



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

“Factores Pronósticos de los Tumores
Neuroendocrinos de Páncreas Resecados.
Experiencia con 95 Pacientes”

D. Antonio Bernabé Peñalver

2015



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE

DOCTORADO

**“FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DE
PÁNCREAS RESECADOS. EXPERIENCIA CON 95 PACIENTES”**

Memoria presentada para optar al grado de DOCTOR en Medicina y Cirugía por:

ANTONIO BERNABÉ PEÑALVER

2015

AGRADECIMIENTOS

Al **Profesor Parrilla**, por brindarnos una formación de calidad e instaurar en nosotros el espíritu crítico y científico.

Al **Dr. Sánchez Bueno**, por su labor como director y guía para la elaboración de ésta tesis.

A la **Dra. Torres**, por sus correcciones y consejos.

A la **Dra. Balsalobre**, por compartir su trabajo conmigo en la recogida de datos.

A mis compañeros **residentes**, por sus consejos y experiencias vividas.

A **mi familia**, por darme la oportunidad y apoyo para llegar hasta aquí

A mi mujer e hijos, **Nuria, Antonio y Pablo**, por.....**TODO**.

ABREVIATURAS

TNEP: Tumores neuroendocrinos de páncreas

SED: Sistema endocrino difuso.

ATP: Adenosin trifosfato.

GLP: Glucagon like peptide.

GIP: Péptido inhibidor gastrico.

AMP: Adenosin monofosfato.

RIA: Radioinmunoanálisis.

PP: Polipéptido pancreático.

NADPH: nicotinamida adenina dinucleático fosfato.

CoA: Coenzima A.

VLDL: very low density lipoprotein.

HDL: High density lipoprotein.

CCK: colecistoquinina.

MEN: Neoplasia endocrina múltiple.

PTH: Paratohormona.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

LH: Hormona luteinizante.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ENETS: Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

TC: Tomografía computerizada.

USE: Ultrasonografía endoscópica.

SRS: Ganmagrafía de receptores de somatostatina.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

RMN: Resonancia magnética.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

ARNm: Ácido desoxiribonucleico mensajero.

PP: Polipéptido pancreático.

GH: Hormona del crecimiento.

TSH: Tirotropina.

AMS: Arteria mesentérica superior.

VMS: Vena mesentérica superior.

VMI: Vena mesentérica inferior.

SNG: Sonda nasogástrica.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

FDA: Food and Drugs Administration.

INF: Interferon.

EGFR: Receptor de factor de crecimiento epidérmico.

mTOR: Mammalian target of rapamycin.

PCC: Pancreatectomía corporocaudal.

DPC: Duodenopancreatectomía cefálica.

PT: Pancreatectomía total.

VHL: Von Hippel Lindau.

UNOS: United Network of Organ Sharing.

ÍNDICE

“Si quieres ser sabio, aprende a interrogar razonablemente, a escuchar con atención, a responder serenamente y a callar cuando no tengas nada que decir.”

Johann Kaspar Lavater (1741-1801) Filósofo, poeta y teólogo suizo.

I. OBJETIVOS	17
II. INTRODUCCIÓN	21
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	
II.1 ANATOMÍA DEL PÁNCREAS	23
II.1.1 EMBRIOLOGÍA.....	23
II.1.2 ANATOMÍA.....	23
II.2 HISTOLOGÍA PANCREÁTICA	
II.2. 1. PÁNCREAS ENDOCRINO.....	29
II.3 FISIOLOGÍA PANCREÁTICA	
II.3. 1. PÁNCREAS ENDOCRINO.....	33
Las células beta y la insulina.....	33
Las células alfa y el glucagón.....	37
Las células delta y la somatostatina.....	38
Las células f y el polipéptido pancreático.....	38
Efectos metabólicos de las hormonas pancreáticas.....	38
II.4 TUMORES PANCREÁTICOS ENDOCRINOS	
II.4.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	41
II.4.2. ETIOLOGÍA CELULAR.....	41
II.4.3. CLASIFICACIÓN DE LOS TNEP.....	42
II.4.3.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	42
II.4.3.1.1 Tumores funcionantes.....	42
II.4.3.1.2 Tumores no funcionantes.....	43
II.4.3.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN ASOCIACIÓN	
A SÍNDROMES FAMILIARES.....	44
II.4.3.2.1 TNEP esporádicos.....	44

II.4.3.2.2 TNEP familiares.....	44
II.4.3.3 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.....	49
II.4.4 DIAGNÓSTICO DE LOS TNEP.....	53
II.4.4.1 DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.....	53
II.4.4.1.1 Tumores no funcionantes.....	53
II.4.4.1.2 Tumores funcionantes.....	53
II.4.4.1.3 Marcadores bioquímicos.....	54
II.4.4.2 DIAGNÓSTICO DE IMAGEN.....	57
II.4.4.2.1 Ecografía de abdomen.....	57
II.4.4.2.2 Tomografía computerizada.....	57
II.4.4.2.3 Resonancia magnética.....	57
II.4.4.2.4 Ultrasonografía endoscópica.....	58
II.4.4.2.5 Octreoscan.....	58
II.4.4.2.6 PET-TC.....	58
II.4.4.3 DIAGNÓSTICO SEGÚN PRODUCCIÓN HORMONAL	
II.4.4.3.1 Insulinoma.....	59
II.4.4.3.2 Gastrinoma.....	62
II.4.4.3.3 Vipoma.....	66
II.4.4.3.4 Glucagonoma.....	68
II.4.4.3.5 Somatostinoma.....	71
II.4.4.3.6 Ppoma.....	73
II.4.5 TRATAMIENTO DE LOS TUMONERES ENDOCRINOS	
II.4.5.1 TRATAMIENTO MÉDICO.....	75
II.4.5.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	80

II.4.5.2.1 Técnicas quirúrgicas.....	80
II.4.5.2.2 Cirugía laparoscópica en TNEP.....	87
II.4.5.2.3 Complicaciones postquirúrgicas.....	89
II.4.5.3 TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS	
HEPÁTICAS.....	92
II.4.5.4 TRATAMIENTO SISTÉMICO EN TUMORES	
NO RESECABLES.....	98
II.4.6 PRONÓSTICO.....	102
III. MATERIAL Y MÉTODO.....	105
III.1. ESTUDIO RETROSPECTIVO.....	107
III.2 ESTUDIO PREOPERATORIO.....	108
III.3 CIRUGÍA.....	111
III.4 VARIABLES A ESTUDIO.....	112
III.5 MÉTODO ESTADÍSTICO.....	112
IV. RESULTADOS.....	113
IV.1. EDAD Y SEXO.....	115
IV.2 FORMA DE PRESENTACIÓN.....	119
IV.3 FUNCIONALIDAD.....	120
IV.4 DATOS DIAGNÓSTICOS.....	121
IV.5 LOCALIZACIÓN.....	126
IV.6 TAMAÑO TUMORAL.....	129
IV.7 METÁSTASIS.....	130
IV.8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	131

IV.9 CLASIFICACIÓN.....	133
IV.10 COMPLICACIONES.....	136
IV.11 SEGUIMIENTO.....	140
IV.12 RELACIÓN ENTRE FUNCIONALIDAD Y FORMA DE PRESENTACIÓN.....	140
IV.13 RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS Y LA SUPERVIVENCIA.....	141
IV.14 FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA.....	142
IV.15 FACTORES PRONÓSTICOS DE RECIDIVA.....	143
V. DISCUSIÓN.....	145
V.1 INCIDENCIA.....	147
V.2 EDAD.....	147
V.3 SEXO.....	148
V.4 FORMA DE PRESENTACIÓN.....	148
V.5 FUNCIONALIDAD.....	149
V.6 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	149
V.7 TRATAMIENTO.....	152
V.8 METÁSTASIS.....	156
V.9 CLASIFICACIÓN.....	161
V.10 COMPLICACIONES.....	162
V.11 PRONÓSTICO.....	163
VI. CONCLUSIONES.....	169
VI BIBLIOGRAFÍA.....	173

OBJETIVOS

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

Albert Einstein 1879-1955. Científico.

I. OBJETIVOS

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP) son neoplasias raras con una baja incidencia que se estima en torno a 1/100.000, aunque su prevalencia en estudios de necropsias ascienda hasta 0.5-1.5%. Representan menos del 5% de los tumores primarios malignos pancreáticos¹. La incidencia está aumentando en la actualidad gracias a su mejor detección clínica, radiológica y bioquímica. Desde la descripción de los tumores carcinoides por Oberndorfer en 1907, los tumores neuroendocrinos se han denominado de diversas formas: tumores carcinoides, APUDomas (por su capacidad de captar y decarboxilar aminas endógenas) y tumores del sistema endocrino difuso (SED). Actualmente constituyen un grupo de neoplasias, integradas dentro de un grupo más amplio conocido como tumores neuroendocrinos gastroentropancreáticos^{2,3}.

Causan con frecuencia diagnósticos erróneos y su diagnóstico tardío se asocia a mayores complicaciones y mayor tasa de metástasis a distancia. En ausencia de metástasis ganglionares o a distancia resulta difícil predecir el comportamiento biológico de los TNEP. Las características histológicas y citológicas los hacen similares a los carcinoides, por lo que los criterios de malignidad se basan en los hallazgos quirúrgicos, la invasión local y/o la presencia de metástasis. Aproximadamente el 60-70% de los TNEP no insulinomas son considerados malignos.

Los objetivos de este estudio son:

1. Evaluar los posibles factores pronósticos que influyen en la supervivencia de estos tumores.
2. Evaluar los posibles factores pronósticos que influyen en la recidiva de estos tumores.

INTRODUCCIÓN

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.”

Isaac Newton (1642-1727) Matemático y físico británico.

II. INTRODUCCIÓN:

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.1 ANATOMIA DEL PÁNCREAS:

II.1.1 Embriología: El páncreas es un órgano de origen endodérmico, que se desarrolla de dos esbozos intestinales separados, uno dorsal y otro ventral, a partir de la cuarta o quinta semana de gestación. El esbozo pancreático dorsal está situado en el mesenterio dorsal y el esbozo pancreático ventral guarda íntima relación con el conducto colédoco. La fusión de los esbozos primitivos se acompaña de la unión de sus respectivos conductos. El conducto del esbozo ventral y la porción distal del esbozo dorsal forman el conducto pancreático principal o de Wirsung, que drenará en la ampolla de Vater conjuntamente con el colédoco. La porción proximal del esbozo dorsal se oblitera o persiste en forma de un canal de pequeño calibre que formará el conducto de Santorini, que puede drenar en el conducto principal o separadamente en la papila menor, situada en el duodeno cranealmente a la papila mayor. El esbozo ventral formará el páncreas menor o apófisis unciforme del páncreas y la porción inferior de la cabeza pancreática. El resto de la glándula deriva del esbozo dorsal. Los islotes pancreáticos o de Langerhans se desarrollan a partir del tejido pancreático parenquimático en el tercer mes de vida intrauterina y se hallan dispersos en la glándula. La secreción de insulina comienza en el quinto mes. También a partir de las células parenquimáticas se desarrollan las células que secretan glucagón y somatostatina. La hoja esplácnica de mesodermo que rodea a los esbozos pancreáticos formará el tejido conectivo de la glándula⁴.

II.1.2 Anatomía: Se trata de un órgano sólido de coloración amarillenta, de eje mayor transversal entre 15-25 cm de longitud, con un grosor de 2-3 cm, una altura de 4-5 cm, y 70-150 gr de peso. Situado en el retroperitoneo, se extiende entre el duodeno, justo a la derecha de la segunda vertebra lumbar, hasta el hilio esplénico, a nivel de la decimosegunda vertebra torácica (Fig 1). Se encuentra en íntimo contacto con estómago, duodeno, bazo, colon transverso, riñón y glándula suprarrenal izquierda.

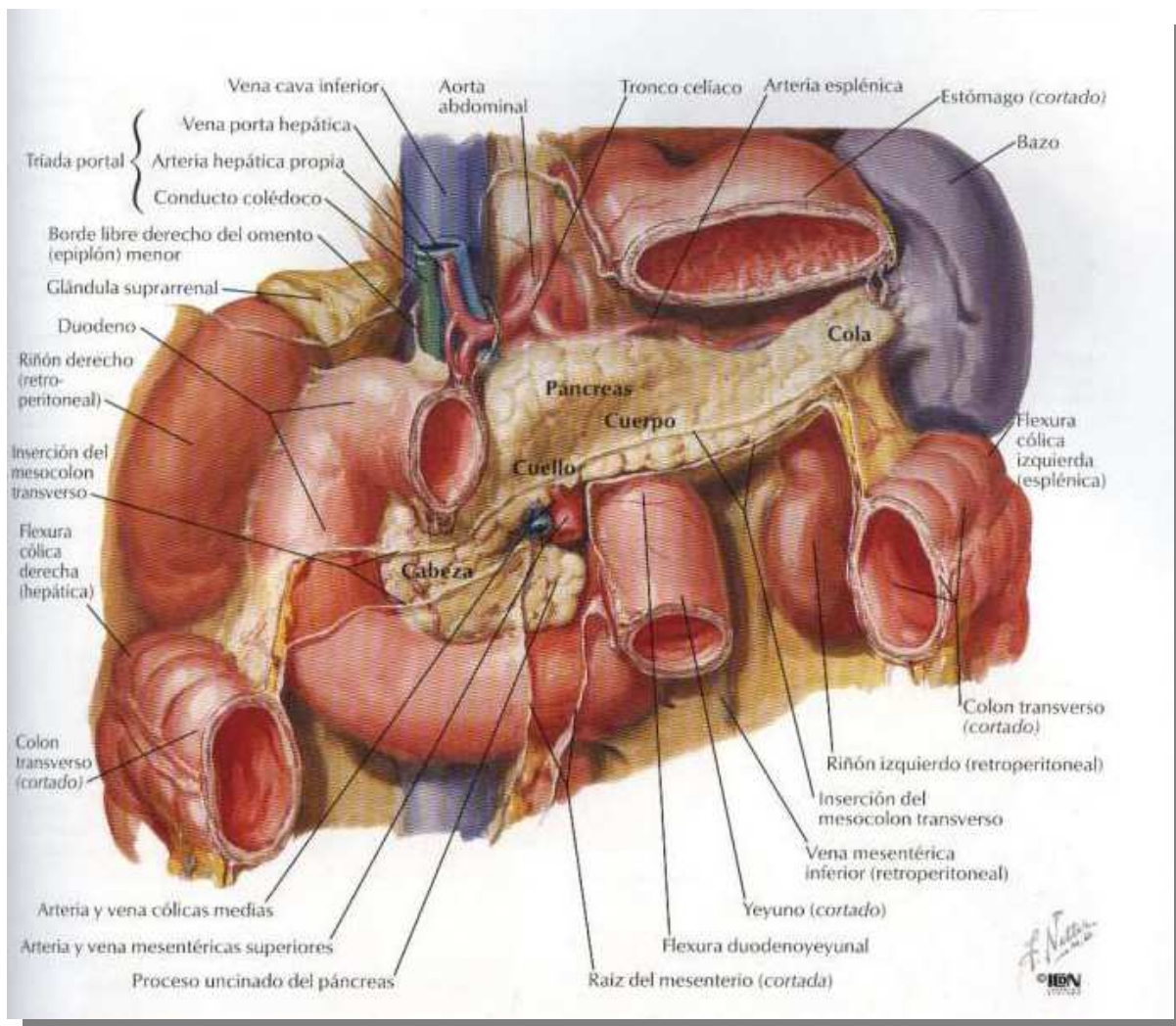


Figura 1. Anatomía pancreática

El páncreas se divide en cabeza, cuello, cuerpo y cola. La cabeza que incluye el proceso uncinado, se extiende desde la segunda y tercera porción duodenal hasta una línea imaginaria formada entre la arteria gastroduodenal y la vena mesentérica superior. La cara anterior de la cabeza pancreática está relacionada con el píloro por arriba, con el colon transverso por debajo y cubierta por epiplón.

El proceso uncinado forma la parte inferior de la cabeza pancreática y se extiende parcialmente por detrás de los vasos mesentéricos y por delante de la aorta y vena cava.

El cuello del páncreas es el segmento formado entre el margen derecho de la vena mesentérica superior y el izquierdo de la arteria mesentérica superior. En su parte posterior descansa sobre estos vasos, produciéndose aquí la confluencia entre la vena esplénica y la mesentérica superior para formar la vena porta.

El cuerpo del páncreas corresponde a la porción que queda por encima de la aorta, pilar izquierdo del diafragma, glándula suprarrenal izquierda, vasos renales izquierdos y tercio superior del riñón izquierdo. La cara anterior del cuerpo del páncreas está cubierta por epiplón menor, discurriendo por su borde superior la arteria esplénica y por el posterior la vena esplénica. La parte inferior está cubierta por el mesocolon transverso.

La porción final del páncreas corresponde a la cola que suele estar en contacto con el hilio esplénico.

El conducto de Wirsung nace de la cola pancreática y va atravesando la glándula, más cerca del plano posterior, hasta llegar a la cabeza donde describe una curvatura caudal y posterior para unirse al extremo distal del colédoco en la ampolla de Vater. El diámetro máximo del conducto de Wirsung oscila entre 3.1 y 4.8 mm a nivel de la cabeza para ir disminuyendo hacia la cola hasta alcanzar 0.9-2.4 mm (Fig. 2).

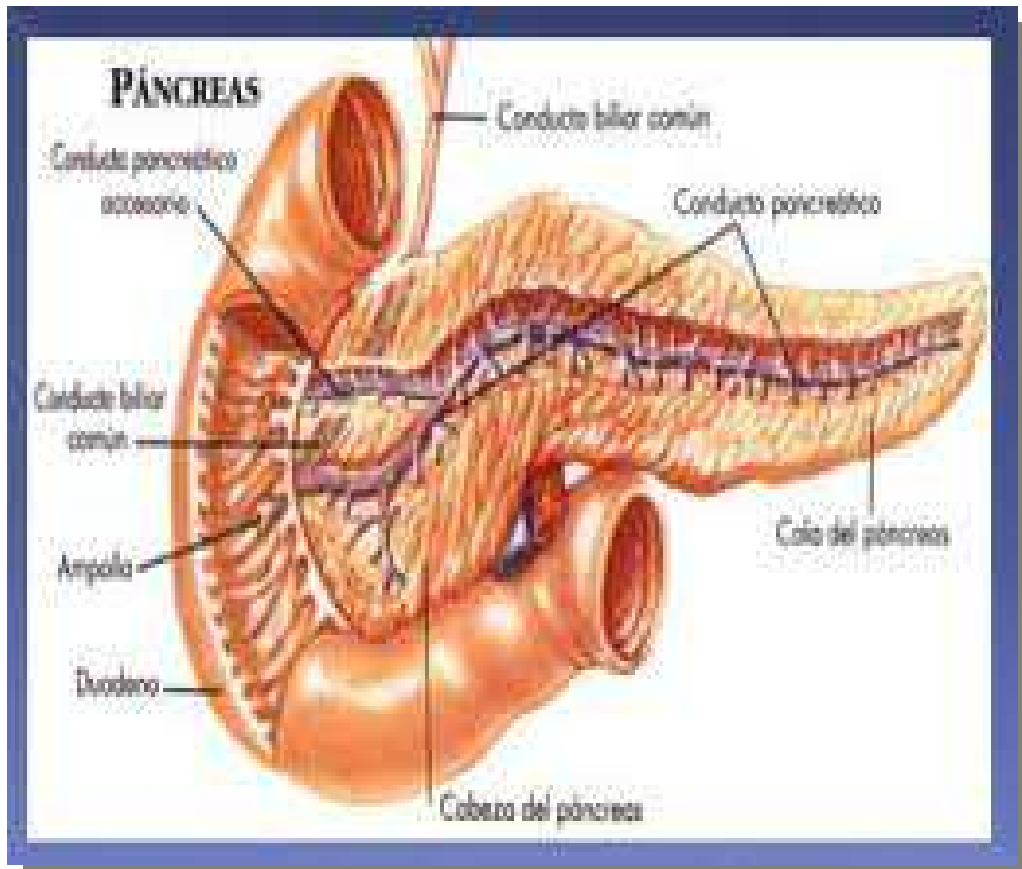


Figura 2. Conducto de Wirsung

La **irrigación** arterial del páncreas procede del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior y el patrón general de la vascularización está constituido por varias arcadas interconectadas. La cabeza del páncreas, el proceso uncinado y la superficie cóncava del páncreas reciben irrigación mediante dos arcadas pancreaticoduodenales. Las arterias pancreaticoduodenales superiores proceden de la arteria gastroduodenal, que nace de la hepática común; mientras que las inferiores proceden de la mesentérica superior. La vascularización arterial del cuerpo y la cola deriva fundamentalmente de la arteria esplénica, que va dando múltiples ramas para la porción superior de la glándula, y de la arteria pancreático dorsal². (Fig 3)

El drenaje venoso discurre paralelo al arterial, desembocando en la vena porta. (Fig. 4)

El drenaje linfático nace en el seno de las redes perilobulares y alcanzan la superficie exterior de la glándula para terminar en unos grupos ganglionares situados a lo largo de los vasos esplénicos y mesentéricos superiores, junto a la segunda porción del duodeno, en el epiplón pancreaticoesplénico. (Fig. 5)

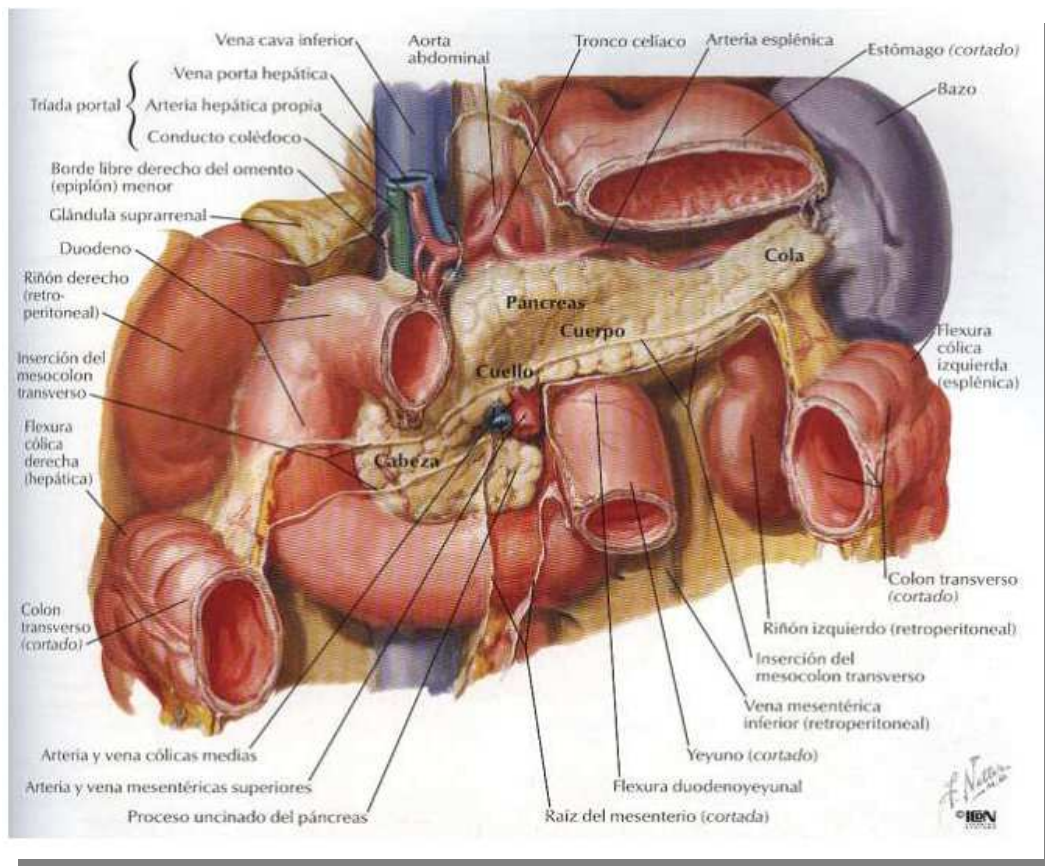


Figura 3. Irrigación arterial.

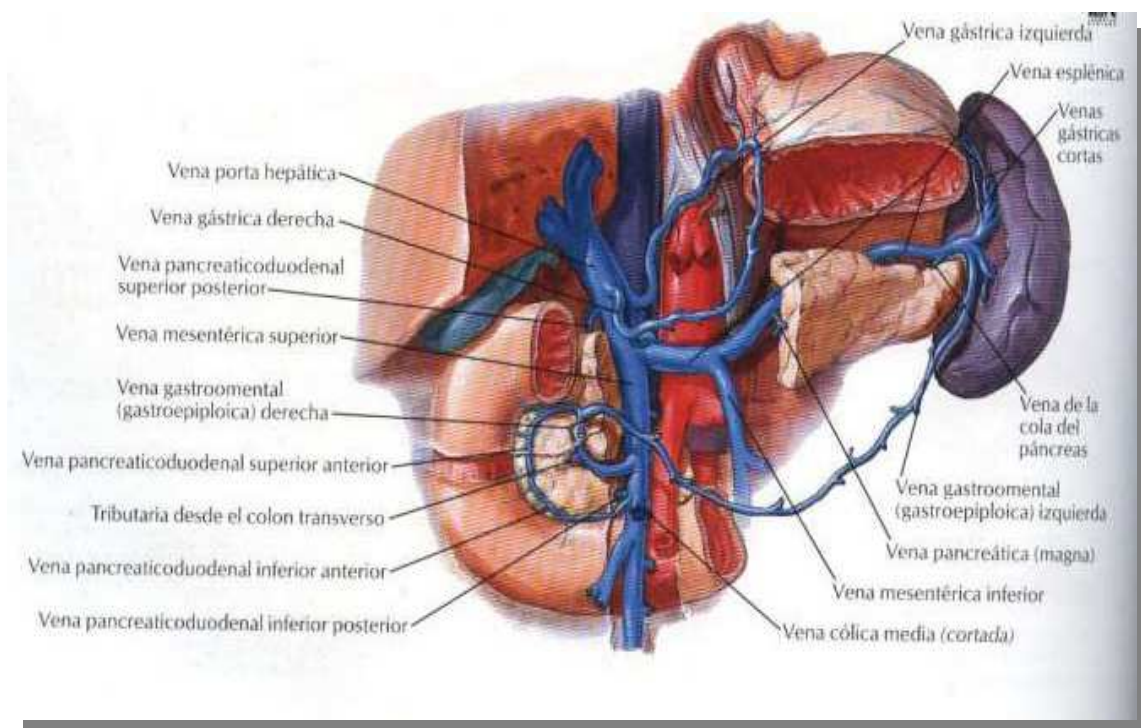


Figura 4. Drenaje Venoso

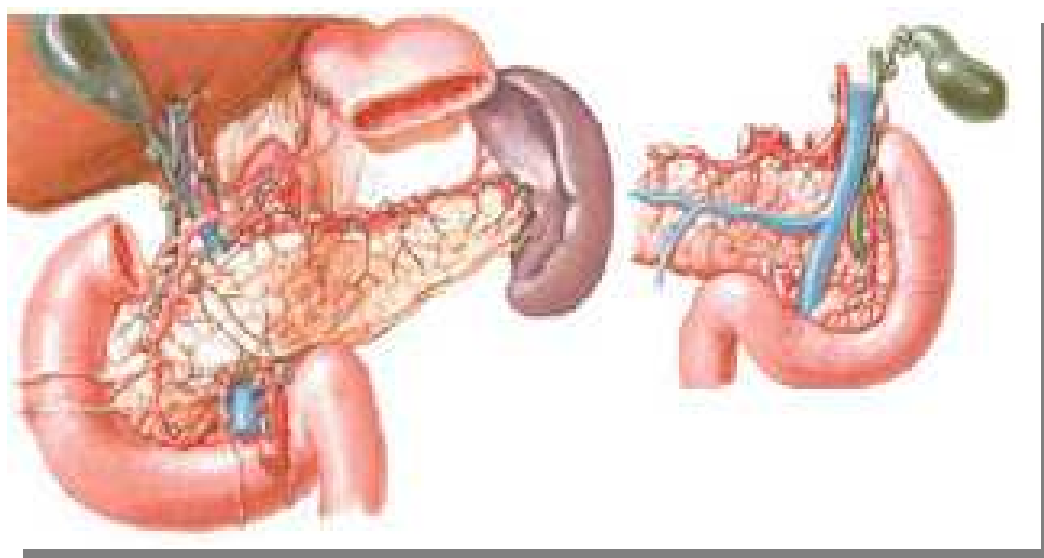


Figura 5. Drenaje linfático del páncreas.

II.2 HISTOLOGÍA PANCREÁTICA

Excluimos lo referente al páncreas exocrino al no ser objetivo de ésta tesis.

II.2. 1. PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino está constituido por numerosos grupos celulares localizados por toda la masa pancreática, denominados islotes de Langerhans. Son grupos discretos de células que contienen desde unos pocos cientos hasta varios miles de células endocrinas secretoras de hormonas. Se localizan por todo el páncreas, pero son más abundantes en la región de la cola. El páncreas posee un promedio de un millón de islotes de Langerhans cuyo tamaño varía de 50 a 300 μm de diámetro. (Fig 6)

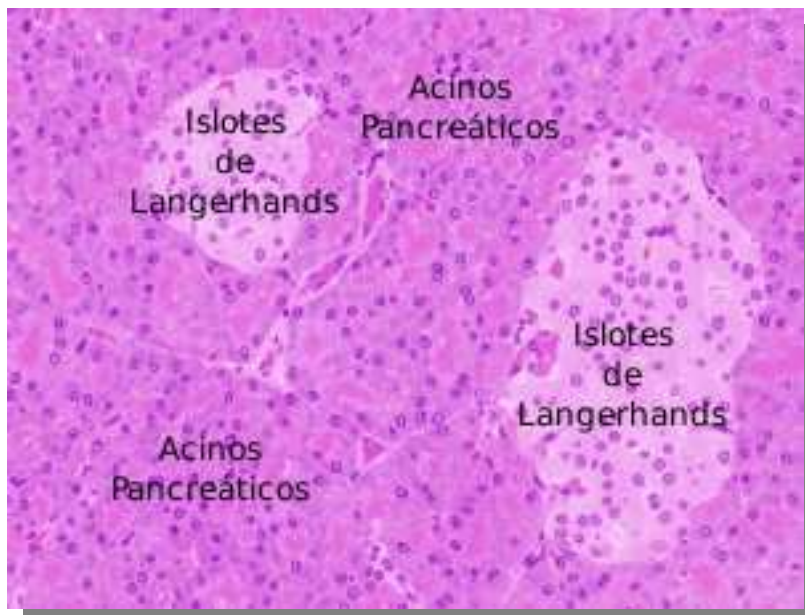


Fig. 6. Islotes de Langerhans

Los islotes están compuestos por cuatro tipos de células secretoras de hormonas: células beta secretoras de insulina; células alfa secretoras de glucagón; delta secretoras de somatostatina y células F secretoras de polipéptido pancreático. Los cuatro tipos celulares están ordenados en el islote de modo que sugieren una comunidad celular altamente organizada, en la que las influencias paracrinas pueden tener un papel importante en la determinación de las tasas de secreción hormonal. Las células de los islotes poseen uniones en hendidura que comunican tipos celulares diferentes y proporcionan un modo de transferir iones, nucleótidos o corrientes bioeléctricas.

También existen uniones estrechas en la cara externa de las membranas de células contiguas que determinan la creación de microdominios en el espacio intersticial importantes para la comunicación paracrina. (Fig. 7)

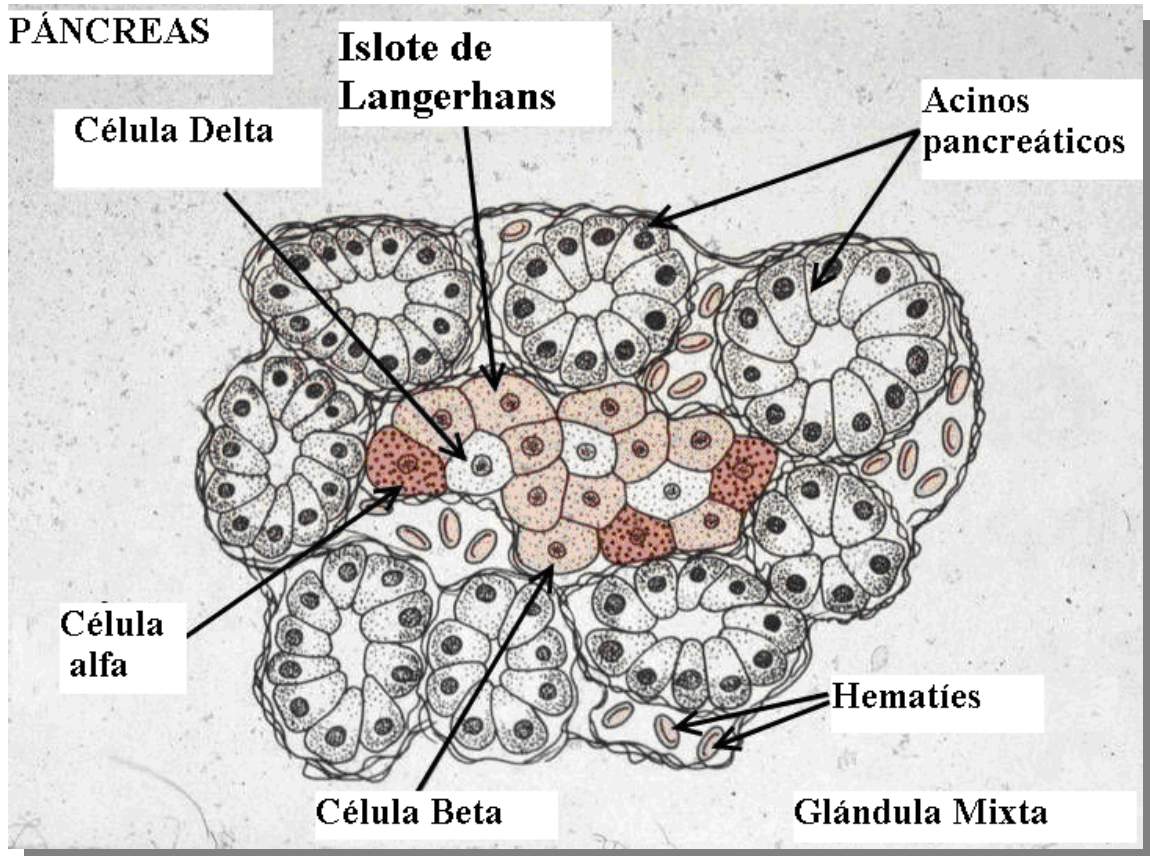


Fig. 7. Distribución celular.

La disposición de la circulación sanguínea en los islotes también es consecuente con el control paracrina de su secreción. Los vasos sanguíneos aferentes penetran cerca del centro del islote antes de ramificarse y regresar a la superficie. Por lo tanto, la capa de células más interna del islote recibe sangre arterial, mientras que las células próximas a la superficie reciben sangre que contiene secreciones de las células internas. Dado que existe una disposición arquitectónica definida de las células de los islotes, un tipo celular puede influir en la secreción de los otros. En general, el efluente de los islotes pequeños pasa a través del tejido acinar pancreático vecino antes de entrar en el sistema venoso portal. Por el contrario el efluente de los islotes grandes pasa directamente al sistema venoso sin perfundir a su paso el tejido acinar adyacente. Por lo tanto, las hormonas de los islotes llegan en altas concentraciones a algunas áreas del páncreas exocrino antes de alcanzar los tejidos periféricos

Los distintos tipos celulares que encontramos en los islotes son:

Células beta: Las células beta son el tipo celular más numeroso del islote, representando el 70-90% de las células endocrinas. Se localizan típicamente en las posiciones más centrales del islote. Son células de 10-15 μm de diámetro y generalmente contiene gránulos secretores que miden 0.25 μm .

Células alfa: constituyen la mayor proporción de células del islote tras las beta. Se localizan cerca de la periferia donde forman una corteza de células que rodean a las células beta. Los vasos sanguíneos pasan a través de la capa externa del islote antes de ramificarse. A veces, pueden presentarse unas prolongaciones de la corteza hacia el centro del islote y a lo largo del eje de los vasos sanguíneos, dando la impresión de que el islote está subdividido en lóbulos pequeños. Los gránulos secretores de las células alfa tienen un aspecto característico cuando se observan con el microscopio electrónico. Los centros de los gránulos son más densos que las regiones externas, lo que les confiere la apariencia de halo. Estudios inmunológicos sugieren que el núcleo central del gránulo contiene el glucagón maduro, mientras que la región del halo posee el precursor del glucagón que se encuentra aparentemente en proceso de maduración hasta glucagón.

Células delta: Son el sitio de producción de somatostatina pancreática. Estas células están localizadas típicamente en la periferia del islote, a menudo entre las células beta y la capa de células alfa que las rodea.

Células F: son las menos abundantes de las células secretoras de hormonas de los islotes, representando sólo aproximadamente el 1% de la población celular total del islote. La distribución de las células F es muy similar a la de las delta. Las células F segregan polipéptido pancreático.

II.3 FISIOLOGÍA PANCREÁTICA

Excluimos lo referente al páncreas exocrino al no ser objetivo de ésta tesis.

II.3. 1. PÁNCREAS ENDOCRINO

La unidad anátomo-funcional del páncreas endocrino son los islotes de Langerhans, cuya masa corresponde a 1% del peso total del órgano. En ellos se sintetizan la insulina (células beta), el glucagón (células alfa), la somatostatina (células delta) y polipéptido pancreático (células F). Los islotes tienen una fina red vascular y están dotados de un sistema venoso tipo portal orientado desde las células beta, hacia las alfa y delta. Están inervados por el sistema nervioso autónomo y existen comunicaciones intercelulares.

LAS CELULAS BETA Y LA INSULINA

Síntesis de Insulina: El gen responsable de la síntesis está en el brazo corto del cromosoma 11. El primer péptido de su síntesis es la "pre-proinsulina". En el retículo endoplásmico se pliega espacialmente con 2 puentes disulfuros, formándose la "proinsulina". En el aparato de Golgi se estructura una membrana alrededor de un número de moléculas, constituyendo un gránulo. Por la acción de enzimas proteolíticas la pro-insulina genera cantidades equimolares de insulina y péptido C. Adicionalmente, existe captación de zinc, formándose moléculas de zinc-insulina. La progresión de los gránulos hacia la membrana plasmática se hace a través de microtúbulos impulsados por filamentos ciliares contráctiles y gradientes de potencial electroquímico. Los gránulos se fusionan a la membrana celular y son secretados por exocitosis. La insulina en forma de monómeros, junto al péptido C, son difundidos hacia los capilares en forma equimolar. También existe una pequeña secreción de proinsulina (10% de la insulina).

Regulación de la Secreción de Insulina: La secreción de insulina está regulada por la interacción de sustratos, del sistema nervioso autónomo, de hormonas y de señales intercelulares (paracrinas).

