

# Tumor neuroendócrino pancreático metastásico, caso clínico

Tatiana Vinueza G.<sup>1</sup>, Carola Guerrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Posgradista B4 de Oncología

<sup>2</sup> Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Posgradista B3 de Oncología

Correspondencia:

Dra. Tatiana Vinueza - taticuvinueza@gmail.com

Recibido: 13/08/2014

Aceptado: 18/11/2014

## RESUMEN

**Introducción:** los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos secretores de insulina, la incidencia en la población en general estimada es de 1 a 4 casos en un millón de habitantes por año.

Los insulinomas constituyen el 60% de los tumores de páncreas, de los cuales el 90% son benignos y únicos; el 10% son múltiples, la mayoría asociados a MEN 1 (Neoplasia Endocrina Múltiple) y del 5 al 10% son malignas. La posibilidad de recidiva obliga a un diagnóstico y seguimiento a largo plazo.

La característica clínica del insulinoma es la hipoglucemia en ayunas, con signos y síntomas de neuroglucopenia, que pueden estar precedidos o no por manifestaciones adrenérgicas.

El tratamiento de elección es el quirúrgico; en etapas irsecables o avanzadas se proponen tratamientos paliativos o sintomáticos con quimioterapia o procedimientos mediante radiología intervencionista con pobres respuestas.

Se ha demostrado que con nuevos tratamientos con inhibidores de la tirosina kinasa e inhibidores de la vía de la rapamicina en tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados las respuestas tanto en sobrevida libre de progresión así como sobrevida global mejoran importantemente.

**Caso:** presentamos el caso de un hombre de 44 años, con diagnóstico de insulinoma y MEN 1, debutó con convulsiones tónico clónicas generalizadas tratado con pancreatectomía parcial, siete años más tarde, tras haber permanecido asintomático nuevo episodio de convulsiones, documentándose hipoglicemias severas y múltiples metástasis hepáticas, sometido a una pancreatoduodenectomía y como tratamiento sintomático recibió corticoides en altas dosis, diazóxido, octreotide mensual y dos líneas de quimioterapia, además de embolización de las metástasis hepáticas de mayor tamaño y por progresión de enfermedad se inició inhibidores de tirosin-kinasa por un período de tres meses y el paciente fallece.

**Palabras clave:** insulinoma maligno, tumor neuroendocrino pancreático, MEN1.

## ABSTRACT

**Introduction:** the Insulinomas are pancreatic neuroendocrine tumors secreting insulin. The incidence in the general population is estimated 1-4 per 1 000 000 yearly

Insulinoma accounts for 60% of pancreatic tumors, of which 90% are benign and unique, 10% are multiple, mostly associated with MEN 1 (Multiple Endocrine Neoplasia), and 5-10% is malignant. The possibility of recurrence requires diagnosis and long-term monitoring.

The clinical characteristic of insulinoma is fasting hypoglycemia, with signs and symptoms of neuroglucopenia, which may be preceded or not by adrenergic manifestations.

Surgery is the treatment of choice, in irsecable; and in advanced stages the proposed palliatives or symptomatic treatments are with chemotherapy or procedures through interventional radiologist with poor responses.

It has been shown that new treatments with inhibitors of tyrosine kinase inhibitors and rapamycin pathway for pancreatic neuroendocrine well differentiated tumors, the response in both progression-free survival and overall survival significantly improved.

**Case study:** we report the case of a 44 year old male of, diagnosed with insulinoma and MEN 1, debuted with tonic clonic seizures treated with partial pancreatectomy, 7 years later after a new episode of seizures documented severe hypoglycemia and multiple liver metastases, underwent a pancreatoduodenectomy and as symptomatic treatment received high-dose corticosteroids, diazoxide, octreotide monthly and 2 lines of chemotherapy, in addition to embolization of the larger liver metastases masses, and due to disease progression tyrosine kinase inhibitors was initiated for a period of 3 months and the patient dies.

**Keywords:** malignant insulinoma, pancreatic neuroendocrine tumor, MEN1.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas representan un pequeño porcentaje de todos los tumores pancreáticos: 1,3% (9,9% de prevalencia) pero la incidencia de estos tumores está aumentando y la sobrevida a 5 años es alrededor del 43%.<sup>1,7,8</sup>

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNETs) se relacionan con la neoplasia endocrina múltiple MEN1 en un 10%.<sup>3,6</sup>

Se ha reportado que el pNET es un importante determinante de sobrevida y mortalidad en pacientes con MEN1.<sup>6</sup>

Muchos tumores endocrinos en MEN1 son benignos, siendo el más frecuente el gastrinoma (25%) seguido del insulinoma (14%).

Los insulinomas se presentan en personas mayores de 30 años y se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y cola del páncreas.

