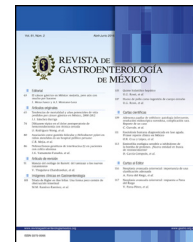




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

DetECCIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS: 23 AÑOS DE EXPERIENCIA



M.J. Varas-Lorenzo^{a,b,f}, E. Cugat^c, J. Capdevila^d y E. Sánchez-Vizcaíno Mengual^{e,*}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Sanitas CIMA, Barcelona, España

^b Unidad de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Teknon Quirón Salud, Barcelona, España

^c Servicio de Cirugía General-Aparato Digestivo, Hospital Universitario Teknon Quirón Salud, Barcelona, España

^d Instituto Oncológico, Hospital Universitario Teknon Quirón Salud, Barcelona, España

^e Unidad de Investigación Clínica, Hospital CIMA Sanitas, Barcelona, España

^f Facultat de Ciències de la Salut, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), Barcelona, España

Recibido el 1 de octubre de 2017; aceptado el 20 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 30 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Tumores
neuroendocrinos
pancreáticos;
Ultrasonografía
endoscópica;
Punción aspiración
con aguja fina guiada
por ecoendoscopia

Resumen

Introducción y objetivos: Los tumores neuroendocrinos generan un gran interés científico, dada la dificultad de su diagnóstico y tratamiento. A pesar de ser relativamente raros (<1/100,000 individuos, 1-2% de las neoplasias digestivas) e indolentes, no se debe olvidar que, en última instancia, son potencialmente malignos. En los últimos años, se ha observado un incremento en el número de tumores diagnosticados.

El objetivo del estudio fue la actualización de una serie publicada de 19 casos con sospecha de tumor neuroendocrino pancreático, con otros 51 casos actuales, para el estudio y comparación de los nuevos resultados tanto con la serie anterior como con otras publicadas recientemente en España, Estados Unidos, China e India.

Material y métodos: Serie retrospectiva, multicéntrica de 70 pacientes (19 publicados en 2011) recopilados a lo largo de 23 años. Variables analizadas: edad, sexo, sintomatología, tamaño, localización, metástasis, diagnóstico final y cirugía, entre otras.

Resultados: Edad media de 55 años; 60% hombres; localización: cabeza (28.5%) y cola (27.1%); tamaño medio 3,9 cm (0,2-10 cm); no funcionantes el 71.4%; metástasis en el 32.8% (100% hepáticas), operados el 74.2% y supervivencia actuarial del 75%.

* Autor para correspondencia. Paseo Manuel Girona, 33 08034 Barcelona (España). Teléfono: +34 935522799. Fax::: +34 935522767.
Correo electrónico: elenasnchz020@gmail.com (E. Sánchez-Vizcaíno Mengual).

Conclusiones: Se observan diferencias entre la serie anteriormente publicada y los resultados actuales, con un incremento del porcentaje de incidentalomas y de tumores no funcionantes, pero sin variación en la tasa de supervivencia global. Con otras series actuales, las diferencias (edad, sexo y localización tumoral) dependen del país donde se han recopilado los casos. Este incremento podría relacionarse con el aumento del diagnóstico por la imagen y con la mayor la sensibilidad de los dispositivos.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pancreatic neuroendocrine tumors;
Endoscopic ultrasound;
Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration

Detection of pancreatic neuroendocrine tumors: 23 years of experience

Abstract

Introduction and aims: Neuroendocrine tumors are of great scientific interest, given that they are difficult to diagnose and treat. Despite being relatively rare (< 1/100,000 individuals, 1-2% of the gastrointestinal neoplasias) and indolent, their potential malignancy must not be forgotten. An increase in the number of diagnosed tumors has been observed in recent years. The aim of the present study was to update a published case series of 19 patients suspected of presenting with pancreatic neuroendocrine tumor with 51 current cases, to study and compare the new results with those of the previous case series, as well as with other recent publications from Spain, the United States, China, and India.

Materials and methods: A retrospective, multicenter case series was conducted on 70 patients (19 cases published in 2011), whose data has been collected over a period of 23 years. The variables analyzed were: age, sex, symptomatology, tumor size, location, metastasis, final diagnosis, and surgery, among others.

Results: Mean patient age was 55 years and 60% of the patients were men. Disease location was the pancreatic head in 28.5% of the patients and the tail in 27.1%, mean tumor size was 3.9 cm (0.2-10 cm), 71.4% of the patients had non-functioning tumors, 32.8% had metastases (100% to the liver), 74.2% of the patients were operated on, and actuarial survival was 75%.