La glucosa, aminoácidos (arginina y leucina), cetoácidos y ácidos grasos constituyen los estímulos primarios. Al metabolizarse, incrementan la concentración de ATP, inhiben los canales de potasio ATP sensibles y favorecen el flujo de calcio al citosol, al abrir sus canales electrosensibles. El calcio se une a una proteína - la calmodulina - la que interactúa con otras proteínas como la protein kinasa C, que a

su vez activa el citoesqueleto promoviendo la síntesis de miosina para formar los cilios contráctiles. Los agentes potenciadores como el glucagón, el glucagon like peptide-1 (GLP-1), secretina, pancreozimina, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y la acetilcolina, estimulan la adenilciclase y así incrementan la concentración de AMP cíclico que a su vez activa proteinkinasa AMP dependientes. Los neurotransmisores: adrenalina, noradrenalina y somatostatina, que actúan como inhibidores, ejercen su efecto modulando el metabolismo del inositol en la membrana, generando diacyl glicerol, que regula la activación de las proteinkinasa. El sistema nervioso autónomo es un importante modulador de la secreción insulínica. El parasimpático la estimula y el simpático la inhibe. El efecto adrenérgico es complejo, pues la estimulación de los α 2 receptores inhibe la secreción, mientras la estimulación crónica de los β receptores la incrementa. Las enterohormonas llamadas “incretinas” entre las que destaca el GLP-1 y el GIP secretados en las células L del ileon y K del yeyuno respectivamente, tras la ingestión de alimentos, estimulan la secreción de insulina mediada por los niveles de la glucemia. Son importantes reguladores de la hiperglucemia postprandial. La interregulación entre glucosa e insulina es capaz de mantener los niveles de glucemia en un estrecho margen fisiológico. La célula beta tiene la sensibilidad de percibir pequeños cambios de la glucemia, respondiendo de inmediato con una secreción insulínica proporcional. En condiciones normales, si existe mayor demanda por una elevación mantenida de la glucosa, aumenta la sensibilidad a ella y luego es capaz de estimular la replicación de las células beta. Estos efectos tienen una distinta secuencia temporal: en segundos responde a los cambios de la glucemia, en minutos aumenta la sensibilidad y en semanas se adapta incrementando la masa celular. La respuesta de la insulina a secretagogos es bifásica: una fase precoz y rápida que dura 10 minutos y otra más tardía, menos intensa y sostenida. La primera presumiblemente se debe a secreción de gránulos preformados y la segunda, a biosíntesis de novo. Se ha demostrado que esta respuesta bifásica es indispensable para obtener la homeostasis de la glucosa. (Fig. 8)

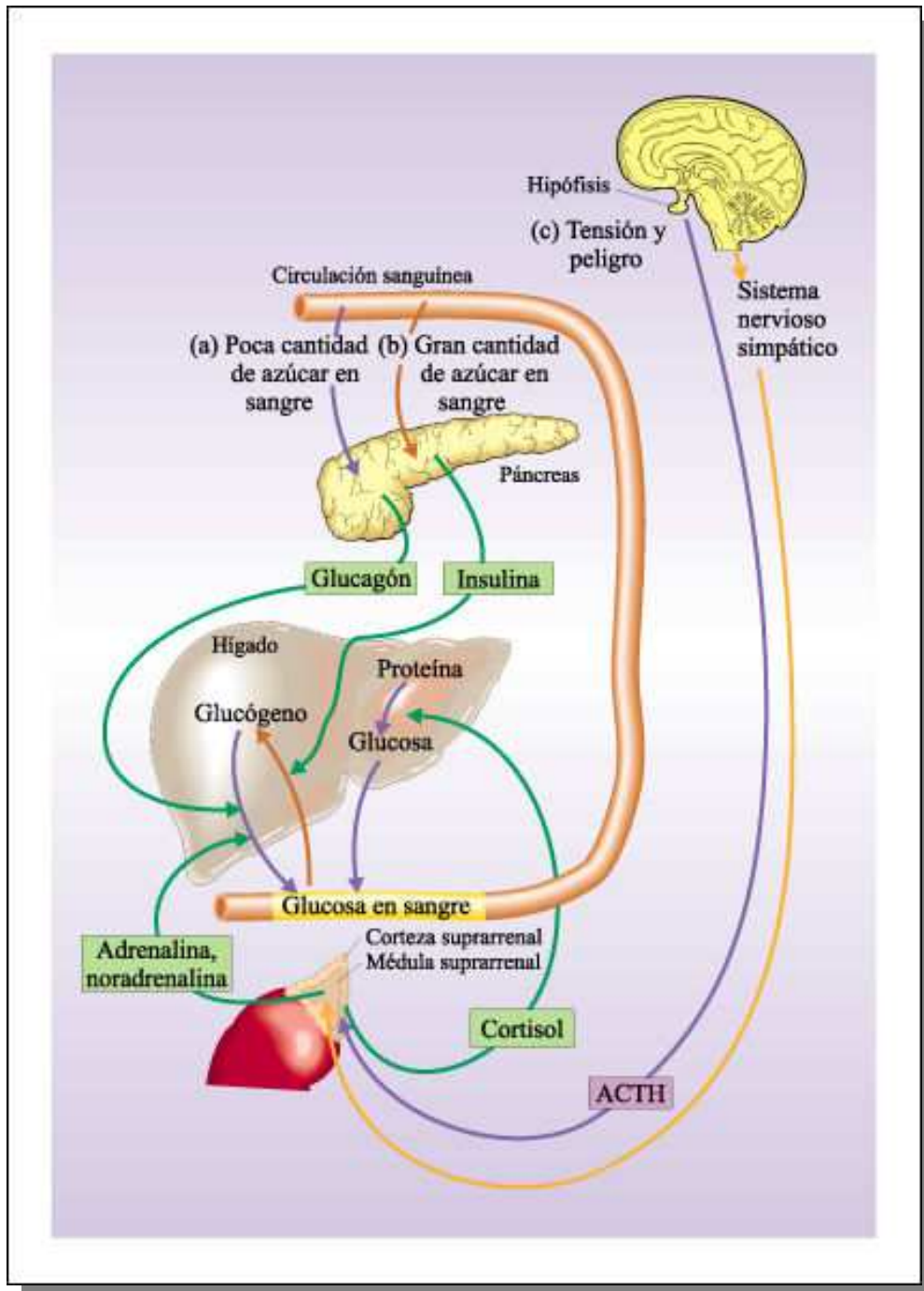


Fig. 8. Regulación de Insulina y Glucagón.

Circulación y Metabolización de la Insulina: El páncreas secreta cantidades equimolares de insulina y péptido C. La concentración de insulina determinada por RIA en ayunas, es de 5 a 15 uU/ml y de 30 a 75 uU/ml en el período postprandial y el

péptido C tiene niveles en ayunas de 2 a 4 ng/ml y postprandial de 4 a 6 ng/ml. La medición de las concentraciones de péptido C en ayunas o post estímulo de glucagón, es una buena expresión de la síntesis y secreción de insulina, lo que se puede medir aún en los pacientes que reciben insulina exógena, ya que esta última no tiene reacción cruzada con el péptido C. La degradación de la insulina se realiza en hígado y algo en el riñón y la del péptido C y proinsulina a nivel renal. La insulina en un alto porcentaje es captada en su primer paso por el hígado, no así el péptido C. El catabolismo se inicia con la ruptura de los puentes disulfuros por la acción de la glutatión insulíntransferasa, para luego iniciarse la proteólisis, liberando péptidos inactivos. La actividad biológica de la proinsulina es del 10% de la insulina y el péptido C es totalmente inactivo.

Receptores de Insulina: La acción biológica de la insulina se realiza a través de su interacción con receptores específicos. Se componen de 2 unidades alfa, responsables del reconocimiento de la de insulina y de 2 unidades beta, de ubicación al interior de la membrana, con la función de transmitir el mensaje a los efectores intracelulares. Los receptores son degradados y resintetizados continuamente. El número de receptores está contrarregulado en forma negativa por la concentración de la insulina (Down regulation) y su afinidad se reduce por la acción de otras hormonas, entre las que destacan las catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, corticoides, estrógenos, progesterona y lactógeno placentario. Se ha podido establecer que el bioefecto máximo de la insulina se puede mantener aún con una concentración del 10% de receptores.

Efecto Post-receptor de la Insulina: La unión de la insulina al receptor genera la autofosforilación de las unidades beta (en posición tirosina) lo que activa factores de transcripción y proteínquinas que estimulan o inhiben la transcripción genética y la acción de enzimas involucradas en el metabolismo de sustratos, inducen translocación de proteínas, aumentan la síntesis de proteínas y el transporte de glucosa, de aminoácidos y de iones. Así por ejemplo, la insulina activa el transporte de glucosa a través de la membrana de las células del tejido adiposo y muscular aumentando la síntesis y traslocación del transportador GLUT4. La insulina incrementa la acción de la glucocinasa hepática estimulando la transcripción genética de la enzima y activa directamente a la dehidrogenasa pirúvica, la acetil Co A carboxilasa y la glicógeno sintetasa. Por otro lado, inhibe en forma directa a la lipasa intracelular y a las fosforilasas, responsables de la movilización de sustratos endógenos (ácidos grasos desde el adipocito y glucosa desde el hígado).

LAS CELULAS ALFA Y EL GLUCAGON

Síntesis de Glucagón: El glucagón es una hormona peptídica, sintetizada y secretada por las células alfa del páncreas. El cerebro, glándulas salivares e intestino sintetizan y secretan péptidos inmunológicamente relacionados con el glucagón. La prohormona, proglucagón, es capaz de liberar otros péptidos a través de un proceso de post-traducción tejido específico. El páncreas sintetiza predominantemente glucagón. El intestino no sintetiza glucagón, en cambio genera oxytomulina glicentina, GLP-1 y GLP-2. El glucagón actúa en el metabolismo de sustratos energéticos y el GLP-1 es la señal intestinal más importante para inducir síntesis y secreción de insulina en el páncreas.

Regulación de la Secreción de Glucagón: La secreción de glucagón también está interregulada por sustratos, por el sistema nervioso autónomo, por hormonas y señales intercelulares. La concentración de la glucosa es la señal fisiológica fundamental: niveles bajos la estimulan, mientras que la elevación de la glucosa, la inhibe. Los aminoácidos estimulan la secreción de glucagón. Tanto el sistema vagal como el simpático y el péptido inhibidor gástrico en concentraciones fisiológicas, también son estimuladores. Por posibles mecanismos paracrinos, la insulina y la somatostatina ejercen un efecto inhibitorio. La falta de inhibición de la secreción de glucagón en condiciones de hiperglicemia secundarias a insuficiencia insulínica, se debe a una reducción de efecto inhibitorio de la insulina, que en condiciones normales se efectúa a través del sistema venoso tipo portal y por acción paracrina. (Fig. 7)

Metabolización del Glucagón: El glucagón pancreático parece ser degradado fundamentalmente en el riñón, ya que en la insuficiencia renal existe una importante elevación de sus niveles séricos.

Receptores de Glucagón: Se han identificado receptores específicos y es probable que gran parte de sus efectos biológicos se deben a la interacción hormona-receptor, estimulando la adenilciclase, AMP cíclico e inducción de proteinkinases.

LAS CELULAS DELTA Y LA SOMATOSTATINA

Síntesis de Somatostatina: La somatostatina aislada originalmente del hipotálamo, está ampliamente distribuida en las neuronas del sistema nervioso central y del intestino y en las células delta de la mucosa gástrica, intestinal, del colon y de los islotes de Langerhans. La prohormona, la pro-somatostatina es sometida a un proceso de post-traducción diferencial y tejido específico que condiciona su expresión. La localización de la somatostatina en órganos cuya función es la digestión, absorción y utilización de los nutrientes recibidos a través de la alimentación, ha sugerido que esta hormona juegue un rol en la homeostasis de nutrientes.

Regulación de la Secreción de Somatostatina:

La glucosa estimula su secreción con una relación dosis-respuesta. Igualmente lo hacen los aminoácidos y cuerpos cetónicos. Las enterohormonas (gastrina, colecistokinina, GIP y secretina) estimulan la secreción de somatostatina, mientras el glucagón la inhibe posiblemente por un mecanismo paracrino. Los agentes colinérgicos y β adrenérgicos la estimulan y los $\alpha 2$ adrenérgicos, la inhiben.

CELULAS F Y POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

El polipéptido pancreático (PP) se localiza en la periferia de los islotes, junto a las células productoras de glucagón y somatostatina, pero también hay PP en el tracto gastrointestinal, en íleon y colon y en el sistema nervioso central y periférico. Es un péptido de 36 aminoácidos cuya secreción se ve estimulada por la ingestión de proteínas y por la acción vagal.

EFFECTOS METABOLICOS DE LAS HORMONAS PANCREATICAS

Efectos de la Insulina:

La insulina tiene un destacado rol en la regulación metabólica. Se le define como una hormona anabólica (promueve el depósito de sustratos energéticos y la síntesis de proteínas) y anticatabólica (frena la movilización de sustratos). El aumento de secreción tras una comida, induce una vasodilatación (por su efecto de síntesis de óxido nítrico al estimular la óxido nítrico sintasa endotelial) que facilita la distribución de sustratos hacia los tejidos. Si bien sus efectos son más evidentes en la regulación de la homeostasis de la glucosa, tiene un papel fundamental en la metabolización de

aminoácidos, ácidos, grasos, cetoácidos y lipoproteínas. Sus efectos fisiológicos in vivo deben considerarse en el contexto de su relación con las hormonas llamadas catabólicas (glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormona de crecimiento).

Efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono:

Favorece la utilización de la glucosa (oxidación y depósito) y frena su producción endógena. En el tejido muscular y adiposo estimula el transporte de glucosa a través de la membrana y aumenta la oxidación de la glucosa al activar la pirúvico dehidrogenasa. En el hígado, en donde el transporte de glucosa es independiente de insulina, activa la glucokinasa y la glicógeno sintetasa, favoreciendo su oxidación y el depósito como glicógeno. Deprime la glicogenolisis y la neoglucogenia y en consecuencia, la producción hepática de glucosa. Inhibe la glucosa fosfatasa que regula la glicogenolisis. La neoglucogenia se reduce porque frena el catabolismo muscular y el flujo de alanina hacia el hígado e inhibe las enzimas responsables del paso de fosfoenolpirúvico a glucosa.

Efectos en el metabolismo de los lípidos:

Favorece la síntesis de triglicéridos, y frena su hidrólisis. Disminuye la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y su entrega al hígado. Inhibe la cetogénesis hepática y facilita la utilización periférica de los cetoácidos. La síntesis de triglicéridos está estimulada por una mayor concentración de glicerofosfato y de acetil CoA derivados de la glicolisis y también por mayor formación de NADPH, derivado del metabolismo de la glucosa por la vía de las pentosas. La insulina inhibe la lipasa hormona-sensible intracelular y por ello reduce la hidrólisis de los triglicéridos y el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Incrementa la concentración de malonil CoA, inhibidor de la acyl carnitin transferasa, con lo que se reduce la penetración de ácidos grasos a la mitocondria, su beta-oxidación y ulterior transformación en cetoácidos. Además, estimula la utilización de estos últimos en la periferia. La insulina se define como una hormona anticetogénica, ya que reduce la movilización de ácidos grasos hacia el hígado, reduce su penetración a la mitocondria y favorece su incorporación hacia el ciclo de Krebs y la síntesis de triglicéridos.

Efectos en el metabolismo de las proteínas:

Aumenta la captación de aminoácidos a nivel muscular, favorece la síntesis proteica e inhibe la proteolisis. Reduce la concentración de aminoácidos ramificados en la sangre, la degradación de proteínas a aminoácidos y su oxidación.

Efectos en el metabolismo de las lipoproteínas:

La insulina estimula la lipasa lipoproteica, favoreciendo el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL y quilomicrones). Además, reduce el catabolismo de las HDL.

Efectos del Glucagón:

Es una hormona catabólica y tiene una importante función en la movilización de sustratos. Estimula la neoglucogenia y la glucogenolisis, activando la producción hepática endógena de glucosa. Activa la lipólisis y el transporte de ácidos grasos hacia el hígado. Tiene un rol fundamental en la cetogénesis hepática, incrementando los niveles de carnitina y reduciendo los niveles de malonil CoA. Con ello se acelera el paso de ácidos grasos a la mitocondria y en condiciones de déficit insulínico, su transformación en cetoácidos. A nivel muscular, favorece la degradación de proteínas a aminoácidos, su salida hacia el hígado y su posterior transformación a glucosa (neoglucogenia).

Efectos de la Somatostatina:

Su principal efecto es modular la absorción intestinal de sustratos, ya que inhibe las funciones endocrinas, exocrinas y motoras del tracto gastrointestinal. Es posible que en forma indirecta regule la respuesta proporcional de insulina y glucagón en acuerdo a los requerimientos, oferta y disponibilidad de sustratos energéticos. Ello porque existe una compleja interregulación entre las tres hormonas, ejerciendo la somatostatina un efecto inhibitorio sobre el glucagón e insulina^{5,6,7}.

Efectos del polipéptido pancreático:

Su función más clara parece consistir en la inhibición de la secreción exocrina del páncreas. También inhibe la secreción biliar y los complejos motores migratorios intestinales.

II.4.TUMORES PANCREÁTICOS ENDOCRINOS

II.4.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los TNEP son neoplasias poco frecuentes que tienen su origen en las células de los islotes de Langerhans, con una prevalencia que oscila entre el 0.5-1.5% en los estudios de autopsias. Se estima que su incidencia oscila entre 0.4-1.2 casos /100.000 habitantes. Sea cual sea la incidencia exacta de los TNEP, parece que el número de pacientes que presentan estos tumores ha ido incrementando constantemente. Se estima que a pesar del creciente número de casos, todavía hay un retraso de hasta 7 años entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico de los TNEP⁸.

II.4.2. ETIOLOGIA CELULAR

Las células neuroendocrinas derivan de la cresta neural y endodermo, comparten características comunes con células neuronales y se caracterizan porque producen neuropéptidos, neuromoduladores y neurotransmisores; presentan gránulos de secreción y carecen de axones o sinapsis. Dichas células se organizan formando glándulas (hipófisis, paratiroides, médula adrenal y paraganglios) o de forma difusa en el páncreas, tracto intestinal y respiratorio, vía biliar, tracto urogenital, timo, tiroides (células C) y piel. A pesar de que el porcentaje de células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal que representan el 1% del epitelio, en conjunto constituyen el mayor órgano endocrino del organismo. Existen al menos 15 péptidos secretados por los distintos tipos de células neuroendocrinas del páncreas y del tracto gastrointestinal: insulina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático, ghrelina, GIP, gastrina, secretina, Péptido YY, GLP-1 (“glucagón péptido like” tipo 1), GLP-2, neurotensina, serotonina, histamina, motilina, sustancia P, CCK (colecistoquinina). Regulan la homeostasis de la glucosa, la secreción pancreática exocrina, la motilidad y el vaciamiento gástrico, el crecimiento y la proliferación intestinal, entre otras funciones.

El concepto clásico de Pearsen, que asumía que las células neuroendocrinas derivaban de la cresta neural y migraban al epitelio intestinal, ha sido desplazado por los conocimientos actuales, que demuestran que dichas células se originan en el

endodermo, a través de complejos programas de diferenciación de células madre en distintas líneas celulares, tanto en el páncreas como en las criptas intestinales, en los que intervienen diversos factores de transcripción que facilitan o impiden la diferenciación neuroendocrina, como Math-1, Neurogenina 3, NeuroD, Nocht-1 y otros.

El origen de los TNEP está en las células insulares del páncreas y otras integradas dentro del sistema APUD, aunque en realidad, el verdadero origen de los TNEP no está completamente establecido. El páncreas adulto está compuesto por millones de islotes que se conocen como islotes de Langerhans, en honor a Paul Langerhans quién las describió en 1869. En teoría cada célula pancreática endocrina puede convertirse en un TNEP⁹.

II.4.3. CLASIFICACIÓN

Para clasificar los TNEP podemos basarnos en la:

- Presentación clínica, en función de las hormonas producidas por el tumor y, por tanto, separamos dos grupos:

-Tumores funcionantes.

-Tumores no funcionantes.

- Asociación a síndromes endocrinos familiares.

- Clasificación anatomopatológica.

II.4.3.1 CLASIFICACIÓN SEGÚN PRESENTACIÓN CLÍNICA

II.4.3.1.1 TUMORES FUNCIONANTES

Los TNEP funcionantes se definen por la hormona que producen, teniendo en cuenta que pueden producir varias hormonas, aunque clínicamente predomine una.

Clínicamente existes varias entidades claramente reconocidas:

- Insulinoma: productor de insulina.
- Gastrinoma: productor de gastrina.
- VIPnoma: productor de péptido intestinal vasoactivo.

- Glucagonoma: productor de glucagón.
- Somatostinoma: productor de somatostatina.
- PPoma: productor de polipéptido pancreático.

II.4.3.1.2 TUMORES NO FUNCIONANTES

Los TNEP pueden ser no funcionantes al producir niveles hormonales por debajo del nivel de expresión clínica o existir aumento de la secreción hormonal sin síndrome clínico asociado. Entre un 30-50% son clínicamente silentes desde el punto de vista endocrinológico.

El término no funcionante tiene diversas interpretaciones para distintos autores. Para algunos se trata de tumores que no producen un síndrome clínico específico, independientemente de que secrete o no algún producto hormonal. Otros determinan que para definir un tumor como no funcionante es necesario que además de no existir un síndrome hormonal específico, debe haber una ausencia de valores elevados en plasma de cualquier péptido u hormona, e incluso la negatividad en estudios anatomopatológicos. Actualmente la mayoría de los autores definen los tumores no funcionantes como aquellos que no presentan un síndrome específico y que pueden producir polipéptidos silentes desde el punto de vista clínico, siendo el más frecuente el polipéptido pancreático¹⁰.

Existen series publicadas que indican que los tumores no funcionantes representan entre el 40-60% de todos los tumores neuroendocrinos¹¹. La variación de esta incidencia se debe a la capacidad técnica para diagnosticar lesiones silentes intraabdominales¹².

Estos tumores se suelen diagnosticar gracias a los estudios de imagen y el estudio genético. Las técnicas de imagen como la tomografía computarizada, ecografía y la ecografía endoscópica o intraoperatoria, han sido útiles para la localización de la mayoría de los TNEP de más de 2 cm de diámetro, pero presentan dificultades para visualizar TNEP menores de 5 mm¹³. Más del 60% son malignos en el momento del

diagnóstico y esto viene determinado por la presencia de invasión local, vascular o perineural, invasión de ganglios y metástasis a distancia. La presencia de metástasis a distancia se ha relacionado con el tamaño del tumor, de tal forma que tumores mayores de 2.5-3 cm, tienen mayor probabilidad de presentar metástasis en el momento del diagnóstico.

II.4.3.2 CLASIFICACIÓN SEGÚN ASOCIACIÓN A SÍNDROMES ENDOCRINOS FAMILIARES

Los TNEP pueden asociarse a síndromes endocrinos familiares aunque la mayoría no lo están y se denominan esporádicos.

II.4.3.2.1 TNEP ESPORÁDICOS

La mayoría de los casos son esporádicos. Aparecen de forma aislada en el paciente sin hallarse asociados a otras patologías sindrómicas familiares.

II.4.3.2.2 TNEP FAMILIARES

Pueden formar parte de síndromes endocrinos familiares como el MEN 1 y 2, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Von Hippel-Lindau y el llamado complejo de Carney^{14,15}. En nuestro estudio, todos los TNEP familiares se asocian al **Síndrome MEN 1**.

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o síndrome de Wermer, engloba una serie de síndromes caracterizados por tener un origen genético y por la presentación en un mismo sujeto de afectación de una o más glándulas endocrinas por procesos tumorales. Es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante (50% de probabilidades de que un afectado lo trasmita a sus hijos), con una prevalencia entre 0.2 y 0.02 por mil habitantes, y elevada penetrancia (el 90% de portadores ha desarrollado alguno de los tumores a los 40 años). Se caracteriza por la aparición de hiperfunción o hiperplasia de dos o más glándulas endocrinas, afectando principalmente a paratiroides, duodeno-páncreas, hipófisis y menos frecuentemente a suprarrenales y tiroides.

Para definir este síndrome con el diagnóstico de familia con MEN 1 es necesario que además de un sujeto con dos neoplasias endocrinas, exista otro miembro de la familia de primer grado que manifieste al menos una de ellas¹⁶.

El gen responsable de dicha patología es el gen MEN 1, que se trata de un gen supresor, formado por 10 exones y que se encuentra en el cromosoma en la región 11q13. Las mutaciones de dicho gen dan lugar al síndrome en el individuo, habiéndose descrito cerca de 300 mutaciones distintas. Se trata de un gen que codifica la proteína “menin” con importantes funciones reguladoras en la transcripción. Los portadores del síndrome presentan en la línea germinal un alelo mutado y otro normal. El diagnóstico precoz del portador asintomático se realiza con el estudio del material genético de leucocitos de sangre periférica.

Este síndrome se caracteriza por las siguientes manifestaciones:

A) Hiperparatiroidismo: es la enfermedad endocrina más prevalente en el sd. MEN 1, afectando casi al 100% de dichos pacientes. Se manifiesta a partir de la segunda década de la vida, afectando al 95% de los pacientes antes de los 40 años. Suele permanecer asintomático durante muchos años, por lo que el diagnóstico se realiza con la detección bioquímica y hormonal. Sus síntomas son indistinguibles a los del hiperparatiroidismo esporádico (dolor óseo, depresión, fatiga, fractura de huesos largos, aumento de diuresis y sed, náuseas...). A diferencia del hiperparatiroidismo esporádico, donde la afectación uniglandular es la más frecuente, en el MEN 1 se caracteriza por presentar una afectación multiglandular cuyo sustrato morfológico suele ser de tipo adenomatoso. Con frecuencia el hiperparatiroidismo es asintomático por lo que el diagnóstico se lleva a cabo a partir de los datos bioquímicos (calcemia, fosforemia y calciuria) y hormonales (PTH). Para la localización de las glándulas paratiroides supernumerarias o ectópicas es necesaria la realización de gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI).

El tratamiento definitivo es el quirúrgico y se basa en los mismos criterios que el hiperparatiroidismo esporádico:

- Pacientes menores de 50 años.
- Hipercalcemia > 11.5 mg/dl.

- Hipercalciuria > 400 mg/24h.
- Disminución de la masa ósea.
- Disminución del aclaramiento de creatinina sin otra causa.

Es importante determinar el momento del tratamiento quirúrgico puesto que una paratiroidectomía precoz podría mostrar una menor afectación y mayor dificultad para una identificación glandular completa. Mientras que una cirugía tardía supone una mayor probabilidad de paratiroidectomía subtotal a expensas de que el paciente haya estado expuesto más tiempo a los efectos de la enfermedad.

La técnica quirúrgica consiste en una exploración glandular bilateral con paratiroidectomía subtotal, marcando el remanente y timectomía transcervical bilateral. Se realiza resección de tres glándulas y media con el objetivo final de dejar unos 60 mg de tejido paratiroideo viable. La timectomía es un gesto obligado por dos razones: las paratiroides inferiores pueden situarse en el seno de la grasa tímica, y la posible existencia de nidos de células paratiroides en el seno de las prolongaciones cervicales del timo que puedan hiperplasiarse por el estímulo que ha conducido a la hiperplasia de las glándulas normales. La paratiroidectomía total con autotrasplante también ha sido propuesta como tratamiento, pero no ofrece mejor control de la hipercalcemia y se asocia a mayor tasa de hipoparatiroidismo remanente, existiendo la posibilidad de recidiva precoz a nivel del autotrasplante¹⁷.

Entre el 10-30% de los casos presentan recidiva tras la cirugía, por lo que son frecuentes las reintervenciones, sobre todo en pacientes con cirugía en edad temprana y sin paratiroidectomía subtotal.

B) Tumores duodenopancreáticos: Se estima su frecuencia entre el 30-75%. Las neoplasias a este nivel son: insulinoma, gastrinoma, Vipoma, glucagonoma, Ppoma, somatostinoma y tumores no funcionantes. La tasa de incidencia de MEN 1 en tumores neuroendocrinos funcionantes va del 5% en insulinomas hasta el 30% en gastrinomas¹⁸. Los tumores no funcionantes representa el 30-40% de los tumores neuroendocrinos de páncreas en éste síndrome. En el MEN 1 los TNEP aparecen típicamente como microadenomas pancreáticos que adquieren la capacidad de crecer y provocar lesiones clínicamente relevantes. Son los responsables de muerte prematura en pacientes con MEN 1¹⁹.

C) Tumores hipofisarios: La hipófisis es el tercer órgano que con mayor frecuencia desarrolla neoplasias. Su prevalencia varía entre el 10-60%, pero la cuarta parte de los pacientes las manifiestan como primera lesión²⁰. Afecta sobre todo a mujeres y generalmente son microadenomas, siendo el más frecuente el prolactinoma seguido del somatotropinoma. Pueden aparecer precozmente presentando un comportamiento más agresivo, con menor respuesta a los agentes terapéuticos.

Prolactinoma: son adenomas hipofisarios de células lactóforas localizados o invasores, que secretan prolactina en exceso. Son más frecuentes en mujeres entre 20-50 años. Representan el 30% de los tumores hipofisarios y el 2% forman parte del sd. MEN 1²¹. La clínica se caracteriza en la mujer por presentar amenorrea-galactorrea. En el caso de los macroprolactinomas pueden dar clínica visual o incluso afectación de los pares craneales II, IV o VI y cefaleas. En los hombres con prolactinomas, cursan con impotencia e infertilidad, asociando cefaleas y síntomas visuales. El diagnóstico se confirma con la determinación de prolactina en plasma encontrando valores mayores de 100 ng/dl, y en ocasiones >200 o 400. Los valores de FSH y LH suelen estar normales. El diagnóstico de imagen es mediante RMN mostrando imagen hipodensa en las secuencias T1 y a veces hiperdensa en T2.

El tratamiento médico se basa en el uso de fármacos tales como bromocriptina, carbegolida y pergolida, cuyos efectos son la normalización de la prolactina y disminución del tamaño tumoral.

El tratamiento quirúrgico más utilizado es el abordaje trasesfenoidal (95% los casos), mediante incisiones intranasales en la mucosa que recubre el tabique nasal. El abordaje intracraneal queda relegado para el tratamiento de tumores con expansiones supraselares y laterales poco accesibles por la vía nasal.

Adenoma productor de GH: Constituye el 30% de los tumores hipofisarios. Suelen ser macroadenomas, generalmente intraselares y menos frecuentemente invasores. La producción excesiva de GH da lugar al síndrome acromegálico en la tercera-quinta década de la vida, manifestándose por: hiperhidrosis, crecimiento de partes blandas y de tejidos blandos, neuropatía periférica, diabetes mellitus, HTA, Bocio, alteraciones menstruales, disminución de la libido, galactorrea y alteración del campo

visual. El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración excesiva de GH y/o de las alteraciones en la dinámica de secreción. Esto se lleva a cabo mediante la determinación de GH e IGF-I en condiciones basales y el estudio de inhibición de la GH tras la sobrecarga de glucosa, que es patológico en casi el 100% de los pacientes. La RMN es la técnica morfológica de elección en los tumores hipofisarios.

El tratamiento de la acromegalia se basa en:

- Tratamiento quirúrgico: considerado por muchos autores de elección, llevándose a cabo la resección tumoral por vía trasfenoidal.
- Radioterapia: se usa tras la cirugía cuando ésta no logra normalizar las cifras de GH, y muy raramente como terapia primaria.
- Tratamiento médico: se dispone de fármacos inhibidores de la secreción de GH (agonistas dopaminérgicos) y bloqueantes del receptor de la GH (pegvisomat). Se usan cuando falla el tratamiento quirúrgico o mientras se espera el efecto de la radioterapia²².

D) Otras alteraciones endocrinas relacionadas con MEN 1:

Tumores carcinoides: el carcinóide bronquial es de comportamiento benigno, asintomático y acontece junto a lesiones hipofisarias, siendo más frecuente en mujeres. El carcinóide de timo tiene un curso más agresivo con tendencia a invadir órganos vecinos, siendo más frecuente en varones fumadores²³.

Tumores adrenales: La incidencia de tumores adrenales en MEN 1 es del 40%. Puede presentar adenomas simples o múltiples, funcionantes o no, que generalmente se asocian con la presencia de lesiones pancreáticas. La clínica más frecuente es el síndrome de Cushing, seguido del hiperaldosteronismo.

Patología tiroidea: el tiroides es una glándula de especial interés por su relación con las paratiroides. La vecindad entre ambas permite su estudio conjunto con las pruebas de imagen y la observación in situ durante la cirugía de paratiroides. Esto puede llevar a diagnosticar incidentalmente más trastornos tiroideos que en la población normal.

II.4.3.3 CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

La clasificación anatomopatológica de los TNEP ha sufrido múltiples cambios a lo largo de la historia, hasta llegar a la clasificación actual del OMS, debido a las limitaciones que presentaban las clasificaciones previas para determinar el comportamiento biológico y/o pronóstico de éste tipo de tumores.

En 1907 Orberndorfer introdujo el término de tumores carcinoides para describir a este tipo de tumores.

En 1963, Williams y Sandler proponen clasificar los tumores carcinoides en intestino anterior (bronquios, timo, esófago, estómago, duodeno, yeyuno proximal, vía biliar y páncreas), intestino medio (yeyuno distal, íleon, apéndice, ciego y colon proximal), y el intestino posterior (colon distal y recto), basado en su origen embriológico²⁴.

En 1971, Soga y Net Tazawa clasifican en función de la arquitectura histológica denominándolos de tipo A, B, C, D, y de tipo mixto. Sin embargo, el patrón no prevee de manera fiable la localización primaria del tumor o el pronóstico²⁵.

En 1980, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se centró en los estudios de plata y otras técnicas de coloración para clasificar los TNEP en carcinoides de células enterocromafines, carcinoides de células de gastrina, y otros tumores carcinoides. Había muy poca consideración del grado del tumor, del comportamiento biológico, ni tampoco servía para predecir la evolución del paciente. Por lo que quedó obsoleta esta clasificación.

En 1995, Capella presentó por primera vez la idea de usar el término tumor neuroendocrino (NET) en lugar de "carcinoides" o "tumor de células del islote"²⁶. Los clasificó en cuatro grupos (I-IV), principalmente en función del tamaño y angioinvasión:

- I) Benigno.
- II) De bajo grado de malignidad.
- III) Malignidad intermedia.
- IV) Alto grado maligno.

El valor pronóstico de esta clasificación fue posteriormente validado por los estudios de Heymann²⁷.

Posteriormente se describieron otras características que se correlacionan con comportamiento maligno, incluyendo la invasión perineural y capsular, el índice mitótico alto, y de necrosis tumoral²⁸. En 1997, se sugirió que se podría clasificar el pronóstico de los TNE pancreáticos en función del tamaño del tumor y la actividad mitótica²⁹.

Los esfuerzos para perfeccionar el pronóstico prosiguieron con la clasificación de la OMS de la TNEP gastroentéricos en el 2000 y del páncreas en 2004, que fueron básicamente versiones modificadas de la clasificación de Capella que trataba de discriminar entre tumores benignos, de bajo grado, bien diferenciados y tumores malignos^{30,31,32}. Sobre la base de una combinación del tamaño del tumor, la invasión vascular y perineural, la actividad proliferativa, la invasión local y de los ganglios linfáticos y metástasis a distancia, los TNEP fueron clasificados en:

1-TNEP bien diferenciados:

- 1.1 Comportamiento benigno: Confinado al páncreas, menor de 2 cm de diámetro, 2 o menos mitosis por campo, Ki 67 \leq 2%, no invasión vascular ni perineural.
- 1.2 Comportamiento incierto: confinado al páncreas más uno de los siguientes supuestos: igual o mayor de 2cm, más de 2 mitosis por campo, Ki 67 $>$ 2%, invasión vascular o perineural.

2-Carcinoma endocrino bien diferenciado: bajo grado de malignidad: invasión local y/o metástasis.

3-Carcinoma endocrino pobremente diferenciado: Alto grado de malignidad ($>$ 10 mitosis por campo).

El valor pronóstico de este sistema se validó en estudios posteriores^{33,34,35,36},

pero no fue aceptado en los Estados Unidos debido a su complejidad y varias deficiencias que surgieron:

-La clasificación de la OMS 2000/2004 utilizaba un híbrido de clasificación entre la agresividad biológica inherente de los tumores según la evaluación de las características histológicas tales como la actividad mitótica y / o índice Ki67; y los estadios en función de la extensión de la enfermedad, el tamaño del tumor, invasión y metástasis. Teniendo en cuenta que el grado del tumor y la etapa se consideran parámetros diferentes con significación pronóstica independiente, cada una debía ser evaluada de forma independiente.

-No hubo estratificación pronóstica de los TNEP metastásicos, a pesar del reconocimiento de que algunos casos avanzan muy lentamente, mientras que otros tienen una evolución más rápida, lo que refleja la influencia del grado del tumor, incluso en etapas avanzadas de la enfermedad.

-Los estudios de seguimiento revelaron que más de la mitad de la resecciones de TNEP inicialmente clasificados como comportamiento incierto, presentaban recidivas, lo que sugiere que la mayoría de estos serían mejor considerados como malignos.

En 2006 y 2007, la Sociedad Europea de Tumores neuroendocrinos (ENETS) propuso un esquema de montaje, similar a la mayoría de otros tipos de neoplasias epiteliales, que se podría aplicar a todas las etapas de la TNEP^{37,38}. Esta propuesta de clasificación fue aprobado posteriormente por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)³⁹:

Grado:	Número mitosis por campo	Porcentaje Ki 67
1	<2	<0=3
2	2-20	3-20
3	>20	>20

Finalmente en el año 2010 la OMS publica una nueva **clasificación para los tumores neuroendocrinos**, que es la siguiente:

- Los **tumores neuroendocrinos bien diferenciados**, los cuales muestran un patrón sólido, trabecular, o glandular, con núcleos bastante uniformes, la cromatina

INTRODUCCIÓN

muestra un patrón en sal y pimienta, y un citoplasma finamente granular. Esta categoría se separa, según el índice proliferativo (Ki-67), en:

- **Bajo grado (G1):** Ki-67<3%.

- **Grado intermedio (G2):** Ki-67 3-20%.

- Los **carcinomas pobremente diferenciados:** todos ellos presentan un alto índice proliferativo (G3: Ki67>20%).

La OMS también recomienda la utilización de la clasificación TNM, propuesta por la AJCC que incluye distintos sistemas de estadificación en función de los distintos tipos de TNE, que en el caso de los tumores pancreáticos, corresponde a⁴⁰:

T: TX Tumor primario no puede ser evaluado.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

T1 Tumor limitado a páncreas y <2cm.

T2 Tumor limitado a páncreas y 2-4cm.

T3 Tumor limitado a páncreas y >4cm o invade duodeno o vía biliar.

T4 Tumor que invade órganos adyacentes o la pared de grandes vasos.

N: NX afectación regional de ganglios linfáticos no puede ser evaluado.

N0 No afectación metastásica de ganglios linfáticos.

N1 Afectación metastásica de ganglios linfáticos.

M: MX Metástasis a distancia no pueden ser evaluadas.

M0 Sin metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Estadio: I --- T1N0M0
IIa --- T2N0M0
IIb --- T3N0M0
IIIa --- T4N0M0
IIIb --- Cualquier T N1M0
IV --- Cualquier T, cualquier N M1

II.4.4 DIAGNÓSTICO DE LOS TNEP

II.4.4.1 DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO

II.4.4.1.1 TUMORES NO FUNCIONANTES

Los TNEP no funcionantes no se asocian a ningún síndrome hormonal específico. Su diagnóstico clínico vendrá determinado por el efecto masa de la lesión, que comprime estructuras vecinas. Tienen un crecimiento más lento y son más comunes en cabeza pancreática⁴¹, y su clínica suele estar relacionada con el crecimiento del tumor: dolor abdominal (40-60%), masa palpable, pérdida de peso (20-50%), náuseas e ictericia (30-40%). La mayor parte de los casos reportados en la literatura se han presentado como una masa abdominal palpable con compresión duodenal y de la vesícula biliar.

II.4.4.1.2 TUMORES FUNCIONANTES

Su clínica vendrá determinada en función de la producción hormonal:

- Insulinoma: síntomas derivados de la neuroglucopenia: alteraciones de la visión, conducta anormal, psicosis, cefalea, bradipsiquia, confusión, coma; y la liberación adrenérgica: irritabilidad, sudoración, palpitaciones, temblores...

- Gastrinoma: dolor abdominal, enfermedad ulcerosa recurrente con mayor incidencia de complicaciones (perforación, hemorragia), reflujo gastroesofágico y diarrea acuosa.

