

EDITORIAL

Tumores neuroendocrinos del páncreas: no tan raros y no tan benignos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por un origen embriológico común, pero con evolución clínica muy variada. Su incidencia se ha incrementado notablemente en los últimos 30 años, sin duda influenciada por su descubrimiento incidental en pruebas de imagen realizadas por otros motivos, situándose actualmente en alrededor 5 casos por 100.000 habitantes/año. Los TNE del páncreas (TNE-P) suponen alrededor del 10% del total (aproximadamente 0,5 casos por 100.000 habitantes/año), aunque en el registro Español llegan al 33% (1). Un pequeño porcentaje se asocian a síndromes hereditarios, fundamentalmente MEN-1.

Históricamente la gran mayoría de los TNE-P eran funcionantes, descubriéndose por el cuadro clínico originado por la hiperproducción hormonal. Hoy en día los TNE-P no funcionantes son mucho más frecuentes (68-85%). En estos se recomienda la medición de cromogranina A y polipéptido pancreático.

Durante muchos años ha habido una confusión considerable sobre la nomenclatura y sobre el enfoque diagnóstico-terapéutico de los TNE gastroenteropancreáticos (GEP).

En los últimos tiempos han mejorado considerablemente la tecnología de las pruebas de imagen (TC y RMN), se utiliza la USE rutinariamente para biopsiar las lesiones, y se ha añadido a la gammagrafía de receptores de somatostatina la posibilidad de realización de PET-TC con radiotrazadores relacionados con los receptores de somatostatina, que ayudan en la estadificación de los TNE bien-moderadamente diferenciados (80%), mientras que el PET-TC con trazadores metabólicos (FDG) se utiliza en los menos frecuentes tumores indiferenciados que raramente expresan receptores de la somatostatina.

En 2010, la OMS actualizó su clasificación adaptando el sistema validado de graduación de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), que pone énfasis en la proliferación celular del tumor mediante la medición del índice mitótico y del índice Ki67. Así, los TNE-GEP hoy se clasifican en tres categorías: grado 1 (< 2 mitosis y $Ki67 \leq 2\%$), grado 2 (2-20 mitosis y $Ki67 3-20\%$) y grado 3 (> 20 mitosis o $Ki67 > 20\%$). Se recomienda la adición del grado de diferenciación (bien o pobremente diferenciado), que era el factor fundamental para la clasificación en las guías de la OMS del año 2000. Aparte de estos factores histológicos (mitosis, Ki67, diferenciación), el pronóstico de los TNE-P está marcado por otros factores: tamaño del tumor y afectación de órganos vecinos, afectación linfática, invasión vascular o presencia de metástasis a distancia (localización y número). Actualmente se utilizan 2 sistemas de clasificación TNM (ENETS 2006 y UICC 2010), que tienen diferencias mínimas y se solapan en su gran mayoría. El uso rutinario de una de estas clasificaciones junto el sistema de graduación se considera esencial hoy en día para el manejo de estos pacientes (2). Ambos factores (TNM y diferenciación) son los factores predictores de supervivencia más importantes. Aproximadamente el 50-60% de los TNE-P se diagnostican con enfermedad a distancia.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los TNE-P G1-2, siempre que se considere clínica y técnicamente factible, incluso para los tumores localmente avanzados o metastásicos. La enucleación es una técnica aceptada en los tumores < 2 cm G1, con menor riesgo de disfunción endo/exocrina, aunque persiste la controversia sobre si estos tumores deben o no researse. Los tumores G1 > 2 cm y los G2 deben tratarse con los mismos principios oncológicos que se aplican en el adenocarcinoma de páncreas. La cirugía laparoscópica se considera una opción aceptable siempre que sea técnica y oncológicamente factible.

En los casos no susceptibles de tratamiento quirúrgico existen modalidades eficaces de tratamiento locoregional (radiofrecuencia, embolización arterial, péptidos análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos o radioembolización) o sistémico (análogos de la somatostatina, quimioterapia sistémica con la adición del esquema temozolamida-capecitabina a los esquemas clásicos, y terapias dirigidas como everolimus o sunitinib). La estrategia de tratamiento de estos pacientes debe planearse por un equipo multidisciplinar para definir la secuencia óptima de tratamiento. En casos muy seleccionados puede estar indicado en trasplante hepático.

