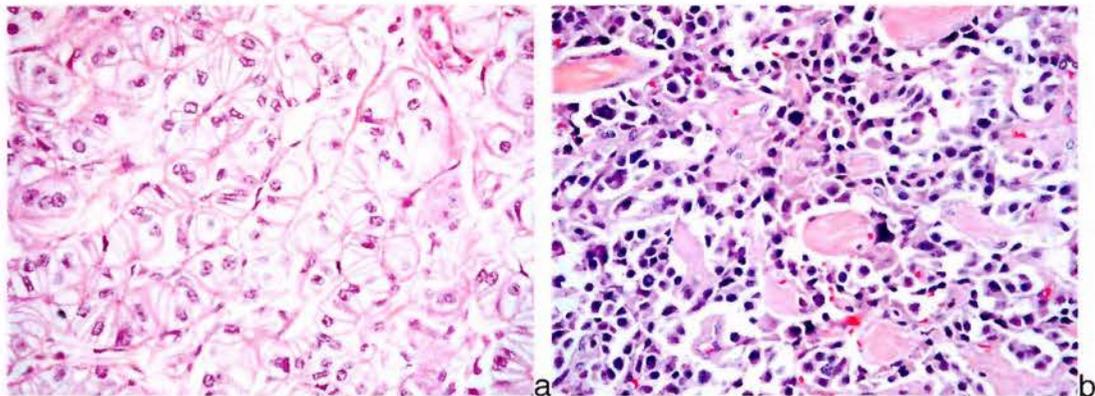


Figura 2: Células claras (a) o rabdoides (b) se encuentran raramente en estos tumores.

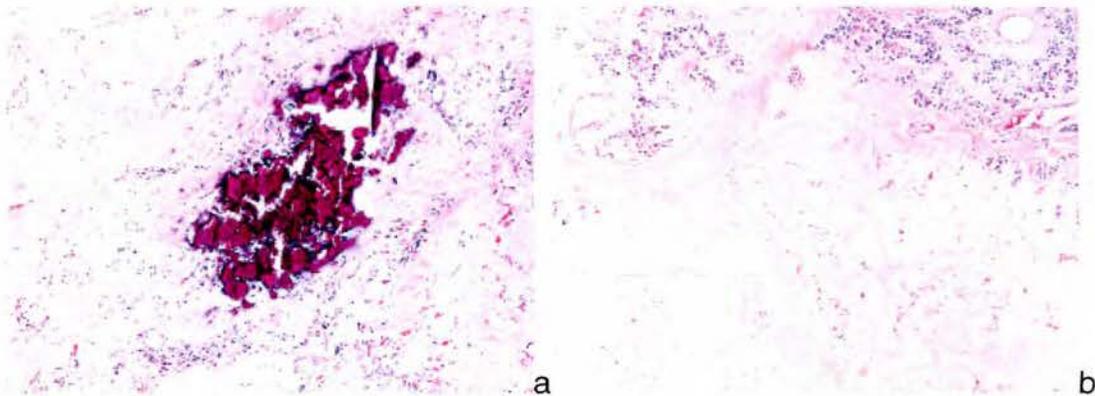


Figura 3: En estos tumores ocasionalmente se puede encontrar calcificaciones (a) y/o amiloide (b).