- Vipoma: diarrea acuosa asociada a hipopotasemia y aclorhidria, dolor abdominal, síntomas relacionados con la hipopotasemia y deshidratación, como letargo, calambres, vómitos y debilidad muscular.

- Glucagonoma: eritema necrótico migratorio, queilitis, la diabetes mellitus, anemia, pérdida de peso, diarrea, trombosis venosa y síntomas neuropsiquiátricos.

- Somatostinoma: diabetes mellitas, colelitiasis, diarrea con esteatorrea.

- PPoma: dolor abdominal, náuseas, diarrea, hipopotasemia, hipocloridria e hiperglucemia.

II.4.4.1.3 MARCADORES BIOQUÍMICOS

Tanto en los tumores funcionantes como los no funcionantes podemos utilizar para su diagnóstico una serie de marcadores bioquímicos:

-La **cromogranina A** es una glicoproteína producida exclusivamente por células endocrinas y neuroendocrinas. Por lo tanto en pacientes con tumores neuroendocrinos, se pueden detectar niveles elevados de cromogranina A. Puede ser detectada en sangre o tejidos mediante técnicas de inmunohistoquímica. Teniendo en cuenta este supuesto, se llevó a cabo en Argentina por Haydée Belli et al. un estudio multicéntrico, longitudinal y prospectivo para determinar el rol de la cromogranina A en la evaluación y seguimiento de los tumores neuroendocrinos. Se realizó la medición de dicha glicoproteína en 119 pacientes con tumores neuroendocrinos histológicamente confirmados y en 39 sujetos control, desde Agosto de 2006 a Diciembre de 2007. Se estableció un valor de corte entre los sujetos control y los pacientes con enfermedad activa. Se evidenció que las concentraciones de cromogranina A eran mayores en los tumores funcionantes que en los no funcionantes; además de objetivar que los niveles de cromogranina A eran significativamente mayor en los pacientes con metástasis, pudiendo correlacionar las concentraciones séricas con la extensión de la enfermedad⁴².

En un estudio más reciente publicado por Chou et al., se ha tratado de relacionar los niveles de cromogranina A con el estadio de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. Se analizaron 44 pacientes, 15 de los cuales libres de enfermedad y 29 con enfermedad activa. Los niveles de cromogranina A eran significativamente más altos en los pacientes con la enfermedad activa, reduciéndose sus valores en aquellos que presentaban buena respuesta al tratamiento tumoral. Sin embargo no había diferencia en los niveles de cromogranina A en cuanto a la ubicación del tumor ni en sus variedades histológicas⁴³.

La cromogranina A es un marcador moderadamente sensible aunque inespecífico para determinar las variedades histológicas de los tumores neuroendocrinos. Requiere una interpretación cuidadosa de sus niveles plasmáticos especialmente en el caso de los gastrinomas, pacientes que hayan sido tratados con análogos de somatostatina y los tumores pobremente diferenciados. La cromogranina A es muy útil como marcador en los tumores neuroendocrinos y se pueden correlacionar sus niveles con la carga tumoral y la extensión. También es útil como marcador

pronóstico para la detección recurrencias y el seguimiento de la respuesta a diferentes tratamientos⁴⁴.

-Podemos encontrar marcadores bioquímicos como la **enolasa neuronal específica**, que se encuentra especialmente elevada en los TNEP pobremente diferenciados.

-El **polipéptido pancreático** puede ser usado para el diagnóstico de los TNEP no funcionantes, reforzado por los niveles de gonadotropina coriónica. Se encuentra elevado en el 50-80% de los tumores pancreáticos, siendo un marcador adicional a la cromogranina A.

-Niveles elevados de **insulina y proinsulina** durante la hipoglucemia nos sugiere la presencia de un insulinoma. El **péptido Glucagon-Like 1** que interactúa con su receptor de alta afinidad e induce el crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis en las células β pancreáticas, podría ser utilizado como un marcador diagnóstico de insulinoma y podría convertirse en una diana molecular para el tratamiento de TNEP metastásicos y la regulación hormonal de la insulina⁴⁵.

-Altos niveles de **gastrina** asociados a excesiva producción de secreción ácida en el estómago, se asocia con el gastrinoma.

-Otros marcadores bioquímicos como el **glucagón, polipéptido intestinal vasoactivo y somatostatina**, son indicadores de glucagonoma, VIPoma y somatostinoma respectivamente⁴⁶.

-En la revisión de la literatura podemos encontrar estudios sobre otros marcadores bioquímicos tales como el **Islet-1**, que es un factor de transcripción implicado en la embriogénesis de los islotes de Langerhans. Inmunohistoquímicamente, es un marcador específico para los TNEP y sus metástasis. En un estudio realizado por Graham et al. sobre 203 pacientes con tumores neuroendocrinos de diferentes localizaciones y sus metástasis, se evidenció que éste marcador bioquímico era positivo en el 90% de los TNEP y en 76% de las metástasis de dichos tumores; mostrando, por tanto, una sensibilidad de 88% y una especificidad del 80%. No obstante, el Islet-1 también se positiviza en los tumores neuroendocrinos de origen duodenal y colorectal, aunque no en sus metástasis⁴⁷.

En el caso de los **tumores asociados a Sd. MEN 1**, deberemos utilizar el estudio genético para la detección de dicho síndrome. Para ello se realiza la secuenciación de los exones del 2 al 10 y de las uniones intrón-exón para la detección del gen MEN 1. Tras conocer a los sujetos portadores de la mutación del gen MEN 1, se realiza un estudio clínico de estos pacientes con el fin de determinar las diferentes patologías asociadas a éste síndrome.

II.4.4.2 DIAGNÓSTICO DE IMAGEN

Los estudios radiológicos para el diagnóstico de imagen de los TNEP son:

Ecografía de abdomen: la ecografía suele ser la primera prueba de imagen ante cuadro abdominales y con frecuencia la primera prueba en detectar patología pancreática. Es una técnica no invasiva con gran utilidad par el estudio pancreático aunque presenta limitaciones derivadas de la interposición de gas abdominal. El estudio ecográfico del páncreas debe realizarse con transductores sectoriales a una frecuencia de 3-5 MHz. Se puede mejorar el estudio pancreático llenando el estómago con líquidos. La ecografía nos permite visualizar masas superiores a 2 cms, identificándolas como lesiones sólidas hipocóicas. Presenta limitaciones para los insulinomas de pequeño tamaño, ya que raramente alteran el contorno pancreático.

Tomografía computerizada (TC): La tomografía computerizada es una prueba no invasiva y de fácil acceso hospitalario. La TC con contraste se recomienda para la evaluación de pacientes con TNEP. Los TNEP son altamente vasculares y sus metástasis hepáticas pueden aparecer isodensas con el hígado en un estudio sin contraste, por ello es preciso que siempre se realice con contraste. Debido a su alta vascularización, son fácilmente visibles en fase arterial, con lavado de los mismos en fase venosa⁴⁸. Además las secuencias en fase arterial y venosa permiten maximizar la visibilidad de metástasis hepáticas en comparación con el parénquima hepático normal circundante⁴⁹. Las tomografías computerizadas son de alta precisión para la detección de los TNEP primarios, utilizando las modernas técnicas de imagen multifases se obtiene una sensibilidad > 80%. Los tumores sintomáticos pero no funcionantes son generalmente grandes (> 3 cm) en el momento del diagnóstico por lo que la sensibilidad de la TC con contraste de estos tumores se acerca al 100%, y se considera el estudio de imagen de elección^{50,51}.

Resonancia magnética: En la resonancia magnética los tumores neuroendocrinos de páncreas se caracterizan por presentar intensidad de señal baja en T1 y alta en T2. Con las nuevas técnicas la sensibilidad ha aumentado hasta el 85%, la especificidad es del 100% y presenta unos valores predictivo positivo y negativo de 100% y 73% respectivamente⁵². Incluso determinados estudios indican que presenta una

mayor sensibilidad para la detección de lesiones hepáticas que la TC o la gammagrafía⁵³.

Ultrasonografía endoscópica: La ultrasonografía endoscópica (USE) proporciona imágenes de alta resolución del páncreas, y puede detectar lesiones tan pequeñas como 2 a 3 mm de diámetro. Estudios publicados de la USE como el de Khashab et al. para la detección de los TNEP sugieren una alta sensibilidad para la detección del tumor⁵⁴. La USE también ha demostrado ser una herramienta útil para la identificación de los TNEP como gastrinomas que surgen en la pared duodenal y tienen una alta frecuencia de metástasis a los ganglios linfáticos peripancreáticos⁵⁵. Además la USE puede proporcionar un diagnóstico histológico al permitir realizar punción de la lesión. Sus mayores limitaciones son su observador-dependencia y la dificultad para revisar la cola pancreática.

Octreoscan: Muchos tumores neuroendocrinos expresan altos niveles de receptores de somatostatina, por lo que se puede obtener una imagen utilizando una forma radiomarcada de un análogo de somatostatina. La gammagrafía de receptores de somatostatina (SRS) ha demostrado ser especialmente eficaz para la visualización de los gastrinomas, glucagonomas, y tumores no funcionantes de páncreas⁵⁶. Sin embargo, su capacidad para detectar tumores subcentimétricos es relativamente pobre en comparación con la TC y la resonancia magnética, y la sensibilidad es baja para la detección de insulinomas, así como los tumores mal diferenciados o de alto grado, dada su escasa expresión de receptores de somatostatina⁵⁷.

PET-TC: Existen nuevas modalidades de PET que ofrecen una mayor resolución espacial que la gammagrafía de receptores de somatostatina convencional y se asocian con una mayor sensibilidad para la detección de lesiones pequeñas. Usando trazadores de imágenes tales como la 18F-dihidroxi-fenil-alanina (18F-DOPA), 11-C-5-hidroxitriptófano (11 - C-5-HTP), y el 68-Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreótido (68-Ga-DOTATOC), asociado a la alta resolución del PET se puede mejorar la detección de los TNEP. La 18F- FDOPA en combinación con el PET parece ser una herramienta sensible para la detección de los TNEP primario ocultos en la gammagrafía de receptores de somatostatina, especialmente los tumores con un patrón bien diferenciado y secretores de serotonina⁵⁸.

II.4.4.3 DIAGNÓSTICO SEGÚN PRODUCCIÓN HORMONAL

Tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes

Son capaces de producir un precursor hormonal que es funcionalmente inerte o en una cantidad insuficiente para causar síntomas.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes

Según la hormona predominante, podemos realizar el diagnóstico diferencial entre las siguientes variedades histológicas:

II.4.4.3.1 INSULINOMA

Son los tumores endocrinos pancreáticos más frecuentes, con una incidencia de hasta 5 casos por millón de habitantes. Se desarrollan a partir de las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. Un 8% de los insulinomas son familiares. Son tumores de pequeño tamaño (>2cm), solitarios en el 90% de los casos y en su mayoría benignos (90%). Se localizan con la misma frecuencia en cabeza, cuerpo o cola pancreática, siendo los múltiples o de localización ectópica los asociados a MEN I. La hipoglucemia se consideró signo de patologías en el siglo XIX, pero no fue hasta 1920, con la introducción de la insulina en el tratamiento de la diabetes y la evidencia de síntomas similares en paciente con exceso de insulina, cuando se creó una nueva entidad patológica denominada hiperinsulinismo⁵⁹. El apoyo a esta nueva entidad fue proporcionada por la aparición de una neoplasia maligna de los islotes pancreáticos en pacientes con episodios hipoglucémicos graves en el año 1927⁶⁰. Pero no fue hasta 1929 cuando se publicó la primera resección de un insulinoma⁶¹.

El diagnóstico del insulinoma es sugerido por la triada de Whipple:

- Hipoglucemia precipitada por ayuno o ejercicio.
- Niveles de glucemia < 50mg/dl.
- Recuperación clínica con la ingesta de glucosa.

Sin embargo, la hipoglucemia postprandial puede ser una característica o incluso la única manifestación de la hipoglucemia en algunos pacientes. El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración durante el cuadro hipoglucémico de alteraciones bioquímicas, tales como glucemia $<40\text{mg/dl}$, y hormonales (insulina $>30\text{m}\mu\text{/l}$, proinsulina $>5\text{ pmol/l}$ y péptido C $>0.2\text{ mg/dl}$). Un parámetro que tiene valor es la determinación del cociente insulina/glucosa, siendo superior a 0.4 en pacientes con insulinoma. Las determinaciones de proinsulina y péptido C tienen valores paralelos a los de insulina. Aunque habitualmente las cifras de proinsulina son inferiores al 20%, valores por encima del 50% nos hacen sospechar en un insulinoma maligno. Si tras la administración de insulina se crea una hipoglucemia con valores elevados de péptido C, nos sugiere la existencia de un insulinoma maligno. Otra prueba es el test del ayuno que consiste en que el paciente tras ingerir únicamente agua, realiza algún tipo de ejercicio y se obtiene muestras seriadas de sangre para medir glucemia, insulina y péptido C, interrumpiendo la prueba y administrando glucosa cuando el paciente presente síntomas o niveles de glucemia inferiores a 40mg/dl .

La localización del insulinoma es un desafío ya que en el 40-60% de los casos permanece indetectable preoperatoriamente. Para su localización se pueden utilizar distintas técnicas de imagen tales como la TC, RMN, eco abdominal..., siendo preferible su localización previa a la cirugía ya que muchos insulinomas no son palpables en el acto quirúrgico.

La ecografía abdominal es el método más asequible inicialmente aunque su eficacia es limitada. Su sensibilidad está alrededor del 50% dependiendo de la experiencia del examinador.

La utilidad de la TC es limitada debido al tamaño de estos tumores, siendo su sensibilidad del 63%, obteniendo mejores resultados con imágenes en fase arterial. Es útil para la detección de metástasis hepáticas.

La RMN es comparable a la TC en cuanto a su eficacia aunque su sensibilidad aumenta al 92% si se utiliza para su realización magneto de 0.5T. La sensibilidad se acerca al 100% cuando se utiliza inyección de gadolinio y RMN con supresión de grasa.

La gammagrafía no es una buena prueba puesto que los insulinomas no expresan suficientes receptores de somatostatina para su detección mediante dicha prueba.

La ecografía endoscópica con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 95 %, se ha convertido en el método más común para la localización preoperatoria de los insulinomas⁶². La sensibilidad más alta se obtiene con tumores situados en la cabeza pancreática, disminuyendo en las lesiones de cuerpo y cola.

La localización de los insulinomas debe basarse en la combinación de las pruebas de imagen seguida de una exploración operatoria del área sospechosa mediante la palpación del páncreas y el uso de la ecografía intraoperatoria. Ésta última puede dar mejores resultados que la ecografía endoscópica porque nos permite una visión de la glándula pancreática sin la interposición de gas ni de ningún otro órgano que interfiera en la imagen⁶³.

II.4.4.3.2 GASTRINOMA

En 1955 Zollinger y Ellison describieron un síndrome caracterizado por úlceras del yeyuno superior, hipersecreción de ácido gástrico, y tumores de células no-beta de los islotes del páncreas^{64,65}. A diferencia de la enfermedad de úlcera péptica, este síndrome era progresivo, persistente y con frecuencia mortal. La gastrina fue identificada como el agente responsable de dicho síndrome. Es una hormona producida en el antro gástrico, duodeno y páncreas fetal pero no en el páncreas adulto. Los tumores productores de gastrina se localizan en el llamado “triángulo del gastrinoma” en más del 90% de los casos: su vértices son la unión cístico-coledociana, la unión D2-D3 y la unión del cuerpo-cuello del páncreas.

Los gastrinomas derivan de las células madre pluripotenciales de origen endodérmico. Aproximadamente el 33% son de origen pancreático, el 40% duodenal y el 27% de origen extraintestinal. Histológicamente, la mayoría de los gastrinomas son TNE bien diferenciadas con pocas mitosis, y un aspecto histológico que es similar al de otros tumores pancreáticos neuroendocrinos. Las células producen abundantes gránulos neurosecretorios, como se refleja en la gran expresión inmunohistoquímica de marcadores neuroendocrinos como la sinaptofisina y cromogranina. La gastrina es el péptido predominante dentro de los gránulos secretorios, pero otros péptidos neuroendocrinos como el péptido intestinal vasoactivo y el glucagón puede ser también identificados. Por lo tanto la designación del tumor como un gastrinoma se basa en la presencia de un síndrome clínico que resulta de la producción de gastrina, y no por su apariencia morfológica o la presencia de gastrina en los gránulos secretorios. Si el tumor no produce un síndrome de Zollinger-Ellison, no debe ser considerado un gastrinoma.

La mayoría de los gastrinomas son esporádicos, pero hasta en un 20-30% de los casos se asocian a Sd. MEN 1. El 90% de los gastrinomas del síndrome de MEN 1 se localizan en el duodeno y son de menor tamaño y menor malignidad que los de origen pancreático. Globalmente entre el 15-50% de los gastrinomas tiene metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico⁶⁶. El hígado es el sitio más común de propagación, aunque las metástasis óseas, principalmente en el esqueleto axial, también ocurren, pero sólo en aquellos con metástasis hepáticas⁶⁷.

En el síndrome de Zollinger-Ellison es importante destacar que se puede producir un cuadro diarreico hasta en el 75% de los pacientes, que viene determinado por una serie de factores:

- La elevada tasa de secreción de ácido gástrico, creando una cantidad de volumen que no puede ser completamente reabsorbido por el intestino delgado y el colon.
- La secreción de ácido en exceso, que supera la capacidad neutralizante de la secreción pancreática de bicarbonato. El pH excepcionalmente bajo desactiva las enzimas digestivas pancreáticas, interfiriendo en la emulsificación de la grasa por los ácidos biliares y provocando daño en las células epiteliales intestinales y sus vellosidades. Así, se crea por tanto una mala digestión y una mala absorción conllevando todo ello a la esteatorrea⁶⁸.
- Las concentraciones séricas extremadamente altas de gastrina pueden inhibir la absorción de sodio y agua por el intestino delgado, añadiendo así un componente secretor a la diarrea.

El síndrome de Zollinger-Ellison debe sospecharse en pacientes con hallazgos sugestivos de hipersecreción de ácido (úlceras múltiples o resistente al tratamiento, úlcera de localización distal al duodeno), diarrea, o una historia personal o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 1⁶⁹. El diagnóstico bioquímico se basa en la determinación de hipergastrinemia basal y en el test de estimulación con secretina.

La gastrina sérica en ayunas debe ser medida en cualquier paciente con sospecha de síndrome de Zollinger-Ellison. El límite superior del valor normal gastrina sérica es de 100-110 pg / ml. Los criterios diagnósticos para el síndrome de Zollinger-Ellison incluyen los siguientes:

1. Niveles elevados de secreción ácida basal mayor de 15 mEq en pacientes no operados y mayor de 5 mEq si previamente se realizó una cirugía para reducir la secreción ácida.
2. Nivel elevado de gastrina sérica en ayunas >100 pg/mL.
3. Resultados anormales en las pruebas de estimulación con secretina (un incremento >200 pg/mL postinyección) o con calcio (un incremento >395 pg/mL).

INTRODUCCIÓN

Para el diagnóstico diferencial es necesario descartar otras patologías que pueden elevar los niveles de gastrina, sin causar hipersecreción de ácido gástrico:

Aclorhidria	Anemia perniciosa	Respuesta a la comida
Infección por H. Pilory	Insuficiencia renal	Hipercalcemia
Hiperplasia células G	Resección intestinal	Estrés
Fármacos:H2, IBP...	Enfermedad inflamatoria intestinal	

Las pruebas más comúnmente utilizadas para establecer el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison son la concentración sérica de gastrina en ayunas y la evaluación del test de estimulación con secretina. La medición del pH gástrico es importante para excluir aclorhidria como una causa secundaria de hipergastrinemia. Los pacientes que ingieren inhibidores de la bomba de protones, aquellos quienes tienen resección masiva de intestino delgado, o aquellos quienes tienen insuficiencia renal, hiperplasia de células G, u obstrucción pilórica pueden tener niveles de gastrina entre 150 y 1000 pg/mL. Por lo tanto, para pacientes con sospecha de Zollinger-Ellison con una prueba dudosa de concentración de gastrina sérica en ayunas, se debe realizar una prueba de estimulación con secretina. Una gastrina basal mayor de 1500pg/ml puede indicar la presencia de enfermedad metastásica.

El estudio de la infusión de calcio es considerablemente menos sensible y específico en comparación con la secretina. Sin embargo, puede ser positiva en pacientes con Zollinger-Ellison que tienen una prueba de estimulación con secretina negativa. Por eso se reserva para pacientes con hipersecreción de ácido gástrico en el que hay una fuerte sospecha clínica de gastrinoma a pesar de una prueba de la secretina negativa, y para la localización del tumor en pacientes con gastrinoma radiográficamente ocultos⁶⁸. La prueba se realiza mediante la infusión de gluconato de calcio (5 mg / kg de peso por hora durante tres horas) y la determinación de gastrina sérica y los niveles de calcio cada 30 minutos. La infusión se asocia con un aumento de la gastrina sérica y los niveles de calcio en pacientes con gastrinoma. Las respuestas positivas se observan generalmente entre 120 y 180 minutos⁷⁰.

Para la localización de los gastrinomas se aplica el uso combinado de las imágenes de TC y RNM. La ecografía endoscópica es especialmente valiosa en los

tumores pancreáticos subcentimétricos y los gastrinomas duodenales y, además, permite realizar biopsia mediante aspiración con aguja fina para la identificación histológica. La gammagrafía con derivados de somatostatina (octeótrido) es la técnica más sensible (80%), siendo útil en la detección de metástasis extrahepáticas y nódulos linfáticos.

II.4.4.3.3 VIPOMA

Se trata de un raro tumor neuroendocrino que secreta péptido intestinal vasoactivo (VIP). Su incidencia es de un caso/10.000.000 de personas/año. Su localización más frecuente es el páncreas y entra dentro de los tumores de células de islotes. En niños pueden aparecer en los ganglios simpáticos y glándulas suprarrenales. Son tumores productores de VIP, aunque también puede aparecer en otros tumores como el carcinoma broncogénico, cáncer de colon, ganglioneuroblastoma, feocromocitoma, hepatocarcinoma y tumores suprarrenales⁷¹.

El VIP es un polipéptido de 28 aminoácidos con alta afinidad por los receptores de las células epiteliales intestinales provocando la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal.

Este tipo de tumores son generalmente solitarios, de un tamaño mayor de 3 cm de diámetro, y se presentan en la cola del páncreas en un 75% de los pacientes. Aproximadamente el 60% al 80% de VIPomas se han diseminado al momento del diagnóstico^{72,73}. Pueden formar parte del síndrome MEN 1 en un 5% de los pacientes.

La edad de mayor incidencia es la comprendida entre los 30-50 años y en los niños entre 2-4 años. El VIPoma también recibe el nombre de cólera pancreático, Sd. de Verner-Morrison o Sd. de hipoclorhidria o aclorhidria. La clínica fundamental es una diarrea acuosa asociada a hipopotasemia y aclorhidria (el VIP inhibe la secreción de ácido gástrico). Los pacientes pueden oscilar entre un volumen de heces desde 700 ml hasta 3000 ml al día. Se trata de deposiciones acuosas, inodoras, con alta concentración de sodio y nivel osmolar bajo⁷⁴. El dolor abdominal es leve o ausente y se puede asociar a sofocos en un 20% de los pacientes y síntomas relacionados con la hipopotasemia y deshidratación, como letargo, calambres, vómitos y debilidad muscular. Episodios de flushing son atribuibles a la acción vasodilatadora del VIP. La hipoclorhidria se produce en el 75% de los pacientes.

El diagnóstico del VIPoma se establece mediante la presencia de un gran volumen de heces secretoras asociado a niveles séricos de péptido intestinal vasoactivo superiores a 75 pg/ml. El diagnóstico de heces secretoras viene determinado por una brecha osmótica baja en una muestra de heces. Esta brecha se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$290 \text{ mOsm} - 2 (\{ \text{Na} + \} + \{ \text{K} + \})$$

Obteniendo las concentraciones de sodio y potasio de la muestra de heces.

Si se obtiene unos resultados mayores de 125 mOsm, se trataría de una diarrea osmótica; mientras que valores menores de 50 mOsm nos sugieren que se trata de una diarrea secretora.

La mayoría de los VIPomas presenta un tamaño superior a 3 cms en el momento del diagnóstico, por lo que la TC puede identificar la mayoría de los casos⁷⁵. El estudio mediante TC con contraste intravenoso permite ver las lesiones más pequeñas, y los cortes en fases arterial y venosa portal, permiten identificar lesiones hepáticas correspondientes a metástasis de la enfermedad. Cuando la TC no es concluyente la ecografía endoscópica y la gammagrafía con octreótido pueden ser muy útiles para la identificación del tumor. La ecografía endoscópica permite identificar lesiones pancreáticas de 2-3 mm, proporcionando información de la extensión locoregional de la enfermedad y permitiendo realizar toma de muestras mediante punción. La gammagrafía es muy sensible para la detección de VIPomas, pero su uso está en descenso gracias a los avances de la TC y la RMN, aunque tiene su papel para la detección de metástasis extraabdominales⁷⁶.

II.4.4.3.4 GLUCAGONOMA

El síndrome de glucagonoma clásico asociado a los tumores de islotes de células pancreáticas fue descrito por primera vez por Becker en 1942, pero dicho síndrome no se atribuyó a la hipersecreción de glucagón hasta 1966^{77,79}. Se trata de un tumor poco frecuente con una incidencia de 1 caso /20.000.000 de habitantes por año⁷⁹. El glucagonoma se asocia con tumores de origen en células alfa pancreáticas. Muestran características típicas de otros tumores neuroendocrinos pancreáticos: encapsulados, nódulos consistentes, de tamaño entre 2.5 y 25 cm. Suelen localizarse con mayor frecuencia en cola pancreática. Histológicamente estos tumores consisten en cordones y nidos de células de islote bien diferenciados. El glucagón es generalmente detectable dentro de las células tumorales por tinción con inmunoperoxidasa, y su ARNm puede detectarse por hibridación in situ. Con el microscopio electrónico pueden ser detectados característicos gránulos de las células alfa. A pesar de su aspecto histológico benigno, la mayoría de los glucagonomas pancreáticos son malignos y presentan gran propensión a las metástasis hepáticas, que por lo general suelen estar presentes en el momento del diagnóstico. Son tumores poco frecuentes, con una distribución similar entre hombres y mujeres y mayor frecuencia en la quinta década de la vida. Se asocia con muy poca frecuencia al Sd. MEN I.

El síndrome clínico clásico asociado con glucagonoma incluye el eritema necrótico migratorio, queilitis, la diabetes mellitus, anemia, pérdida de peso, diarrea, trombosis venosa y los síntomas neuropsiquiátricos. La pérdida de peso y el eritema necrótico migratorio son los síntomas más frecuentes, que ocurren en aproximadamente el 65 – 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico, debiendo sospechar esta patología en pacientes diabéticos con eritema necrótico migratorio⁸⁰. La erupción puede aparecer ocasionalmente, antes de la aparición de los síntomas sistémicos, pero la mayoría de los pacientes con erupción, por lo general, tienen pérdida de peso, diarrea, llagas en la boca, debilidad, cambios del estado mental, o diabetes mellitus. El eritema necrótico migratorio fue descrito en 1973⁸¹, comenzando como pápulas eritematosas o placas en la cara, periné y extremidades. Durante los siguientes días, las lesiones se agrandan y se unen. La zona central se endurece permaneciendo la periferia con ampollas, costras y descamación. El área afectada es pruriginosa y dolorosa. Las biopsias de piel obtenidas a partir del borde de las lesiones revelan necrosis superficial con separación de las capas externas de la epidermis e infiltración perivascular con

linfocitos e histiocitos. El mismo proceso a menudo afecta a las membranas mucosas, dando lugar a glositis, queilitis angular, estomatitis, y blefaritis. También pueden presentar debilidad capilar y ungueal.

La diabetes mellitus aparece en el 75-95% de los pacientes con glucagonoma⁸². La hiperglucemia, debido a glucagonoma puede ser leve o moderada con un nivel medio de hemoglobina glucosilada en torno a 9.8, siendo fácilmente controlada con dieta, antidiabéticos orales o insulina, y no estando asociada con cetoacidosis diabética, ya que la función de las células beta se conserva y la secreción de insulina es normal.

Los síntomas gastrointestinales asociados con glucagonoma incluyen dolor abdominal, anorexia, diarrea y estreñimiento. La diarrea puede reflejar la hipersecreción acompañada de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, serotonina, o calcitonina. La trombosis venosa puede aparecer hasta un 30% de los pacientes con glucagonoma. Esta asociación con tromboembolismo parece ser única entre los tumores neuroendocrinos. Los síntomas neurológicos asociados con glucagonoma pueden incluir ataxia, demencia, atrofia óptica y debilidad muscular proximal.

Todos estos síntomas no son específicos del glucagonoma, por ello el diagnóstico se realiza a menudo tarde en el curso de la enfermedad. La aparición de eritema necrótico migratorio, si bien no es patognomónico, debe incentivar la búsqueda de tumor neuroendocrino pancreático.

Además de hiperglucagonemia (>500 pg/ml) y la hiperglucemia, el síndrome del glucagonoma se ha asociado con varias anomalías de laboratorio menos específicas. La anemia normocítica está presente hasta en un 90% de los pacientes en algunas series. Es probablemente debido a la anemia de enfermedad crónica, pero también se ha sugerido un efecto directo del glucagón sobre la eritropoyesis. Los niveles de aminoácidos son marcadamente disminuidos en el suero de pacientes con glucagonoma. El glucagón actúa sobre el hígado aumentando la oxidación de aminoácidos y la gluconeogénesis a partir de sustratos de aminoácidos⁸³. La hipoaminoacidemia puede ser clínicamente importante, ya que puede ser la causa del eritema necrótico migratorio.

Dado que el tumor suele ser grande en el momento del diagnóstico, puede ser fácilmente detectado mediante TC (86% de los casos). El uso de contraste intravenoso permite identificar lesiones más pequeñas, sobre todo en los cortes en fase arterial. Y la

INTRODUCCIÓN

secuenciación entre fase arterial y venosa portal nos permite identificar las metástasis hepáticas, aunque en algunas series se prefiere el uso de la RNM.

La ecografía endoscópica nos permite evidenciar lesiones pequeñas y tomar biopsias de las mismas.

La ecografía abdominal sólo es útil para los tumores de mayor tamaño, siendo limitado su uso para los pequeños y de localización distal.

La gammagrafía también es útil para su detección, tanto como para la localización de posibles metástasis.

II.4.4.3.5 SOMATOSTINOMA

Los somatostatínomas son tumores raros neuroendocrinos cuyo origen proviene de las células D pancreáticas y provocan patología porque segregan cantidades excesivas de somatostatina. La somatostatina es un tetradecapéptido que normalmente actúa de una manera paracrina para inhibir la secreción de muchas hormonas, incluyendo insulina, glucagón, gastrina, y la hormona del crecimiento. También tiene efectos directos sobre una serie de funciones gastrointestinales, como por ejemplo: inhibe la colecistoquinina (estimulando la secreción de enzimas pancreáticas y contracción de la vesícula), la absorción intestinal de aminoácidos, y la secreción de ácido gástrico. También disminuye la motilidad intestinal, lo que prolonga el tiempo de tránsito intestinal⁸⁴. La presencia de un somatostinoma no implica necesariamente la producción excesiva de somatostatina. Los síntomas provocados por el exceso de dicha hormona constituyen el síndrome del somatostinoma y sólo lo presentan el 10% de los pacientes con este tumor neuroendocrino. Los somatostinomas pancreáticos presentan con mayor frecuencia dicho síndrome, en contra de los que surgen en la región duodenal ampular o periampular. Aproximadamente la mitad de estos tumores se encuentran en el páncreas, dos tercios de los cuales surgen dentro de la cabeza de la glándula. El resto surgen en gran medida en el duodeno, particularmente en el área ampular y periampular⁸⁵. En raras ocasiones el tumor primario aparece en hígado, colon o recto⁸⁶. Tiene una edad media de aparición en torno a los 50 años, con una distribución similar entre hombres y mujeres. En su mayoría se tratan de tumores malignos. Los de origen duodenal a menudo contienen cuerpos de psamoma, que son estructuras microscópicas que aparecen como anillos concéntricos endurecidos⁸⁷. El origen de los cuerpos de psamoma es controvertido, pero una teoría para su formación es que el nido central está constituido por una única célula tumoral necrótica sobre la que se superponen múltiples capas de depósitos de calcio. El somatostinoma de origen duodenal se asocia frecuentemente con la enfermedad de Von Recklinghausen, siendo raro en ellos la aparición de metástasis.

Los síntomas más comunes en pacientes con somatostatínomas son dolor abdominal y pérdida de peso. Los tumores localizados dentro del páncreas a veces causan los tres signos clásicos del síndrome somatostatínomas:

- La diabetes mellitus.

- Colelitiasis.
- La diarrea con esteatorrea.

Estos síntomas son resultado de las acciones fisiológicas de la somatostatina. La diabetes resulta de la inhibición de la liberación de insulina. La colelitiasis se piensa que es una consecuencia de la disminución de la liberación de colecistoquinina, lo que reduce la contractilidad vesícula biliar. La diarrea y la esteatorrea son probablemente causados por la inhibición de la secreción de enzimas pancreáticas, bicarbonato y la inhibición de la absorción intestinal de los lípidos. Muchos pacientes con somatostatinomas también tienen hipoclorhidria gástrica debido a la disminución de la secreción de gastrina. La ictericia también se asocia a pacientes con somatostinomas.

Aunque los somatostinomas se pueden evidenciar como un hallazgo casual en una laparotomía, lo normal es que se detecten como una masa pancreática o duodenal en el estudio de un paciente con dolor abdominal, ictericia y/o pérdida de peso. El 75% presentan enfermedad metastásica, con mayor frecuencia hepática, en el momento del diagnóstico. Niveles de somatostatina superiores a 160 pg/ml apoyan el diagnóstico en un paciente que presente la triada clásica de diabetes mellitas, colelitiasis y esteatorrea.

Debido a su gran tamaño en el momento del diagnóstico, este tipo de tumores son fácilmente detectables mediante estudios de imagen tales como TC y/o RMN, completando el estudio mediante ecografía endoscópica y gammagrafía.

II.4.4.3.6 PPOMA

Existe gran confusión sobre el concepto de tumor productor de polipéptido pancreático (PP) debido a que aproximadamente la mitad de los tumores endocrinos pancreáticos presenta valores elevados de PP. Se consideran auténticos tumores productores de PP aquellos compuestos exclusivamente por células F productoras de PP, con valores elevados de PP en plasma y con estudio inmunohistoquímico positivo exclusivo para PP⁸⁸.

El PPoma puro es un tumor extraordinariamente raro, siendo la edad media de presentación en torno a los 54 años, con un rango que oscila entre los 20 y 70 años. Afecta de forma predominante al sexo femenino. Aproximadamente un 40% de los casos son malignos debido a la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

Clínicamente se manifiestan por un cuadro inespecífico de dolor abdominal, náuseas, diarrea, hipopotasemia, hipocloridria e hiperglucemia.

II.4.5 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES ENDOCRINOS

El tratamiento de los TNEP es fundamentalmente quirúrgico. La cirugía es la única posibilidad para ofrecer una opción curativa ante éste tipo de tumores, e igualmente es útil para disminuir la sintomatología producida por el estímulo hormonal.

El tratamiento médico de los TNEP tiene como finalidad tratar de mitigar la sintomatología producida por la hiperproducción hormonal y está indicado en los pacientes no resecables o con enfermedad metastásica.

II.4.5.1 TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico va dirigido a controlar los síntomas provocados por la secreción hormonal y será específico para cada tipo de tumor.

INSULINOMA

El tratamiento médico queda reservado para aquellos pacientes que no son candidatos de cirugía o se niegan, con enfermedad metastásica irsecable o tumor indetectable. El tratamiento médico consiste en:

- Diazóxido: disminuye la secreción de insulina y se administra en dosis divididas de hasta 1200 mg / día, se utiliza para controlar la hipoglucemia. Sin embargo, puede causar edema marcado (lo cual puede requerir altas dosis de diuréticos de asa) y el hirsutismo. El efecto hiperglucemiante de este fármaco se debe a la inhibición de la liberación de insulina a través de la apertura de los canales de potasio ATP-dependientes de las células beta, y a su efecto proglucogenolítico.
- Octreotido, un análogo de la somatostatina (inhibidor de la hormona del crecimiento), inhibe la secreción de GH, pero en grandes dosis, también inhibe la secreción de TSH, insulina y glucagón. Mientras que el octreótido es muy eficaz en el control de los síntomas asociados con glucagonomas, VIPomas y los tumores carcinoides, la eficacia es menos predecible para los pacientes sintomáticos con insulinoma. Sin embargo, es una opción razonable para los pacientes con hipoglucemia persistente refractaria al diazóxido .

Otros fármacos utilizados, aunque menos eficaces, son los antagonistas del calcio, la difenilhidantoína y los corticoides a altas dosis por su efecto estimulador de la neoglucogénesis y aumento de la insulínresistencia.

GASTRINOMA

El objetivo del tratamiento médico es limitar las manifestaciones clínicas y complicaciones de la úlcera péptica, utilizando la sintomatología del paciente como criterio para la modificación de la dosis de tratamiento. Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol) bloquean de manera efectiva la secreción de ácido inhibiendo de forma irreversible la ATPasa de hidrógeno / potasio que se encuentra en la superficie luminal de la célula parietal. Su efecto dura más de 24 horas. Un estudio realizado por Maton et al. prospectivo, de cuatro años, con 40 pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison que fueron tratados con omeprazol encontró lo siguiente⁸⁹:

- El omeprazol controla eficazmente la producción de ácido en todos los pacientes
- Omeprazol fue capaz de resolver por completo los síntomas pépticos en 23 de los 29 pacientes.
- Ningún paciente experimentó taquifilaxia ni toxicidad hematológica, metabólica, o gástrica.
- La endoscopia con biopsia gástrica no reveló evidencia de tumores carcinoides gástricos como una complicación a largo plazo del tratamiento con omeprazol.

Los pacientes deben comenzar con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones, que podrán ser disminuidas cuando se controlen los síntomas.

Los inhibidores de la bomba de protones son generalmente seguros, incluso cuando se utiliza a altas dosis.

Mientras que los inhibidores de la bomba de protones son capaces de controlar la secreción de ácido gástrico, los análogos de la somatostatina como el octreótido puede inhibir la secreción de gastrina. Sin embargo, debido a la imprevisibilidad de la respuesta, no son agentes de primera línea para los pacientes sintomáticos con hipergastrinemia.

Con interferon alfa se han observado respuestas bioquímicas e inducción de la estabilización tumoral de 20-40%, aunque existen limitaciones en su uso debido a la alta tasa de efectos secundarios.

VIPOMA

El tratamiento de un paciente con un VIPoma comienza con la sustitución de las pérdidas de líquido y la corrección de las alteraciones electrolíticas. Muchos pacientes requieren más de 5 litros de líquido y 350 mEq de potasio al día. El Octreótido es un análogo de somatostatina y disminuye la secreción de péptido intestinal vasoactivo, siendo el tratamiento de elección para reducir las diarreas⁹⁰. Lanreótido, otro análogo de somatostatina, también puede ser utilizado para el tratamiento de los VIPomas. La administración de ambos es intramuscular, pero existen formulaciones de depósito de acción prolongada que evitan la administración diaria, pudiendo ser mensual. Los análogos de la somatostatina son por lo general bien tolerados, pero pueden presentar algunos efectos secundarios:

- Un tercio de los pacientes presentan náuseas, molestias abdominales, distensión abdominal, deposiciones diarreicas y mala absorción de grasas durante las primeras semanas de la terapia.

- Intolerancia leve a la glucosa debido a la inhibición transitoria de la secreción de insulina, en raras ocasiones.

- El octeótrido reduce la contractilidad vesicular postprandial y retrasa el vaciado la vesícula biliar, pudiendo presentar hasta un 25 por ciento de los pacientes cálculos biliares asintomáticos durante los primeros 18 meses de tratamiento⁹¹.