La incidencia del insulinoma en la población en general es de 1 a 4 en 1,000.000 por año, siendo en su mayoría (90%) benignos y apenas del 5 al 10% son de comportamiento maligno.<sup>9</sup> El sitio más común de metástasis es el hígado.<sup>2</sup>

La asociación de pNETs y MEN1 constituye mayor factor de riesgo de malignidad.<sup>6</sup>

El diagnóstico se realiza sobre la base de los síntomas, con valores de glucemia por debajo de 50 mg y niveles elevados de insulina plasmática y péptido C en ayunas.<sup>4</sup>

El tratamiento de elección es quirúrgico y aún con la resección la recurrencia a 5 años es del 50 a 60%.

La mayoría de pNETs al tiempo del diagnóstico se encuentran en etapas avanzadas y aproximadamente el 65% de los pacientes presenta una enfermedad irreseccable o metastásica, en donde existen alternativas de tratamientos sintomáticos tales como ablación por radiofrecuencia, quimioembolización o radioembolización.

El tratamiento farmacológico sintomático que hasta hace pocos años incluía al diazóxido, verapamilo, análogos de la somatostatina (efectivos en el 50% de los casos) y diversas asociaciones de quimioterápicos como la estreptozotocina, doxorubicina, 5-fluorouracilo e interferón solamente demostraron modestas tasas de respuesta y mayor toxicidad.<sup>7,8</sup>

Sin embargo, en la actualidad se dispone de estudios randomizados con inhibidores de la tirosina kinasa en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados avanzados, en los que se determina respuesta tanto a nivel de la sobrevida libre de progresión (11,4 vs 5,5 meses) así como en la sobrevida global que también ha sido afectada favorablemente.

Otros tratamientos antitumorales son los inhibidores de la vía de la rapamicina también han demostrado eficacia en estudios fase III.<sup>7,8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 44 años de edad. Hace siete años debutó con crisis convulsivas tónico clónico generalizadas con evidencia de hipoglucemias severas estudiado en aquella ocasión llegando al diagnóstico de insulinoma, sometido a una resección de la cola del páncreas, no se dispone de documentos que especifiquen protocolo operatorio, ni histopatológico.

Luego de la intervención pasa a controles permaneciendo asintomático. Hace 5 años evidenciaron hipercalcemia, con estudios complementarios se determinó que se trataba de hiperparatiroidismo por lo que se le realizó una resección de las paratiroides. Además se había realizado un estudio genético en el paciente fuera del país, concluyendo en un MEN 1.

En agosto de 2011 presenta nuevo episodio de crisis convulsivas documentándose hipoglucemia severa menor a 20 mg/dl, por lo que se le realiza estudios de imagen encontrándose en una TC de abdomen múltiples lesiones nodulares en hígado de aspecto metastásico. Se realiza una pancreatectomía total más biopsia hepática, teniendo como hallazgos: ausencia quirúrgica de la cola del páncreas, evidenciándose dos tumores, uno en la cabeza y otro en el cuerpo de aproximadamente 2 cm cada uno. El resultado histopatológico fue carcinoma neuroendocrino de páncreas bien diferenciado.

En los exámenes de laboratorio se evidenció niveles de insulina de 98,70 UI/ml (valor normal: 4 - 27), péptido C 4.88. Luego de la intervención continua con hipoglucemias mismas que fueron manejadas con dextrosa al 50%. Se inició quimioterapia adyuvante con doxorubicina/ 5 fluorouracilo recibiendo 4 ciclos además de corticoides y octreotide mensual con una relativa estabilización de las glicemias. Luego del último ciclo presenta tromboembolia pulmonar documentada por una Angiotac y manejado con HBPM.

En enero de 2012, en una nueva TC se documenta aumento de tamaño de varias lesiones metastásicas en el hígado por lo que se realizó quimio-embolización. Por progresión de enfermedad se decidió segunda línea con quimioterapia esquema carboplatino/ paclitaxel/ etoposido recibiendo 2 ciclos sin obtener respuesta y más bien hipoglucemias severas persistentes que incluso requirieron el manejo con dextrosa al 50% en infusión continua.

En vista de la evidencia actual de tratamiento se inició tratamiento con Sunitinib, a una dosis diaria de 37.5 mg además de octreotide 30 mg mensual, sin lograr el objetivo y el paciente fallece a los 3 meses de haber iniciado este último tratamiento.

## DISCUSIÓN

El insulinoma es un tumor de baja prevalencia, siendo el más frecuente de los tumores secretores de las células pancreáticas. Produce insulina en cantidades que provocan hipoglucemia, manifestándose con síntomas principalmente neurológicos.

El paciente que presentamos inició su cuadro con crisis convulsivas que al investigar su causa se determinaron las hipoglucemias severas como consecuencia de un tumor neuroendocrino en páncreas secretor de insulina al parecer en un inicio benigno el mismo que luego de 7 años, desarrolla metástasis hepáticas por lo que fue catalogado como maligno, además de que la patología confirmó lo maligno del tumor lo que justificaría la conducta agresiva del insulinoma y la pobre respuesta a todos los tratamientos instaurados.