Conclusions: Differences were observed between the previously published case series and the current results. There was an increase in incidentalomas and non-functioning tumors, but no variation in the overall survival rate. The differences with other case series (age, sex, and tumor location) were dependent on the country where the cases were compiled. The increase in tumors could be related to a higher number of diagnoses made through imaging studies and to the greater sensitivity of the devices employed.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La primera descripción de un tumor neuroendocrino pancreático (TNEP) la hicieron en 1927 Wilder et al. en un caso clínico publicado en JAMA¹. Son tumores poco frecuentes con un índice de detección estimado < 1/100,000 individuos², lo que corresponde al 1-2% de las neoplasias pancreáticas³. No obstante, despiertan gran interés científico debido a la dificultad de su diagnóstico y tratamiento. Pueden hallarse fortuitamente en al menos 0.5-1.5% de las autopsias, debido a que en su mayoría son asintomáticos².

La mayoría de los TNEP son esporádicos, pero estos pueden estar asociados a síndromes hereditarios, incluyendo la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1), el síndrome de von Hippel Lindau, neurofibromatosis de tipo I y la esclerosis tuberosa².

Los TNEP se dividen en 2 grandes grupos: funcionantes—tumores asociados a un síndrome secundario a la secreción

ectópica de sustancias biológicamente activas— y los no asociados con un síndrome o no funcionantes (TNEP-NF)⁴, que corresponden al 50-75% de todos los TNEP¹.

Los TNEP suelen ser indolentes, aunque no debe olvidarse que, en última instancia, son potencialmente malignos. Son de crecimiento más lento y con un mejor pronóstico, incluso con metástasis, que los tumores ductales del páncreas. El mejor tratamiento es la cirugía, siempre que el tumor sea resecable⁵.

Las tasas de supervivencia global a los 5 años oscilan entre el 30% para los TNEP-NF, y el 97% para los insulinosomas benignos, que son de tipo funcionante⁶. En los últimos años se ha detectado un incremento en la incidencia, como ha sucedido en Estados Unidos en las 2 últimas décadas, probablemente debido al incremento en la detección fortuita de tumores asintomáticos en estudios de imagen y endoscópicos realizados para la detección de otras enfermedades⁴.



Figura 1 Imagen de tumor neuroendocrino no funcionante (TNEP-NF) por ultrasonografía endoscópica (USE).

El objetivo del estudio fue la actualización de una serie publicada de 19 casos con sospecha de TNEP⁷, con otros 51 casos actuales, para el estudio y comparación de los nuevos resultados tanto con la serie anterior como con otras similares publicadas recientemente en España⁸⁻¹⁰, Estados Unidos¹¹, Japón¹², China^{11,13} e India¹⁴.

Material y métodos

Serie retrospectiva, multicéntrica de 70 pacientes con TNEP detectado fortuitamente o durante evaluación de dolor abdominal y diarrea (19 de los cuales fueron publicados en una serie anterior), recopilada durante 23 años (de 1994 a 2017).

Para llevar a cabo el estudio, se realizó una revisión de las historias clínicas, siguiendo los protocolos establecidos para el acceso a los datos y la gestión de los registros clínicos, a partir de la acreditación del equipo investigador por el Departamento de Seguridad Informática, para acceder a la historia clínica informática mediante un código de usuario y contraseña.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, sintomatología, métodos de imagen utilizados, tamaño, número de lesiones, localización, presencia de metástasis, cirugía como tratamiento, complicaciones postoperatorias, tratamientos complementarios, supervivencia y diagnóstico definitivo.

Para la detección y el diagnóstico de los tumores se emplearon tanto técnicas de imagen como análisis de laboratorio. El método estándar de oro para establecer el diagnóstico fue la anatomía patológica. Entre las técnicas de imagen empleadas, la ecografía convencional abdominal (US), la ultrasonografía endoscópica (USE) y la tomografía axial computarizada (TAC) (figs. 1 y 2) fueron las que detectaron la mayoría de los tumores fortuitos. La TAC abdominal, la resonancia nuclear magnética (RNM), y la punción aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia (USE-PAAF) se emplearon para el diagnóstico definitivo.

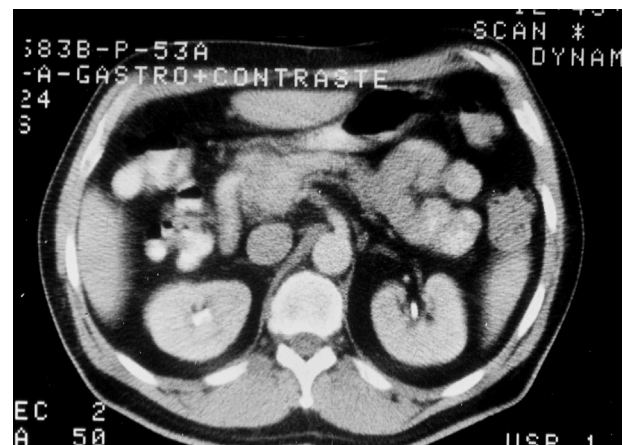


Figura 2 Tumor carcinoide pancreático en proceso uncinado por tomografía axial computarizada (TAC).