El interferón alfa mejora los síntomas de hipersecreción hormonal en el 40 al 50% de los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos. Además, se induce la estabilización del tumor en 20 a 40%, y la regresión del tumor en aproximadamente el 15% de los pacientes. La aceptación generalizada de interferón alfa para el tratamiento de metástasis de tumores neuroendocrinos pancreáticos se ha visto limitada por los estudios cuestionan su eficacia antitumoral, y el potencial de efectos secundarios, que pueden incluir la fatiga incapacitante, depresión, alteración de la función tiroidea, y mielosupresión.

La adición de interferón alfa con octreótido, pueden controlar los síntomas en pacientes que son resistentes o refractarios a el octreótido solo. También se puede usar la combinación de octreótido con un glucocorticoide⁹².

GLUCAGONOMA

Debido a que los pacientes con síndrome del glucagonoma sufren de un estado catabólico prolongado, el apoyo nutricional de algún tipo es un componente integral de la terapia. La nutrición parenteral total debe ser considerar seriamente antes de la operación si se contempla la resección del tumor primario. En otros casos, la alimentación enteral o suplementos pueden ser útiles. La resolución a largo plazo de eritema necrótico migratorio se ha logrado mediante infusiones intermitentes de aminoácidos y de ácidos grasos, pero sin regresión del crecimiento del tumor u otros síntomas⁹³.

Los análogos de la somatostatina como el octreótido son altamente eficaces para el control de los síntomas relacionados con la hipersecreción de glucagón. El octreotido inhibe la secreción de la hormona, lo que reduce las concentraciones séricas de glucagón, y mejora el eritema necrótico migratorio, la diabetes, la diarrea y los síntomas neurológicos⁹⁴. La mejora en el eritema necrótico migratorio no siempre se correlaciona con la disminución de glucagón en suero, lo que sugiere un posible efecto directo del octreótido. Los análogos de la somatostatina son de beneficio incierto para los pacientes asintomáticos, sin existir evidencia demostrada de actividad antitumoral. La adición de interferón alfa con octreotido puede mejorar la sintomatología en pacientes que son resistentes al octreotido solo.

SOMATOSTINOMA

El tratamiento médico irá dirigido al control de los síntomas derivados de la Diabetes Mellitus y las esteatorreas.

PPOMA

Al igual que el somatostinoma, el tratamiento médico irá dirigido al control sintomático.

II.4.5.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

II.4.5.2.1 TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

La técnica quirúrgica dependerá la localización del tumor:

A) En los tumores localizados en cabeza de páncreas y proceso uncinado, la técnica quirúrgica consiste en la **duodenopancretectomía cefálica**:

Se accede mediante una incisión subcostal bilateral. La intervención se inicia con una exploración de la cavidad abdominal para descartar la presencia de metástasis hepáticas o peritoneales, revisando cúpulas diafragmáticas, hígado, peritoneo, intestino, sus mesos y fondo de saco de Douglas en la búsqueda de adenopatías sospechosas o de nódulos de carcinomatosis peritoneal.

La exploración del páncreas y de la lesión permite evaluar la resecabilidad de la cabeza de páncreas. Precisa tres tiempos de liberación fundamentales:

* Una disección coloepiploica completa, liberando el ángulo colónico derecho. Éste último es descendido con cuidado de no lesionar la vena cólica superior derecha que va a drenar a la vena mesentérica superior al nivel en que ésta penetra por detrás del istmo pancreático (referencia útil de la VMS cuando los mesos son gruesos). Esta disección permite el acceso a la trascavidad de los epiplones y permite la exploración de la parte superior del mesocolon transversal, los ganglios del pedículo mesentérico del istmo y del cuerpo de la glándula.

* Una maniobra de Kocher, que alcanza el flanco derecho de la aorta. Esta maniobra forma parte del tiempo de exéresis. Esta maniobra expone la vena cava infrahepática al nivel donde abocan las venas renales, y el surco interaorticocavo, localización de posibles adenopatías metastásicas. La cabeza es ahora móvil. Su prensión cuidadosa entre los dedos permite, por una parte, evaluar la distancia entre el tumor y el istmo para definir la línea de sección pancreática y, por otra parte, buscar por palpación una zona de invasión neoplásica en la raíz de la AMS.

* La separación entre la cara anterior del eje mesentericoportal y la cara posterior del istmo de la glándula. Esta maniobra se inicia mediante la exposición de la VMS localizándola inmediatamente a la derecha de la AMS o siguiendo la vena cólica

superior. El plano de disección se inicia con las tijeras, permaneciendo en contacto con la adventicia. Conviene localizar la vena porta al pie del pedículo hepático, en el borde superior del páncreas. La liberación retroístmica se continúa con ayuda de un disector, hasta conseguir individualizar el istmo pancreático. En caso de resistencia durante la disección, es mejor controlar la VMS en su entrada por detrás del páncreas y la vena porta al pie del pedículo.

En la exéresis de la pieza podemos distinguir cuatro tiempos:

1)Liberación de las fijaciones hepáticas mediante sección del conducto hepático común y de la arteria gastroduodenal: Se realiza la colecistectomía reglada y se referencia el colédoco para su posterior sección. Se expone el flanco derecho de la vena porta y se movilización del colédoco que se extirpa a la vez que el tejido linfático y los ganglios retroportales. Se liga y secciona la vena pancreaticoduodenal posterior y superior expuesta en el flanco derecho de la vena porta. Se realiza la disección para exponer el árbol arterial hepático. Se identifica la arteria gastroduodenal que surge de la arteria hepática común. Hay dos maniobras esenciales en este tiempo de intervención:

- Verificar que se trate de una arteria gastroduodenal y no de una arteria hepática propia que se origina en la aorta o en la AMS.

- Asegurarse que la arteria gastroduodenal no es una vía de suplencia de la vascularización hepática, a partir de la AMS.

La arteria gastroduodenal puede, cuando estas precauciones se han tomado, ser seccionada en su origen. El eje arterial destinado al hígado se individualiza con lazos cuya tracción hacia la izquierda expondrá la cara anterior del tronco portal que conviene disecar completamente.

2)Sección gástrica: La DPC según Whipple implica la extirpación del tercio distal del estómago con la finalidad de:

- Realizar una resección oncológica adecuada.

- Reducir la secreción ácida gástrica, y por ello, el riesgo de úlcera gástrica sobre la anastomosis gastroyeyunal.

La zona de sección gástrica pasa 10 cm por encima del píloro. La técnica de sección depende de la forma en que será confeccionada la anastomosis gastroyeyunal, ya sea manual o mecánica.

3)Sección pancreática: Se realiza frente al borde izquierdo del eje de la vena porta, con bisturí frío. Esta sección expone dos partes hemorrágicas. Del lado cefálico, la hemostasia se obtiene rápidamente suturando la glándula mediante una sutura continua hemostática. Del lado corporocaudal, se puede obtener una hemostasia perfecta y duradera mediante un punto en X en cada uno de los cuatro o cinco vasos sangrantes. El orificio del conducto de Wirsung, milimétrico en ausencia de dilatación, se identifica para no ser lesionado durante estas maniobras. Anteriormente, se extirpa una fina porción de tejido pancreático para examen histológico posterior, verificando que la sección se realiza sobre zona sana. Su positividad implicaría extender la exéresis hacia el cuerpo de la glándula o considerar una pancreatectomía total. El muñón pancreático debe ser lo suficientemente largo (3 a 4 cm) para permitir la realización de una anastomosis pancreatodigestiva en las mejores condiciones.

4)Sección yeyunal: Este tiempo se inicia en la región inframesocólica. Se diseca y expone el ángulo de Treitz y la cuarta porción duodenal. La zona de sección duodenal es identificada mediante lazos, a 10 cm aproximadamente del ángulo duodenoyeyunal. El segmento yeyunal proximal se libera mediante sección entre ligaduras de sus relaciones vasculares mesentéricas. La sección se realiza entre dos clamps digestivos o mediante una línea de grapas. La extremidad distal del yeyuno se deja preparada para la reconstrucción posterior del tránsito digestivo. El extremo yeyunal proximal es recuperado en el nivel supramesocólico pasando a la derecha y por detrás del pedículo mesentérico superior. Esta maniobra lleva al nivel supramesocólico la totalidad de la pieza de exéresis.

La reconstrucción se lleva a cabo mediante las siguientes anastomosis:

1) Anastomosis pancreaticoyeyunal: El asa yeyunal se pone en contacto con el muñón pancreático. La anastomosis se realiza en el borde antimesentérico, a 2 ó 3 cm de su extremo proximal orientada hacia abajo. Se coloca un drenaje externo canalizando el Wirsung y extrayéndolo a través del asa según técnica Witzel.

2) Anastomosis hepaticoyeyunal: Se confecciona a 20 a 30 cm en sentido distal de la previa. Este intervalo relativamente largo evita que una fístula sobre la anastomosis pancreática se transforme en una fístula compleja pancreática y biliar. El conducto hepático común se implanta sobre el borde antimesentérico del asa.

3) Anastomosis gastroyeyunal: El muñón gástrico se desciende a través del mesocolon transversal y la anastomosis gastroyeyunal se realiza al menos a 40 cm en sentido distal de la anastomosis biliar para evitar cualquier tensión. Cuando la brecha mesocólica no se puede realizar, la anastomosis se puede confeccionar a nivel precólico.

B) En los de tumores localizados en cuerpo-cola, se realiza **resecciones pancreáticas distales con preservación esplénica o no**:

Esplenopancreatectomía corporocaudal: Incisión subcostal bilateral. En un primer tiempo, se realiza una disección coloepiploica para abrir ampliamente la trascavidad de los epiplones. La sección del ligamento gastroesplénico por ligadura de los vasos cortos libera el bazo de la curvatura mayor gástrica. El estómago se desplaza hacia arriba y el colon transversal hacia abajo, asegurando así una exposición excelente del cuerpo y de la cola pancreática. Se identifica y liga la arteria esplénica para limitar las pérdidas sanguíneas. El istmo pancreático se localiza, se separa del tronco portal en su cara posterior y se identifica mediante cintas. Se liberan mediante disección el bazo, cola y el cuerpo del páncreas hasta el confluente esplenomesentérico. Durante el transcurso de esta maniobra, la vena mesentérica inferior puede presentar una variante anatómica y desembocar en la vena esplénica, en tal caso, se secciona. La arteria esplénica se secciona en el borde superior del páncreas. La vena esplénica se identifica en su unión con la vena mesentérica superior y se secciona. La pieza sólo se sostiene por el istmo cuya sección se realiza con el bisturí frío. El conducto de Wirsung se identifica y se sutura electivamente mediante hilo no reabsorbible. La hemostasia de la superficie pancreática se asegura mediante puntos de hilo no reabsorbible

Pancreatectomía distal con conservación esplénica: La vía de acceso es idéntica a la utilizada para la esplenectomía corporocaudal. La exposición se obtiene mediante una disección coloepiploica y sección del ligamento gastroesplénico. La arteria esplénica se identifica y marca con cintas. Se incide el peritoneo en el borde inferior del páncreas, permitiendo así la exposición de la cara posterior del páncreas donde la vena esplénica se identifica mediante la colocación de cintas. La movilización de la cola del

páncreas se puede realizar: Ya sea por disección progresiva y minuciosa de los vasos esplénicos desde la izquierda hacia la derecha mediante ligaduras reforzadas realizadas paso a paso, permitiendo su movilización hasta el nivel de sección elegido. Ya sea por la separación inicial de la vena esplénica de la cara posterior del páncreas de derecha a izquierda, seguida de separación de la arteria esplénica del páncreas de izquierda a derecha. Esta última opción tiene la ventaja de permitir una identificación más fácil de la cola pancreática en el seno del tejido graso hiliar. La sección del páncreas se realiza según la técnica previamente descrita.

Una vez descrita de forma general la técnica quirúrgica, podemos resaltar las peculiaridades de cada variedad histológica y funcional:

TNEP FUNCIONANTES:

Insulinoma: La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección. La cirugía es el tratamiento definitivo, ya que al tratarse de un tumor benigno en la mayoría de los casos, la extirpación completa lleva a la curación en el 85-95% de los pacientes⁹⁵. El primer paso debe ser conseguir una amplia exposición del páncreas mediante una maniobra de Kocher, apertura del gastrocólico, sección de la inserción del mesocolon en el borde inferior del páncreas y adecuada movilización de la cola o del bazo. Con esto podemos explorar la glándula con palpación y ecografía, que nos permite la localización del insulinoma y determinar su relación con estructuras vasculares y el conducto de Wirsung. Dependiendo de sus relaciones anatómicas se realizará enucleación o resección pancreática. Ocasionalmente será necesario realiza duodenopancreatectomía cefálica por insulinomas grandes de la cabeza o resección subtotal o total del páncreas por tumores múltiples o diagnóstico de nesiodioblastosis.

En pacientes MEN 1, dada su multicentricidad, la cirugía debe ser más agresiva con resecciones corporocaudales y enucleación de tumores de cabeza. No se recomiendan las resecciones pancreáticas distales a ciegas, ya que los insulinomas se distribuyen con una frecuencia similar a lo largo de toda la glándula. Es preferible terminar con la intervención y realizar un estudio más exhaustivo. En los casos de insulinoma maligno

está justificada la resección pancreática de la zona de implantación del tumor y linfadenectomía regional.

Gastrinoma: La ecografía intraoperatoria es necesaria ya que el 10% de los tumores no son palpables. Si no se detecta a nivel pancreático deberá realizarse una exploración duodenal. Pueden permanecer indetectables hasta el 30% de los casos. En el caso de no poder identificar el tumor, se prefiere terminar la cirugía y realizar controles de imagen cada 6 meses hasta la identificación del tumor para evitar realizar una duodenopancreatectomía. Una particularidad a tener en cuenta tras la resección quirúrgica es que la secreción gástrica no puede regresar a la normalidad debido a un exceso residual de las células parietales gástricas, por lo que estos pacientes deberán continuar con el tratamiento médico durante un tiempo⁹⁶. El adecuado control de la hipersecreción gástrica con los antisecretores, hace que la cirugía gástrica directa como vagotomías o gastrectomía, sea excepcionalmente necesaria.

A los pacientes con gastrinoma esporádico que no tienen evidencia de diseminación metastásica de la enfermedad se les debe ofrecer laparotomía exploradora y resección tumoral^{97,98}, ya que el tratamiento quirúrgico, además de eliminar o reducir la necesidad de tratamiento médico, protege contra la posibilidad de metástasis del tumor. En las manos de un cirujano experimentado, hasta el 50% de estos pacientes se curan^{98,99}. La técnica quirúrgica más adecuada es la resección o enucleación del tumor o tumores. En los casos de gran afectación duodenal, tumores extensos del área periampular o afectación nodal masiva, puede estar indicado una duodenopancreatectomía. La probabilidad de cura quirúrgica es especialmente alta para los gastrinomas extrapancreáticos (en los ganglios linfáticos, duodeno o peripancreáticos) quedando limitada en los pacientes que presentan síndrome de Zollinger-Ellison como parte del MEN 1, ya que la naturaleza multifocal de los tumores en esta enfermedad dificulta curación de la hipersecreción de gastrina¹⁰⁰.

Los pacientes no candidatos al tratamiento quirúrgico, pueden optar por la radioterapia para paliar la sintomatología y evitar la progresión local de la enfermedad¹⁰¹.

VIPoma: debe llevarse a cabo la resección del tumor con márgenes de seguridad, y la técnica dependerá de la localización del tumor.

Glucagonoma: Para los casos en los que el tumor está localizado en el momento del diagnóstico, la resección ya sea mediante enucleación, resección pancreática o intervención de Whipple, está indicada ya que ofrece la posibilidad de curación completa. La resolución de la hiperglucagonemia y el eritema necrótico migratorio son típicos tras la resección del tumor primario¹⁰².

Somatostinoma: Al igual que con otros tumores neuroendocrinos, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Sin embargo, ya que el 75% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, la cirugía curativa a menudo no es posible. La radioterapia se usa en pacientes no subsidiarios a la cirugía.

PPoma: el tratamiento es quirúrgico y la resección dependerá de la localización tumoral.

TNEP NO FUNCIONANTES

El tratamiento de elección es el quirúrgico, debiéndose intervenir cuando son mayores de 2 cm. El tipo de cirugía (enucleación o pancreatectomía parcial) irá orientada a conservar la máxima cantidad de tejido pancreático y dependerá del tamaño, número de lesiones y ubicación de las mismas¹⁰³. Haynes et al. en una serie de casos de más de 139 pacientes concluyó que aquellos pacientes con TNEP no funcionantes deben someterse a la resección del tumor y cuidadosa vigilancia postoperatoria aunque los hallazgos patológicos sean indicativos de benignidad¹⁰⁴.

II.4.5.2.2 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN TNEP

Los TNEP de páncreas son de crecimiento lento y a excepción de gastrinoma y somatostinomas que se localizan en cabeza pancreática en el 60-70% de los casos. Los otros TNEP de páncreas funcionantes se suelen localizar en cuerpo y cola, lo que facilita el abordaje laparoscópico. Al ser el insulinooma el TNEP más frecuente, único en la mayoría de los casos, y de pequeño tamaño, constituye el tumor idóneo para su extirpación vía laparoscópica ya sea mediante enucleación o resección pancreática.

Enucleación:

Se coloca al paciente en decúbito lateral derecho para tumores localizados en cabeza pancreática y decúbito lateral izquierdo para los localizados en cuerpo y cola. Se utilizan cuatro trocares de 10-12 mm localizados: supraumbilical, subcostal línea media axilar, subcostal línea media clavicular y subxifoideo. Se insufla el neumoperitoneo a 14 mmHg. Se utiliza una óptica de 30° y un ecógrafo laparoscópico para su localización, dada su alta sensibilidad. La enucleación se realiza cuando evidenciamos que el tumor está separado del conducto pancreático y de la vena esplénica. Con la tijera de electrocoagulación, se delimita el espacio entre el tumor y el parénquima pancreático sano y se profundiza en los bordes hasta el punto que permita introducir el bisturí harmónico para coagular los vasos que irrigan el tumor. Se tracciona del tumor con una pinza de agarre para finalizar la enucleación.

Pancreatectomía corporocaudal con o sin preservación esplénica:

Se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo. La misma posición de trócares que en el caso de enucleación. Se secciona el ligamento esplenocólico y movilización del ángulo esplénico del colon. Apertura del epiplon gastro-cólico hasta eje mesentérico-portal. Sección de adherencia gastro-pancreáticas. Liberación del borde posterior del páncreas de sus adherencias retroperitoneales. Tracción del borde inferior del páncreas e identificación de vena esplénica. Separación de la vena esplénica de la cara posterior del páncreas, en el punto en el que se pretende realizar la sección pancreática. Se crea un tunel entre vena esplénica y páncreas, con identificación de arteria esplénica en el borde superior. Sección pancreática mediante EndoGIA. Tracción del borde se sección para poner de manifiesto las ramas arteriales y venosas que conectan los vasos esplénicos con el páncreas. Se van electrocoagulando o clipando

dichas ramas en dirección al hilio esplénico hasta conseguir la separación completa del páncreas y su exéresis. Se comprueba la correcta vascularización esplénica a través de los vasos breves gástricos y el hilio esplénico.

En el caso de no preservar el bazo, se seccionan también la arteria y vena esplénica, traccionando del borde de sección y continuando la disección por el borde superior del páncreas con clipaje y sección de vasos breves gástricos. La disección del borde inferior del páncreas se completa con la movilización del bazo una vez seccionadas sus adherencias peritoneales.

Una vez explicada la técnica, es importante decir que durante la última década ha habido una tendencia hacia técnicas mínimamente invasivas y menos agresivas sobre el parénquima pancreático. Este cambio no ha aumentado la morbilidad ni comprometido la supervivencia¹⁰⁵. La cirugía laparoscópica para TNEP de pequeño tamaño y solitario es totalmente factible y segura^{106, 107, 108,109}. Las ventajas del enfoque mínimamente invasivo laparoscópico son el menor sangrado intraoperatorio¹¹⁰, más rápida recuperación postoperatoria¹¹¹, menor estancia hospitalaria^{112,113}, y la mejoría estética, en comparación con el enfoque abierto.

La pancreatectomía distal laparoscópica es hoy en día un procedimiento muy establecido en diversas instituciones en todo el mundo¹¹⁴⁻¹²². El procedimiento prevé a corto y largo plazo resultados oncológicos similares a la pancreatectomía distal abierta y con un uso selectivo, parece ser también una alternativa rentable frente a la pancreatectomía distal abierta. La pancreatectomía distal laparoscópica con preservación del bazo es factible con un riesgo moderado de infarto esplénico postoperatorio¹²³. Sin embargo, la importancia de la conservación del bazo en el resultado oncológico en pacientes con TNEP sigue siendo poco clara. Cuando se realiza la cirugía laparoscópica para TNEP, la ecografía intraoperatoria laparoscópica siempre se debe utilizar, ya que esto permite una extirpación segura del tumor. Si el tumor no se puede identificar con precisión por ecografía laparoscópica, la conversión a la cirugía abierta debe ser considerada¹²⁴. La cirugía pancreática laparoscópica requiere un alto nivel de habilidades quirúrgicas y se debe realizar en centros especializados¹²⁵.

II.4.5.2.33 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

En función de su frecuencia:

1-Retraso del vaciamiento gástrico: Es una de las complicaciones más frecuentes. Su incidencia oscila entre el 15-70%. Se define como la necesidad de mantener la sonda nasogástrica (SNG) a partir del décimo día postoperatorio, la reinscripción de la sonda por vómitos o la incapacidad para tolerar la ingesta oral a partir del día 14. No suele poner en peligro la vida del paciente, pero obliga a mantener sistemas de nutrición hasta el restablecimiento del tránsito gástrico.

2-Absceso intraabdominal: aparece a la semana de la intervención. Se localiza sobre todo en el espacio supramesocólico y puede estar relacionado o no, con pequeñas dehiscencias anastomóticas o hematomas. El tratamiento es la colocación de drenaje percutáneo y antibioticoterapia.

3-Fístula pancreática: Es una complicación frecuente, con posibles implicaciones letales. Se define como la salida por los drenajes de un líquido con elevado contenido en amilasa a partir del séptimo día postoperatorio, con un débito superior a 50 ml por día. Su tratamiento en ausencia de complicación infecciosa intraabdominal, es la administración de somatostatina intravenosa y la nutrición parenteral total.

4-Pancreatitis del remanente: Se presenta en los primeros días posoperatorios y se manifiesta por elevación de amilasa en los controles analíticos. El manejo igual que el de cualquier otra pancreatitis con la realización de TC abdominal para evaluar la presencia o no de necrosis a las 48-72 horas.

5-Hemoperitoneo: es una complicación poco frecuente pero grave. Poco frecuente en las primeras 48 horas y en ese caso se debe a causas técnicas de hemostasia del campo quirúrgico. El hemoperitoneo tardío (6º-7º postoperatorio) se relaciona con la aparición de una fístula o fuga de líquido pancreático que digiere un vaso. Se presenta con emisión de sangre roja por los drenajes. La prueba indicada para el diagnóstico de esta patología es la arterografía, que nos permite identificar la lesión y en caso de ser arterial, se puede intentar detener mediante técnicas endovasculares. En pacientes con alta inestabilidad y distensión abdominal, estará indicada la laparotomía de entrada.

6-Hemorragia digestiva alta: Se objetiva en un 4% de los pacientes operados. Su tratamiento es igual que el de cualquier hemorragia digestiva alta.

7-Dehiscencia de anastomosis gastroyeyunal: incidencia relativamente baja, precisa de laparotomía para su resolución.

8-Infartos y abscesos hepáticos: poco frecuentes y se relacionan con problemas en la irrigación arterial hepática y más raramente con problemas trombóticos a nivel portal. Puede aparecer en el caso de ligadura de arterias hepáticas accesorias. Su diagnóstico es analítico y mediante TC; y su tratamiento conservador.

Para homogeneizar en todas las publicaciones el tipo de complicaciones se publica, en 1992, la clasificación de **Clavien** para las complicaciones quirúrgicas¹²⁶. Ésta clasificación utiliza 4 grados de severidad de las complicaciones y son los siguientes:

Grado 1: incluye eventos de menor importancia que no requieren tratamiento, con excepción de medicación tal como analgésicos, antipiréticos, antieméticos, antidiarreicos o medicamentos necesarios para infecciones urinarias.

Grado 2: complicaciones potencialmente peligrosas para la vida, con necesidad de intervención o una estancia hospitalaria más larga que el doble de la estancia hospitalaria media por el mismo procedimiento. Éste a su vez se subdivide en

-**Grado 2a:** complicaciones que requieren solo medicación.

-**Grado 2b:** complicaciones que requieren procedimientos invasivos.

Grado 3: complicaciones que conduce a una incapacidad prolongada o resección de órganos.

Grado 4: complicaciones que conducen a la muerte del paciente.

Ésta clasificación fue modificada en 2004, surgiendo la **clasificación de Dindo y Clavien**¹²⁷:

Grado I: cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Se acepta el uso de medicamentos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Esto de grado también incluye heridas infectadas abiertas a pie de cama.

Grado II: complicaciones que precisan tratamiento farmacológico distinto del incluido en el grado I. también se incluye las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral.

Grado III: requieren intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas.

IIIa: la intervención no precisa anestesia general.

IIIb: la intervención precisa anestesia general.

Grado IV: complicaciones potencialmente mortales que precisen cuidados medios o ingreso en UCI. Incluidas complicaciones del sistema nervioso central tales como hemorragia cerebral, apoplejía isquémica, hemorragia subaracnoidea...

IVa: afectación de un solo órgano. Incluye diálisis.

IVb: afectación multiorgánica.

Grado V: Muerte del paciente.

II.4.5.3 TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

De forma global, en el momento del diagnóstico, los tumores neuroendocrinos presentan metástasis en el 40-80% de los casos, siendo el hígado el órgano que con más frecuencia presenta éstas metástasis (40-93%), seguido de los huesos (12-20%) y los pulmones (8-10%). El tratamiento quirúrgico es la mejor opción para las metástasis hepáticas, no obstante sólo un 10-25% de los casos pueden ser resecaados con márgenes libres de enfermedad y ausencia de remanentes microscópicos¹²⁸.

Tratamiento médico:

-Análogos de somatostatina (octreotido, lanreotido, diazóxido...): los tumores funcionantes suponen entre el 10-30% de los TNEP provocando hipersecreción hormonal y liberación de sustancias vasoactivas, tales como la serotonina, que conllevan a un síndrome carcinoide. Esta hiperproducción hormonal también es provocada por las metástasis, siendo, por tanto, los análogos de somatostatina eficaces para el tratamiento médico de la sintomatología. Los análogos de somatostatina están siendo usados desde hace 30 años para el tratamiento de los TNEP demostrando su efectividad en el tratamiento de los síntomas y en la progresión de la enfermedad¹²⁹. Han surgido nuevos análogos de somatostarina como el Pasireotido que ha demostrado su efectividad en el tratamiento del insulinooma asociado a Sd. MEN 1, con actividad antisecretora, antiproliferativa y apoptótica¹³⁰. Algunos autores como Jann et al. defienden los análogos de somatostatina con la primera línea de tratamiento para la pacientes con metástasis hepáticas de TNEP por su alto poder antiproliferativo¹³¹.

-Interferon: puede ejercer efectos antitumorales a través de la estimulación de las células T, inducción de la detención del ciclo celular y la inhibición de la angiogénesis. Pocos estudios han evaluado el uso de interferon de forma prospectiva en el tratamiento de metástasis hepáticas y los resultados son contradictorios:

- En un estudio prospectivo aleatorizado publicado por Kolby et al. con 68 pacientes con metástasis hepáticas en tratamiento con octreotido con o sin interferon, ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en la reducción de niveles en orina del ácido 5-hidroxi-indalacético¹³². Los pacientes que recibieron terapia combinada tuvieron una reducción significativa del riesgo de la progresión del tumor en comparación con los pacientes tratados con octreotido solo, lo que sugiere que la

adición de interferon tuvo un efecto antitumoral significativo.

- Otros estudios como el realizado por Faiss et al. han comparado la eficacia de lanreótido, interferon y terapia combinada de ambos en un ensayo prospectivo aleatorizado que incluyó a 80 pacientes TNE metastáticos¹³³. Las tasas de respuesta en los tres ramales fueron bajas (4%, 4% y 7% respectivamente) y la estabilización tumoral no aumentaba con el tratamiento combinado.

Los resultados contradictorios de estos estudios y la gran cantidad de efectos secundarios del interferon, han limitado el uso del mismo en el tratamiento de metástasis hepáticas.

-Estreptozocina: éste fármaco en combinación con otras sustancias ha representado el tratamiento de los TNEP avanzados. En un estudio retrospectivo publicado por Kouvaraki et al. de 84 pacientes tratados con estreptozocina, 5-fluoracilo y doxorubicina, que presentaban tumor localmente avanzado o metástasis hepáticas, se objetivó una tasa de respuesta radiológica del 39% y un supervivencia media de 39 meses¹³⁴.

- Otros agentes quimioterápicos tales como dacarbazina, tomozolomida y oxiplatino se encuentran en distintas fases de estudio con tasas de respuesta que oscilan entre el 20-40%.

- Terapia molecular dirigida: mediante el uso de a) inhibidores de la angiogénesis tales como bevacizumab, sorafenib, sunitinib... b) inhibidores del factor de crecimiento epidérmico: gefetinib... c) inhibidores de MTOR: everolimus, temsirolimus... De los cuales se están obteniendo buenos resultados en las tasas de respuesta y están surgiendo como terapias sistémicas seguras^{135,136}.

Tratamiento quirúrgico:

La **resección hepática** está indicada para el tratamiento de las metástasis hepáticas, en ausencia de la participación bilobar difusa, compromiso de la función hepática, o la existencia de metástasis extrahepáticas (por ejemplo, pulmonar, peritoneal). Aunque la mayoría de los casos no se pueden curar mediante cirugía, sí que disminuir los síntomas de hipersecreción de la hormona y prolongar la supervivencia es

posible, dada la naturaleza de crecimiento lento de estos tumores. Desde el punto de vista quirúrgico las metástasis de TNEP pueden ser reseccables, bien de forma sincrónica al tumor primario o metacrónica, o bien irreseccables. La resección debe realizarse sólo en pacientes con un número limitado de metástasis hepáticas y en estos casos se obtienen supervivencias entre el 60-80% a los 5 años cuando se obtiene una resección R0, disminuyendo la supervivencia al 30-40% si la resección es R1-R2¹³⁷.

Las metástasis hepáticas obtienen la mayor parte de su suministro de sangre de la arteria hepática, mientras que los hepatocitos sanos obtienen la mayor parte de su suministro de sangre de la vena porta. Tal es la razón para la **radioembolización** terapéutica de la arteria hepática, con el objetivo de inducir la necrosis de las metástasis con el mínimo daño al parénquima hepático normal.

La radioembolización de la arteria hepática con o sin infusión selectiva de quimioterapia se aplica con frecuencia como técnica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas sintomáticas que no son candidatos para la resección quirúrgica. La radioembolización es una técnica bien tolerada y que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes¹³⁸. Puede realizarse a través de la infusión de polvo de gel en la arteria hepática, alcohol de polivinilo, microesferas... a través de un catéter de angiografía para crear una isquemia local del tumor; o en combinación con quimioterapia (doxorubicina, cisplatino o estreptozocina) administrado a través de la arteria hepática (quimioembolización).

La quimioembolización sigue los mismos principios que la embolización arterial pero añadiendo un agente quimioterápico. Con ésta técnica se consiguen concentraciones intratumorales del quimioterápico 20 veces superiores con respecto al uso del mismo agente de forma sistémica.

Otra técnica de embolización utiliza isótopos radioactivos (por ejemplo, itrio-90) que se encuentran en microesferas de vidrio o resina y se aplican selectivamente al tumor a través de la arteria hepática. El número y localización de las metástasis hepáticas no limita su uso. Puede realizarse de forma ambulatoria mediante una cateterización transfemoral, infundiendo millones de microesferas radioactivas que se liberan de forma selectiva en el suministro arterial hepático bajo guía fluoroscópica. De ésta forma se alcanzan altas dosis de radiación a nivel tumoral, respetando el resto de parénquima sano.

Las complicaciones de estas técnicas son poco frecuentes y pueden oscilar desde procesos leves como leucocitosis, dolor abdominal, fiebre y elevación de enzimas hepáticas; hasta complicaciones más graves, tales como, derrame pleural, isquemia intestinal, absceso o infarto hepático y patología postradiación.

Las tasas de respuesta con estas técnicas medidas en regresión radiográfica, son generalmente de alrededor del 50%, aunque las tasas de respuesta sintomática por mejoría de los síndromes hormonales pueden oscilar entre el 39-95%, según la publicación de Gaur et al.¹³⁹. Es decir, la mayoría de los pacientes presentan mejoría de los síntomas causados por la enfermedad.

Cualquiera de estas técnicas se considera razonable para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores neuroendocrinos con enfermedad hepática metastásica que no son candidatos para la resección quirúrgica. En una de las mayores series descritas por Gupta et al. con 81 pacientes sometidos a embolización o a quimioembolización, la duración media de la respuesta tumoral fue de 17 meses, y la supervivencia libre de enfermedad medida en uno, dos y tres años fue del 75%, 35% y 11% respectivamente¹⁴⁰.

En ausencia de ensayos aleatorios, es difícil saber cuándo hay que elegir esta técnica sobre cualquier otra en pacientes con metástasis hepáticas no candidatos a la cirugía. No obstante, en un artículo recientemente publicado por Andrew Kennedy et al., en el que se trata de establecer una guía de consenso para el tratamiento de la metástasis hepáticas de los TNE, mediante el análisis de las distintas terapias, se llega a la conclusión de que aunque no hay nivel de evidencia suficiente para determinar qué técnica (embolización arterial, quimioembolización y radioembolización) es superior a las otras en cuanto a la supervivencia; la radioembolización podría tener ventajas sobre las otras dos al presentar menos efectos adversos y precisar menor tratamiento¹⁴¹.

Otros enfoques para el tratamiento de la enfermedad hepática incluyen la ablación por **radiofrecuencia y la crioablación**, ya sea solo o en combinación con la cirugía reductora. Estos procedimientos, que se pueden realizar vía percutánea o abordajes laparoscópicos, parecen ser menos invasivos que la resección hepática o la

embolización de la arteria hepática. Sin embargo, ambas técnicas son aplicables sólo a las lesiones más pequeñas (preferiblemente menores de 5 cm) y su eficacia a largo plazo es incierta¹⁴². La mayoría de los informes publicados de la radiofrecuencia son pequeños estudios de casos de menos de 40 pacientes¹⁴³⁻¹⁴⁶, por lo que no se han definido criterios estables para el uso de radiofrecuencia en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos y menos cuando los pacientes son subsidiarios de resección quirúrgica.

Cuando las metástasis hepáticas son bilobares pero presentan un tumor primario resecable, se puede plantear la opción del trasplante hepático como una alternativa terapéutica viable.

El número de pacientes con enfermedad hepática aislada en el cual trasplante hepático se ha intentado es pequeño, alrededor de unos 180 casos descritos, y el seguimiento de los datos son insuficientes para determinar si la curación completa realmente ha sido alcanzada. Sólo se ha publicado un caso de remisión completa de glucagonoma durante seis años tras el trasplante hepático¹⁴⁷.

Los criterios de Milan para el trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos son¹²⁸:

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.-Confirmación histológica de tumor carcinoide (tumor neuroendocrino de bajo grado) con o sin síndrome clínico.

2.-Tumor primario que drena por el sistema venoso portal (páncreas e intestino medio: del estómago distal a colon sigmoideo) y con resección curativa quirúrgica.

3.-La afectación tumoral metastásica hepática \leq al 50 % del parenquima hepático funcional.

4.-Edad \leq 55 años.

5.-Enfermedad metastásica estable o con buena respuesta terapéutica en los 6 meses previos al trasplante hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.-Carcinomas de célula pequeña y carcinomas neuroendocrinos de alto grado (tumores no carcinoides).
- 2.-Contraindicaciones médico-quirúrgicas absolutas para el trasplante de hígado, incluyendo tumores previos.
- 3.-Carcinoides no gastrointestinales o tumores neuroendocrinos que no drenan por el sistema venoso portal.

II.4.5.4. TRATAMIENTO SISTÉMICO EN TUMORES NO RESECABLES

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son poco frecuentes y con síntomas inespecíficos, provocando que se encuentren muy evolucionados o con presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Esto hace que la media de supervivencia de estos pacientes sea en torno a 24 meses, con una supervivencia a 5 años del 30-40%^{148,149}. A pesar de presentar enfermedad metastásica, suelen presentar índice de proliferación bajo (especialmente los G1 de la nueva clasificación de la OMS), por lo que presentan una baja respuesta a los tratamientos quimioterápicos. En las últimas dos décadas no han existido cambios específicos en la estrategia terapéutica de estos paciente. Hasta el 2011 la actitud terapéutica quimioterápica consistía en el uso de estreptozocina asociada o no a doxorubicina, aceptada desde 1976^{150,134}; añadiendo análogos de somatostatina para el tratamiento sintomático en los tumores con hipersecreción hormonal¹⁵¹. Una característica de este tipo de tumores es la expresión de receptores de somatostatina y esto se ha utilizado tanto para el diagnóstico como tratamiento.

Aunque las tasas de respuesta que se informaron inicialmente fueron de hasta el 69%, la verdadera tasa de respuesta es probablemente menor, entre 10 y 40%. La incertidumbre sobre la eficacia, así como la toxicidad de este tratamiento (náuseas, mielosupresión prolongada, insuficiencia renal), ha impedido su aceptación generalizada como estándar de primera línea de tratamiento. La actividad antitumoral también se ha demostrado para los regímenes que contienen el agente alquilante activo por vía oral temozolomida. En ausencia de estudios comparativos, la elección de primera línea estreptozocina / doxorubicina o un régimen basado en la temozolomida debe ser individualizada, teniendo en cuenta la conveniencia de un tratamiento por vía oral en lugar de por vía intravenosa, el estado funcional, y el perfil de efectos secundarios de las dos combinaciones.

A partir de 2011 han surgido estudios con nuevas líneas de tratamiento dirigidas a determinados receptores de crecimiento y angiogénesis^{152,153}. Se han investigado nuevos agentes terapéuticos dirigidos a cualquiera de los factores de crecimiento, sus ligandos u otras moléculas, incluyendo compuestos antiangiogénicos. La gran mayoría

de los datos disponibles derivan de estudios en fase II y III, en pacientes con tumores en estado G1-G2 según la nueva clasificación de la OMS¹⁵⁴.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es uno de los marcadores determinantes en el cáncer. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es crucial en el desarrollo del tumores sólidos y de sus metástasis. Estudios experimentales han mostrados la sobreexpresión de receptores de VEGF en paciente con tumores neuroendocrinos pancreáticos¹⁵⁵. La sobreexpresión de factor de crecimiento endotelial vascular y de sus receptores (VEGFR) en los TNE, es la base para los estudios de compuestos antiangiogénicos:

Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF. Es un fármaco aprobado por FDA (Food and Drug Administration) en combinación con citotóxicos para el tratamiento de las metástasis de cancer colorectal y el cáncer no microcítico de pulmón. Ha sido evaluado en estudios en fase II, en combinación con un octeótrido frente al interferón alfa 2b (INF-2b) en el tratamiento de los tumores carcinoides avanzados. La combinación con el octeótrido ha mostrado una supervivencia libre de enfermedad a las 18 semanas del 95% frente al 68% del INF-2b. Estos resultados han propiciado estudios en fase III para el tratamiento de TNE avanzados. En varios ensayos en fase II se ha combinado el bevacizumab con fármacos citotóxicos (temozolomida, folfox, capecitabina/oxiplatino) obteniendo resultados preliminares de tasa de respuesta en torno al 20-30%¹⁵⁶⁻¹⁵⁹.

