

# Tumores neuroendocrinos del páncreas. Resultados quirúrgicos y sobrevida alejada\*

Drs. JOSÉ GALINDO R.<sup>1</sup>, MAURICIO GABRIELLI N.<sup>1</sup>, DIEGO BARROS C.<sup>1</sup>, FABRIZIO MOISAN P.<sup>1</sup>,  
MÓNICA MARTÍNEZ M.<sup>1</sup>, JAVIERA TORRES M.<sup>2</sup>, MACARENA FLORES M.<sup>2</sup>,  
JUAN FRANCISCO GUERRA C.<sup>1</sup>, JORGE MARTÍNEZ C.<sup>1</sup>, NICOLÁS JARUFE C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía Digestiva, División de Cirugía.

<sup>2</sup> Departamento de Anatomía Patológica.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Santiago, Chile.

## Abstract

### Pancreatic neuroendocrine tumors. Surgical outcomes and overall survival

**Background:** Pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) account for 1-2% of pancreatic neoplasms. Its incidence has increased in recent years probably due to improved imaging studies. **Aim:** To analyze the clinical characteristics, surgical outcomes and overall survival of patients with PNET who underwent resective surgery. **Methods:** Case series study. Data was collected from the central database and clinical records from patients with biopsy-proven PNET's who underwent surgical resection from June 2005 to June 2012. **Results:** Twenty patients were included (10.6% of all pancreatic resections), 12 female, with a median age of 44 [20-77] years. Abdominal pain was the most common symptom. Two patients had a type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN-1) syndrome. Pre-operative work up included CT, MR and/or PET/CT. Five patients had functional tumors. Five Whipple procedures, 14 distal pancreatectomies and 1 enucleation were performed. Among the postoperative complications, there were 5 type B and 1 type C pancreatic fistulas. There was no mortality. At 31 [5-90] month median follow-up, overall survival was 100%. **Conclusion:** PNETs represent an increasing reason for pancreatic resection in our center. Surgical resection of the tumor with negative microscopic margins is the treatment of choice.

**Key words:** Neuroendocrine tumors, pancreatic neuroendocrine tumors, pancreatic resections.

## Resumen

**Introducción:** Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) representan el 1-2% de las neoplasias pancreáticas. Su incidencia ha aumentado en los últimos años debido probablemente a la mayor capacidad diagnóstica de los estudios por imágenes. **Objetivos:** Analizar las características clínicas, resultados quirúrgicos y sobrevida alejada de los pacientes con TNEP operados en nuestro centro. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo de una serie de casos. Análisis de base de datos y registros clínicos de los pacientes con

\*Recibido el 12 de noviembre de 2012 y aceptado para publicación el 4 de enero de 2013.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Nicolás Jarufe C.  
Marcoleta 350, Santiago, Chile. Fax: 56-2-638-2793.  
njarufe@med.puc.cl

diagnóstico histológico de TNEP sometidos a cirugía resectiva en nuestro centro entre junio de 2005 y junio de 2012. **Resultados:** Serie compuesta por 20 pacientes (10,6% de las resecciones pancreáticas), 12 de sexo femenino, con una mediana de edad de 44 (20-77) años. El dolor abdominal fue el síntoma de presentación más frecuente. Dos pacientes eran portadores del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1). La evaluación diagnóstica se realizó con CT, RM y/o PET/CT. Los tumores fueron funcionantes en 5 enfermos. Se realizaron 5 pancreatoduodenectomías (PD), 14 pancreatectomías corporocaudales (PC) y 1 enucleación. Entre las complicaciones postoperatorias, hubo 5 fístulas pancreáticas tipo B y una tipo C. No hubo mortalidad. En el seguimiento (mediana de 31 [5-90] meses), ningún paciente falleció por progresión de la enfermedad. **Conclusión:** Los TNEP representan una patología en aumento en nuestro centro. La cirugía resectiva con márgenes microscópicos negativos es la alternativa terapéutica de elección.

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino, tumor neuroendocrino del páncreas, resecciones pancreáticas.