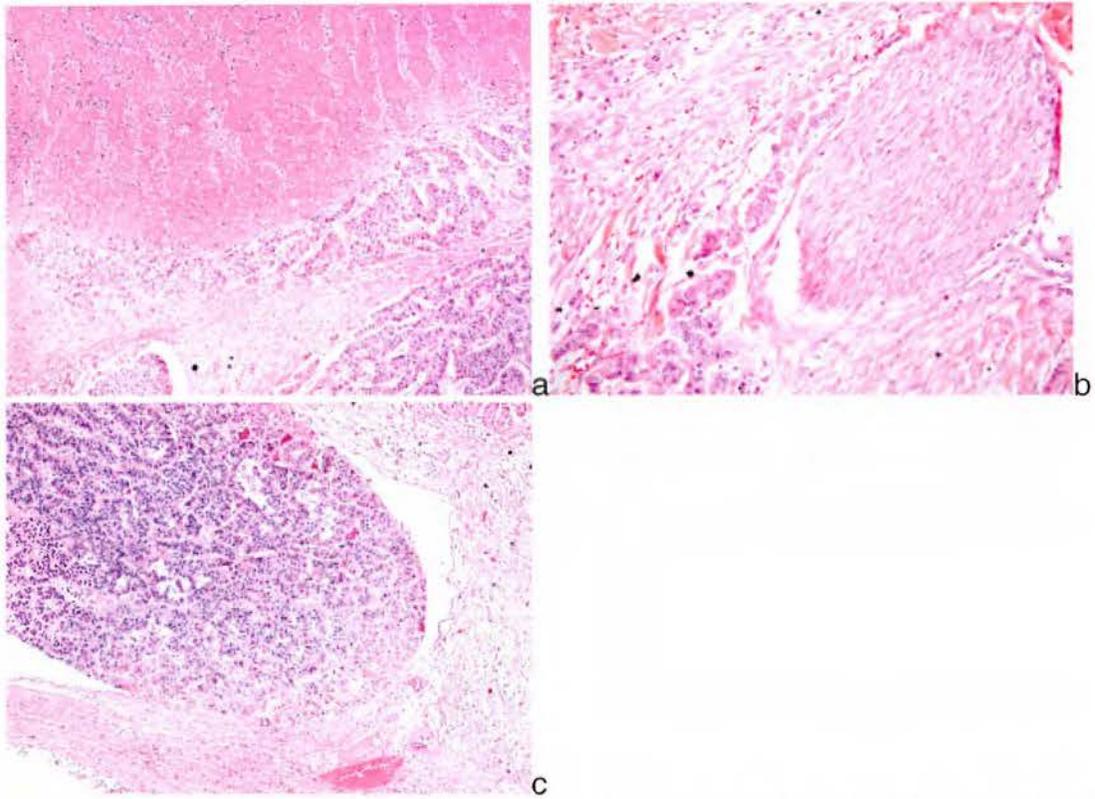


Figura 4: Los tumores pancreáticos endocrinos pueden presentar necrosis (a), invasión perineural (b) o vascular (c).

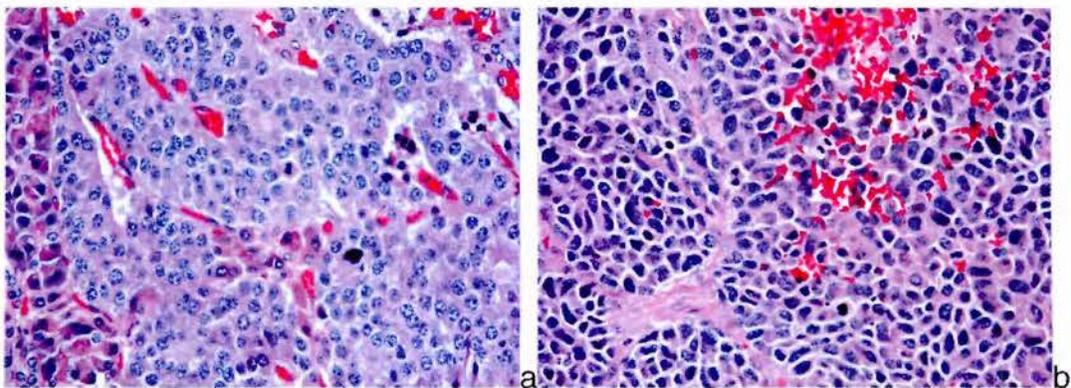


Figura 5: Tumor pancreático endocrino grado 1 por índice mitótico (a) y otro grado 3 (b).