Por otro lado, hay evidencias de que los pacientes portadores de insulinomas presentan niveles oscilantes sin patrón fijo de insulina y glucemia, que justifican lo impredecible de los episodios de hipoglucemia entre diferentes pacientes e incluso en la evolución de un mismo paciente.<sup>11</sup>

Se plantea como método diagnóstico ideal la obtención de muestras pareadas y seriadas de glucosa e insulina en un período de ayuno de 48 horas.<sup>10</sup> Esto no se pudo realizar en nuestro paciente debido a la aparición de los síntomas neurológicos ante cortos períodos de ayuno, con hipoglucemias persistentes.

Se han utilizado numerosos métodos diagnósticos para localizar el tumor, debido a que como dijimos previamente, estos pueden ser únicos o múltiples y de variados tamaños. En el paciente se realizó tomografías de abdomen pero el diagnóstico definitivo fue perioperatorio ya que se evidenció los dos tumores en páncreas y las metástasis hepáticas confirmadas por el estudio histopatológico.

El tratamiento definitivo de este tipo de tumor es la cirugía, el paciente fue intervenido y realizaron enucleación del páncreas sin lograrse mejorar los síntomas, ya que existía metástasis hepáticas que seguían produciendo insulina.

El tratamiento médico se indica en los pacientes en los que no se logra localizar el tumor, en los que presentan metástasis o en aquellos que por elevado riesgo operatorio se prefiere evaluar respuesta al mismo.<sup>12</sup> En los pacientes con metástasis hepáticas se puede tener un control clínico de los síntomas y monitoreo tomográfico seriado del tumor.

Se pueden realizar embolizaciones arteriales hepáticas como tratamiento paliativo, principalmente en aquellos pacientes que no logran controlar adecuadamente los síntomas con medicación.<sup>13</sup>

El tratamiento médico se lo puede realizar con diazóxido que es un derivado de la benzotiadiazina utilizado inicialmente como hipotensor, pero que fue probado para este tipo de tumores por su efecto secundario producir hiperglicemia, otro medicamento que se utiliza son los glucocorticoides que también producen hiperglicemia.

Se han realizado también tratamientos con octreótide (análogo de la somatostatina), que puede ayudar a controlar los síntomas y el crecimiento del tumor, aunque con peores resultados.

Se han probado también varios quimioterápicos pero sin obtener buenas respuestas.

En nuestro caso, la decisión del tratamiento médico se basó en que el paciente ya presentaba metástasis hepáticas. Sin embargo ninguno de los tratamientos administrados dio una adecuada respuesta y el paciente fallece.

Sin embargo se dispone ya de estudios con los inhibidores de la tirosina kinasa (Sunitinib) los que han determinado una buena respuesta tanto a nivel de la sobrevida libre de progresión (11,4 vs 5,5 meses) así como en la sobrevida global.

## CONCLUSIÓN

Llegamos a la conclusión de que este paciente portador de un tumor maligno raro con hipoglucemias severas tuvo una pobre respuesta y mala tolerancia a las terapias tradicionales de hipoglucemia lo cual además se reporta en la literatura.

No se documentó respuesta objetiva con los Inhibidores de la Tirosin – Kinasa aunque clínicamente tampoco hubo respuesta.

No obstante, el paciente falleció a los 11 meses de haberse llegado al diagnóstico de malignidad, quedando las diferentes opciones terapéuticas para el control local del tumor a discusión.

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Tatiana Vinueza G. es Médico Posgradista B4 de Oncología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.
- Carola Guerrero es Médico Posgradista B3 de Oncología de la Universidad San Francisco de Quito en el Hospital Carlos Andrade Marín.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Personal.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kent RB, Van Heerden J, Nejland L. Non functioning islet cell tumors. *Ann Surg* 2009; 193: 185-90
2. Yang CS, Shyr YM, Chiu CT et al. Non functioning islet cell tumors of the pancreas a multicentric clinical study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2008; 47: 1747-9
3. López Alvarenga JC, Caceres Agreda N, Rivera L, Gamboa A, Gómez Pérez FJ, Rull JA. Diagnóstico del insulinoma maligno y benigno. Experiencia del Instituto Nacional de Nutrición. *Rev Invest Clin* 2005; 51: 167-73
4. Stabile BE. Islet cell tumors. *Gastroenterologist* 2007; 5: 213-32
5. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence, and longterm survival of patients: a 60 year study. *Mayo Clin Proc* 2005; 66: 711-9
6. Niina Y, Fujimori N, et. al The Current Strategy for Managing Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Gut Liver*. 2012 July; 6(3): 287–294 PUBMED
7. Raymond E, Dahan L, and Cols. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *NEJM* 2011; 364:6
8. Oberstein P, Saif W. Safety and Efficacy of Everolimus in Adult Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Oncol*. 2012; 6: 41–51
9. Vaidakis D, Karoubalis J, and cols. Pancreaticinsulinoma: current issues and trends. Review Article. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010; Vol 9-No 3
10. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty eight hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 85: 3222-6
11. Berman N, Genter P, Chou HF, Cortez C, Bowsher R, Ipp E. Erratic oscillatory characteristics of plasma insulin concentrations in patients with insulinoma: mechanism for unpredictable hypoglycemia. *JCEM* 2007; 82: 2899-903
12. Gikk GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 2007; 73: 640-1
13. Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 511-25