## Introducción

Los tumores neuroendocrinos corresponden a neoplasias derivadas de células inmaduras del sistema endocrino difuso<sup>1</sup>. Incluyen una amplia familia de tumores, de los cuales los más frecuentes son los carcinoides y los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP)<sup>2</sup>.

Los TNEP representan aproximadamente el 2% de los tumores gastrointestinales y el 1-2% de los tumores pancreáticos<sup>3</sup>. Su incidencia en Estados Unidos es de 0,3 a 0,4 por 100.000 habitantes<sup>4</sup>. En nuestro medio no existen datos de su incidencia. El diagnóstico de estos tumores se ha incrementado en los últimos años debido a la mayor disponibilidad y calidad de los estudios por imágenes<sup>5</sup>. Se clasifican en tumores *funcionantes* y *no funcionantes* de acuerdo a su capacidad de secreción hormonal<sup>6,7</sup>. Los tumores *funcionantes* se asocian en general a un síndrome clínico derivado de la hormona secretada<sup>7,8</sup>. Por otra parte, se pueden encontrar asociados a endocrinopatías, como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1, la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis o la esclerosis tuberosa<sup>9,10</sup>.

Los TNEP tienen un comportamiento biológico menos agresivo que otras neoplasias pancreáticas, como el adenocarcinoma ductal; sin embargo, tienen un pronóstico menos favorable que los otros tumores neuroendocrinos del sistema gastrointestinal<sup>11,12</sup>. Se ha propuesto que el tratamiento quirúrgico de exéresis es la base de su tratamiento, comunicándose una supervivencia a 5 años de aproximadamente un 74%<sup>13-15</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de los pacientes sometidos a cirugía resectiva pancreática por TNEP, evaluar los resultados quirúrgicos y la supervivencia a largo plazo.

## Material y Método

Estudio de cohorte no concurrente realizado a partir de una base de datos prospectiva y de los re-

gistros clínicos de los pacientes con diagnóstico de TNEP tratados quirúrgicamente en nuestro centro entre junio de 2005 y junio de 2012.

Se incluyeron todos los pacientes adultos sometidos a cirugía primaria por tumor pancreático, cuyo estudio histopatológico fue compatible con TNEP. Se analizó las variables biométricas, características clínicas, estudio imagenológico preoperatorio, técnica quirúrgica y vía de abordaje de la resección pancreática. Las complicaciones postoperatorias fueron clasificadas según gravedad de acuerdo a la clasificación propuesta por Dindo y Clavien<sup>16,17</sup>. Las fístulas pancreáticas postoperatorias se clasificaron siguiendo la tipificación de Bassi<sup>18</sup>. El seguimiento se realizó en base a controles ambulatorios y estudios imagenológicos.

Las variables categóricas se expresan en valores numéricos y porcentajes. Las variables continuas se expresan en medianas y rangos. Para el seguimiento y análisis de supervivencia se obtuvo la información de supervivencia en los registros clínicos y en el Registro Civil de Chile en 19 de 20 pacientes. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 20 y GraphPad Prism versión 6.

## Glosario utilizado

- <sup>18</sup>FDG: Radiofármaco compuesto por un análogo de la glucosa (2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa) unido al radioisótopo Flúor-18 (vida media 110 min). Es el más utilizado en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET/CT).
- <sup>111</sup>In-DOTATOC: Radiofármaco compuesto por el radioisótopo Indio-111 (vida media 2,8 días) unido a DOTA<sup>0</sup>-(Tyr<sup>3</sup>)-octreotide, péptido análogo de somatostatina.
- <sup>68</sup>Ga-DOTATATE: Radiofármaco compuesto por el radioisótopo Galio-68 (vida media 68 min, generado desde el <sup>68</sup>Ge, vida media 270,95 días) unido a DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotate, péptido análogo de somatostatina. Permite realizar PET/CT con menos dosis de radiación.

