

## CURSO CORTO DE PATOLOGÍA HEPÁTICO-PANCREÁTICA

### TUMORES ENDOCRINOS DE PANCREAS

**Dra Rosa Miquel**  
**Hospital Clinic de Barcelona**  
C/ Villarroel 170, 08036-Barcelona  
Tf 93 227 54 50, Fax 93 227 5 17  
e-mail [rmiquel@clinic.ub.es](mailto:rmiquel@clinic.ub.es)

Los tumores endocrinos del páncreas (TEP) son un grupo relativamente infrecuente de tumores, representando menos del 5% de los tumores pancreáticos. Pueden ser esporádicos y habitualmente solitarios, o múltiples asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple MEN-1. Pueden originarse en cualquier parte del páncreas. Están formados por células de los islotes de Langerhans (células productoras de insulina (B), glucagón (A), somatostatina (D) o polipéptido pancreático (PP)), por células que se hallan dispersas y de forma aislada en el tejido pancreático (células de tipo enterocromafín productoras de serotonina), o pueden contener células endocrinas que habitualmente no se hallan en el tejido pancreático (células productoras de gastrina (G), de péptido vasoactivo intestinal (VIP), de hormona adenocorticotropa (ACTH) u otras. Además, pueden estar formados por un único tipo de estas células o una combinación de ellas. Aproximadamente el 50-60% de los tumores son funcionalmente activos, con secreción incontrolada de hormonas (tumores sindrómicos), que determinan síndromes clínicos característicos como síndrome hipoglucémico (insulina), síndrome de Zollinger-Ellison (gastrina), síndrome de Verner-Morrison (VIP), síndrome glucagonoma (glucagón), etc, que pueden determinar su reconocimiento clínico por su sintomatología y/o por detección de la hormona aumentada en suero antes de la resección quirúrgica y por tanto antes de la identificación histológica. El papel del patólogo será por tanto mucho más crítico en la identificación y clasificación de los casos no funcionantes (tumores no sindrómicos), clínicamente silentes.

El término que se recomienda utilizar para la designación de estas lesiones en el páncreas es el de **tumor endocrino del páncreas**. El término tumor insular queda limitado a los tumores formados únicamente por células propias de los islotes normales. Otros términos como tumor carcinoide, tumor neuroendocrino del páncreas, APUDoma, etc., deberían dejar de utilizarse, con el fin de unificar la nomenclatura y facilitar la comprensión entre patólogos, clínicos y cirujanos.

A diferencia de los tumores exocrinos, no existe una clasificación de la UICC-TNM para tumores endocrinos, siendo el aspecto más problemático para el patólogo el como y qué se debe evaluar histológicamente para documentar con seguridad el potencial benigno o maligno. Criterios indudables de malignidad son la presencia de invasión a órganos adyacentes y la presencia de metástasis ya sean a ganglios linfáticos regionales o a distancia. Se han descrito otros muchos criterios de potencial importancia pronóstica que se han relacionado a un comportamiento agresivo como son el tamaño (superior a 3 cm), la invasión capsular, el alto grado histológico, el número de mitosis por 10 campos de gran aumento, el % de células que expresan inmunohistoquímicamente Ki-67, la presencia o no de invasión vascular y/o perineural, la aneuploidía del ADN, la pérdida de expresión inmunohistoquímica de receptores de progesterona, la producción hormonal distinta de la insulina, etc. Sin embargo, no está bien definida la importancia específica de cada factor individual o la ausencia de los mismos en un tumor resecado totalmente, y en general se considera que la mayor parte de los TEP tienen potencial maligno.

Recientemente, la OMS ha propuesto una clasificación de estos tumores en tres grupos pronósticos en un intento de predecir su comportamiento biológico (Tabla 1), los tumores bien diferenciados benignos o de potencial maligno incierto, los carcinomas de bajo grado de malignidad y los carcinomas de alto grado de malignidad. Esta clasificación se basa en el tamaño tumoral, la actividad mitótica y proliferativa, la presencia de angioinvasión, invasión