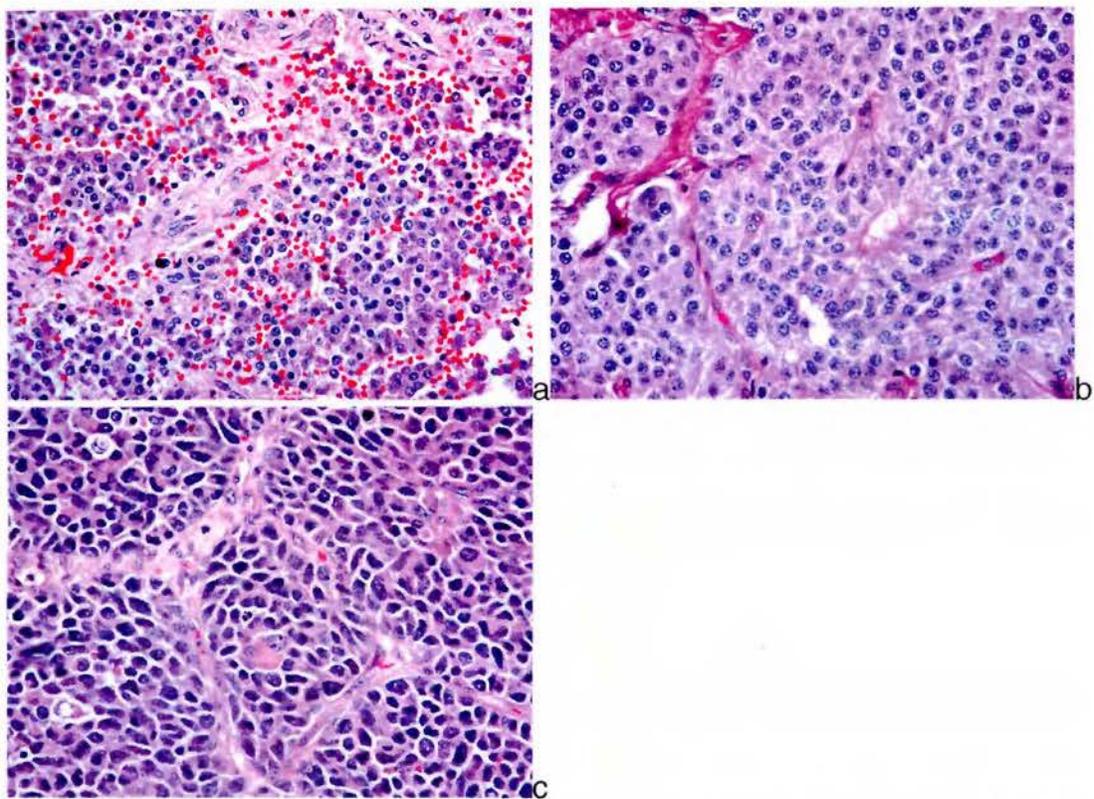


Figura 6: Se muestran 3 tumores de diferente grado nuclear: grado 1 (a), grado 2 (b) y grado 3 (c).

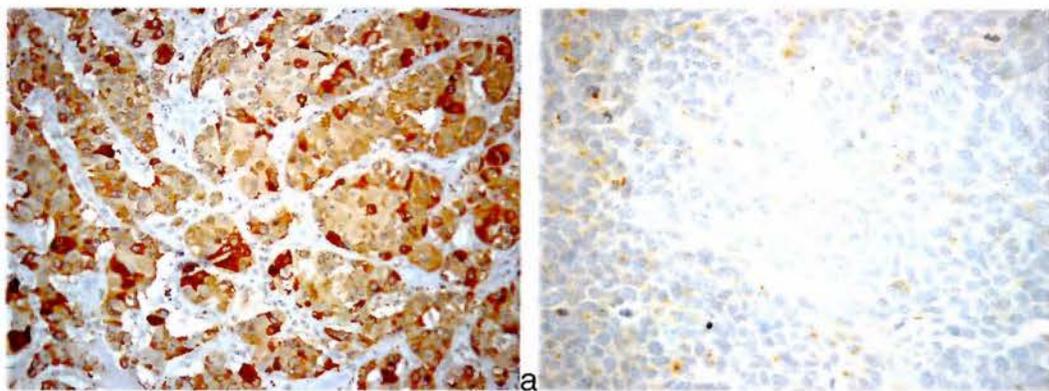


Figura 7: Estos tumores pueden ser fuertemente (a) o débilmente positivos para cromogranina (b).