- Ki-67: Proteína nuclear que participa en la fase activa del ciclo celular (G1, S, G2 y M) por lo que es indicador de proliferación celular. Se emplea como marcador de actividad proliferativa en neoplasias malignas.
- mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*): Proteína serina/treonina kinasa que regula el crecimiento y proliferación celular. Se encuentra activada en múltiples tumores, en los que inhibe la apoptosis.

## Resultados

En el período de estudio se realizaron 188 resecciones pancreáticas, de las cuales 20 (10,6%) fueron indicadas por TNEP. La mediana de edad de estos pacientes fue de 44 (20-77) años. Doce, (60%) eran mujeres. La forma de presentación clínica más frecuente fue el dolor abdominal en 13 pacientes, con una mediana de evolución de 6 meses. Otros síntomas que motivaron el estudio por imágenes, asociados o no a dolor abdominal, fueron baja de peso, ictericia, diarrea y lipotimias por hipoglicemia en 2 pacientes respectivamente, y anemia en 1 caso.

La evaluación diagnóstica por imágenes, se realizó con Tomografía Computada (CT) y Resonancia Magnética (RM) de abdomen en todos los casos. Se complementó con Tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con <sup>18</sup>Flúor-deoxi-glucosa (<sup>18</sup>FDG) en un paciente, con <sup>111</sup>In-DOTATOC en otro y con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE en cuatro pacientes (Figura 1). El diagnóstico de TNEP se realizó como hallazgo imagenológico en 4 casos asintomáticos.

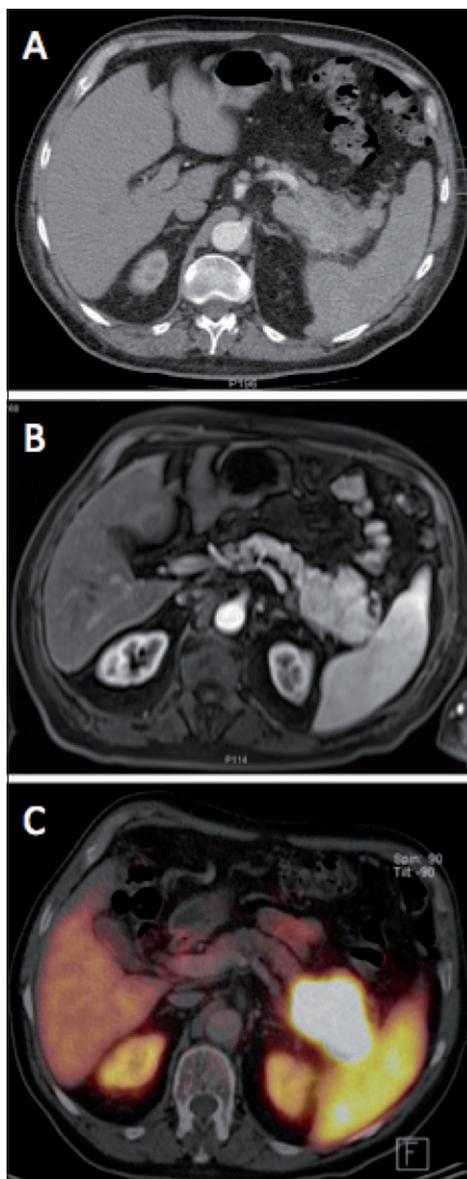
Se realizó determinación de funcionalidad mediante análisis serológico en 8 pacientes. De éstos, en 2, el estudio fue positivo. En el primer caso se trató de un tumor endocrino múltiple, cuyo estudio resultó positivo para insulina. El segundo caso se trató de un tumor productor de ACTH.

Dos pacientes eran portadores conocidos del síndrome de NEM tipo 1. En 14, el tumor se encontró en el cuerpo o cola del páncreas. En los 6 casos restantes, la lesión se ubicó en la cabeza, cuello o proceso uncinado. Las características preoperatorias de los pacientes con tumores funcionantes se resumen en la Tabla 1.