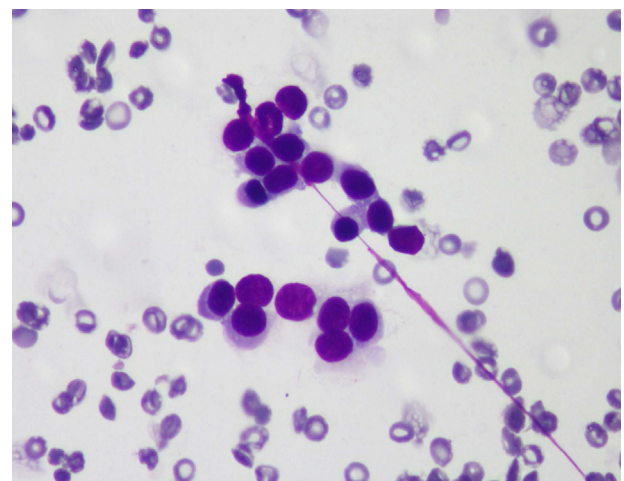


Figura 3 Citología obtenida por aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica (USE-PAAF). (Diff Quik x400).

En los tumores no funcionantes o en los casos en los que hubo duda sobre el tumor, para confirmar el diagnóstico, se practicó una USE-PAAF. Se emplearon mayoritariamente agujas 22 G, con un intervalo de 1-3 pases y un promedio de 2 biopsias por tumor.

A las muestras obtenidas por USE-PAAF, se les realizó un estudio citológico e inmunocitoquímico con una tinción histológica para la cromogranina A (fig. 3), enolasa neuro-específica, gastrina, insulina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático y serotonina y se valoró el índice ki-67 (K2 Leica Microsystems, Barcelona, España) para obtener el grado del tumor (fig. 4). El número de células tumorales de tinción nuclear contadas fue > 500 células en cada sección (400X). Para el análisis del ki-67 se siguieron las directrices de la OMS 2010, basadas en el valor del índice ki-67 y el recuento mitótico, que los clasifica en tumores bien diferenciados o de grado 1 (G1) y de grado 2 (G2), con un patrón sólido, trabecular, o patrón glandular y TNEP mal diferenciados o de grado 3 (G3), lo que facilitó la toma de decisiones para el mejor tratamiento y seguimiento del paciente.

Los tratamientos empleados fueron la cirugía laparoscópica o cirugía abierta, la quimioterapia, el octeotride, el interferón, la radioterapia, la quimioembolización o el

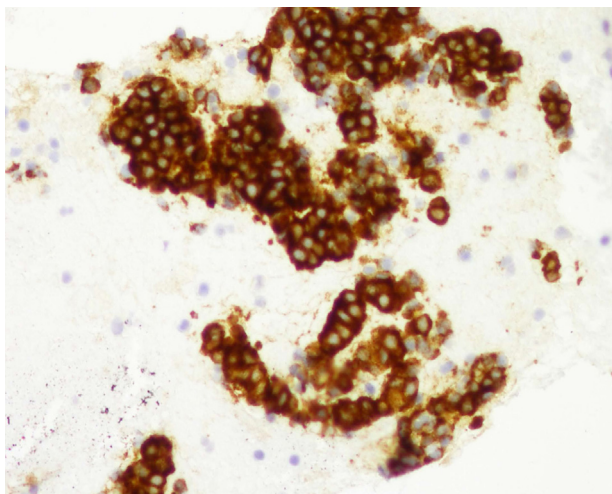


Figura 4 Inmunocitoquímica para cromogranina A x400.

everolimus, según el tipo, localización y grado del tumor y la presencia de metástasis.

Cuando un tumor fue resecable y, de acuerdo con la TAC más la USE, las características clínicas y morfológicas fueron coherentes, se practicó cirugía laparoscópica o cirugía abierta, según las características de cada caso. Al ser un estudio retrospectivo de 23 años, en los primeros casos se realizó cirugía abierta y en los últimos años todos se resolvieron con cirugía laparoscópica.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante un paquete estadístico SPSS 11.5 para Windows. La mediana, media, desviación estándar y porcentajes se calcularon mediante fórmulas específicas.

Principios éticos

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (última versión) y de las buenas prácticas clínicas.

Resultados

En total se estudiaron 70 casos, en los que el resultado de las variables analizadas fue: edad media de presentación de 55 ± 14 años (rango: 13-84 años); por sexos: 60% (42/70) fueron hombres y 40% (28/70) mujeres. Con relación a los síntomas, el 90% (18/20) de los pacientes con tumores funcionantes presentaron dolor abdominal y diarrea, sospechándose TNEP, por lo que se procedió a practicar técnicas de imagen para localizar dichos tumores; el 20% (4/20) tenían hipoglucemia y el 100% de los incidentalomas (28/70, 40%) estaban asintomáticos.