Sorafenib: fue el primer inhibidor de la tirosina quinasa por vía oral. Se trata de una molécula dirigida contra VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-b, Flt-1 y c-KIT. Los estudios preliminares en un estudio en fase II para TNE indicaba una tasa de remisión del 10%¹⁶⁰. Sin embargo se asocia con un alto grado de toxicidad hasta en un 43% de los pacientes. Los primeros resultados descritos en combinación con bavacizumab, se realizaron en un ensayo fase II multicéntrico español. Indicaba una tasa de respuesta del 10% comparable con el uso de sorafenib solo¹⁶¹.

Sunitinib: ha demostrado actividad antitumoral inhibiendo la transducción de la señal de los receptores de VEGF en estudios en fase I y II. Estos hallazgos permitieron realizar un estudio en fase II¹⁵³ para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco. Se trata de un estudio a doble ciego de 171 pacientes con dosis de Sunitinib de 37.5mg/día

frente a un placebo. La supervivencia del grupo con Sunitinib fue de 11.4 meses frente a los 5.5 meses del grupo placebo; concluyendo que se trataba de un fármaco eficaz en el tratamiento de pacientes con patología avanzada. Es un fármaco, en general, bien tolerado, siendo sus efectos adversos más frecuentes la diarrea, astenia, náuseas, vómitos y fatiga. Aunque es preciso un estrecho control por la posible aparición de neutropenia (12%) e hipertensión arterial (10%). Sunitinib es un tratamiento tolerable y con buenos resultados en el tratamiento de los TNE con metástasis hepáticas¹⁶².

Pazopanib: su acción es similar a la de sunitinib. El primer estudio para TNE fue hecho en combinación con octeótrido LAR para TNE de grado bajo o intermedio (G1-G2). La tasa de respuesta fue similar a la de sunitinib (12%), con una tasa de estabilidad de la enfermedad en torno al 69%¹⁶³.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EFGR)

El EFGR se expresa en los TNE y se asocia con un mal pronóstico y resistencia terapéutica¹⁶⁴. Se ha descrito una molécula dirigida al EFGR, el **gefitinib**, con una tasa de respuesta inferior al 7% en un estudio realizado sobre 96 pacientes con TNE¹⁶⁵.

INHIBIDORES DE MTOR

Everolimus: “Mammalian target of rapamycin” o mTOR es una seronin-treonin-tirosin-kinasa que juega un papel fundamental en el crecimiento, proliferación y apoptosis celular^{166,167}. Estudios en fase II han mostrado el efecto anti-tumoral del everolimus inhibiendo la mTOR¹⁶⁸. Basándose en estos datos positivos, se han llevado a cabo estudios en fase III¹⁵² evaluando la seguridad y eficacia del everolimus en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. Se trataba de un estudio a doble ciego incluyendo 410 pacientes. 207 fueron tratados con dosis de everolimus de 10 mg/día y 203 paciente con un placebo. La media de supervivencia en el grupo de everolimus fue de 11 meses frente a los 4.6 meses del grupo control. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de everolimus, pero la mayoría eran de grado leve (I-II) con sintomatología tipo fatiga, gastritis, eritema, hiperglucemia; siendo

poco frecuentes síntomas de gravedad (III-IV) como neumonitis. Los autores concluyeron que el everolimus era una droga segura y efectiva en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados. Otros estudios han testado éste fármaco concluyendo igualmente que se trata de una medicación segura, con pocos efectos secundarios y que permite al paciente mantener una buena calidad de vida¹⁶⁹.

II.4.6 PRONÓSTICO

El pronóstico de los TNEP es difícil de determinar. El pronóstico fatal se presenta en los TNEP con patrón de crecimiento agresivo. La dificultad reside en definir la benignidad o malignidad de la enfermedad. Los TNEP se pueden clasificar como malignos cuando presentan afectación de ganglios linfáticos, metástasis a distancia o invasión de estructuras adyacentes. En el estudio de Hochwald et al. sobre 136 casos de TNEP, se mostró que la tasa de mitosis y necrosis podía ser significativamente pronóstica. No se mostró diferencia de supervivencia entre los TNEP funcionantes y no funcionantes. No obstante los no funcionantes presentaban lesiones más evolucionadas que los funcionantes, como consecuencia de la ausencia de síntomas¹⁷⁰.

Los insulinomas son tumores de buen pronóstico, ya que en su mayoría tienen un comportamiento benigno, y los insulinomas de carácter malignos presentan altos niveles de supervivencia a largo plazo.

En el caso de los gastrinomas la mortalidad depende en gran medida de si el tumor es benigno o maligno, el grado de afectación de la enfermedad y el patrón de crecimiento. En estudios en pacientes con gastrinomas, en los que se les pudo realizar un largo seguimiento, se demostró que el 40% de los TNEP mostraban un patrón de crecimiento lento^{173,172}. Los gastrinomas pancreáticos tienen un peor pronóstico que los duodenales y los asociados al MEN 1. Los niveles de gastrina normales se obtienen en el 20% de los casos, pero con una recurrencia del 50% a los 5 años. Los factores asociados a peor pronóstico son: el origen pancreático del tumor, la presencia de metástasis hepáticas y los gastrinomas esporádicos. La supervivencia a los 10 años es del 90% si no hay metástasis hepáticas y del 30% si las hay. Asimismo, la supervivencia es del 94% a los 10 años para los de origen duodenal y del 54% para los pancreáticos.

Los glucagonomas son tumores de crecimiento lento pero con tasas de prevalencia de metástasis en el momento del diagnóstico muy altas, con series que varían desde un 50 al 100%, siendo en estos casos muy rara la curación. El sitio más común de metástasis es el hígado, seguido de los ganglios linfáticos regionales, los huesos, las glándulas suprarrenales, los riñones y los pulmones. Aún en tumores localizados, la tasa de curación completa tras la resección solo se obtiene en el 30% de los casos¹⁷³.

Sin embargo, a pesar de la presencia de metástasis, muchos pacientes son capaces de experimentar una supervivencia prolongada con una combinación de las modalidades terapéuticas existentes. Los datos de los informes de casos publicados y series pequeñas de casos sugieren que la RT puede producir altas tasas de paliación sintomática y la ausencia de progresión local en los pacientes que no son candidatos para la resección quirúrgica¹⁷⁴.

Para los VIPomas el porcentaje de supervivencia a cinco años es del 88%, y la supervivencia a 10 años es del 25%. Un pronóstico favorable se asocia con tumores pequeños (<4 cm), la ausencia de metástasis y la edad (40 a 60 años).

MATERIAL Y MÉTODO

“La inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica.”

Aristóteles 384 AC-322 AC. Filósofo griego.

III. MATERIAL Y MÉTODO

III.1 Estudio retrospectivo:

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de 95 pacientes **intervenidos y resecados** de tumores neuroendocrinos de páncreas en el Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” en el período comprendido entre los años 1990-2012.

Se incluyen los pacientes diagnosticados de TNEP intervenidos y resecados durante este período de tiempo. Dentro de esta serie hay un grupo de pacientes que están diagnosticados de Síndrome MEN 1. Se excluyen los pacientes que han sido inoperables dada la extensión tumoral (24 pacientes), así como, los irresecables por presentar invasión vascular o carcinomatosis (11 pacientes).

Los pacientes que presentaban signos, síntomas y alteraciones analíticas hormonales, se establecieron como tumores funcionantes, siendo clasificados en función de la alteración hormonal que predominaba. Aquellos en los que no se estableció bioquímicamente una alteración hormonal ni síndrome clínico específico, se clasificaron como no funcionantes.

Respecto a la forma de presentación, los tumores neuroendocrinos de páncreas pueden aparecer de forma aislada o formando parte de un Síndrome MEN 1. En nuestro estudio consideramos que se trata de una forma de presentación esporádica cuando aparece de forma aislada sin asociarse a otra patología. Por otro lado, pueden formar parte del síndrome familiar conocido como MEN 1 que se caracteriza por la aparición de tumores de paratiroides, hipófisis y duodenopancreáticos, presentado el sujeto al menos dos tumores, asociado a que otro miembro de la familia de primer grado manifieste al menos otro tumor del síndrome.

En nuestra serie, al tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes incluidos en el estudio con tumor neuroendocrino de páncreas asociado con Síndrome MEN 1 familiar, fueron diagnosticados previamente de dicho síndrome mediante el estudio genético del gen MEN 1. Este gen está asociado con la región cromosómica 11q13 y se trata de un gen supresor que está formado por 10 exones. El estudio genético se realizó a partir del ADN genómico obtenido de una muestra de sangre periférica del sujeto y

sus familiares. El estudio del gen MEN 1 se realizó por secuenciación de los exones 2 a 10 y de las uniones intrón-exón.

Las metástasis hepáticas se separaron en metástasis sincrónicas, estaban presentes en el momento del diagnóstico inicial, y metástasis metacrónicas, eran diagnosticadas durante el seguimiento de los pacientes.

Para la clasificación tumoral se siguió la clasificación de la OMS de 2010.

III.2 Estudio preoperatorio:

El estudio de los pacientes para su diagnóstico y preparación preoperatoria se llevó a cabo mediante:

A) Datos clínicos:

Los tumores no funcionantes suelen ser asintomáticos y no hay síntomas derivados de la producción hormonal del tumor.

Los tumores funcionantes presentan síntomas según la hormona producida por el tumor y pueden ser:

- Insulinoma: síntomas derivados de la neuroglucopenia: alteraciones de la visión, conducta anormal, psicosis, cefalea, bradipsiquia, confusión, coma; y la liberación adrenérgica: irritabilidad, sudoración, palpitaciones, temblores...
- Gastrinoma: dolor abdominal, enfermedad ulcerosa recurrente con mayor incidencia de complicaciones (perforación, hemorragia), reflujo gastroesofágico y diarrea acuosa.
- Vipoma: diarrea acuosa asociada a hipopotasemia y aclorhidria, dolor abdominal, síntomas relacionados con la hipopotasemia y deshidratación, como letargo, calambres, vómitos y debilidad muscular.
- Glucagonoma: eritema necrótico migratorio, queilitis, la diabetes mellitus, anemia, pérdida de peso, diarrea, trombosis venosa y síntomas neuropsiquiátricos.

- Somatostinoma: diabetes mellitas, colelitiasis, diarrea con esteatorrea.
- PPoma: dolor abdominal, nauseas, diarrea, hipopotasemia, hipocloridria e hiperglucemia.

B) Pruebas de laboratorio:

- Insulinoma:
 - Determinación analítica de glucemia: considerando patológico valores inferiores a 50 mg/dl.
 - Determinación analítica de insulina en suero: mediante el método inmunoradiométrico (IRMA). Se considera normal valores entre 2-25 uUI/ml.
 - Péptido C: se consideran valores normales entre 0.6-2.5 ng/ml.
 - Test del ayuno: con el paciente ingresado, y tomando bebidas acalóricas, se le realizan determinaciones de glucosa, insulina y péptido C, al inicio y cada 4-6 horas, acortando el intervalo a 1-2 horas cuando la glucosa plasmática desciende por debajo de 60 mg/dl. El test finaliza cuando la glucosa desciende por debajo de 45 mg/dl con síntomas de hipoglucemia, inyectando en este momento 1 mg de glucagón para revertir la hipoglucemia.
- Gastrinoma:
 - Determinación analítica de gastrina basal: mediante el método competitivo (RIA). Valores normales entre 25-110 pg/ml.
 - Determinación de ph gástrico: El paciente es portador de una sonda nasogástrica a través de la cual se toman muestras de ácido gástrico a intervalos de 15 minutos.
 - Determinación de gastrina tras estimulación con secretina: La prueba consiste en obtener un valor basal de gastrina y administrar un bolo de 2U/Kg de secretina intravenosa, midiendo los valores de gastrina a

los 0, 2, 5, 10, 15 y 20 minutos. En pacientes sanos no se suelen producir cambios, mientras que en los pacientes con gastrinomas se obtienen valores de gastrina superiores a 200 pg/ml a los 5-10 minutos.

- Vipoma:
 - o Determinación analítica de VIP: mediante el método competitivo (RIA). Se consideran valores normales < 100 ng/dl.

- Glucagonoma:
 - o Determinación analítica de glucagón: se considera patológico valores > 500 pg/ml.

- Somatostinoma:
 - o Determinación analítica de somatostatina: se considera patológico niveles > 160 pg/ml.

- PPoma:
 - o Determinación analítica de polipéptido pancreático: mediante método competitivo (IRMA). Valores normales entre 0-100 pmol/L.

- Otras determinaciones analíticas:
 - o Calcio: mediante autoanalizador Hitachi. Valores normales entre 8.1-10.4 mgr/dl.
 - o 5-OH indolacético en orina: valores normales entre 2-8 mg/24h.
 - o Marcadores tumorales: CEA; Ca. 19.9; Ca 125.

C) Pruebas de imagen:

En nuestra serie, en los paciente se han realizado las siguientes pruebas:

- Ecografía abdominal.
- Ecoendoscopia.
- Tomografía computerizada.
- Resonancia magnética.
- PET-TAC (Tomografía por emisión de positrones).
- Octreoscan.

D) Pruebas invasivas:

-PAAF: guiada mediante pruebas radiológicas, bien ecografía, tomografía computerizada, etc...

III.3 Cirugía:

A) Preparación preoperatoria:

- Evaluar la función cardiológica y respiratoria
- Fisioterapia respiratoria para educar al enfermo en lo que deberá hacer en el postoperatorio.
- Profilaxis antibiótica consistente en Augmentine 2gr/iv en pacientes no alérgicos. Ciprofloxacino 400 mg/iv en pacientes alérgicos a B-lactámicos.

B) Técnica quirúrgica:

Las técnicas quirúrgicas llevadas a cabo han sido:

- Pancreatectomía corporocaudal: resección de cuerpo y cola pancreática, asociada o no a esplenectomía.
- Duodenopancreatectomía cefálica: resección de de cabeza pancreática y porción duodenal, con anastomosis pancreático yuyunal, hepaticoyeyunal y gastroyeyunal.

- Enucleación: resección de tumoración a través de sus límites.
- Pancreatectomía corporocaudal + enucleación de otra lesión situada en cabeza pancreática.
- Pancreatéctomía total: exéresis completa del páncreas asociada o no a esplenectomía, con anastomosis gastroyeyunal y hepaticoyeyunal.
- Resecciones hepáticas si hay lesiones metastásicas hepáticas.
- Trasplante hepático.

III.4 Variables a estudio:

Tratamos de establecer cuáles son los factores pronósticos que influyen en la supervivencia y recidiva de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Las variables estudiadas son: la edad, el sexo, forma de presentación (esporádica /familiar), funcionalidad o no del tumor, pruebas diagnosticas (laboratorio e imagen), localización, tamaño del tumor, metástasis, tipo cirugía realizada y clasificación.

III.5 Método estadístico:

Para el estudio de los factores pronósticos de recidiva y supervivencia de los tumores neuroendocrinos de páncreas se realizó:

- Estadística descriptiva.
- Análisis de tablas de contingencia mediante el Test de Chi² cumplimentado con el análisis de residuos.
- Test de la t de Student
- Análisis de regresión logística.

RESULTADOS

“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra.”

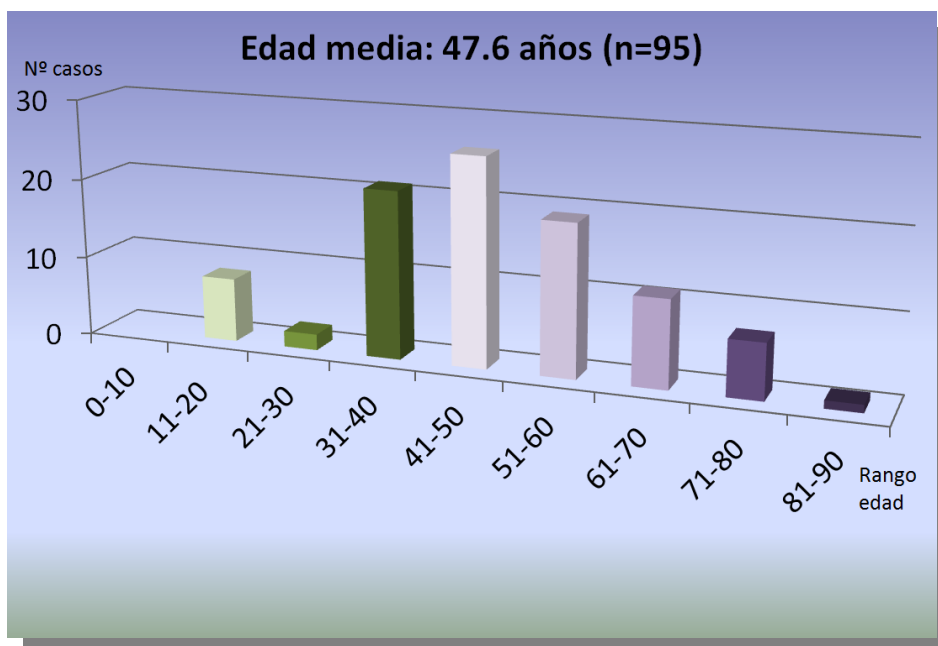
Claude Bernard (1813-1878) Fisiólogo francés

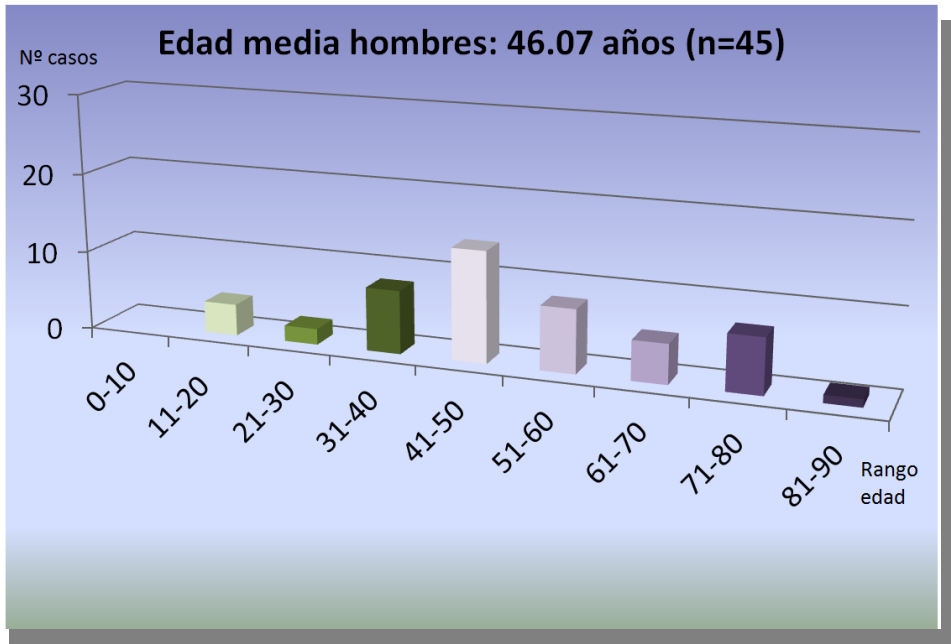
IV. RESULTADOS

De los 130 pacientes diagnosticados de TNEP, se han considerado inoperables 24 pacientes por su extensión tumoral y 11 pacientes fueron irresecables por invasión arterial del tronco celíaco y arteria mesentérica superior y /o carcinomatosis peritoneal.

IV.1 EDAD Y SEXO

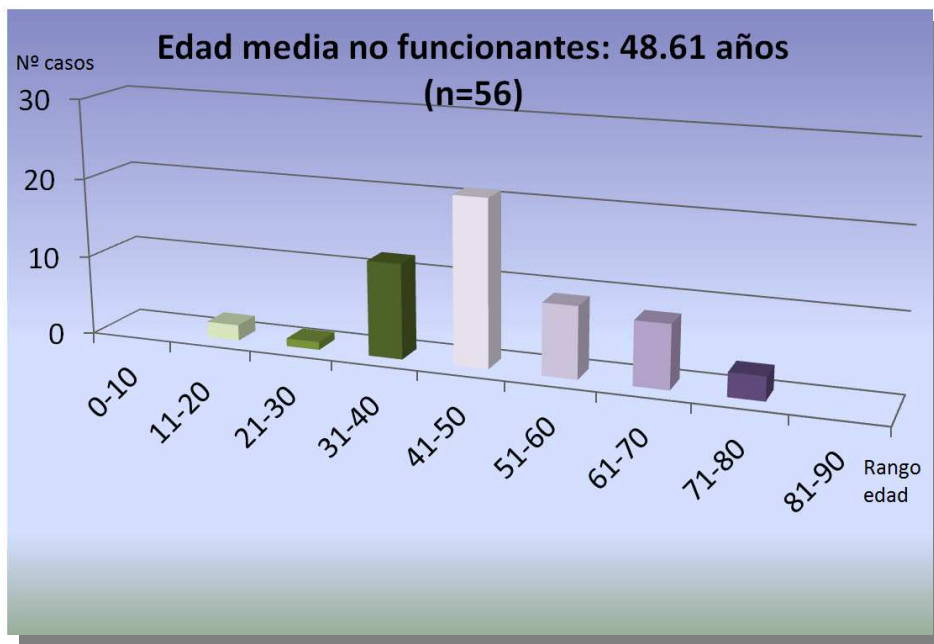
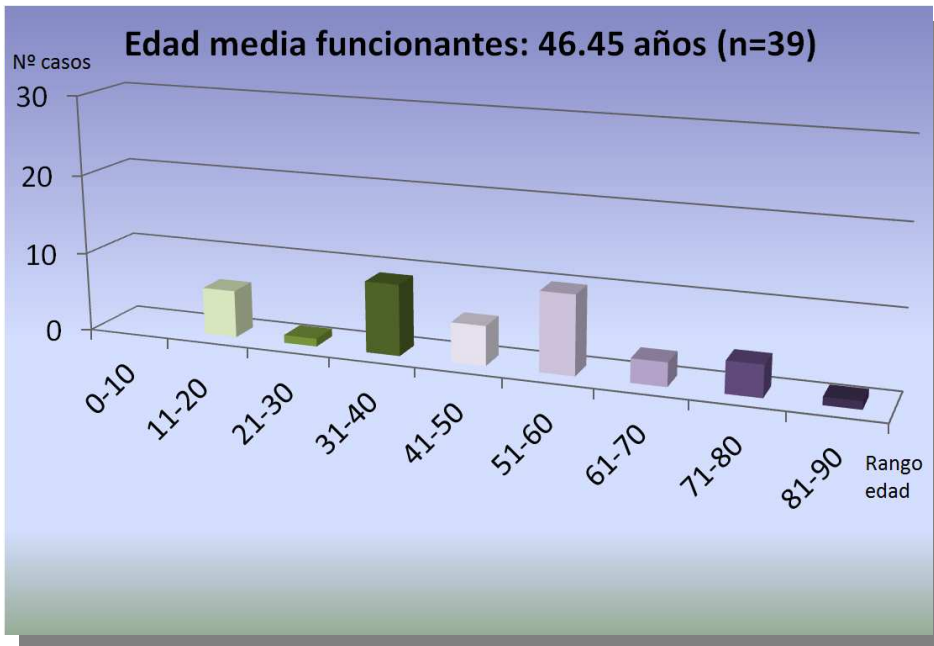
Edad: De los 95 pacientes que constituyen la serie, la edad media de los mismos fue de 47.6 años, con una desviación estándar (DS) de 16.28 y un rango entre 17-81 años. Siendo la edad media de los hombres de 46.07 años con una DS: 15.77 y un rango de 17-81 años; y la edad media de las mujeres de 48.21 años con una DS: 15.40 y un rango de 19-79 años.





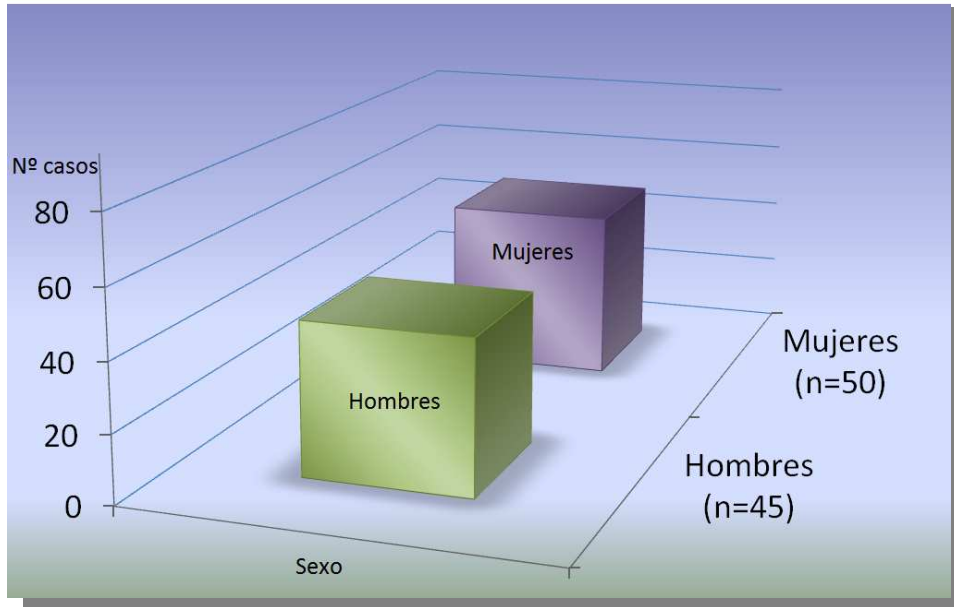
En el caso de tumores funcionantes y no funcionantes la edad media fue de:

Funcionantes: 46.45 años, DS: 18,83. No funcionantes: 48.61 años, DS: 13.78.

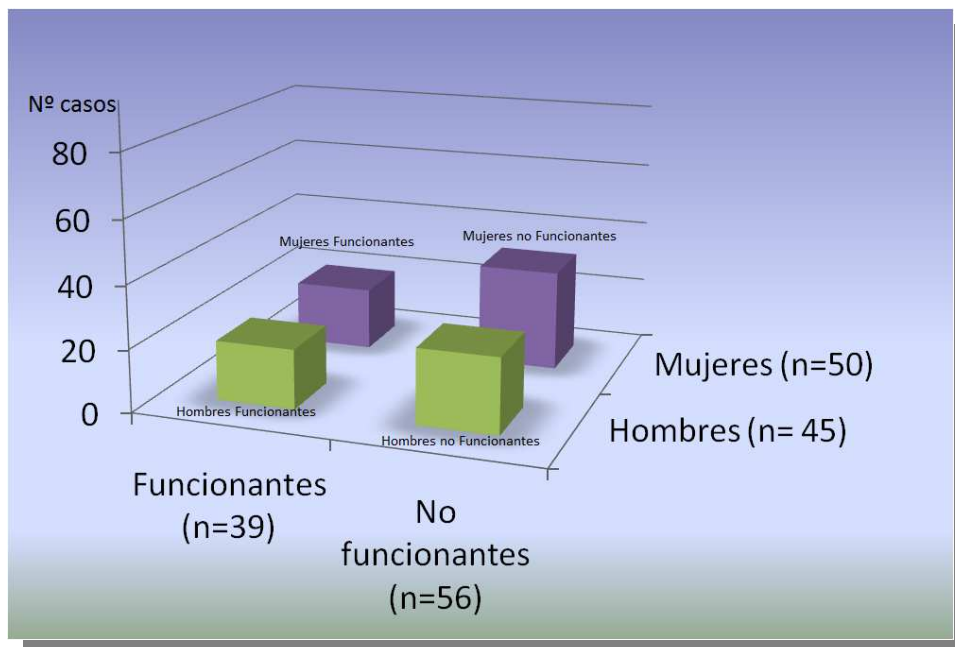


RESULTADOS

Sexo: En nuestro grupo de estudio, de los 95 pacientes resecaados, 45 eran varones, que correspondían al 47.3% del total y 50 eran mujeres, representando el 52.7% del total.

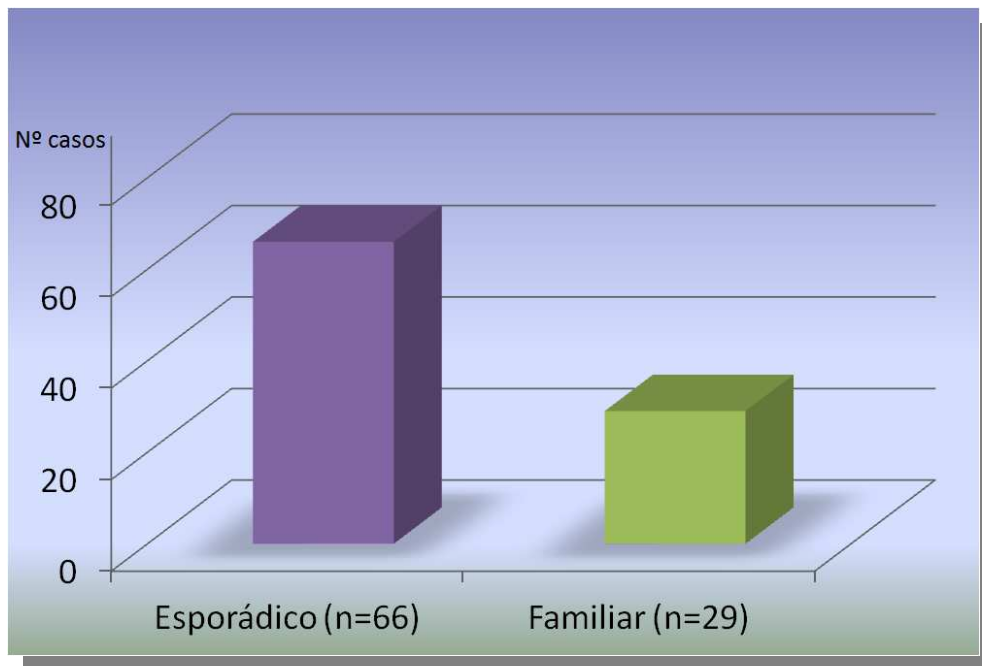


En los tumores funcionantes 19 pacientes son varones (48.7% de los funcionantes) y 20 mujeres (51.3%). En el caso de los tumores no funcionantes, 24 pacientes son varones (42.9% de los no funcionantes) y 32 mujeres (57.1%).



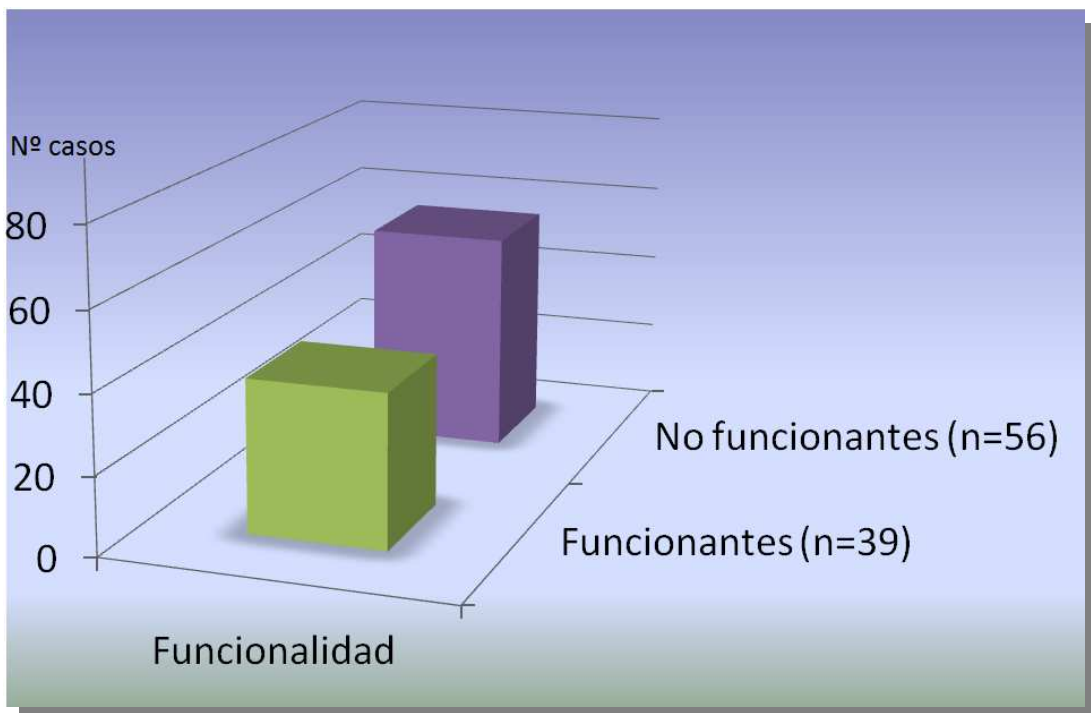
IV.2 FORMA DE PRESENTACIÓN

En nuestro grupo 66 casos (69.8%) eran formas esporádicas, mientras que 29 casos (30.2%) mostraban una presentación familiar asociándose al síndrome MEN 1.



IV.3 FUNCIONALIDAD

En nuestra serie diferenciamos, los tumores no funcionantes, que no presentan un síndrome clínico específico, y los tumores funcionantes, que dependen del tipo de secreción hormonal que produzcan. Hallamos tumores no funcionantes en 56 casos (59%) y tumores funcionantes en 39 casos (41%).



IV.4 DATOS DIAGNÓSTICOS:

En los tumores **no funcionantes** (n=56):

Para su diagnóstico nos basamos en la clínica que producen por el tamaño tumoral, puesto que no se asocian a un síndrome hormonal específico, y en las pruebas de imagen. En nuestra serie se realizó:

- 1) Ecografía abdominal en 45 de los 56 pacientes (80.3% de los no funcionantes). Fig 9.

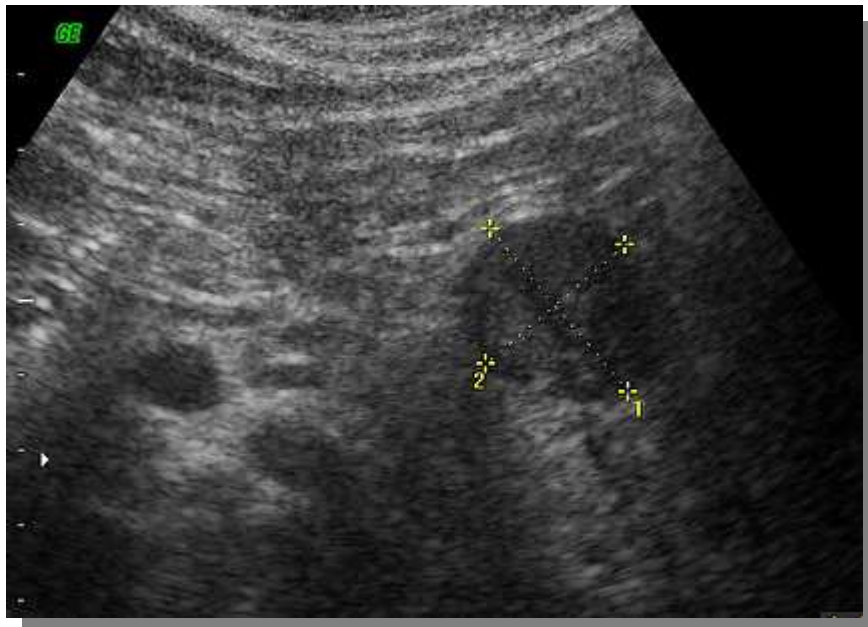


Fig 9. Ecografía abdominal de TNEP.

- 2) Tomografía computerizada en los 56 pacientes (100% de los no funcionantes).Fig8.

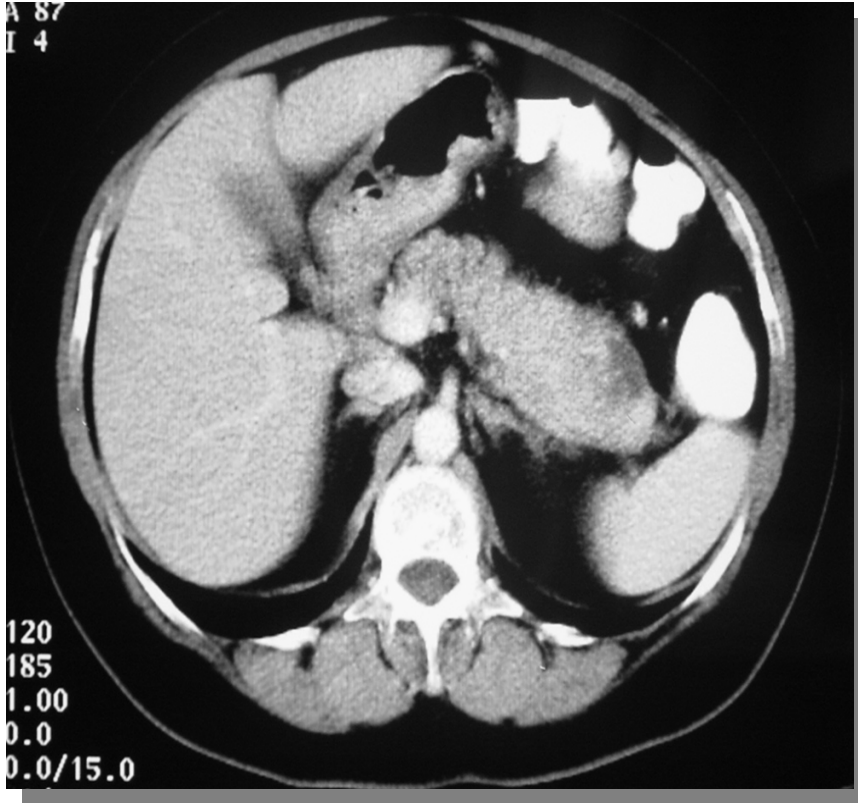


Fig 8. TNE en cola pancreática.

- 3) Resonancia magnética nuclear en 17 de los 56 pacientes (30.3% de los no funcionantes).

- 4) Ecoendoscopia en 21 de los 56 pacientes (37.5% de los no funcionantes) (desde el uso habitual de la técnica). Fig 10.

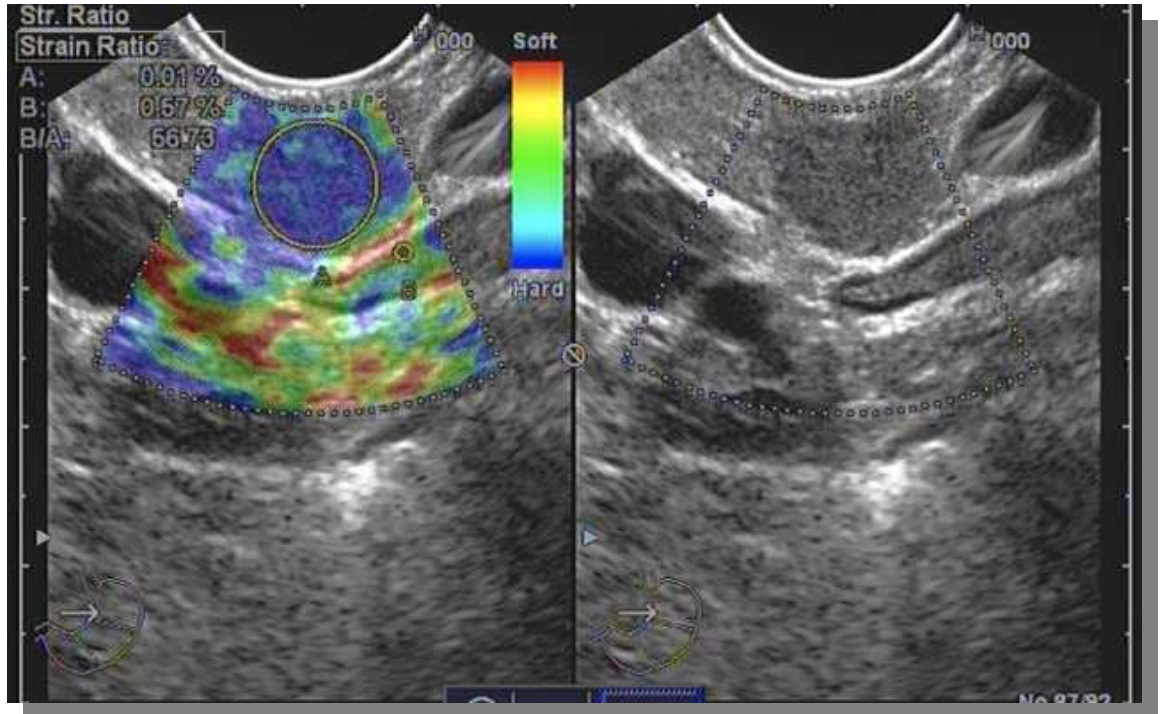


Fig 10. Ecoendoscopia de TNEP.