### Resecciones quirúrgicas

Se realizaron 5 pancreatoduodenectomías (PD), 14 pancreatetectomías corporocaudales (PC) y 1 enucleación tumoral. En el grupo de las pancreatetectomías corporocaudales, 12 intervenciones se realizaron por vía laparoscópica, con 1 conversión a vía clásica y en 6 pacientes se logró preservación esplénica. En un paciente se confirmó la presencia

de una localización secundaria hepática sincrónica, que fue resecada en el momento de la intervención quirúrgica. En otro paciente su estudio de diseminación demostró una metástasis ganglionar linfática supraclavicular que fue resecada en el mismo tiempo quirúrgico del primario.



**Figura 1.** Evaluación imagenológica de un TNEP de cola del páncreas. **A.** Tomografía Computada de abdomen, muestra una lesión sólida, con áreas hiperdensas en fase arterial. **B.** Resonancia Magnética muestra hiperintensidad de la imagen en T2. **C.** PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, muestra gran captación del radiofármaco por parte de la lesión.

Tabla 1. Características preoperatorias de los pacientes con TNEP funcionantes

n	Sexo	ASA	Síntomas	Síndrome genético	Tumor funcionante	Hormona secretada	Evaluación imagenológica	Ubicación tumoral	Tamaño tumoral (cm)
1	F	I	Hipoglicemia, dolor abdominal	NEM 1	Sí	Insulina, otros*	CT, RM	Cola	2,5
2	F	I	Dolor abdominal	NEM 1	Sí	Glucagón	CT, RM, PET/CT <sup>111</sup> In-DOTATOC	Cola	1,7
3	F	I	Síndrome de Cushing	No	Sí	ACTH	CT, RM, PET/CT <sup>68</sup> Ga-DOTATATE	Cuerpo	4,9
4	F	I	Dolor abdominal	No	Sí	Somatostatina	CT, RM	Cola	1
5	M	I	Hipoglicemia	No	Sí	Insulina	CT, RM	Cuello	1,3

\* Paciente portador de varios tumores secundarios, productores de VIP, ACTH, Glucagón y Somatostatina.

La mediana de tiempo quirúrgico para la serie completa fue de 210 (150-450) min, 420 para las PD y 195 min. para las pancreatectomías corporo-caudales.

#### Morbilidad y mortalidad

Se presentaron complicaciones mayores (tipo III de Clavien) en 6 (30%) pacientes. Cuatro (20%) requirieron tratamiento quirúrgico (tres colecciones intraabdominales y 1 íleo por bridas). Dos pacientes fueron tratados endoscópicamente debido a una fístula pancreática y una estenosis anastomótica, respectivamente. Se presentaron fístulas pancreáticas clínicamente significativas (tipo B y C de Bassi) en 6 pacientes, 5 tipo B y 1 tipo C. El resumen de la morbilidad postoperatoria se encuentra en la Tabla 2. La mediana de estadía hospitalaria fue de 8 (4-54) días. No hubo mortalidad.

#### Anatomía patológica

En el estudio de las piezas operatorias, la mediana del tamaño tumoral fue de 3 (1-10) cm. En 5 casos el tumor presentó características morfológicas de funcionalidad para secreción hormonal y en los otros 15, no se encontró elementos histológicos sugerentes de secreción hormonal, quedando clasificados como tumores *no funcionantes*. Entre los tumores *funcionantes*, se diagnosticó histológicamente 1 insulino-ma (Figura 2), 1 glucagonoma<sup>19</sup>, 1 somatostatino-ma, 1 tumor productor de ACTH y en 1 caso, portador de un Síndrome de NEM tipo 1; se encontró múltiples tumores con elementos de carcinomas, productores de insulina, VIP, ACTH, glucagón y somatostatina. Los bordes quirúrgicos fueron negativos en todos los pacientes. Se realizó determinación de Ki-67 en 10 pacientes. En 5 casos fue menor a 2%, en 4 casos fue entre 2% y 5% y en uno fue mayor a 5%. En un paciente se evidenció un adenocarcinoma invasor asociado al TNEP.