perineural o metastasis, la presencia de un tumor bien diferenciado o un alto grado citológico y la producción hormonal. En cada uno de los tres grupos también debe documentarse si es posible si se trata de un tumor funcionante especificando de que tipo, o no funcionante. Los tumores sindrómicos o funcionantes se denominan en función del tipo de hormona secretada (insulinoma, gucagonoma, gastrinoma, VIPoma, ...). Si bien el reconocimiento adecuado inmunohistoquímico o por estudios serológicos es importante porque se ha observado un comportamiento biológico específico asociado a cada variedad, no existe relación entre la expresión inmunohistoquímica de hormonas y la severidad de la clínica, no detectando expresión hormonal en algunos tumores funcionantes, observando positividad sin clínica funcional en otros, en los tumores de alto grado no se observa inmunoreactividad probablemente por que existe una rápida secreción, y finalmente, algunas metástasis pueden producir hormonas distintas de las del tumor primario. En general los tumores funcionantes muestran recidiva o metástasis en un 50-70% de los casos, excepto los insulinomas que en más del 90% de los casos tienen un comportamiento benigno, probablemente porque la sintomatología clínica permite su detección en una fase inicial de su desarrollo en la que el tumor suele ser de pequeño tamaño, y por tanto la exéresis quirúrgica elimina la expresión de su potencial maligno. En este sentido es importante recordar que en los últimos años se ha documentado un aumento de la incidencia de los TEP no funcionantes, probablemente en relación con el perfeccionamiento de la tecnología de los estudios por la imagen, con mayor capacidad de identificar cada vez más lesiones más pequeñas, que suelen ser incidentales o se descubren por dar sintomatología clínica habitualmente local.

En resumen, los criterios morfo-funcionales que se recomienda utilizar en la evaluación histológica de los TEP son el tamaño, la angioinvasión y actividad proliferativa, la diferenciación histológica y la presencia de metástasis o invasión de órganos adyacentes. La actividad hormonal así como la asociación a síndromes clínicos debe documentarse como parámetro funcional. Sin embargo, estos criterios son aun hoy en día limitados en cuanto a la valoración

pronóstica, existiendo un grupo relativamente importante de lesiones que caen dentro del grupo de tumores de potencial maligno incierto. En los últimos años, publicaciones sobre caracterización molecular de tumores endocrinos han identificando alteraciones genéticas características de algunos síndromes así como marcadores que pueden jugar un papel importante en la progresión tumoral, y que probablemente en el futuro nos serán de gran utilidad para una mejor valoración pronóstica de estas lesiones.

### **Bibliografía:**

Tumours of the Endocrine Pancreas. En Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs, WHO Classification of tumours. IARC Press, Lyon 2004

E Solcia y cols. Histological typing of endocrine tumors. Second Edition. WHO International classification of tumours. Berlin: Springer, 2000

S LaRosa y cols. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. Virchows Arch 1996; 429:323-333

MF Heymann y cols. Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. Histopathology 2000; 36:421-432

JF Gonzalez-Palacios. Tumores endocrinos pancreáticos. Rev Esp Patol 2003; 36:405-412

E Solcia, C Capella, G Klöppel. Tumours of the Endocrine Pancreas. En Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Pancreas, Third Series, Fascicle 20. AFIP, Washington 1997

SU Goebel y cols. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85:116-123

A Barghorn y cols. Deletion at 3p25.3-p23 is frequently encountered in endocrine pancreatic tumors and is associated with metastatic progression. J Pathol 2001; 194:451-458

EJ Speel y cols. Genetic evidence for early divergence of small functioning and non-functioning endocrine pancreatic tumors: gain of 9q34 is an early event in insulinomas. Cancer Res 2001; 61:5186-5192

Tabla 1. Criterios para la clasificación clínicopatológica de los tumores endocrinos del páncreas.

Tumor endocrino bien diferenciado	<b>Benigno</b>	Limitado al páncreas No angioinvasión No invasión perineural < 2 cm ≤ 2 mitosis / 10 CGA ≤ 2% células Ki67 positivas
	<b>Benigno o bajo grado de malignidad (potencial maligno incierto)</b>	Limitado al páncreas y 1 o más de las siguientes características: Angioinvasión Invasión perineural ≥ 2 cm >2 mitosis / 10 CGA > 2% células Ki67 positivas
Carcinoma endocrino bien diferenciado	<b>Bajo grado de malignidad</b>	Invasión local y/o Metástasis
Carcinoma endocrino mal diferenciado	<b>Alto grado de malignidad</b>	> 10 mitosis / 10 CGA