- 5) Tomografía por emisión de positrones (PET) en 17 de los 56 pacientes (30.3% de los no funcionantes).

RESULTADOS

En los tumores **funcionantes** (n=39): las pruebas de imagen realizadas:

- 1) Ecografía abdominal en 20 de los 39 pacientes (51.2% de los funcionantes).
- 2) TC en 39 pacientes (100% de los funcionantes): para delimitar la localización y tamaño del tumor. Fig 11.



Fig 11. TC de TNEP.

- 3) RMN en 9 de los 39 pacientes (23% de los funcionantes): como complemento a la TC y para la localización de metástasis hepáticas.

- 4) Ecoendoscopia en 12 de los 39 pacientes (30.7% de los funcionantes): con mayor sensibilidad para determinados tumores y con la posibilidad de tomar muestra anatomopatológica. Fig 12.



Fig 12. Ecoendoscopia de TNEP.

- 5) PET-TAC en 11 de los 39 pacientes (28.2% de los funcionantes).
- 6) Octreoscan en 9 de los 39 pacientes (23.07 de los funcionantes).

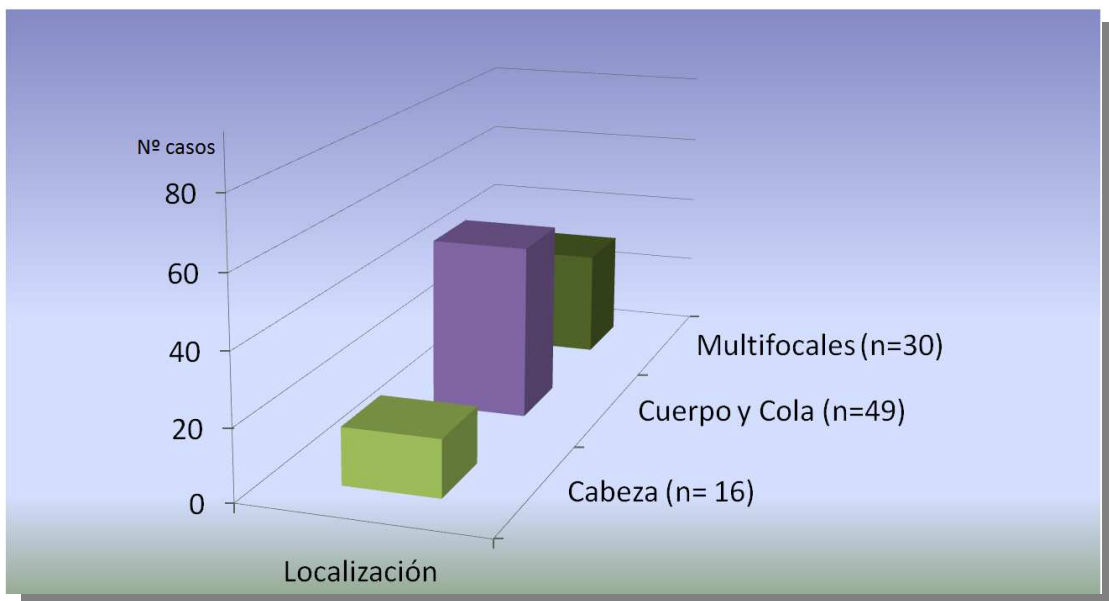
IV.5 LOCALIZACIÓN

El tumor puede **localizarse** en:

- Cabeza pancreática: localización única.
- Cuerpo pancreático: localización única.
- Cola pancreática: localización única.
- Cabeza y cuerpo de páncreas: doble localización.
- Cuerpo y cola de páncreas: doble localización.
- Difuso: localización múltiple.
- Hígado: cuando presenta metástasis hepáticas.

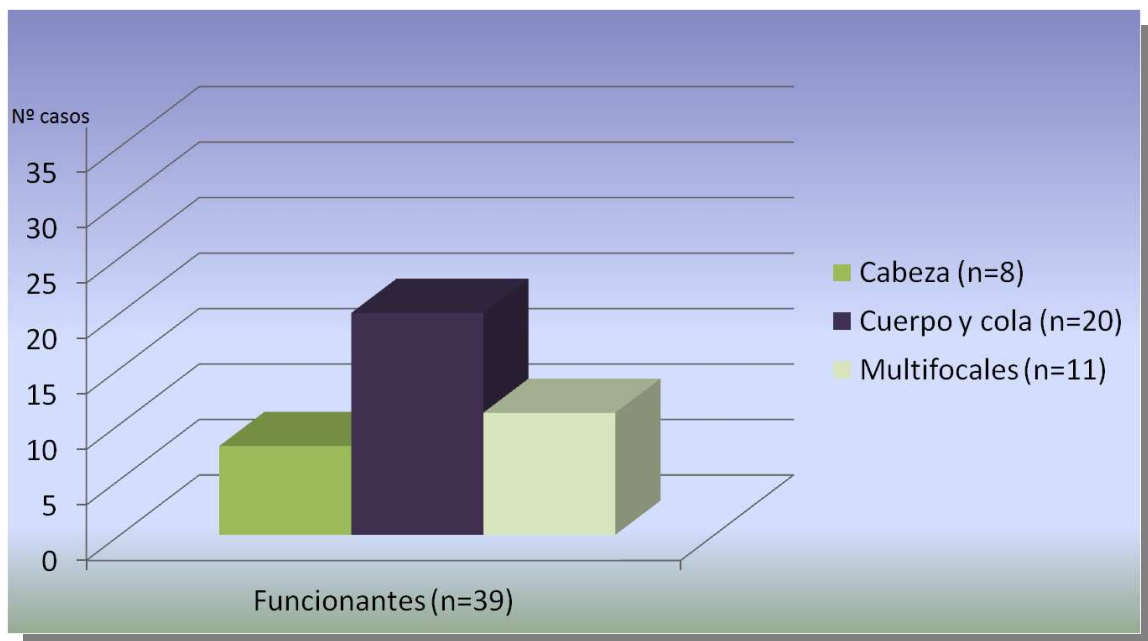
La distribución de localización dentro de la glándula pancreática, en nuestro grupo de estudio quedó determinada de la siguiente forma:

- Localizados en la cabeza pancreática 16 casos, que representan el 16.8%.
- Localizados en cuerpo y cola 49 casos, que representan el 51.5%.
- Localización multifocales 30 casos, que representan 31.7%.



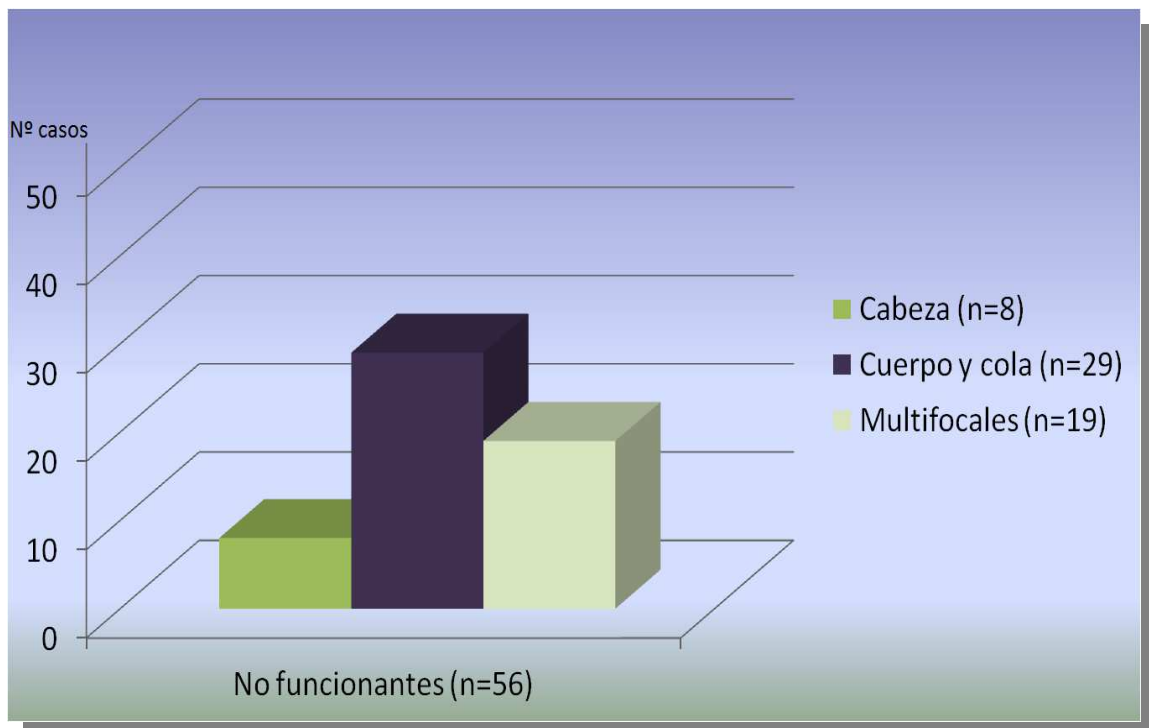
En nuestra serie, si comparamos la localización tumoral y la funcionalidad o no del tumor hallamos que:

- De los 39 tumores funcionantes (41% de la serie) encontramos que 8 casos se localizan en la cabeza del páncreas, representando el 8.4%. En cuerpo y cola se localizan 20 casos, que representan el 21%. De distribución multifocal hallamos 11 casos, representando el 11.5%.



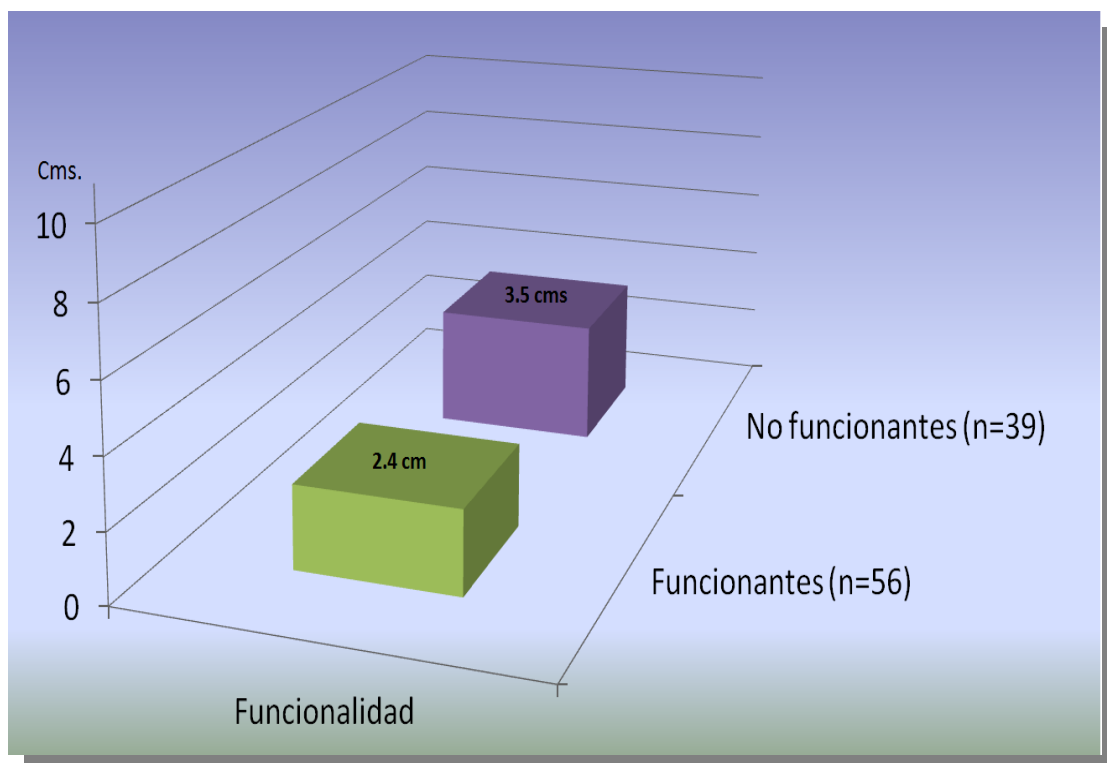
RESULTADOS

- De los 56 tumores no funcionantes (59% de la serie) encontramos que 8 casos se localizan en la cabeza del páncreas, representando el 8.4%. En cuerpo y cola se localizan 29 casos, que representan el 30.5%. De distribución multifocal hallamos 19 casos, representando el 20%.



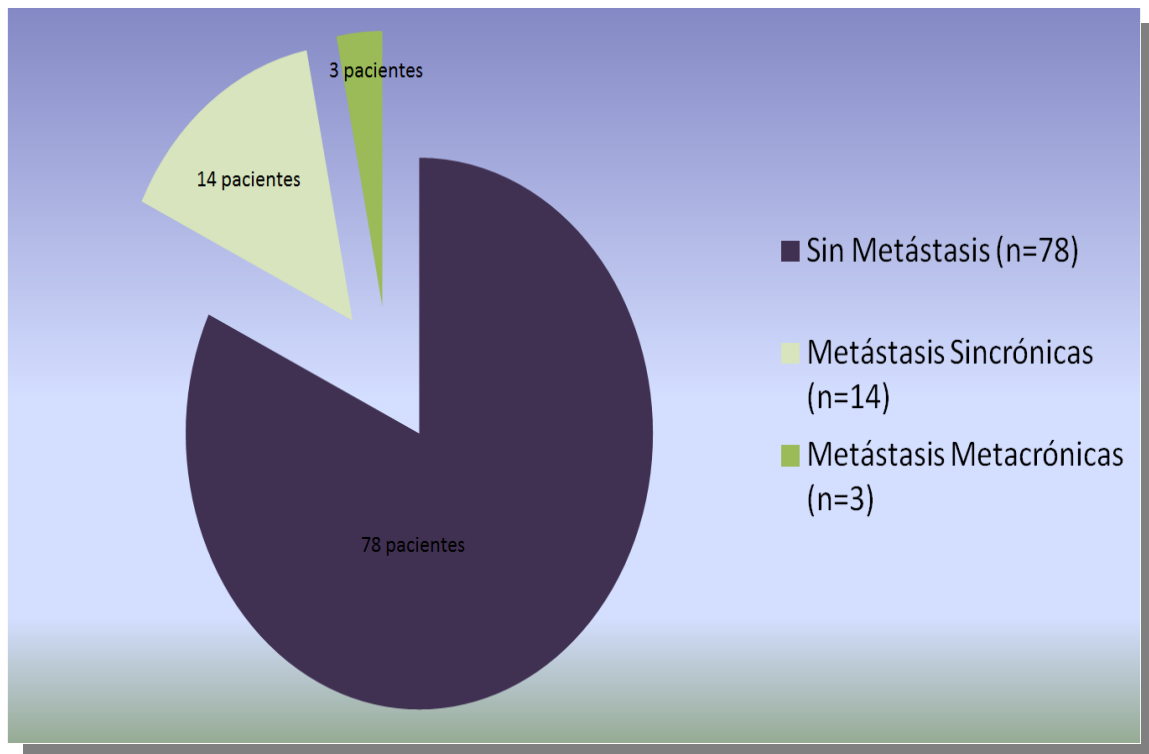
IV.6 TAMAÑO TUMORAL

En nuestra serie de casos el tamaño tumoral medio fue de 3 cm (0.4-11cm). Si diferenciamos entre funcionantes y no funcionantes, hallamos que el tamaño medio de los tumores funcionantes es de 2.4 cm, con un rango entre 0.4-8 cm; y los tumores no funcionantes presenta un tamaño medio de 3.5 cm, con un rango que oscila entre 1.2-11 cm.



IV.7 METÁSTASIS

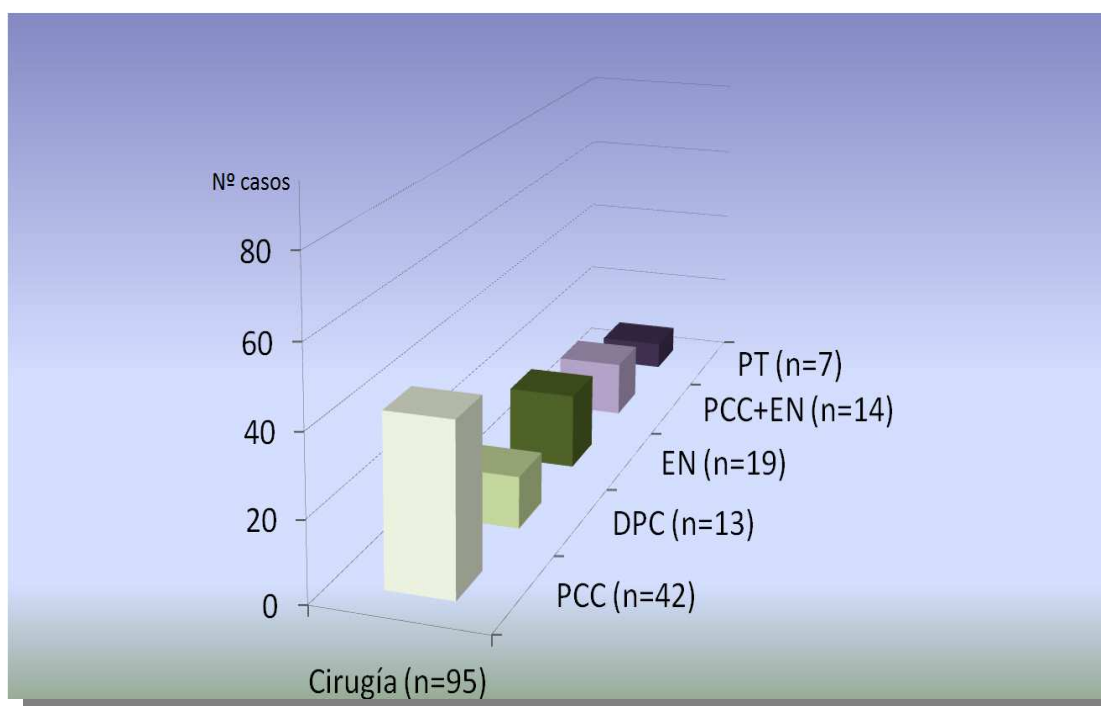
De los 95 pacientes resecaados, se evidenció la presencia de metástasis hepáticas en 17 casos (17.9% de la serie), de los cuales se trataba de metástasis sincrónicas en 14 casos (14.7% de la serie); y metástasis metacrónicas en 3 casos (3.1%). En los 78 casos restantes (82.1% de la serie) no se evidenció la presencia de metástasis hepáticas.



IV.8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

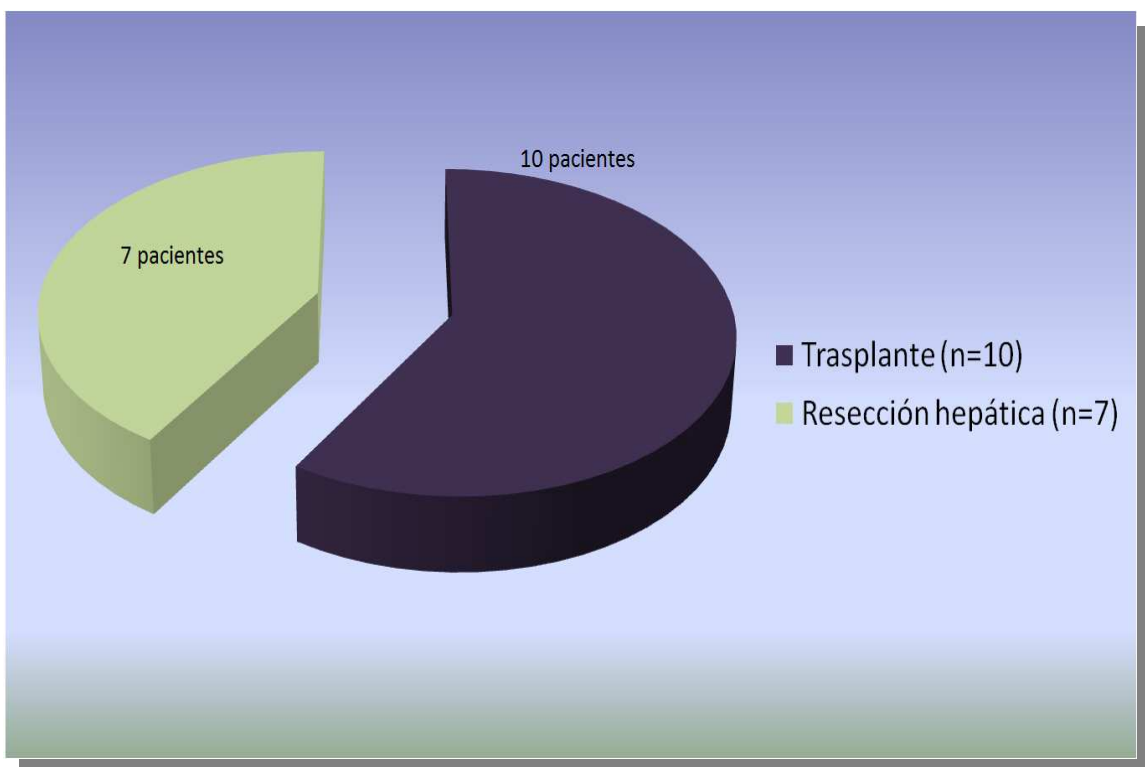
El tratamiento definitivo de los tumores neuroendocrinos de páncreas es el quirúrgico. Dependiendo de su localización y de su multifocalidad se realizará un abordaje quirúrgico determinado. En nuestra serie se ha realizado las siguientes técnicas quirúrgicas:

- Pancreatectomía corporocaudal (PCC): 42 casos (44.2% de la serie).
- Duodeno pancreatectomía cefalica (DPC) : 13 casos (13.7%).
- Enucleación (EN): 19 casos (20%). En 12 (12.6%) pacientes mediante laparotomía y 7 (7.3%) casos mediante abordaje laparoscópico.
- PCC+ enucleación: 14 casos (14.7%).
- Pancreatectomía total (PT): 7 (7.3%) pacientes. En 3 (3.1%) casos se asoció a resección de vena porta más anastomosis termino-terminal con o sin injerto de Goretex.



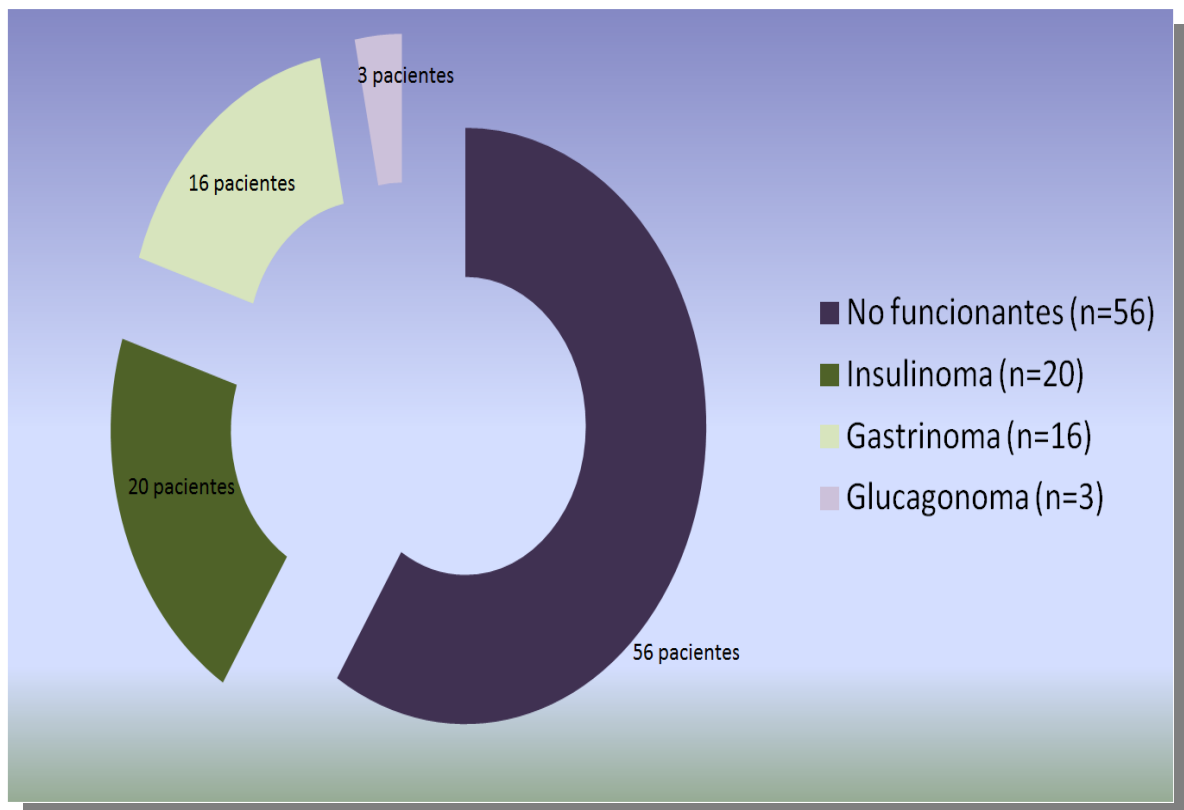
RESULTADOS

En el caso de las metástasis hepáticas (17 casos evidenciados) se realizó resección hepática en 7 casos (7.3% de la serie) y trasplante hepático en 10 casos (10.5% de la serie).



IV.9 CLASIFICACIÓN

Basándonos en las variedades histológicas, en nuestra serie tenemos 56 pacientes (59% de la serie) con tumores no funcionantes; y los 39 pacientes restantes (41% de la serie) con tumores funcionantes, de los cuales 20 eran insulinosomas (21% de la serie), 16 eran gastrinomas (16.8%) y 3 eran glucagonomas (3.1%).



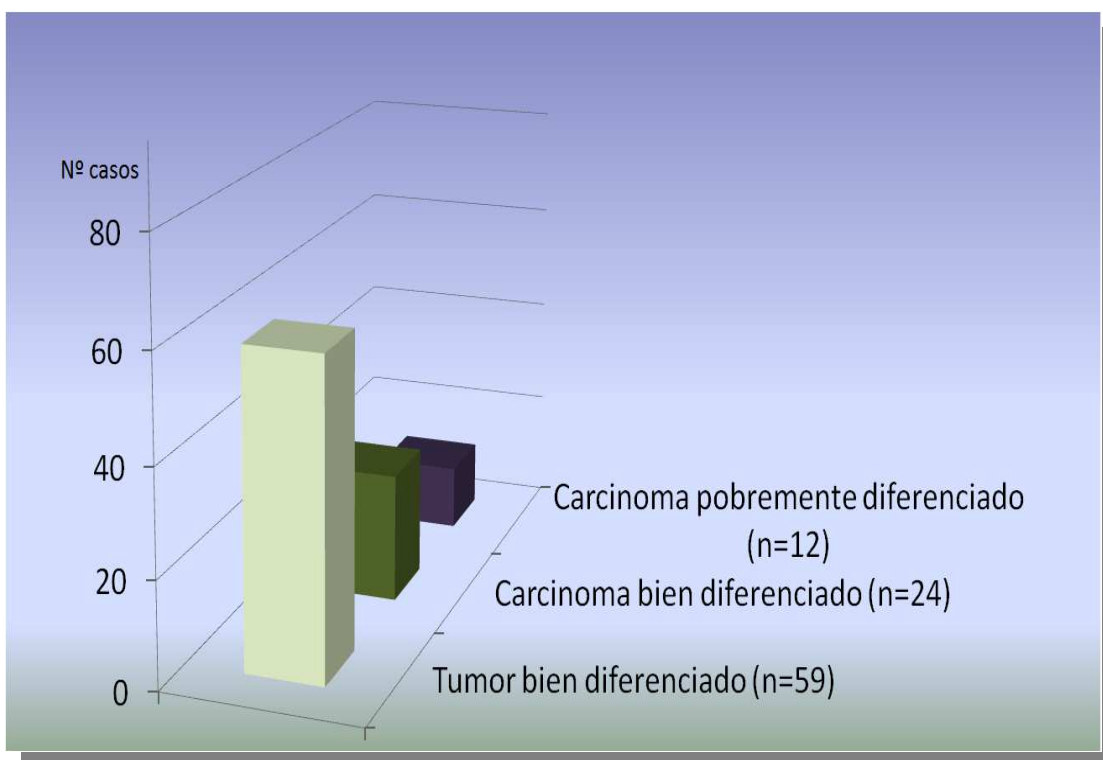
RESULTADOS

En 2010 aparece la nueva clasificación de la OMS para los tumores endocrinos pancreáticos :

- G1: Bajo grado: Ki-67<3%.
- G2: Grado intermedio: Ki-67 3-20%.
- G3: carcinoma pobremente diferenciados: Ki-67>20%.

De acuerdo con esta clasificación, dividimos los pacientes de nuestra serie en:

- Tumor endocrino bien diferenciado: 59 casos (62.1% de la serie).
- Carcinoma endocrino bien diferenciado: 24 casos (25.2% de la serie).
- Carcinoma endocrino pobremente diferenciado: 12 casos (12.6% de la serie).

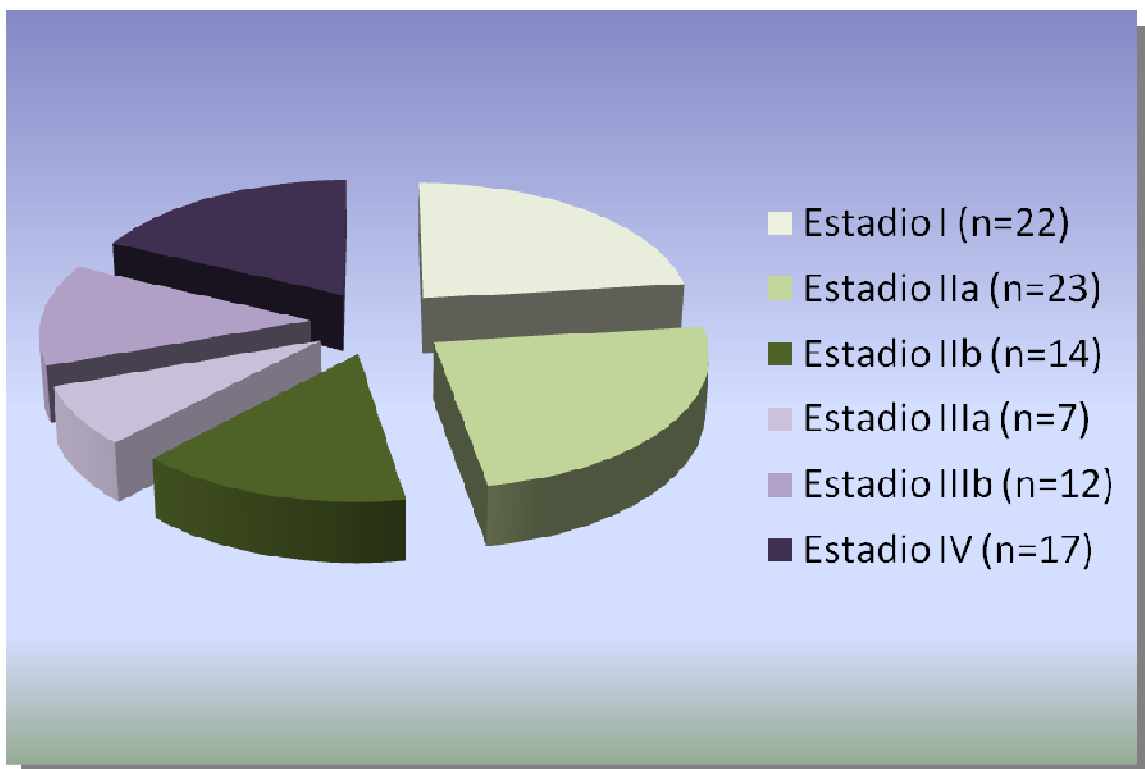


Siguiendo la clasificación TNM:

T1: n= 36 (37.8%)	N0: n= 72 (75.8%)	M0: n= 78 (82.1%)
T2: n= 34 (35.8%)	N1: n=23 (24.2%)	M1: n=17 (17.9%)
T3: n= 17 (17.9%)		
T4: n= 8 (8.3%)		

Según el estadiaje tumoral:

- I: n= 22 pacientes (23.1% de la serie)
- IIa: n= 23 pacientes (24.2% de la serie)
- IIb: n= 14 pacientes (14.7% de la serie)
- IIIa: n= 7 pacientes (7.3% de la serie)
- IIIb: n= 12 pacientes (12.6% de la serie)
- IV: n= 17 pacientes (17.9% de la serie)



IV.10 COMPLICACIONES

En nuestra serie, 36 de los 95 pacientes presentaron algún tipo de complicación, suponiendo el 37.9% de la serie. De los 36 paciente, 25 eran tumores no funcionantes (26.31% de la serie) y los 11 restantes funcionantes (11.57% de la serie). Tabla 1.

Las complicaciones que hemos hallado en nuestra serie de casos son las siguientes (se exponen en la siguiente tabla de complicaciones).:

-Colecciones postquirúrgicas: aparecen en un total de 8 (8.42% de la serie) de los 36 pacientes, 6 (6.31% del total de la serie) de ellos con tumores no funcionantes y 2 (2.1% de la serie) con tumores funcionantes. El tratamiento de estas colecciones se realizó en 2 casos con antibioticoterapia y seguimiento del paciente. Ambos casos se dieron en pacientes con tumores no funcionantes. Los 6 casos restantes se trataron con drenaje radiológico.

-Sangrado postoperatorio: lo hallamos en 10 de los 36 pacientes, representado el 10.52% del total de la serie. Aparecen en 6 casos (6.31%) en los tumores no funcionantes y en 4 casos (4.21%) de los tumores funcionantes. De los 10 pacientes con sangrado postoperatorio, 4 de ellos precisaron relaparotomía para resolución del problema y 6 fueron tratados con transfusiones de sangre y actitud expectante.

-Fístula pancreática: La encontramos en 8 de los 36 pacientes, representando 8.42% del total de la serie. 5 casos (5.26%) se da en tumores no fucionantes y 3 casos (3.15%) en tumores funcionantes. El tratamiento de las fístulas se realizó en 3 casos con cirugía mediante relaparotomía y 5 casos con tratamiento médico conservador.

-Infección de la herida quirúrgica: aparece en 11 casos de los 36, representando el 11.57% del total. Se da en 8 casos de tumores no funcionantes (8.42%) y 3 casos de los tumores funcionantes (3.15%).

-Exitus postoperatorio inmediato: En nuestra serie solo encontramos un caso de fallecimiento en el postoperatorio inmediato, representando el 1.05%, y siendo el único caso en los tumores no funcionantes.

-Otras: hallamos otras complicaciones menores tales como:

- Neumonías e infecciones de vías respiratorias altas: 2 casos (2.1%)

-Ileo parálito: representa la complicación más frecuente con 16 casos que suponen el 16.84% del total de la serie.

-Retraso del vaciamiento gástrico: se da en 3 casos (3.15%).

-Pancreatitis: un único caso en tumores no funcionantes (1.05%).

-Infecciones de vías: otra de las complicaciones más frecuentes con 13 casos que representan el 13.68% de la serie.

RESULTADOS

Complicaciones	Total pacientes:	No funcionantes:	Funcionantes:
	36 (37.9%)	25 (26.31%)	11 (11.57%)
Colecciones posquirúrgicas	8 (8.42%): -2 con antibióticos y 6 con drenaje radiológico.	6 (6.31%): -2 con antibiótico y 4 con drenaje.	2 (2.1%): -Ambas con drenaje radiológico.
Sangrado postoperatorio	10 (10.52%): -6 con transfusión de CH y 4 relaparotomías.	6 (6.31%) -2 con transfusión y 4 relaparotomías.	4 (4.21%) -Con transfusión.
Fístula pancreática	8 (8.42%) -3 relaparotomía y 5 con tto médico.	5 (5.26%) -3 relaparotomía y 2 tto médico.	3 (3.15%) -Con tto médico.
Infección de herida	11 (11.57%)	8 (8.42%)	3 (3.15%)
Exitus en postoperatorio	1 (1.05%)	1 (1.05%)	0 (0%)
Otras:			
-Respiratorias	2 (2.1%)	0 (0%)	2 (2.1%)
-Ileo paralítico	16 (16.84%)	10 (10.52%)	6 (6.31%)
-Retraso del vaciamiento gástrico	3 (3.15%)	2 (2.1%)	1 (1.05%)
-Pancreatitis	1 (1.05%)	1 (1.05%)	0 (0%)
-Infección de vías	13 (13.68%)	7 (7.36%)	5 (5.26%)

Tabla 1. Complicaciones en nuestra serie.

Basándonos en la clasificación de **Dindo y Clavien**:

Grado I: 8 pacientes (8.42%)

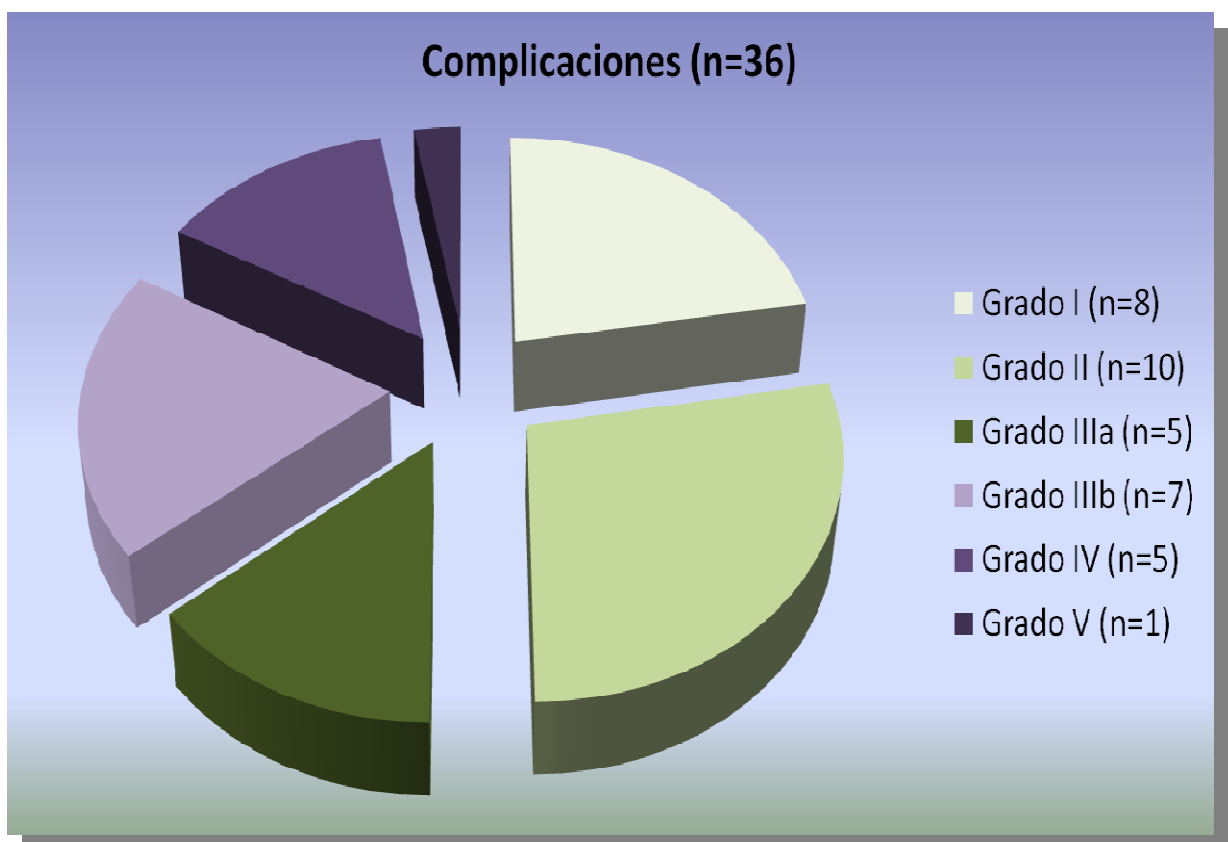
Grado IIIb: 7 pacientes (7.3%)

Grado II: 10 pacientes (10.5%)

Grado IV: 5 pacientes (5.2%)

Grado IIIa: 5 pacientes (5.2%)

Grado V: 1 paciente (1.05%)



IV.11 SEGUIMIENTO

El seguimiento medio de estos pacientes tras la intervención quirúrgica ha sido de 85.3 meses con un rango que oscila entre 4 y 240 meses. Durante este seguimiento se ha objetivado una tasa de curación de 65.8%, con una mortalidad del 34.2%. La tasa de recidiva tumoral en nuestro grupo de estudio se ha cifrado en torno al 24%.