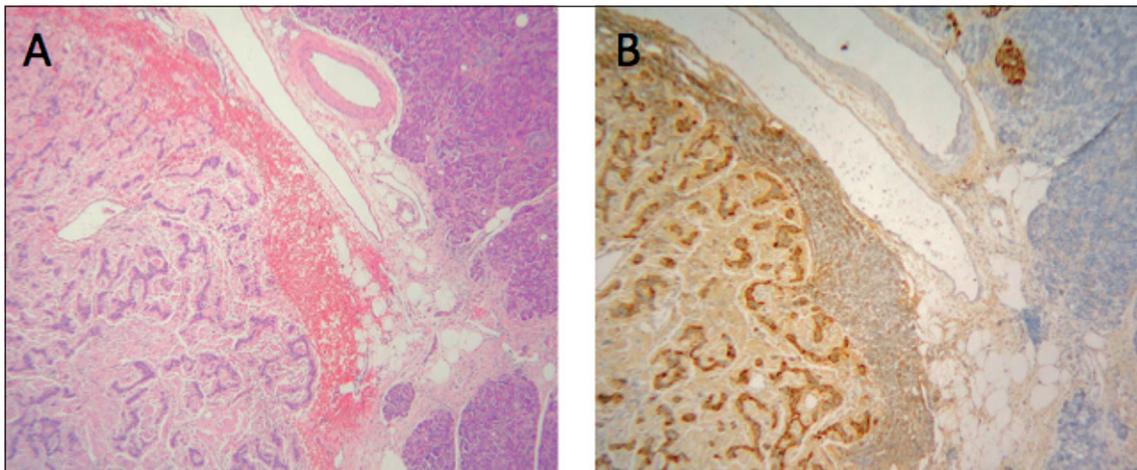
#### Seguimiento

Se realizó seguimiento a todos los pacientes, con una mediana de 31 (5-90) meses. Durante este período, un enfermo presentó reaparición de la enfermedad en forma de varios nuevos nódulos en el páncreas residual, diagnosticada a los 20 meses desde la primera pancreatectomía corporo-caudal por tumores múltiples. Éste, es portador de un síndrome de NEM tipo I. Fue sometido a una segunda resección pancreática, que consistió en una pancreatoduodenectomía, completando de esta manera una pancreatectomía total, con buena evolución postoperatoria. Actualmente, está en controles metabólicos estrictos con endocrinólogo tratante. En otro paciente se diagnosticó una metástasis hepática única en el segmento IV, a los 26 meses desde la cirugía inicial, que fue resecada posteriormente por laparoscopia. Los pacientes con resecciones sincrónicas de metástasis hepática y ganglionar cervical, se han mantenido bajo seguimiento oncológico con imágenes y marcadores serológicos sin evidencias de recurrencia. El paciente con un adenocarcinoma asociado a un TNEP, recibió radioquimioterapia

Tabla 2. Complicaciones postoperatorias en pacientes operados por TNEP

Complicación	n
Ileo por bridas	1
Estenosis anastomosis	1
Fístula quillosa	1
Colección	4
Fístula pancreática <sup>18</sup>	
A	7
B	5
C	1

<sup>18</sup>Bassi C et al. Surgery 2005;138:8-13.



**Figura 2.** A. Microfotografía 4x (hematoxilina-eosina). Tumor con patrón trabecular, compuesto por células epiteliales uniformes, de núcleos redondeados, con cromatina granular “en sal y pimienta”. El índice mitótico es de 0 a 1 mitosis en 10 campos de aumento mayor. B. Microfotografía 4x. Tinción inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales para insulina con reacción positiva intensa en las células tumorales.

adyuvante, con controles posteriores sin evidencias de recidiva.