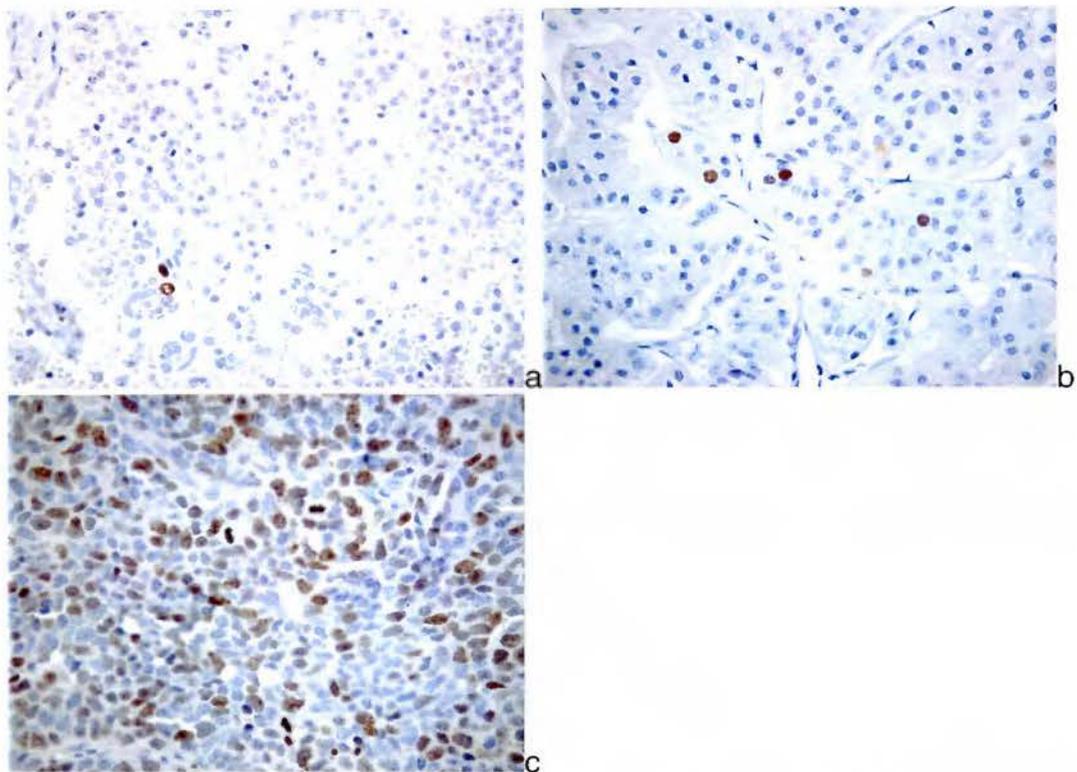


Figura 8: Se muestran 3 tumores con diferente grado según Ki67: grado 1 (a), grado 2 (b) y grado 3 (c).