Realizando un análisis de los datos obtenidos encontramos:

IV.12 RELACIÓN ENTRE FUNCIONALIDAD Y FORMA DE PRESENTACIÓN

Los pacientes con presentación esporádica (66 pacientes), eran funcionantes 23 casos y no funcionantes 43. Mientras que en los de presentación familiar, no funcionantes 13 casos y funcionantes 16 casos. Tabla 2

	ESPORÁDICO	FAMILIAR	TOTAL
NO FUNCIONANTES	43	13	56 (59%)
FUNCIONANTES	23	16	39 (41%)
TOTAL	66 (69,8%)	29 (30,2%)	95 (100%)

Tabla 2. Relación funcionalidad/presentación.

IV.13 RELACIÓN ENTRE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS Y LA SUPERVIVENCIA

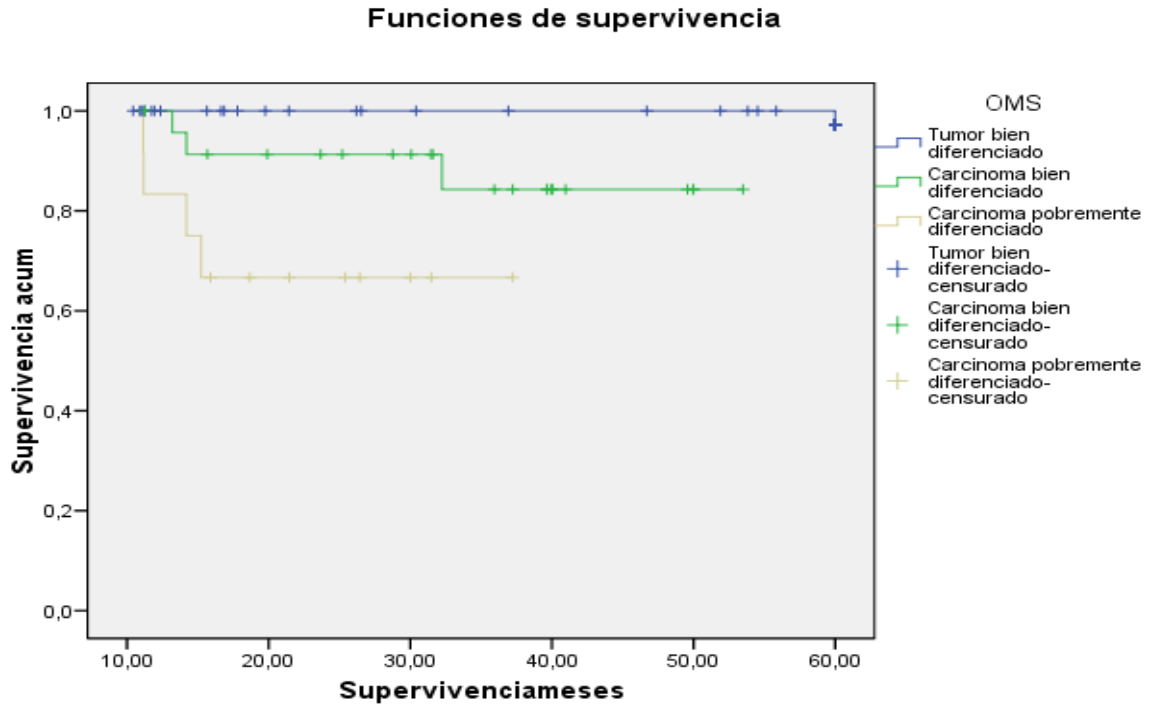


Tabla 3. Relación OMS/Supervivencia.

La nueva clasificación de la OMS, nos permite determinar la supervivencia de los pacientes en función de su grado de diferenciación tumoral. En la tabla podemos objetivar como los tumores bien diferenciados pueden alcanzar supervivencias de hasta el 100% a los 5 años. Se trata de tumores con un pronóstico favorable.

Los carcinomas bien diferenciados, desciende su supervivencia hasta un 90% a 30 meses y un 85% a 5 años.

El peor pronóstico lo objetivamos en los carcinomas pobremente diferenciados, en los que desciende la supervivencia máxima hasta un 65% a los 40 meses.

RESULTADOS

El análisis de los datos para establecer unos factores pronósticos de supervivencia y recidiva, nos aporta los siguientes resultados:

IV.14 FACTORES PRONOSTICOS DE SUPERVIVENCIA

	Analisis univariante	Analisis multivariante
Edad	ns	ns
Sexo	ns	ns
Clínica	ns	ns
Forma de presentación (esporádico/familiar)	p< 0.003	P<0.004
Funcionalidad	P<0.004	P<0.009
Tipo de cirugía	P<0.007	ns
Multifocalidad	ns	ns
Clasificación de la OMS	P<0.001	P<0.001
Tamaño medio	P<0.005	ns

Tabla 4. Factores pronósticos de supervivencia. *ns: no significativo.

Desglosando la tabla podemos evidenciar que la edad no es un factor pronóstico de supervivencia. No presenta un valor estadísticamente significativo ni en análisis univariante ni el multivariante. La misma situación la encontramos en el caso del sexo del paciente, la clínica y la multifocalidad, que no suponen un factor pronóstico de supervivencia.

La forma de presentación, esporádica o familiar, si determina un factor pronóstico de supervivencia, ya que los casos de presentación esporádica se asocian a peor pronóstico que los familiares.

La funcionalidad del tumor, estudiada mediante análisis univariante y multivariante se considera como un factor determinante de la supervivencia.

El tipo de cirugía realizada y el tamaño medio del tumor, se presentan como valores estadísticamente significativos en el estudio univariante, mientras que en el estudio multivariante, no suponen factores pronósticos estadísticamente significativos.

La clasificación de la OMS, sí supone un factor pronóstico determinante en la supervivencia de la TNEP tanto en el estudio univariante como multivariante. Cuanto menor es el grado de diferenciación tumoral, peor es el pronóstico.

IV.15 FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA

	Análisis univariante	Análisis multivariante
Edad	ns	ns
Sexo	ns	ns
Clínica	ns	ns
Forma de presentación (esporádico/familiar)	p<0.007	P<0.004
Funcionalidad	P<0.007	P<0.005
Tipo de cirugía	P<0.001	ns
Multifocalidad	P<0.05	ns
Clasificación WHO	P<0.001	P<0.001
Tamaño medio	ns	ns

Tabla 5. Factores pronósticos de recidiva. *ns: no significativo.

Si analizamos los factores determinantes en la recidiva tumoral, la edad, sexo, clínica y tamaño tumoral, no son factores estadísticamente significativos en la recidiva tumoral, tanto en estudio univariante como multivariante.

El tipo de cirugía y la multifocalidad, no son estadísticamente significativos en los análisis multivariantes, aunque sí en el análisis univariante.

Solo la forma de presentación esporádica o familiar, la funcionalidad o no del tumor y la clasificación de la OMS presentan valores estadísticamente significativos, en el análisis univariante y multivariante, como factores determinantes de la recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

“Un científico debe tomarse la libertad de plantear cualquier cuestión, de dudar de cualquier afirmación, de corregir errores.”

Robert Oppenheimer (1904-1967) Físico estadounidense.

V. DISCUSIÓN

V.1 Incidencia:

Los tumores neuroendocrinos del páncreas, son raras neoplasias que surgen en los tejidos endocrinos pancreáticos, teniendo su origen en las células de los islotes de Langerhans. Representan el 3% de las neoplasias primarias del tejido pancreático. Su incidencia oscilaba entre 0.4-1.2/100.000 habitantes, presentando una prevalencia del 0.5-1.5% en estudios de autopsias¹⁷⁵. No obstante, su incidencia está aumentando en las últimas décadas cifrándose en estudios recientes prevalencias que oscilan 4-5/100.000 habitantes, incrementándose en los estudios de autopsias hasta un 10% de la población¹⁷⁴⁻¹⁷⁹. Desglosando según los tipos de tumores que encontramos en nuestra serie de casos: los tumores no funcionantes representan entre el 40-60% del total. En el caso del insulinoma su incidencia se cifra en torno a 4 casos por millón de habitantes al año. El gastrinoma presenta una incidencia en torno a 1-3 casos por millón y el glucagonoma, siendo la entidad más rara, en torno a 1 caso por cada 20 millones. Igualmente, en la recogida de datos, la incidencia de pacientes con este tipo de tumores progresa desde uno o dos casos en los años iniciales de este estudio, cuando se trataba sobre todo de tumores funcionantes que se diagnosticaban por su cuadro clínico; hasta aproximadamente una media de 10-12 casos diagnosticados en los últimos años, predominando los tumores no funcionantes.

V.2 Edad:

Aunque este tipo de tumores puede aparecer en cualquier momento de la vida, su incidencia más alta de aparición oscila entre la 4ª y 5ª décadas de la vida³⁰. En los pacientes con TNEP asociados a MEN 1 suelen aparecer en edades tempranas, generalmente antes de los 40 años. En este rango de edad su incidencia es más frecuente, dato que coincide con los obtenidos en nuestro estudio, donde se sitúa su mayor incidencia en dichos tramos de edad, presentando un valor medio de 47.6 años.

V.3 Sexo:

En una serie de 237 pacientes con insulinoma de la Clínica Mayo publicada por Service et al., se evidenció que la distribución con respecto al sexo era mayor en la mujeres con un 57%, respecto el 43% de hombres¹⁸⁰. Igualmente esta incidencia era mayor en el sexo femenino en el caso de los glucagonomas según una publicación de Stacpoole⁸². No obstante en el caso de los gastrinomas existen series publicadas como la de Radny et al., que indican una relación de incidencia hombre/mujer de 2 a 1¹⁴⁷. En nuestra serie, existe predominio de incidencia en el sexo femenino del 52.7% con respecto al masculino del 47.3%, equiparable a las series publicadas, puesto que nuestros casos son en su mayoría tumores no funcionantes e insulinomas.

V.4 Forma de presentación:

Este tipo de tumores pueden presentarse de forma aislada o formando parte del síndrome MEN 1, Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y esclerosis tuberosa, hasta en un 10-15% de los casos¹⁷⁶. En nuestro estudio nos hemos centrado en las formas esporádicas y las asociadas al Sd. MEN 1. Aproximadamente el 80 al 100% de los pacientes con MEN 1, hasta 20% de los pacientes con VHL, 10% de los pacientes con NF1, y 1% de los pacientes con esclerosis tuberosa desarrollarán un tumor neuroendocrino pancreático a lo largo de su vida. No obstante su forma de presentación más frecuente es la esporádica, como se describe en el artículo de Metz et al.¹⁸¹. En el Sd. MEN 1 los tumores funcionantes son más frecuentes, representando el 60% de los casos, y los no funcionantes el 40%. Dentro de los tumores funcionantes asociados al sd. MEN 1, el más frecuente es el gastrinoma, seguido por el insulinoma. En nuestro estudio, hemos encontrado que los tumores neuroendocrinos de páncreas se presentaban de forma esporádica en el 69.8% de los casos y asociado el síndrome de MEN 1 en el 30.2% de los pacientes.

V.5 Funcionalidad:

Los tumores neuroendocrinos de páncreas pueden segregar una gran variedad de hormonas tales como insulina, glucagón, gastrina, péptido intestinal vasoactivo... recibiendo el nombre según el tipo de hormona que secretan. No obstante en las últimas series clínicas publicadas como la de Klimstra et al., se pone manifiesto que alrededor del 40-60 % de este tipo de tumores son no funcionantes, es decir, no se asocian a un síndrome clínico hormonal¹⁸². De los tumores funcionantes los más frecuentes son el Insulinoma y Gastrinoma con unos porcentajes que oscilan, según las series, entre 70-80% y 20-25% respectivamente¹⁷⁹. Estos datos objetivados en publicaciones de la literatura también son evidentes en nuestro grupo de estudio. En él hemos podido objetivar como aproximadamente el 60% de los casos se trata de tumores no funcionantes. Dentro de los funcionantes y centrándonos en las variedades recogidas en nuestra serie, también objetivamos similitudes con los datos de la literatura. El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, con una incidencia de 5 casos por millón de habitantes. En nuestra serie también se muestra como el más frecuente de los tumores funcionantes representado el 51% de los mismos. Seguido por el gastrinoma, que representa en nuestro estudio el 41% de los TNEP funcionantes. Con mucha menor frecuencia, encontramos entre nuestra serie de casos el glucagonoma, que sólo representa el 8% de las TNEP funcionantes.

V.6 Pruebas diagnósticas:

El aumento progresivo en el número de casos diagnosticados se debe a la mejoría en las técnicas diagnósticas. Inicialmente este tipo de tumores eran detectados cuando provocaban un cuadro clínico secundario al estímulo hormonal que producían, o en el caso de tumores no funcionantes, por los síntomas secundarios a la compresión de estructuras vecinas o los derivados de la enfermedad metastásica. La evolución en las técnicas diagnóstica ha permitido detectar este tipo de tumores en fases más tempranas, incluso convirtiéndolos, en el algunos casos, en un hallazgo casual por un estudio realizado por otra causa. La mejoría en las técnicas de imagen nos ha permitido detectar lesiones de mucho menor tamaño, presentando así una mayor sensibilidad.

El desarrollo de la TC nos permite incluso visualizar lesiones de hasta 4 mm, no obstante la sensibilidad para la detección de este tipo de lesiones (que se encuentra en torno al 80%), disminuye para tamaños inferiores de dos centímetros⁵⁴. La TC nos permite igualmente detectar la presencia de metástasis hepáticas mediante la valoración del estudio en fase arterial y venosa⁴⁹.

En el caso de la RMN, esta progresión se ha hecho más evidente, puesto que en los estudios iniciales los resultados eran desfavorables, pero con el desarrollo tecnológico se ha incrementado substancialmente la sensibilidad para la detección de dicha patología. En un estudio realizado por Thoeni et al. con 28 pacientes con sospecha de TNEP, la RMN mostró la presencia de patología en 17 de 20 pacientes con dicha enfermedad, mostrando así una sensibilidad de 85% y su especificidad fue del 100%⁵². En otro estudio de Dromain et al con 64 pacientes que presentaban metástasis hepáticas, la RMN mostró mayor número de lesiones hepáticas que la TC y el octroescan⁵³. En la revisión de la literatura podemos encontrar estudios realizados por Manfredi et al. que tratan de correlacionar los resultados obtenidos con la RMN y el comportamiento biológico de los tumores no funcionales, estableciendo su malignidad, basándose en la hiperintensidad de la imagen en T2 y su vascularización. Determinan un sensibilidad para detectar tumores de comportamiento malignos de hasta un 93.3%¹⁸³. Incluso algunos autores como Pisegna et al. han descrito su predilección por la RMN para el estudio de la valoración hepática¹⁸⁴. Por lo tanto, la TC de alta resolución y la RMN son técnicas muy sensibles para la identificación de TNEP, así como, la presencia de metástasis hepáticas mediante el estudio de imágenes en fase arterial temprana que nos permite detectar tumores primarios hipervasculares y la extensión metastásica hepática de la enfermedad.

Otras nuevas técnicas como la ultrasonografía endoscópica (USE) han demostrado su utilidad para la detección de lesiones incluso de hasta 2-3 mm. En la revisión de la literatura hallamos un estudio realizado por Rosch et al. con 37 pacientes¹⁸⁵ y otro realizado por Khashab et al. con 56 pacientes⁵⁴, en los que se muestra una mayor sensibilidad de la USE para la detección de este tipo de tumores con respecto a la TC, incluso hallándolos en pacientes en los que no eran evidentes mediante TC. Igualmente se ha descrito en la literatura la mayor sensibilidad de la USE con respecto a la TC y la ecografía transabdominal para la detección y localización de TNEP en pacientes con Sd. MEN 1¹⁸⁶. La USE es una prueba de alta sensibilidad para la

detección de los TNEP, ayudándonos al diagnóstico histológico puesto que permite la toma de biopsias^{187,188,189}. Además la USE puede ser usada durante el intervención quirúrgica para la localización exacta de la tumoración, pudiendo realizar cirugías conservadoras¹⁹⁰. Todos estos hallazgos han sido cotejados en nuestro trabajo dado que el estudio de nuestros pacientes se ha completado con la realización de de una ecografía endoscópica, desde la implantación de dicha técnica, que nos permitía corroborar la localización y tamaño de la lesión, así como la toma de biopsia para el estudio histológico previo a la cirugía.

El Octreoscan o ganmagrafía de receptores de somatostatina es útil para el estudio de gastrinomas, glucagonomas y tumores no funcionntes. No obstante los tumores pobremente diferenciados y los insulinomas, que corresponden a los TNEP funcionantes más frecuentes, expresan escasos niveles de receptores de somatostatina, por lo que no es una prueba útil para su detección. La gran ventaja de esta técnica es que permite el estudio completo del cuerpo detectando extensión de la enfermedad a otras localizaciones distintas de la abdominal. Aunque inicialmente aparecieron estudios (Gibril et al.) que mostraban una sensibilidad similar a otras técnicas de imagen¹⁹¹, incluso superior para el caso de los gastrinomas (Schirmer et al.)¹⁹²; con el desarrollo tecnológico de la TC, RNM y ecografía endoscópica, el uso de esta técnica ha quedado en tela de juicio. En una serie publicada por Reidy-Lagunes et al. de 121 pacientes con tumores neuroendocrinos, de los cuales 107 presentaban enfermedad metastásica, la TC y RNM presentaron una mayor sensibilidad para su identificación que la ganmagrafia. No obstante sí fue útil para la identificación de metástasis óseas que no eran identificadas mediante TC y RNM¹⁹³. Los autores concluyeron que no estaba justificado el uso de ésta técnica salvo que la identificación de metástasis óseas asintomáticas cambiara el plan terapéutico. En otra serie de Dromani et al. con 37 pacientes comparando las distintas técnicas para la detección de metástasis hepáticas, se objetivó que la ganmagrafía presentaba una pobre sensibilidad para lesiones inferiores a 1.5 cm¹⁹⁴.

La tomografía por emisión de positrones (PET) en combinación con la TC nos permite obtener una mayor sensibilidad para la detección y estadificación de los TNEP. Ofrece una resolución espacial mejor que la ganmagrafía y nos permite detectar lesiones de menor tamaño. Es una prueba con alto valor predictivo positivo y negativo para determinar o descartar la presencia de TNEP, y puede ser utilizada de forma rutinaria¹⁹⁵.

El PET con analogos de somatostatina es una modalidad de imagen superior a la gammagrafía de receptores de somatostatina para el estudio de los tumores neuroendocrinos pancreáticos¹⁹⁶. Se utilizan, también, otros trazadores como la 18F-dihidroxi-fenil-alanina (FDOPA) que es un aminoácido radiomarcado precursor de la dopamina que se transporta en células neuroendocrinas a través del sistema independiente de sodio. Fue sintetizado hace varias décadas para la evaluación del sistema de transportador de dopamina en el cuerpo estriado. Desde entonces, se han encontrado aplicación en la evaluación de diferentes enfermedades. Jager et al., muestran en su estudio que la FDOPA PET y el PET-TAC son claramente superiores a los métodos convencionales, incluyendo gammagrafía de receptores de somatostatina y 123-I MIBG SPECT para obtener imágenes de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos¹⁹⁷. La FDOPA-PET podría ser la prueba ideal para los tumores carcinoides, sin embargo, no hay grandes estudios que comparen el PET con analogos de somatostatina y la FDOPA-PET. En un trabajo reciente de Ambrosini et al., se encontró que el PET con receptores de somatostatina era superior a FDOPA-PET en la detección de las lesiones primarias y secundarias en un grupo de 13 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreático y de pulmón¹⁹⁸. Actualmete el PET con analogos de somatostatina es el usado con mayor frecuencia para el estudio de los tumores neuroendocrinos. En uno de los mayores estudios publicados con un total de 84 pacientes con tumores neuroendocrinos por Gabriel et al., la sensibilidad del PET con analogos de somatostatina se cifró en el 97%, en comparación con una sensibilidad del 61% para la TC y el 52% para la gammagrafía¹⁹⁹.

V.7 Tratamiento:

A) Médico:

El tratamiento médico queda destinado a aquellos pacientes que no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico. En nuestra serie 35 pacientes no fueron tratados mediante cirugía por considerarse inoperables o irreseables, siendo sometidos a tratamiento médico, pero no son objeto de análisis en éste trabajo.

B) Cirugía:

El tratamiento definitivo con intención curativa de los TNEP consiste en la cirugía. Sirve para controlar el crecimiento tumoral, la sintomatología hormonal y debe realizarse en centros de referencia^{200,201,202}. En nuestra serie de casos, de los 106 pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico fueron considerados resecables 95 pacientes. Se desestimó la cirugía en 11 pacientes al considerar que la extensión loco-regional y a distancia de la enfermedad de base era tal, que imposibilitaba la resección completa del tejido tumoral con márgenes de seguridad y/o evitar provocar en el paciente daños iatrogénicos severos.

El tipo de cirugía realizada depende de la localización del tumor dentro de la glándula pancreática. Así la técnica quirúrgica puede variar desde tumores bien delimitados y de pequeño tamaño en los cuales se puede llevar a cabo enucleación de los mismos, hasta tumores que presentan una distribución multifocal precisando llevar a cabo una pancreatectomía total.

Si revisamos la literatura y centrándonos en las variedades de nuestro estudio, podemos encontrar cortes de casos publicadas por Service et al. con más de 200 pacientes con insulinomas en los que se ha realizado resección parcial de la glándula pancreática (desde enucleación hasta pancreatectomías parciales), por tratarse de tumores únicos, en el 87% de los casos. Un 7% se han presentado de forma multifocal precisando pancreatectomía totales y un 6% han presentado metástasis en el momento del diagnóstico²⁰³. Los insulinomas son generalmente solitarios, benignos y curables con la cirugía; con una tasa de recidiva que oscila en torno al 3%. La indicación quirúrgica de enucleación frente a los distintos tipos de pancreatectomía, va a depender del tamaño y del potencial maligno del insulinoma. El tratamiento laparoscópico del insulinoma de cuerpo y cola, con enucleación o pancreatectomías distales, es una técnica factible y segura. En el caso de insulinomas ocultos, se debe evitar la pancreatectomías distales a ciegas, siendo necesaria su localización intraoperatoria mediante ultrasonidos, como indican Crippa et al en su publicación²⁰⁴.

En el caso de los gastrinomas, la cirugía nos sirve no solo para evitar la diseminación de la enfermedad, sino también para el control de los síntomas y reducción del tratamiento médico. No obstante, el tratamiento definitivo con intención curativa es la cirugía²⁰⁵. La técnica quirúrgica dependerá de la localización del tumor,

pudiendo variar, asimismo, desde enucleaciones y resecciones parciales de la glándula pancreática, hasta la pancreatectomía total. Es más difícil el tratamiento quirúrgico de este último tipo de tumor en pacientes dentro del Sd. MEN 1, ya que dada la naturaleza multifocal de este tumor en dicha patología, imposibilita en muchos casos la curación de la hipersecrección gástrica.

En el caso del glucagonoma, los pacientes pueden presentar enfermedad metastásica hasta en el 50-100% de los casos, en el momento del diagnóstico, por lo que el tratamiento quirúrgico viene dictaminado por la localización del tumor y la extensión en el momento de la cirugía.

El grado de malignidad en los tumores no funcionantes oscila entre el 60-90%, por lo que la curación de la enfermedad mediante cirugía es rara en estos pacientes, aunque si que se consigue prolongar la supervivencia. Cuando se trata de tumores solitarios pueden tratarse mediante enucleación o con pancreatectomías con preservación esplénica y/o duodenal. La pancreatectomía distal laparoscópica con o sin esplenectomía es viable con una baja tasa de morbilidad por cirujanos laparoscópicos experimentados. Las ventajas de la cirugía laparoscópica en comparación con el enfoque abierto son bien conocidas, pero el abordaje laparoscópico en la cirugía pancreática debe utilizarse en pacientes seleccionados. Debido a su pequeño tamaño, en su mayoría, los tumores neuroendocrinos en la cola del páncreas son adecuados para un abordaje laparoscópico²⁰⁶. Los tumores no funcionantes de pequeño tamaño que no presenten crecimiento rápido, pueden ser tratados de forma conservadora con vigilancia radiológica²⁰⁷.

Cuando se trata de tumores localmente avanzados, la cirugía debe ir destinada a mejorar la sintomatología del paciente y aumentar la supervivencia, aunque con alta probabilidad, dichos pacientes presentaran recidiva de la enfermedad. No obstante al intervenir a estos pacientes se evitarán complicaciones relacionadas con el efecto masa local, tales como: sangrado gastrointestinal, obstrucción biliar, arterial o intestinal, oclusión de vena porta o mesentérica superior²⁰⁸.... En la literatura hallamos autores como Haugyik et al. que defienden la resección quirúrgica, en este tipo de tumores localmente avanzados, con reconstrucción vascular como una opción factible²⁰⁹.

La viabilidad del tratamiento laparoscópico de los tumores neuroendocrinos queda de manifiesto en los trabajos de Fernández Cruz en los que indica como la cirugía

laparoscópica es viable en éste tipo de tumores presentando beneficios en cuanto a la estancia hospitalaria y con un porcentaje de complicaciones aceptable en pacientes de alto riesgo. Igualmente supone un trauma abdominal menor que la cirugía abierta y una recuperación más rápida^{210,211}. También examina el abordaje laparoscópico en el caso de los tumores no funcionantes llegando a la conclusión que la técnica laparoscópica es viable y segura en los tumores no funcionantes menores de 3 cm, con una tasa de complicaciones, tales como la fístula pancreática, aceptable, que se hace más evidente en los tumores neuroendocrinos no funcionantes localizados en la cabeza pancreática, que los que se localizan en cuerpo y cola. Reseña que se debe realizar un estudio intraoperatorio de los ganglios peripancreáticos y que cuando se confirme la malignidad, en el mismo acto quirúrgico se debe realizar un abordaje oncológico adecuado²¹².

Recientemente se ha publicado un metanálisis realizado por Drymoussis, y en cuyo grupo de trabajo se encuentra Fernandez Cruz, en el que se incluyen 11 trabajos con un total de 906 pacientes, en los que el 22% fueron sometidos a cirugía laparoscópica y el 78% a cirugía abierta. Tras comparar el tiempo quirúrgico, la duración de la estancia hospitalaria, la pérdida de sangre intraoperatoria, la morbilidad postoperatoria, las tasas de fístula pancreática y la mortalidad; se llega a la conclusión que la cirugía laparoscópica es una técnica segura en manos expertas y se asocia a una menor tasa de complicaciones y una menor estancia hospitalaria que la cirugía abierta²¹³.

En nuestra serie de casos hemos podido evidenciar como la distribución de los tumores dentro del páncreas correspondía, dentro de los 95 casos resecaos:

- Se localizaba en la cabeza pancreática: 16 casos, representando el 16%.
- En cuerpo y cola: 49 casos, representado el 52%.
- Multifocales: 30 casos, representado el 32%.

En función de la resecabilidad y localización de los tumores, se han realizado en nuestro estudio, las siguientes técnicas quirúrgicas:

- Irresecables: 11 casos (10.4%).
- Resecables: 95 casos (89.6%), de los cuales:

a. Pancreatectomía corporocaudal (PCC)	42 casos
b. Duodeno pancreatectomía cefalica	13 casos
c. Enucleación (7 laparoscópicos)	19 casos
d. PCC+ enucleación	14 casos
e. Pancreatectomía total (3 Resección portal)	7 casos

Por lo tanto, podemos deducir que para los tumores funcionantes como los no funcionantes, no existe una indicación quirúrgica estandar, sino que dependerá en todo caso de la localización del tumor en la glándula pancreática y de la extensión de la enfermedad.

V.8 Metástasis hepáticas:

El lugar más común para el hallazgo de metástasis en los tumores neuroendocrinos es el hígado. De ahí la importancia de las técnicas de imagen para determinar la presencia de metástasis hepáticas durante el estudio de extensión de este tipo de tumores. La capacidad de extensión metastásica viene determinada por el tipo histológico del tumor y el índice proliferativo del mismo. Por lo tanto los tumores bien diferenciados con bajo índice mitótico tendrán menor capacidad metastásica que los pobremente diferenciados con alto índice mitótico. De igual manera dependiendo de la variedad histológica, dependerá la probabilidad de presentar metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. Las metástasis de los TNEP tienen un comportamiento biológico peculiar ya que la enfermedad metastásica suele quedar confinada al hígado durante largos períodos, presentando tasas de supervivencia, aún sin ser sometidos a ningún tipo de tratamiento, de alrededor del 30% a los 5 años^{214,215}.

Los insulinomas, la mayoría son de comportamiento benigno, por lo que es poco frecuente en ellos encontrar metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. A lo que se le suma el hecho de que al producir sintomatología por la secreción hormonal, su diagnóstico se realiza de forma más precoz.

En el caso de los gastrinomas tienen menor potencial maligno los que se forman a nivel duodenal, que suelen representar el 70% de los mismos, que los que tienen su origen a nivel pancreático. No obstante, de forma global, uno de cada tres pacientes con gastrinoma puede presentar enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el órgano con más frecuencia afectado, seguido por los huesos.

Los glucagonomas, la mayoría de origen pancreático poseen un comportamiento maligno que viene definido por su alta propensión a presentar metástasis en el momento del diagnóstico. Representan una prevalencia de metástasis que oscila entre el 50-100% en el momento del diagnóstico.

En el caso de los tumores no funcionantes, al no presentar sintomatología derivada de la secreción hormonal, suelen ser diagnosticados cuando el tamaño del tumor es lo suficientemente grande como para provocar sintomatología compresiva de estructuras vecinas. Esto determina que más del 60% sean malignos en el momento del diagnóstico y presenten invasión local y metástasis hepáticas.

En nuestra serie de casos, que incluye tumores no funcionantes y funcionantes del tipo insulinoma, gastrinoma y glucagonoma, hemos podido hallar la presencia de metástasis hepáticas en 17 casos.

El tratamiento viene determinado por el número de metástasis y su distribución lobar o bilobar. La actuación sobre las metástasis no solo implica una mejoría en el pronóstico del tumor, sino que también sirve para disminuir la sintomatología. La situación clínica del paciente con metástasis hepáticas puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden pasar años sin ningún tipo de manifestación sintomatológica, mientras que otros presentan clínica derivada de la hiperproducción hormonal y del tamaño de la metástasis. Incluso puede manifestarse mediante un síndrome carcinoide (diarrea, telangiectasias, broncoespasmo, flushing cutáneo....) por la secreción de serotonina y otras sustancias vasoactivas.

Por lo tanto las posibilidades terapéuticas de las metástasis hepáticas que podemos hallar en la revisión de la literatura incluyen:

Tratamiento médico sistémico:

No se desarrollará al no ser objeto de estudio en éste trabajo.

Tratamiento quirúrgico:

Resección hepática: La resección hepática es el tratamiento de elección siempre y cuando exista ausencia de implicación bilobar difusa, función hepática comprometida, o metástasis extrahepáticas. Existe un estudio de Sarmiento et al. realizado sobre 170 pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos que describen una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de hasta el 20%, y una disminución de la sintomatología²¹⁶. Éste estudio muestra una mejoría clínica de los pacientes en el 90% de los casos y aunque la tasa de recidiva se encuentra en el 84%, las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron del 61 y 35% respectivamente. Existen series retrospectivas como las de Laundry et al. y Frilling et al. en las que se han seleccionado a pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico paliativo, a los que se les han resecado la mayoría de lesiones hepáticas, evidenciando una mejoría de la calidad de vida y mayor supervivencia que los no operados^{217,218,219}. En general los pacientes en los que el tratamiento quirúrgico de las metástasis es posible, presentan una supervivencia y una calidad de vida mejor que aquellos en los que no se ha podido realizar resección de la enfermedad hepática.

Cuando el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas no es posible, la resección del tumor primario, aún en presencia de extensión hepática, es una buena opción, como defienden Kondo et al. en su publicación²²⁰, para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de éstos pacientes, en el contexto de un abordaje multidisciplinar.

No obstante, aunque inicialmente parece que determinados pacientes se pueden beneficiar de cirugía reductoras de enfermedad, los posibles sesgos de estas series y la ausencia de estudios aleatorios, han hecho difícil evaluar los beneficios a largo plazo de este tipo de cirugía.

Trasplante hepático: En un informe de la United Network for Organ Sharing (UNOS), se indica que se realizaron 150 trasplantes hepáticos en pacientes con tumores neuroendocrinos y enfermedad metastásica hepática entre 1988 y 2008²²¹ incluyendo 51 para carcinoide, 29 para los tumores de células de los islotes pancreáticos, y 70 para una red sin especificar. En uno, tres y cinco años las tasas de supervivencia de los 137 pacientes seleccionados de la base de datos fueron 81%, 65%, y 49%, respectivamente, y no hubo diferencias entre los pacientes con carcinoide y no carcinoide. Estas tasas de supervivencia fueron comparables a las de un grupo de 4693 pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular durante el mismo periodo de tiempo.

A pesar de estos resultados alentadores, sin embargo, la mayoría de los pacientes con tumores neuroendocrinos sometidos a trasplante hepático terminan por presentar recidiva de la enfermedad¹⁴⁶. La limitada disponibilidad de donantes de órganos en muchas regiones también ha limitado el uso generalizado de este procedimiento. A esto se le suma la alta tasa de mortalidad operatoria en estos pacientes que alcanza en torno al 10-24%, relacionada con la alta dificultad técnica del procedimiento, al tratarse de paciente ya operados previamente con la consiguiente alteración del campo quirúrgico.

En ocasiones estos pacientes son operados de forma sincrónica del tumor primario y de las metástasis hepáticas mediante trasplante, lo que suma una mayor morbimortalidad perioperatoria, sobre todo en el caso de resecciones pancreáticas²²². La realización diferida del trasplante hepático presenta una serie de ventajas:

-Permite comprobar si se ha realizado la resección R0 del tumor primario y conocer la estadificación real de la cavidad abdominal en la primera intervención.

-Permite estatificar, durante la espera del trasplante, la enfermedad mediante el uso de TC, RMN, Octreoscan y PET.

-Permite realizar tratamiento adyuvante tras la resección del tumor primario²²³.

DISCUSIÓN

La cirugía en dos tiempos permite confirmar la ausencia de enfermedad extrahepática, incluida la ausencia de enfermedad ganglionar, hecho que es condición obligada para el trasplante hepático²²⁴.

Las series publicadas no permiten definir de forma clara los factores pronósticos que pueden ayudar a una mejor selección de los candidatos, incluso algunos autores como Cahlin et al., argumentan que las metástasis de los TNEP tienen peor pronóstico que las de los tumores no pancreáticos²²⁵. Lo que sí está claro es que una selección adecuada de los pacientes permite obtener mejores resultados. Lehnert et al. en su trabajo muestran buenos resultados con supervivencias a los 5 años superiores al 60%, siendo un factor de riesgo la edad por encima de los 50 años. Concluye que el trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos, debe indicarse en pacientes jóvenes, sintomáticos, con mala respuesta al tratamiento farmacológico y en ausencia de enfermedad extrahepática²¹⁴.

En nuestra serie de casos, de los 17 pacientes con metástasis hepáticas, se realizó resección de las mismas en 7 casos y se sometió a trasplante hepático 10 casos. Podemos realizamos una comparación entre algunas series publicada de trasplante hepático y nuestro grupo: Tabla6.

Autor	Nº pts.	Histología Carcinoide vs no carcinoide	Pts con síntomas	Drenaje venoso vs Portal sistémico	Quimio-pre TH	Intervalo entre diagnostico y Trasplante en meses	Supervi- vencia del paciente	Recurrencia tumoral
Lehnert	103	36/67	42 %	84% vs 16 %	38%	-----	47 % a los 5 años	24 % a los 5 años
Le Treut	31	15/16	55 %	100%portal	84%	19	36 % a los 5 años	17 % a los 5 años
Olausson	9	4/5	44 %	100%portal	0	2-120	88 % a los 3 años	44% a los 3 años
Rosenau	19	6/10	90 %	100%portal	----	----	80 % a los 5 años	21 % a los 5 años
Cahlin	10	4/6	40 %	89% vs 11 %	0	-----	80 % al año	50 % a los 3 años
Florman	11	3/8	100 %	91% vs 9 %	-----	----	36 % a los 5 años	9 % a los 5 años
V. Vilsteren	19	8/11	32 %	100%portal	47%	-----	87 % al año	77 % al año
INT Milan	24	24/--	10 %	100%portal	55 %	18	90 % a los 5 años	77 % a los 5 años
Nuestro grupo	10	4/6	54 %	82%portal	82%	31.5	57 % a los 3 años	33 % a los 3 años.

Tabla 6. Comparativa grupos de Trasplante.

V.9 Clasificación:

Como hemos descrito previamente, la clasificación de los TNEP ha ido evolucionado en el último siglo desde que en 1907 Orberndofer introdujese el término de tumores carcinoides para describir este tipo de tumores. Siguiendo los estudios de Capella, la OMS estableció la clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroentéricos en el año 2000 y del páncreas en 2004. Pero finalmente, fue en el año 2010 cuando surgió la última clasificación de la OMS para los tumores neuroendocrinos. La evolución en las clasificaciones se ha ido produciendo con la finalidad de encontrar un sistema claro de clasificación que nos permitiese al mismo tiempo poder establecer un valor pronóstico de este tipo de tumores. Basándonos en ésta última clasificación hemos podido agrupar los casos de nuestro estudio en:

- Tumor endocrino bien diferenciado: 59 casos (62.1%).
- Carcinoma endocrino bien diferenciado: 24 casos (25.2%).
- Carcinoma endocrino pobremente diferenciado: 12 casos (12.6%).

Con esta clasificación, dividimos a los tumores dependiendo del grado de malignidad, desde un comportamiento benigno o incierto en el caso de los bien diferenciados, hasta un comportamiento con alto grado de malignidad en los carcinomas pobremente diferenciados.

Recientemente se ha publicado un estudio firmado por Khan et al. sobre 285 pacientes con metástasis hepáticas de TNEP, que utiliza el conteo mitótico y el índice proliferativo Ki67 para determinar el grado tumoral. Concluyen que existe cierta discrepancia en la asignación del grado tumoral basándose en el conteo mitótico y el índice Ki67. No obstante la clasificación tumoral en función del índice Ki67 es mejor marcador pronóstico que el conteo mitótico para las metástasis de los TNEP. Recomiendan que se utilice el índice Ki67 para establecer la clasificación del grado tumoral, pero se debería revisar el umbral para pasar del G1 a G2, del 2-3% actual al 5%²²⁶.