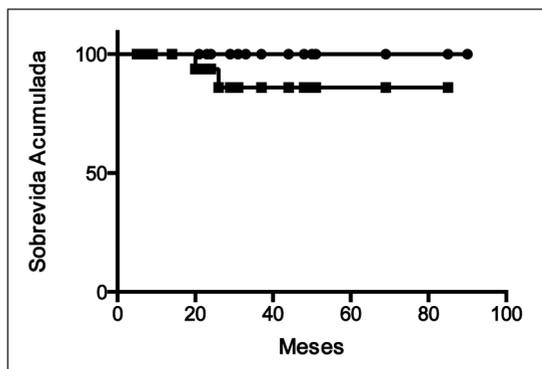
En ningún otro paciente se observó recidiva de la enfermedad. No hubo fallecidos por patología tumoral al término de este estudio.

La sobrevida global y libre de enfermedad se muestran en la Figura 3.

### Discusión

Los TNEP representan una patología de interés creciente dentro de las neoplasias pancreáticas, debido a su forma de presentación, pronóstico y a la capacidad de secreción hormonal<sup>6</sup>. Esta última, puede dar manifestaciones clínicas diversas, según corresponda la hormona secretada como insulina, gastrina, glucagón, polipéptido pancreático (PP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, o adrenocorticotrofina (ACTH), entre otras<sup>7,8</sup>. En nuestra institución, durante los últimos 7 años fueron operados 20 pacientes con diagnóstico de TNEP, llegando a constituir un 10,6% de los tumores pancreáticos resecados. Esto puede explicarse por la mayor disponibilidad de los estudios de imágenes y/o por la creciente derivación de patología pancreática a nuestro grupo. Como ha sido previamente publicado<sup>20,21</sup>, la mayoría de nuestros casos correspondieron a tumores *no funcionantes* (75%).

La mayoría de las series internacionales publica que entre los tumores *funcionantes*, los insulinomas son los TNEP más frecuentes, luego los gastrinomas, los glucagonomas, los tumores productores de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIPomas), los



**Figura 3.** Sobrevida Global (SG) y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) en los pacientes operados por TNEP.

somatostatinomas y otros menos frecuentes<sup>20</sup>. En nuestra serie, en 4 pacientes fueron diagnosticados 1 insulinoma, 1 glucagonoma, 1 somatostatina y 1 tumor productor de ACTH, respectivamente, y en el quinto, portador de un Síndrome de NEM tipo I, se encontró en el estudio inmunohistoquímico varios carcinomas productores de diversas hormonas, que se habían manifestado clínicamente por hipoglucemia (Tabla 1), probablemente manifestación del insulinoma. Este fue el paciente en que posteriormente se totalizó la pancreatectomía. Dos de los cinco pacientes con tumores *funcionantes* eran portadores de un Síndrome de NEM tipo I. En el segundo caso, se trataba del glucagonoma ya mencionado.

El comportamiento biológico de estos tumores es heterogéneo. De hecho, en esta serie 2 pacientes

tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (1 en el hígado y otro en un ganglio linfático supraclavicular) y un tercer paciente desarrolló una metástasis hepática durante el seguimiento. En todos ellos, las metástasis fueron reseadas. Actualmente se acepta que son neoplasias malignas, con mayor o menor grado de agresividad, lo cual ha dado origen a diversas clasificaciones que intentan diferenciar los tumores de comportamiento menos agresivo, de aquellos de más mal pronóstico. Según aquella de la Organización Mundial de la Salud, los TNEP bien diferenciados se catalogan en tumores de comportamiento benigno y tumores de comportamiento incierto, de acuerdo al tamaño, invasión linfática, invasión vascular, índice mitótico y expresión del Ki-67<sup>8</sup>. Ambos grupos pueden ser localmente invasores o metastásicos. Los TNEP pobremente diferenciados por lo general presentan un índice mitótico aumentado. Todas estas características, asociadas a la presencia de metástasis influyen en el pronóstico y sobrevida<sup>8</sup>.