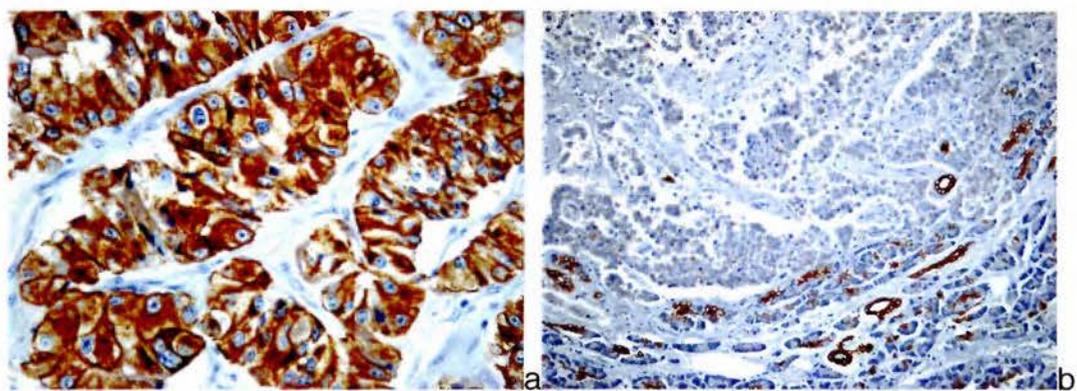


Figura 9: Estos tumores pueden ser positivos (a) o negativos para CK19 (b). En el segundo caso se observan conductos positivos peritumorales que sirven de control interno.

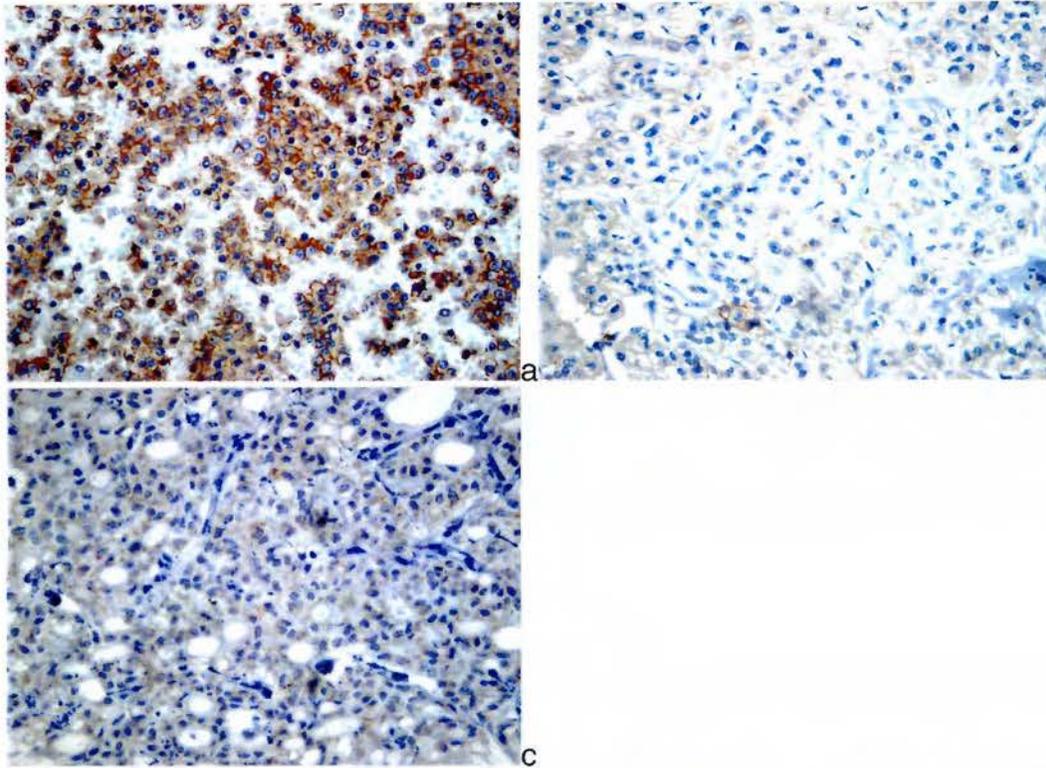


Figura 10: Estos tumores pueden ser positivos para E-cadherina (a), débilmente positivos (b) o negativos (c). Los últimos 2 casos se consideran tinciones anormales.