V.10 Complicaciones:

Si realizamos una comparativa de las complicaciones de nuestro estudio, con otro estudio francés recientemente publicado por Birnbaum et al, en el que también se realiza una recogida de pacientes con TNEP para valoración de la supervivencia y recurrencia de la enfermedad, objetivamos que describen un porcentaje de complicaciones muy similar al de nuestro estudio, siendo del 39% frente al 37.8% de nuestro estudio²²⁷.

Desglosando los diferentes tipos de complicaciones: Tabla 7.

Complicaciones	Birnbaum et als.	Nuestro grupo
Fístula pancreática	24%	8.5%
Infección de herida	6%	11.5%
Colecciones postquirúrgicas	2%	8.5%
Sangrado postoperatorio	8%	10.5%
Mortalidad postoperatoria	2%	1%

Tabla 7. Comparativa complicaciones.

La tasa de complicaciones es similar en ambos estudios. Se evidencia gran diferencia con respecto a las fístulas pancreáticas. Ésta equidistancia podría ser explicada por el hecho de que en la recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes que han presentado colecciones postquirúrgicas, no se especifica claramente la presencia de una analítica del líquido drenado que indique la existencia de amilasa en dicha colección, ya sea porque no ha quedado recogida o no se ha realizado. Por lo tanto dichos pacientes han sido incluidos en el apartado de complicaciones correspondiente a colecciones posquirúrgicas, sin poder determinar si alguna de esas colecciones corresponde a una fístula pancreática.

V.11 Pronóstico:

El pronóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas es difícil de determinar. El mal pronóstico se presenta en los tumores de crecimiento agresivo, pero la dificultad reside en definir la benignidad o malignidad de la enfermedad. Se pueden considerar como malignos cuando se evidencia afectación de ganglios linfáticos, metástasis a distancia o afectación de estructuras vecina. Los objetivos de nuestro estudio son poder evaluar los posibles factores pronósticos que influyen en la supervivencia y recidiva de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Si realizamos una revisión de la literatura y centrándonos en las variedades histológicas objetivadas en nuestro estudio, hallamos:

Insulinoma: Los datos de supervivencia no son diferentes a los de la población normal para los pacientes intervenidos de insulinomas benignos, alcanzando tasas de supervivencia superiores al 95% a los 5 años. No obstante la supervivencia sí se ve mermada en aquellos pacientes que son diagnosticados de insulinomas malignos¹⁹⁰. A pesar de ello la supervivencia de estos pacientes suele ser prolongada. En una serie de 10 pacientes con insulinoma maligno metastático recogidos por el Instituto Nacional de la Salud durante un período de 20 años, 9 de ellos presentaron una supervivencia superior a 20 años, incluso, tres de ellos con presencia de metástasis hepáticas²²². En esta serie, los beneficios obtenidos se consiguieron con el control de la hipoglucemia, embolización de las metástasis y tratamiento médico mediante diazóxido. Con menor frecuencia se usó la ablación por radiofrecuencia, la cirugía citoreductora radical, verapamilo, octreotido y la quimioterapia²²⁸.

Están surgiendo nuevos estudios que tratan de determinar mediante estudios inmunohistoquímicos la expresión de determinadas proteínas en relación con la malignidad tumoral de los insulinomas. Así recientemente se ha publicado un artículo por Alkatout et al. en el que se determina que la aldehído deshidrogenasa 1A1 muestra una expresión significativamente más fuerte en insulinomas malignos que en los insulinomas benignos, mientras que la proteína tumoral de unión D52 (TPD52) se expresó con menos fuerza en insulinomas malignos que en los insulinomas benignos²²⁹.

Gastrinoma: la morbimortalidad de los gastrinomas viene determinada por la benignidad o malignidad de la enfermedad y del grado de afectación. En una serie de

185 pacientes con gastrinoma publicada por Weber et al., seguidos durante 12.5 años, se evidenció que las metástasis hepáticas se hallaban en el 24% de los pacientes en el momento del diagnóstico, presentado la mayoría de estos pacientes un tumor pancreático primario, que en el 67% de los casos era mayor de 3 cms. Los pacientes con metástasis hepáticas tuvieron una supervivencia a los 10 años del 30%, frente al 83% a los 15 años que presentaban los pacientes sin metástasis hepáticas. La presencia de afectación linfática no suponía una merma en la tasa de supervivencia. Los pacientes con síndrome MEN 1 solo presentaban metástasis en 6% de los casos en el momento del diagnóstico, con una tasa de supervivencia a los 10 años del 100%²³⁰. Los niveles de gastrina sérica en ayunas en el momento del diagnóstico de la patología, pueden proporcionar una indicación del grado de enfermedad y posible pronóstico. En una serie de 239 pacientes publicada por Berger et al. se correlacionó los nivel de gastrina sérica en ayunas con el tamaño tumoral, la presencia de afectación de ganglios linfáticos, metástasis hepáticas y la localización del tumor primario. Los gastrinomas de origen pancreático se asociaban con altos niveles de gastrina sérica. Las tasas de supervivencia a 5 años para los pacientes con niveles de gastrina sérica bajos (0 a 499 pg / ml), moderados (500 a 1000 pg / ml), o elevados(> 1000 pg / ml), fueron 94%, 92%, y 86% respectivamente. Las tasas correspondientes de supervivencia a 10 años fueron del 86%, 87% y 73%.²³¹.

Glucagonoma: son tumores de crecimiento lento, pero suelen presentarse en una forma avanzada de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Cuando presenta metástasis, la curación de la enfermedad se produce en muy raras ocasiones. No obstante, a pesar de la presencia de metástasis, muchos pacientes pueden experimentar supervivencias prolongadas cuando son sometidos a tratamiento. En una serie publicada por Wermers et al., de 21 pacientes, solo 9 de ellos fallecieron por causas relacionadas con el tumor, con una supervivencia de 4.9 años tras el diagnóstico de la enfermedad metastásica²³².

Los tumores no funcionantes presentan carácter maligno entre un 60-90% de los casos. Además existe una estrecha relación entre el tamaño tumoral y el riesgo de malignidad, incrementándose para tumores mayores de 2 cm, según indica en sus trabajo Bettini et al.²³³.

Se ha llegado a proponer un sistema de puntuación pronóstica postresección quirúrgica basada en un serie de 3851 pacientes publicada por Bilimoria et al., con tumores neuroendocrinos de páncreas registrados en The National Cancer Database²³⁴. En este análisis multivariante, la edad, el grado del tumor y las metástasis fueron los predictores más significativos de la supervivencia. El grado de puntuación de los diferentes parámetros fue el siguiente:

- Edad: <55 :0 puntos.
 55 a 75 : 1 punto.
 > 75: 2 puntos.

- Grado tumoral: Bien/moderadamente diferenciado: 0 puntos.
 Pobrementemente diferenciado: 1 punto.

- Metástasis: Sin metástasis: 0 puntos.
 Metástasis hepáticas: 1 punto.
 Metástasis en otra localización: 2 puntos.

Con esta puntuación se establecieron tres grupos pronósticos:

- 1) 0 puntos: tasa de supervivencia a 5 años: 77%.
- 2) 1-2 puntos: tasa de supervivencia a 5 años: 51%.
- 3) Más de 3 puntos: tasa de supervivencia a 5 años: 36%.

No obstante, las tasas de supervivencia para los tumores neuroendocrinos avanzados suelen ser mejores que para otros tipos de tumores malignos.

En términos generales la supervivencia de los TNEP a 5 y 10 años se sitúa en torno al 65% y 45% respectivamente, como indican Reid et al. en su publicación²³⁵. En el caso de los funcionantes la supervivencia a los 5 años es del 80%, frente al 55% de los no funcionantes. La cirugía de resección definitiva del tumor

primario, la presencia de metástasis hepáticas y el tratamiento de las mismas, son factores que influyen en la supervivencia de los pacientes con TNEP, según las publicaciones de las últimas guías de consenso de Jensen et al. y Falconi et al.^{236,237}. Una reciente publicación de Ellison et al., sobre 326 pacientes con TNEP no funcionantes afirman que tanto la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2010 y la de la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) de 2006, son válidas para determinar la supervivencia de la TNEP y no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Además desarrollan una nueva herramienta basándose en el grado tumoral, la edad y el sexo para determinar el pronóstico de supervivencia evitándose así los posibles errores entre las distintas clasificaciones²³⁸.

Los tumores bien diferenciados en los que se realiza cirugía de resección completa, presentan un pronóstico excelente. En el caso de pacientes con metástasis hepáticas y tumores localmente avanzados, la cirugía de reducción tumoral mejora tanto la supervivencia como la sintomatología del paciente²³⁹.

Los TNEP pobremente diferenciados son neoplasias muy agresivas, con metástasis frecuentes y pobre supervivencia, muriendo la mayoría de los pacientes en menos de un año²⁴⁰.

En un artículo de Yang et al., muestran que el tipo histológico, el índice de proliferación Ki-67, tamaño, ubicación, edad del paciente...son factores a tener en cuenta y que pueden influir en la supervivencia de éste tipo de tumores. El uso de las nuevas clasificaciones ayuda a determinar el pronóstico de supervivencia de éstos pacientes. Las tasas de supervivencia a 5 años para los grados G1, G2 y G3 son 82.6%, 52.7% y 25.7%, respectivamente. Del mismo modo, usando el sistema recomendado de estadificación TNM, las tasas de supervivencia a 5 años para las etapas I, II, III y IV son 83.1%, 72.1%, 0% y 0%, respectivamente, lo que demuestra la utilidad de tales clasificaciones y pueden ser utilizadas como factores pronósticos que determinan la supervivencia de éste tipo de tumores²⁴¹.

En nuestro estudio hemos podido objetivar que los tumores pobremente diferenciados presentar peor pronóstico que los tumores bien diferenciados. Los pobremente diferenciados presentan una supervivencia media a los 5 años inferior al 65%, frente a unas tasas de supervivencia cercanas al 100% a los 5 años presentes en los

tumores bien diferenciados. Además la tasa de recidiva tumoral es mayor en los pobremente diferenciados, que los bien diferenciados.

También hemos podido objetivar, que los tumores esporádicos presentan una supervivencia menor que los familiares. Esto se debe en gran medida a los esporádicos son con más frecuencia no funcionantes que los familiares, siendo su diagnóstico más tardío y con mayor probabilidad de extensión de la enfermedad.

En el caso de pacientes con metástasis hepáticas, como generalmente son silentes durante largos períodos de tiempo, se describen supervivencias en torno al 30% incluso en pacientes que no han recibido ningún tipo de tratamiento; alcanzando tasas de supervivencia a los 5 años del 46-76% en pacientes en los que se les ha realizado resecciones quirúrgicas de hígado. No obstante menos del 20% de los pacientes son candidatos a éste tipo de resecciones por la distribución hepática bilobular de dichas metástasis. Es en éste momento cuando entra en juego el trasplante hepático. Sin embargo presenta dos grandes problemas:

- Morbimortalidad postoperatoria elevada, alcanzando cifras en torno al 10-24%, relacionada con la dificultad técnica del procedimiento.
- Alta tasa de recurrencias, con tasas de supervivencia libre de enfermedad de tan solo el 17-24%. Esto se ha relacionado con la aceleración de la proliferación celular neoplásica inducida por la inmunosupresión y la presencia de enfermedad extrahepática no diagnosticada en el momento del trasplante.

Se han identificado factores pronósticos inmunohistoquímicos tales como el Ki-67 y la E-cadherina para permitir una adecuada selección de los pacientes. Se muestran tasas de supervivencia del 100% a los 8 años en pacientes con Ki-67 bajo y tinción regular de E-cadherina; frente a supervivencias del 0% para pacientes con expresión de E-cadherina aberrante y niveles de Ki-67 altos²⁴².

Por tanto la indicación de trasplante hepático en estos pacientes debe individualizarse en cada caso y es clave para obtener mejor pronóstico. Siguiendo los criterios de Milan (descritos previamente) los pacientes seleccionados para obtener mejores resultados son aquellos en los que la expectativa de supervivencia a 5 años sea superior al 70% y presenten una tasa de recurrencia, a 5 años, inferior al 50%.

CONCLUSIONES

“Vale más saber alguna cosa de todo, que saberlo todo de una sola cosa.”

Blaise Pascal (1623-1662) Científico, filósofo y escritor francés.

VI. CONCLUSIONES

- La clasificación OMS de 2010 es un factor pronóstico independiente en la supervivencia de los TNEP.
- Las formas de presentación del TNEP y la funcionalidad son factores relacionados con la recidiva y supervivencia.
- Las formas esporádicas suelen ser tumores no funcionantes, con extensión extrapancreática y peor pronóstico.
- El tratamiento de las metástasis hepáticas puede mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

“Un hombre inteligente es aquel que sabe ser tan inteligente como para contratar gente más inteligente que él.”

John Fitzgerald Kennedy (1917-1963) Político estadounidense.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1-Moldow RE, connolly RR. Epidemiology of pancreatic cáncer in Connecticut. Gastroenterology 1968; 55: 677-86.

2-A. Sitges-Serra. Tumores endocrinos del páncreas. Cirugía AEC. 2ª Edición. Cáp 75 y 86. Pág: 765-777 y 887-894.

3-J. Santoyo, J.L. Fernández, D. Casanova. Tumores endocrinos del páncreas. Guía clínica de la AEC. Cirugía biliopancreática. Pág: 241-263.

4- Langman, Sadler T. W. Embriología médica. 7ª edición. Pag. 240-242.

5- Arteaga A. Maiz A., Olmos P. y Velasco N. Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. 1997

6- Bishop A.G., Pollak J. "The anatomy, organization and ultrastructure of the islet of Langerhans". In Diabetes Edit Pickup, Garreth and Williams. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1991 pg. 57-71

7- Howell S.L.: "Insulin Biosynthesis and Secretion". In Diabetes. Edit Pickup, Garreth and Williams. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1991 pg 72-83.

8- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008;9:61-72

9-Eehalt F, Saeger H. D., Schmidt C. M., Grutzmann R. Neuroendocrine Tumors of pancreas. The Oncologist 2009;14:456-467.

10- Tonelli F, Fratini G, Falchetti A, et al. Surgery for gastroenteropancreatic tumors in multiple endocrine neoplasi type 1: review and personal experience. J Intern Med. 2005; 257: 38-49.

11- Halfdanarson T.R., Rabe K.G., Rubin J., Petersen G.M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. Annals of Oncology. 2008;19:1727-1733.

12-O'Grady H.L., Conlon K.C. Pancreatic neuroendocrine tumors. *EJSO* 34 (2008):324-332.

13- Kazuhiro H. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(36):4519–4525.

14-NCCN. Practice Guidelines in oncology. Neuroendocrine tumors. V.1. 2008.

15- Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54: 1-16.

16-Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658.

17-Dotzenrath C, Cupisti K, Goreztki PE, et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg*. 2001; 167: 173-8.

18-Medrano-Guzmán R, Ochoa-Carrillo F.J. et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Revista de Patología* 2009; 47(3):220-8.

19-Dean PG, Van Heerden JA, Farelly DR et al. Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? *World J Surg* 2000;24:1437-1441.

20- Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; Mar; 22 (1): 149-63.

21- Faglia G. Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta endocrinol*. 1993; 129: 1-5.

22- Lucas T. Adenoma productor de GH. Estudio clínico y terapéutico. 2004. In: Tebar and Rodriguez. Neoplasias endocrinas múltiples. EDIKEMED. España. P 46-55.

23- Duh QY, Hybarger CD, Geist R, et als. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Am J Surg*. 1987; 154: 142-148.

- 24-Williams Ed, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1:238.
- 25-Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28:990.
- 26-Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425:547.
- 27-Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, et al. Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 2000; 36:421.
- 28-La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429:323.
- 29-Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the pancreas. In: *Atlas of tumor pathology*, Rosai J, Sobin LH (Eds), AFIP, Washington, DC 1997. p.262.
- 30-Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
- 31-Capella C, Heitz PU, Hofler et al. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-560.
- 32-Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13.
- 33-Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help? *World J Surg* 2000; 24:1312.
- 34-Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *J Clin Oncol* 2007; 25:5609.
- 35-Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7798.

36-Formica V, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. The prognostic role of WHO classification, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and liver function tests in metastatic neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. *Br J Cancer* 2007; 96:1178.

37-Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449:395.

38-Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451:757.

39-American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.

40-Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401

41-Thompson N.W., Eckhauser F.E. Malignant islet cell tumor of the páncreas. *World J Surg* 1984;8:940-51.

42- Susana Haydée Belli, Adriana Oneto, Claudio Aranda, Juan Manuel O'conor et als. Chromogranin A as a biochemical marker for the management of neuroendocrine tumor: a multicenter study developed in Argentina. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* Vol 39; n 3; 184-189 (2009).

43- Chou WC, Hung YS, Hsu JT, Chen JS, Lu CH, Hwang TL, Rau KM, Yeh KY, Chen TC, Sun CF. Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an Asian population of patients. *Neuroendocrinology.* 2012 . Num:4 . Pag:344-50.

44- Díaz Pérez JA, Currás Freixes M. Chromogranin A and neuroendocrine tumors. *Endocrinol Nutr.* 2012 Dec 25.

- 45- Cases AI, Ohtsuka T, Fujino M, Ideno N, Kozono S, Zhao M, Ohuchida K, Aishima S, Nomura M, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. Expression of glucagon-like Peptide 1 receptor and its effects on biologic behavior in pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2014 Jan;43(1):1-6.
- 46- Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec; 26(6):791-802.
- 47- Graham RP, Shrestha B, Caron BL, Smyrk TC, Grogg KL, Lloyd RV, Zhang L. Islet-1 is a sensitive but not entirely specific marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms and their metastases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Mar;37(3):399-405.
- 48-Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, et al. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 1998; 206:143.
- 49-Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1315.
- 50-King CM, Reznick RH, Dacie JE, Wass JA. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol* 1994; 49:295.
- 51-Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145:276.
- 52- Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214:483.
- 53-Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23:70.
- 54-Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691.

55-Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. Groupe D'etude Du Syndrome De Zollinger-Ellison. *Gastroenterology* 1996; 111:845.

56-Modlin IM, Cornelius E, Lawton GP. Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. *Arch Surg* 1995; 130:367.

57-Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39:562.

58- Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, Kurtz JE, Bachellier P, Namer IJ, Taïeb D. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in Patients with Neuroendocrine Tumors of Unknown Origin: Relation to Tumor Origin and Differentiation. *J Nucl Med.* 2013 Dec.

59-Harris, S. Hyperinsulinism and dysinsulinism. *JAMA* 1924; 83:729.

60-Wilder, RM, Allan, FN, Power, MH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA* 1927; 89:348.

61-Howland, G, Campbell, WR, Malthby, EJ, et al. Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas, with operation and cure. *JAMA* 1929; 93:674.

62- Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine.* 2007;31:238–241

63- Wong M, Isa SH, Zahiah M, et al. et al. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intra-arterial calcium stimulation test in localising insulinoma. *World J Surg.* 2007;31:586–592.

64-Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142:709.

65-Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46:13.

66- Jensen RT, Gardner JD. Gastrinoma. In: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed, Go VL, DiMagno EP, Gardner JD, et al (Eds), Raven Press, New York 1993. p.947.

67-Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998; 16:1040.

68-Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:295.

69- Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 1995; 75:511.

70-Frucht H, Howard JM, Slaff JL, et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111:713.

71-Friesen SR. Update on the diagnosis and treatment of rare neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 1987; 67:379.

72-Perry RR, Vinik AI. Clinical review 72: diagnosis and management of functioning islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2273.

73-Smith SL, Branton SA, Avino AJ, et al. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124:1050.

74-Grier JF. WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *South Med J* 1995; 88:22.

75-Kirkwood KS, Debas HT. Neuroendocrine tumors: common presentations of uncommon diseases. *Compr Ther* 1995; 21:719.

76-Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, et al. VIPomas: an update in diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52:1259.

77-Becker SW, Kahn D, Rothman S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Dermatol Syph* 1942; 45:1069.

78-McGavran MH, Unger RH, Recant L, et al. A glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *N Engl J Med* 1966; 274:1408.

79- Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol.* 2007;24:330–337.

80- Halvorson SA, Gilbert E, Hopkins RS, Liu H, Lopez C, Chu M, Martin M, Sheppard B. Putting the Pieces Together: Necrolytic Migratory Erythema and the Glucagonoma Syndrome. *J Gen Intern Med.* 2013 May 17.

81-Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973; 59:244.

82-Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2:347.

83-Klein S, Jahoor F, Baba H, et al. In vivo assessment of the metabolic alterations in glucagonoma syndrome. *Metabolism* 1992; 41:1171.

84-Jensen RT, Norton JA. Endocrine neoplasms of the pancreas. In: *Textbook of Gastroenterology*, Yamada T (Ed), JB Lippincott Co, Philadelphia 1995. p.2131.

85-Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18:13.

86-Ohwada S, Joshita T, Ishihara T, et al. Primary liver somatostatinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:1218.

87-Mao C, Shah A, Hanson DJ, Howard JM. Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 1995; 59:67.

88- Bellows CH, Chaque S, Jaffe B. Pancreatic polypeptide islet cell tumor: case report an review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 1998; 2: 526-532.

89- Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology* 1989; 97:827.

90-Kraenzlin ME, Ch'ng JL, Wood SM, et al. Long-term treatment of a VIPoma with somatostatin analogue resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases. *Gastroenterology* 1985; 88:185.

91-Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2768.

92-O'Dorisio TM, Mekhjian HS, Gagarella TS. Medical therapy of VIPomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18:545.

93-Alexander EK, Robinson M, Staniec M, Dluhy RG. Peripheral amino acid and fatty acid infusion for the treatment of necrolytic migratory erythema in the glucagonoma syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:827.

94-Rosenbaum A, Flourie B, Chagnon S, et al. Octreotide (SMS 201-995) in the treatment of metastatic glucagonoma: report of one case and review of the literature. *Digestion* 1989; 42:116.

95- Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:783–798.

96-Pisegna JR, Norton JA, Slimak GG, et al. Effects of curative gastrinoma resection on gastric secretory function and antiseecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102:767.

- 97-Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46:395.
- 98-Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244:410.
- 99-Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341:635.
- 100- Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1) *Surg Oncol*. 2003;12:145–151
- 101-Strosberg J, Hoffe S, Gardner N, et al. Effective treatment of locally advanced endocrine tumors of the pancreas with chemoradiotherapy. *Neuroendocrinology* 2007; 85:216.
- 102-Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996; 61:306.
- 103-Triponez F, Dosseh D, Goudet P, et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated non-functioning tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 2006; 243, (2): 265-272.
- 104- Haynes A., Deshpande V., Ingkakul T. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Archives of Surgery*.2011;146(5):534–538.
- 105- DiNorcia J, Lee MK, Reavey PL, et al. One hundred thirty resections for pancreatic neuroendocrine tumor: evaluating the impact of minimally invasive and parenchyma-sparing techniques. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(10):1536–1546.
- 106- Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World Journal of Surgery*. 2004;28(12):1239–1247.

- 107- Edwin B, Mala T, Mathisen O, et al. Laparoscopic resection of the pancreas: a feasibility study of the short-term outcome. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2004;18(3):407–411.
- 108- Fernández-Cruz L, Herrera M, Sáenz A, Pantoja JP, Astudillo E, Sierra M. Laparoscopic pancreatic surgery in patients with neuroendocrine tumours: indications and limits. *Best Practice and Research*. 2001;15(2):161–175.
- 109- Gagner M, Pomp A, Herrera MF, et al. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery*. 1996;120(6):1051–1054.
- 110- Limongelli P, Belli A, Russo G, et al. Laparoscopic and open surgical treatment of left-sided pancreatic lesions: clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2012;26(7):1830–1836.
- 111- Kim SC, Park KT, Hwang JW, et al. Comparative analysis of clinical outcomes for laparoscopic distal pancreatic resection and open distal pancreatic resection at a single institution. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008;22(10):2261–2268
- 112- Baker MS, Bentrem DJ, Ujiki MB, Stocker S, Talamonti MS. A prospective single institution comparison of peri-operative outcomes for laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surgery*. 2009;146(4):635–645.
- 113- Kooby DA, Hawkins WG, Schmidt CM, et al. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010;210(5):779–785.
- 114- Fernández-Cruz L, Cosa R, Blanco L, Levi S, López-Boado MA, Navarro S. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(12):1607–1622.
- 115-. Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS, et al. Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery*. 2005;137(6):597–605.

- 116- Eom BW, Jang JY, Lee SE, Han HS, Yoon YS, Kim SW. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008;22(5):1334–1338.
- 117- Hilal MA, Hamdan M, Di Fabio F, Pearce NW, Johnson CD. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a clinical and cost-effectiveness study. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2012;26(6):1670–1674.
- 118- Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Annals of Surgery*. 2008;248(3):438–443.
- 119- Røsok BI, Marangos IP, Kazaiyan AM, et al. Single-centre experience of laparoscopic pancreatic surgery. *British Journal of Surgery*. 2010;97(6):902–909.
- 120- Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: trends and lessons learned through an 11-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(2):167–176.
- 121- Fox AM, Pitzul K, Bhojani F, et al. Comparison of outcomes and costs between laparoscopic distal pancreatectomy and open resection at a single center. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2012;26(5):1220–1230.
- 122- Butturini G, Partelli S, Crippa S, et al. Perioperative and long-term results after left pancreatectomy: a single-institution, non-randomized, comparative study between open and laparoscopic approach. *Surgical Endoscopy*. 2011;25:2871–2878.
- 123- Butturini G, Inama M, Malleo G, et al. Perioperative and long-term results of laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy with or without splenic vessels conservation: a retrospective analysis. *Journal of Surgical Oncology*. 2012;105(4):387–392.
- 124- Fernández-Cruz L, Cesar-Borges G. Laparoscopic strategies for resection of insulinomas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2006;10(5):752–760.
- 125- Toniato A, Meduri F, Foletto M, Avogaro A, Pelizzo M. Laparoscopic treatment of benign insulinomas localized in the body and tail of the pancreas: a single-center experience. *World Journal of Surgery*. 2006;30(10):1916–1919.

126-Clavien P, Sanabria J, Strasberg S. Proposed classification of complication of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518–526.

127- Daniel Dindo, Nicolas Demartines, Pierre-Alain Clavien. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-13.

128- Mazzaferro V., Pulvirenti A., Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation?. *Journal of Hepatology* 47 (2007) 454-475.

129- Wolin EM. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res*. 2012 Sep;5(5):161-8.

130- Quinn TJ, Yuan Z, Adem A, Geha R, Vrikshajanani C, Koba W, Fine E, Hughes DT, Schmid H, Libutti SK. Pasireotide (SOM230) is effective for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) in a multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) conditional knockout mouse model. *Surgery*. 2012 Oct.

131- Jann H, Denecke T, Koch M, Pape UF, Wiedenmann B, Pavel M. Impact of Octreotide LAR on Tumour Growth Control as First-Line Treatment in Neuroendocrine Tumours of Pancreatic Origin. *Neuroendocrinology*. 2013 Jun.

132- Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90:687.

133- Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2689.

134- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.*22,4762–4771 (2004).

135- Bajetta E, Catena L, Valente M, Bianco N, Bellomo F, Bombardieri E. New perspectives in the treatment of neuroendocrine tumours. *Anticancer Res.* 2012 Oct;32(10):4193-200.

136- Leung R, Lang B, Wong H, Chiu J, Wan KY, Shek T, Woo YC, Lo CY, Yau T. Advances in the Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors in the Era of Molecular Therapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012 Oct 17.

137- Sutcliffe R., Maguire D., Ramage J., Rela M., Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *AM J Surg.* 2004; 187: 39-46.

138- Andrew Kennedy, Douglas Coldwell, Bruno Sangro, Harpreet Wasan and Riad Salem. Integrating Radioembolization into the Treatment Paradigm for Metastatic Neuroendocrine Tumors in the Liver. *American Journal of Clinical Oncology* 2012; Volume 35, Number 4: 393-398.

139- Gaur SK, Friese JL, Sadow CA, et al. Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:566.

140- Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003; 9:261.

141- Andrew Kennedy, Lourens Bester, Riad Salem, Ricky A. Sharma, Rowan W. Parks & Philippe Ruszniewski. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB* 2015, 17, 29–37.

142-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. October 13, 2011.

143- Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005; 30:435.

144- Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001; 95:8.

145- Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, et al. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26:1052.

146- Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26:985.

147-Radny P, Eigentler TK, Soennichsen K, et al. Metastatic glucagonoma: treatment with liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:344.

148- Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.*26,3063–3072 (2008).

149- Fischer L, Kleeff J, Esposito I et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br. J. Surg.*95,627–635 (2008).

150- Bajetta E, Procopio G, Ferrari L et al. Update on the treatment of neuroendocrine tumors. *Expert Rev. Anticancer Ther.*3,631–642 (2003).

151- Rinke A, Möller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.*27,4656–4663 (2009).

152- Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*364,514–523 (2011).

153- Raymond E, Dahan L, Raoul J-L et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*364,501–513 (2011).

154-Kjell Oberg. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. www.co-oncology.com July 2012; Volume 24; Number 4: 443-440.

155- Hansel DE, Rahman A, Hermans J et al. Liver metastases arising from well-differentiated pancreatic endocrine neoplasms demonstrate increased VEGF-C expression. *Mod. Pathol.* 16,652–659 (2003).

156- Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008; 26:1316–1323.

157- Kulke MH. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. ASCO annual meeting abstract No 4044. 2006.

158- Kunz P, Kuo T, Zahn JM, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstract 4104.

159- Venook AP, Ko AH, Tempero MA, et al. Phase II trial of FOLFOX plus bevacizumab in advanced, progressive neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26:(Suppl); abstract 15545.

160- Hobday TJ, Rubin J, Holen K, et al. Sorafenib MC044h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): A Phase II Consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007; 25(18 Pt 1):(Suppl); abstract 4504.

161- Castellano D, Capdevila J, Salazar R, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumor: A phase II study of the Spanish Neuroendocrine Tumors Group (GETNE0801). *J Clin Oncol* 2011; 29:(Suppl); abstract 4113.

162- Lin LZ, Li P, Chen HR, Pang LJ. Sunitinib malate as first-line treatment for an advanced, poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Future Oncol.* 2013 Jun;9(6):909-13.

163- Phan A, Yao J, Fogelman DR, et al. A prospective, multiinstitutional phase II study of GW786034 (pazopanib) and depot octreotide (sandostatin LAR) in advanced low-grade neuroendocrine carcinoma (LGNEC). *J Clin Oncol* 2010; 28 (15 Suppl); abstract 4001.

164- Papouchado B, Erickson LA, Rohlinger AL, et al. Epidermal growth factor receptor and activated epidermal growth factor receptor expression in gastrointestinal carcinoids and pancreatic endocrine carcinomas. *Mod Pathol* 2005; 18:1329–1335.

165- Hobday TJ, Holen K, Donehower R, et al. A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study. *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2006; 24 (18 Suppl); abstract 4043.

166- Vignot S, Faivre S, Aguirre D, Raymond E. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol*. 2005;16:525–37.

167- Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006;25:6436–46.

168- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic

169- Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, Geberth M, Weber MM. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie*. 2013;36(5):295-302.

170-Honchwald SN, Lee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade an intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002;20:2633-42.

171-Weber H.c., Venzon D.J., Lin J.T. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108 1673-1649.

172-Yu F., Vernon D.J., Serrano J. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *J. Clin Oncol* 1999;17:615-30.

173-Fraker DL, Norton JA. The role of surgery in the management of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:805.

174-Contessa JN, Griffith KA, Wolff E, et al. Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75:1196.

175- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063.

176- Öberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Seminars in Oncology*. 2010;37(6):594–618.

177- Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8:54–64.

178- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3063–3072.

179- Sven-Petter Haugvik, Knut Jørgen Labori, Bjørn Edwin, Øystein Mathisen, and Ivar Prydz Gladhaug. Surgical Treatment of Sporadic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A State of the Art Review. *ScientificWorld Journal*. 2012; 2012: 357-475.

180- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:711.

181- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135:1469.

182- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39:707.

183- Manfredi R, Bonatti M, Mantovani W, Graziani R, Segala D, Capelli P, Butturini G, Mucelli RP. Non-hyperfunctioning neuroendocrine tumours of the pancreas: MR imaging appearance and correlation with their biological behaviour. *Eur Radiol*. 2013 Jun 21.

184- Pisegna JR, Doppman JL, Norton JA, et al. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1318.

- 185- Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721.
- 186- Hellman P, Hennings J, Akerström G, Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2005; 92:1508.
- 187- Bernstein J, Ustun B, Alomari A, Bao F, Aslanian HR, Siddiqui U, Chhieng D, Cai G . Performance of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosing pancreaticneuroendocrine tumors. *Cytojournal*. 2013 May 29;10:10.
- 188- Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF, Forcione D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 21;19(23):3678-84.
- 189- Haghghi S, Molaei M, Foroughi F, Foroutan M, Dabiri R, Habibi E, Mohammad Alizadeh AH. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors--report of 22 cases from a tertiary center in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(9):4537-40.
- 190- Law JK, Singh VK, Khashab MA, Hruban RH, Canto MI, Shin EJ, Saxena P, Weiss MJ, Pawlik TM, Wolfgang CL, Lennon AM. *Surg Endosc*. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided fiducial placement allows localization of mall neuroendocrine tumorsduring parenchymal-sparing pancreatic surgery. 2013 Apr 30.
- 191- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 125:26.
- 192- Schirmer WJ, Melvin WS, Rush RM, et al. Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. *Surgery* 1995; 118:1105.
- 193- Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for

the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol* 2011; 29:e74.

194- Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:121.

195- Sharma P, Arora S, Mukherjee A, Pal S, Sahni P, Garg P, Khadgawat R, Thulkar S, Bal C, Kumar R. Predictive value of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: is its routine use justified? *Clin Nucl Med*. 2014 Jan;39(1):37-43.

196- Rodolfo Núñez Miller, Miguel A. Pozo. Non-FDG PET in Oncology. *Clin Transl Oncol* (2011) 13:780-786.

197- Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ et al. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerg-ing clinical applications. *J Nucl Med* (2008) 49:573–586

198- Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P et al. Comparison between ⁶⁸Ga-DOTA-NOC and ¹⁸F-DOPA PET for the detection of gastro- entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tu-mours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2008) 35:1431–1438.

199- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendo- crine tumors: comparison with somatostatin re-ceptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* (2007) 48:508–518.

200- Baudin E, Planchard D, Scoazec JY, Guigay J, Dromain C, Hadoux J, Debaere T, Elias D, Ducreux M. Intervention in gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):855-65.

201- Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Dec;26(6):819-31.

202- Shibata C, Egawa S, Motoi F, Morikawa T, Naitoh T, Unno M, Sasaki I. Surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 2012 Nov;113(6):502-6.

- 203- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:711.
- 204- . Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Archives of Surgery*. 2012;147(3):261–266.
- 205- Atema JJ, Amri R, Busch OR, Rauws EA, Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJ. Surgical treatment of gastrinomas: a single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2012 Dec;14(12):833-8
- 206-Mittermair R. Pancreatic neuroendocrine tumour - laparoscopic distal pancreatectomy with splenectomy and partial gastric resection. *Zentralbl Chir*. 2013 Dec;138(6):593-5.
- 207- Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, Levy MJ, Huebner M. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Role for nonoperative management. *Surgery*. 2012 Oct 24.
- 208- Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB*. 2010;12(6):427–433.
- 209- Haugvik SP, Labori KJ, Waage A, Line PD, Mathisen O, Gladhaug IP. Pancreatic surgery with vascular reconstruction in patients with locally advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jul;17(7):1224-32.
- 210- Fernández-Cruz L1, Sáenz A, Astudillo E, Martínez I, Hoyos S, Pantoja JP, Navarro S. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. *World J Surg*. 2002 Aug;26(8):1057-65. Epub 2002 May 21.
- 211- Fernández-Cruz L1, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg*. 2008 May;32(5):904-17.
- 212- Fernández-Cruz L1, Molina V, Vallejos R, Jiménez Chavarria E, López-Boado MA, Ferrer J. Outcome after laparoscopic enucleation for non-functional

neuroendocrine pancreatic tumours. *HPB (Oxford)*. 2012 Mar;14(3):171-6. Epub 2012 Jan 9.

213- Drymoussis, Raptis DA, Spalding D, Fernandez-Cruz L, Menon D, Breitenstein S, Davidson B, Frilling A. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2014 May;16(5):397-406. Epub 2013 Nov 7.

214- Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation*. 1998;66:1307-12.

215-Rosado B, Gores GJ. Liver transplantation for neuroendocrine tumors: progress and uncertainty. *Liver Transpl*. 2004;10:712-3.

216- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197:29.

217- Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Surg Oncol* 2008; 97:253.

218- Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009; 96:175.

219- Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005; 241:776.

220- Kondo NI, Ikeda Y, Maehara S, Sugimoto R, Nishiyama K, Sakaguchi Y. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in the multidisciplinary treatment of patients with unresectable synchronous liver metastases: a case series. *JOP*. 2013 Jul 10;14(4):415-22

221- Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146:953.

222- Fernández JA, Robles R, Marín C, Ramírez M, Ramírez P, Sánchez Bueno F, Luján J, Rodríguez JM, Parrilla P. Trasplante hepático en metástasis irresecables de origen neuroendocrino. *Cir. Esp.* 2005;78(3): 161-7.

223- Robles R, Marín C, Ramírez P, Sánchez Bueno F, Parrilla P. Indicaciones controvertidas del trasplante hepático: tumores primarios distintos del hepatocarcinoma y metástasis hepáticas. *Med Clin Monogr (Barc).* 2007;8(2): 8-15.

224- Florman S, Toure B, Kim L, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:208-12.

225- Cahlin C, Friman S, Ahlman H, Backman L, Mjornsted L, Linder P et al. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors disease. *Transplant Proc.* 2003;35:809-10.

226- Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer.* 2013 May 14;108(9):1838-45.

227- D.J. Birnbaum, O. Turrini b, J. Ewald, L. Barbier, A. Autret, J. Hardwigsen, C. Brunet, V. Moutardier, Y.-P. Le Treut, J.-R. Delpero. Pancreatic neuroendocrine tumor: A multivariate analysis of factors influencing survival. *EJSO* (2014) 1-8.

228- Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005; 104:264.

229- Alkatout I, Friemel J, Sitek B, Anlauf M4, Eisenach PA, Stühler K, Scarpa A, Perren A, Meyer HE, Knoefel WT, Klöppel G, Sipos B. Novel prognostic markers revealed by a proteomic approach separating benign from malignant insulinomas. *Mod Pathol.* 2014 Jun 20.

230- Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108:1637.

231- Berger AC, Gibril F, Venzon DJ, et al. Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 2001; 19:3051.

232- Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53.

233- Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150(1):75–82.

234- Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg* 2008; 247:490.

235- Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: Current Concepts and Controversies. *Endocr Pathol*. 2014 Jan.

236- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119.

237- Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120–134.

238- Ellison TA., Wolfgang CL., Shi C., Cameron JL., Murakami P., Mun LJ., Singhi AD., Cornish TC., Diaz LA., Pawlik TM., Schulick RD., Hruban RH., Edil BH. A single institution's 26-Year Experience With Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A validation of Current Staging Systems and a New Prognosis Normogram. *Ann Surg*. 2013 May 12.

239- Watzka FM, Laumen C, Fottner C, Weber MM, Schad A, Lang H, Musholt TJ. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar; 398(3):431-40.

240- Basturk O, Tang L, Hruban RH, Adsay V, Yang Z, Krasinskas AM, Vakiani E, La Rosa S, Jang KT, Frankel WL, Liu X, Zhang L, Giordano TJ, Bellizzi AM, Chen JH, Shi C, Allen P, Reidy DL, Wolfgang CL, Saka B, Rezaee N, Deshpande V, Klimstra DS. Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 44 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2014 Feb.

241- Yang M1, Tian BL, Zhang Y, Su AP, Yue PJ, Xu S, Wang L. Evaluation of the World Health Organization 2010 Grading System in Surgical Outcome and Prognosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2014 Jun 18.

242- Rosenau J, Bahr MJ, Von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation*. 2002;73:386-94.