La evaluación diagnóstica de los TNEP incluye como primera aproximación estudios imagenológicos, como la TC, RM o ultrasonografía endoscópica. Los dos primeros son los más utilizados, con sensibilidad y especificidad mayores al 90%<sup>4</sup>. Sin embargo, se ha comunicado que la ultrasonografía endoscópica sería el examen que cuenta con la mayor sensibilidad para lesiones menores de 0,5 cm., y que permite obtener información histológica<sup>22</sup>. Con la incorporación del PET/CT, se logra complementar la información morfológica con información funcional<sup>23</sup>, al asociar el comportamiento molecular de la estructura marcada con el radiofármaco, con su ubicación anatómica. Se han utilizado diversos radioisótopos, sin embargo, actualmente el PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE es el de mayor sensibilidad debido a que se fija específicamente en las células con receptores de somatostatina, como ocurre con los TNEP y en sus metástasis<sup>24</sup>.

La cirugía con márgenes microscópicos negativos, ya sea en forma de pancreatectomía o enucleación es el pilar fundamental del tratamiento de los TNEP. Este enfoque quirúrgico agresivo está basado en los resultados de dos estudios que demuestran un 74% de sobrevida a 5 años y la mejoría sintomática en un 90% en los pacientes sometidos a cirugía resectiva<sup>13,14</sup>. El objetivo de la cirugía es remover completamente el tumor primario y los linfonodos regionales, si se encuentran afectados, con disrupción mínima de la anatomía, incluyendo resecciones hepáticas en casos seleccionados<sup>15</sup>. Por otra parte, en algunas lesiones pequeñas, en general con un diámetro de hasta 4 cm, bien diferenciadas y alejadas del conducto pancreático principal se acepta la enucleación como tratamiento definitivo<sup>25-27</sup>; sin

embargo, si no se cumple con estos criterios se recomienda realizar una pancreatectomía formal<sup>28</sup>. La técnica laparoscópica es una alternativa quirúrgica segura actualmente, con resultados similares a los obtenidos con la cirugía clásica<sup>29</sup>.

En la serie presentada, la mayoría de las lesiones se ubicó en el páncreas distal (14 pacientes), por lo que se realizó un número mayor de pancreatectomías corporocaudales, con preservación esplénica en los casos en que ésta fue posible (42,9%). Del total de pancreatectomías corporocaudales, un 85,7% se realizó por vía laparoscópica, con resultados quirúrgicos similares a los descritos en la literatura<sup>29,30</sup>.

El rol de la radioquimioterapia neoadyuvante permanece incierto. Una revisión retrospectiva de pacientes tratados con intento curativo con cirugía sola o con cirugía más radioquimioterapia neoadyuvante o adyuvante no mostró diferencias en la sobrevida global ni en la tasa de recurrencia local o a distancia<sup>31</sup>.

En el caso de enfermedad metastásica, la cirugía resectiva se recomienda cuando es posible remover toda la enfermedad tumoral en forma segura<sup>32</sup>, lo que ocurrió en tres pacientes de nuestra serie.

En pacientes con enfermedad avanzada, la terapia de primera línea corresponde a los análogos de somatostatina, como el octreotide y lanreotide<sup>33</sup>, que han mostrado efectividad en paliación de los síntomas y mejoría en la calidad de vida<sup>34</sup>. Por otra parte, los TNEP han mostrado ser resistentes a la quimioterapia con agentes utilizados de forma estándar<sup>28</sup>. El agente más utilizado, con tasas variables de respuesta, tiempo de progresión y sobrevida consiste en estreptozocina, sola o en combinación con otros agentes<sup>35,36</sup>. Nuevos esquemas quimioterapéuticos con anticuerpos monoclonales, han mostrado mejores resultados en sobrevida con menor progresión de la enfermedad<sup>37</sup>. Estudios recientes utilizando anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG, por sus siglas en inglés), como el Sunitinib y con Everolimus (inmunosupresor, inhibidor mTOR)<sup>28</sup>, han obtenido tasas de sobrevida media libre de progresión de 11,4 y 11 meses, respectivamente, en enfermedad metastásica<sup>38,39</sup>.