En el manuscrito de J. A. Cienfuegos y cols. de este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (3) se realiza una revisión retrospectiva de una importante experiencia nacional de una sola institución sobre una serie de 79 pacientes intervenidos de TNE-P a lo largo de 21 años. Es una serie muy heterogénea que refleja la epidemiología actual de los TNE-P: la mayoría son no funcionantes (73,4%), esporádicos (96,2%) y un gran porcentaje se descubren de forma incidental (44,3%). Solo hay un caso G3, concordante con la tendencia a no operar los tumores indiferenciados salvo en casos seleccionados, aunque en 20 casos (25,3%) no hay datos suficientes para asignar el grado patológico. Agrupa neoplasias de muy diversos tamaños (0,3-23 cm) y muy diversas localizaciones (cabeza 24, cuerpo 16, cola 39), de los que 21 tenían metástasis hepáticas al diagnóstico (10 operadas después con 6 R0). Es encomiable el esfuerzo de reclasificación TNM según las guías actuales, como se recomienda encareci-

damente. Sin embargo llama mucho la atención la agrupación de estadios para el análisis de mortalidad, obteniendo diferencias significativas cuando se juntan los tumores que invaden estructuras vecinas pero son N0 M0 (ENETS IIIA) con los tumores N1 (IIIB) y M1 (IV). Se supondría que los tumores metastásicos deberían tener una evolución claramente peor y que esa agrupación no es clínicamente relevante. De hecho las curvas Kaplan-Meier por estadios reflejan la misma supervivencia a 10 años en los estadios I, II y III. Además se afirma que hubo recurrencia del tumor en 13 pacientes (16,4% de los 79); sin embargo al menos 15 casos de los 21 pacientes con metástasis hepáticas tenían persistencia del tumor (salvo los 6 R0 de los 10 operados).

El análisis de la mortalidad según la funcionalidad de los tumores es engañoso, ya que la mitad de los funcionantes son insulinoomas (en general con comportamiento más benigno) y no se especifica el TNM o el grado de ambos grupos, lo que sin duda es un factor de confusión (no aclarado al no haber sido posible el análisis multivariable). Además se afirma que la tasa de mortalidad fue mayor en los TNE-P-NF, cuando el análisis estadístico indica lo contrario ($p = 0,052$). También se afirma que la invasión vascular se asocia con peor pronóstico cuando los datos indican lo contrario ($p = 0,186$). Curiosamente no se ha comparado la supervivencia entre los G1 y los G2.

Es también confusa la afirmación sobre el análisis de supervivencia a 5 años según TNM ENETS, que distingue un grupo de buen pronóstico (estadios I y II) de otro de peor pronóstico (estadios III y IV). Sin embargo las cifras en estadio III (100%) son exactamente iguales a los estadios I y II (90,5% y 100% respectivamente), y claramente superiores al estadio IV (69,6%).

En la tabla II se recogen 16 casos R2. Sin embargo en los resultados parece considerarse R2 a los 21 pacientes con metástasis hepáticas.

Desde el punto de vista estadístico llama la atención la utilización simultánea de diferentes medidas centrales (medias y medianas) y de dispersión (DE, rango) en lugar de utilizar una sola medida para cada cosa (media y DE o mediana y RIQ). También sorprende la utilización del concepto de tasa de mortalidad por 1.000 personas-años, en lugar de otros conceptos más familiares en oncología (mediana de supervivencia, supervivencia global o SLE).

Parece inferirse la superioridad de la cirugía laparoscópica (menos estancia, no mortalidad, ninguna fístula pancreática) pero no parece este el escenario adecuado para sugerirlo siquiera, ya que en la cirugía abierta se incluyen todas las duodenopancreatotomías cefálicas (de mayor riesgo) y prácticamente todas las enucleaciones (6 de 7, con su tasa superior de fístula).

Aunque en la discusión se afirma que la afectación linfática no conllevó un peor pronóstico, estos datos no aparecen en el texto o en las tablas. El grueso de la literatura actual (2) apoya que la presencia de metástasis linfáticas tiene un valor pronóstico importante igual que el ratio ganglionar, y se recomienda la realización de linfadenectomía en estos tumores.

Finalmente se justifica la resección de tumores incidentales < 2 cm con alguna referencia bibliográfica que observa la existencia de metástasis linfáticas (25%) e incluso sistémicas (13%) en un número significativo de estos tumores. No se mencionan otros trabajos de instituciones altamente prestigiosas que afirman exactamente lo contrario (2), de manera que el manejo conservador parece ser seguro, aunque se mantiene la controversia.

A pesar de estas limitaciones considero loable la revisión y felicito a los autores por el esfuerzo que sin duda ha supuesto la recogida y el análisis de la información.

Fernando Pereira

Servicio de Cirugía General y AD. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Carbonero R, Aller J, Martín E, et al. Manual GETNE [Grupo Nacional de Tumores Neuroendocrinos] de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. ISBN: 978-84-695-8312-8. Octubre de 2013.
2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-71 DOI: 10.1159/000443171
3. Cienfuegos JA, Rotellar F, Salguero J, et al. A single institution's 21-year experience with surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of survival and prognostic factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(11):689-96. DOI: 10.17235/reed.2016.4323/2016