En el caso de recurrencia tumoral, el tratamiento quirúrgico es nuevamente la terapia de elección en todos los pacientes con enfermedad susceptible de ser reseada completamente<sup>40</sup>. Aquellos pacientes con enfermedad avanzada pueden ser candidatos a cirugía citoreductora para mejorar la sintomatología<sup>28</sup>. Incluso, se ha propuesto en enfermedad metastásica hepática bi-lobar, la hepatectomía total con trasplante hepático como una terapia que en casos seleccionados obtiene sobrevidas mayores al 75% a 5 años<sup>41</sup>.

Esta serie de TNEP corresponde, a nuestro conocimiento, a la mayor serie publicada en nuestro país. Los resultados quirúrgicos se ajustan a lo comunicado en la literatura internacional, constituyendo la fistula pancreática postoperatoria la principal causa de morbilidad. La mediana de seguimiento correspondiente a dos años y medio, con un rango entre 5 y 90 meses, se explica por ser una serie relativamente reciente, con pacientes operados durante los últimos siete años. No obstante, los resultados oncológicos han sido muy satisfactorios en términos de recurrencia, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

## Referencias

- Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1934-8.
- Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:724-64.
- Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:46-55.
- Zhou C, Zhang J, Zheng Y, Zhu Z. Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Cancer* 2012;131:1013-22.
- Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010;37:594-618.
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-92.
- Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:409-27.
- Jani N, Moser AJ, Khalid A. Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:431-9.
- Alexakis N, Connor S, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J. Hereditary pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol* 2004;4:417-33.
- Norton JA, Berman MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1807-43.
- Modlin M, Lye KD. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE. 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;26:3063-72.
- Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 1992;112:1024-31.
- Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvolis LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg.* 1995;169:36-42.
- Jarufe NP, Coldham C, Orug T, Mayer AD, Mirza DF, Buckel JA, et al. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. *Dig Surg.* 2005;22:157-62.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. 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.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
- Butte JM, Montero PH, Solar A, Torres J, Olmos PR, Goñi I, et al. Cervical metastases of glucagonoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: report of a case. *Surg Today* 2008;38:1137-43.
- Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:1083-92.
- Ito T, Tanaka M, Sasano H, Osamura YR, Sasaki I, Kimura W, et al. Preliminary results of a Japanese nationwide survey of neuroendocrine gastrointestinal tumors. *J Gastroenterol.* 2007;42:497-500.
- Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ, Goldenberg A, Lobo EJ, Malheiros CA. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:552-5.
- Junik R, Drobnick P, Malkowski B, Kobus-Blachnio. The role of positron emission tomography (PET) in diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP NET). *Adv Med Sci.* 2006;51:66-8.
- Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulis V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of Ga-DOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1115-22.
- Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:1197-203.
- Pitt SC, Pitt HA, Baker MS, Christians K, Touzios JG, Kiely JM. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1692-8.
- Casadei R, Ricci C, Rega D, D'Ambra M, Pezzilli R, Tomassetti P, et al. Pancreatic endocrine tumors less

- than 4 cm in diameter: resect or enucleate? a single-center experience. *Pancreas* 2010;39:825-8.
28. Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:24-34.
  29. Melotti G, Butturini G, Piccoli M, Casetti L, Bassi C, Mullineris B. Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg.* 2007;246:77-82.
  30. Jusoh AC, Ammori BJ. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy: a systematic review of comparative studies. *Surg Endosc.* 2012;26:904-13.
  31. Zagar TM, White RR, Willett CG, Tyler DS, Papavassiliou P, Papalezova KT, et al. Resected pancreatic neuroendocrine tumors: patterns of failure and disease-related outcomes with or without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1126-31.
  32. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3129-36.
  33. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol.* 2004;15:966-73.
  34. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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.* 2009;27:4656-63.
  35. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:519-23.
  36. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010;102:1106-12.
  37. Chan JA, Kulke MH. New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2011;12:136-48.
  38. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:501-13.
  39. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514-23.
  40. Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch DK, Zielke A, Ramaswamy A, et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg.* 2006;244:845-51.
  41. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47:460-6.