La TAC abdominal, como las demás técnicas de imagen, se utilizó para localizar el tumor en los pacientes sintomáticos, y fue un hallazgo incidental en los asintomáticos. Se empleó en 63 casos (90% de la serie), con una sensibilidad del 90% (57/63) (fig. 2). La USE-PAAF se practicó en el 43% (30/70) de los pacientes, con una sensibilidad diagnóstica

Tabla 1 Diagnóstico por imagen empleado en la serie de 70 casos

Método diagnóstico	Casos diagnosticados/total casos	Sensibilidad diagnóstica en %
Arteriografía	2/3	66
Biopsia de papila	3/3	100
US	15/20	75
TAC	57/63	90
RM	12/10	67
Octreoscan	6/12	50
PET-TC	6/7	86
USE	28/33	85
USE-PAAF	28/30	94
USI	2/2	100

PET-TC: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; US: ecografía abdominal; USE-PAAF: punción con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica; USE: ultrasonografía endoscópica; USI: ultrasonido intraoperatorio.

del 94% (28/30) y la USE tuvo una sensibilidad del 85% (28/33) (tabla 1). La USE-PAAF se utilizó en los casos en los que hubo dudas diagnósticas (30/70, 43%). A las muestras obtenidas por USE-PAAF, se les realizó una citología y estudio inmunocitoquímico y en el 80% (24/30) de los casos se evaluó el índice ki-67: se obtuvo una sensibilidad diagnóstica del 83.3% (20/24) y una concordancia con el ki-67 de la pieza quirúrgica también del 83.3% (10/12 operados).

El tamaño medio de los tumores fue de 3.9 cm (rango 0.2-10). En el estudio se incluyeron 70 pacientes y el número de tumores fue de 70. La localización de los tumores fue de 20 casos (28.5%) en la cabeza pancreática, 19 casos (27.1%) en la cola, 16 casos (22.8%) en el cuello-cuerpo, 5 casos (7.1%) en el proceso uncinado, 5 casos (7.1%) en la pared gastroduodenal y 3 casos (4.2%) en la papila. En 2 casos (2.8%) no se logró conseguir localizar el tumor, habiendo realizado US, TAC, RNM y USE.

Seis de los tumores fueron quísticos (6/70, 8.5%) y 23 tumores (23/70, 32.8%) presentaron metástasis hepáticas.

El tratamiento más empleado fue la cirugía laparoscópica o cirugía abierta, que se llevó a cabo en el 74.2% de los pacientes (52/70), en el 13.4% de los cuales (7/52) hubo complicaciones postoperatorias que se presentaron como fistulas, pancreatitis, pseudoquistes y colecciones abdominales. En los insulinomas se llevó a cabo una enucleación, sin reportar complicaciones. Se trataron con terapia médica aquellos pacientes que presentaron enfermedad metastásica (23/70, 32.8%). Se trataron con quimioterapia el 25.7% de los pacientes (18/70), con octeotride el 12.8% (9/70), con interferón el 4.2% (3/70), con radioterapia el 2.8% (2/70), con quimioembolización el 2.8% (2/70) antes de la cirugía (1/2, 50%) o después de la cirugía (1/2, 50%) y el 1.4% recibió everolimus (1/70) (tabla 2).

El promedio del tiempo de seguimiento fue de 36 meses y la supervivencia en el momento de finalizar el estudio fue del 75.7% (53/70). A los pacientes no operados (25.7%, 18/70), se les efectuó un seguimiento semestral. Los

Tabla 2 Tratamientos efectuados en la serie de 70 casos

Tratamientos	N.º: 70	%
Cirugía	52	74
Quimioterapia	18	26
Octeotride	9	13
Interferón	3	4
Radioterapia	2	3
Quimioembolización	2	3
Everolimus	1	1

pacientes fallecidos (24.2%, 17/70) empezaron con ictericia obstructiva o presentaban enfermedad metastásica.

En el diagnóstico definitivo se pueden definir 3 grupos:

- TNEP-NF: el 71.4% (50/70) de los casos.
- TNEP funcionantes: el 28.5% (20/70), de los que el 5.7% (4/20) fueron insulinomas, el 15.7% (11/20) tenían síndrome de Zollinger-Ellison por gastrinomas, el 2.8% (2/20) glucagonomas, el 1.4% (1/20) somatostatino, el 4.2% (3/20) carcinoide (uno con síndrome carcinoide-like). El 2.8% (2/70) de los tumores presentaron secreción hormonal múltiple.
- NEM-1: 11.4% (8/70): 2 casos fueron no funcionantes y 6 casos, funcionantes (un insulinoma, 4 gastrinomas, un glucagonoma).

El 40% (28/70) fueron incidentalomas.

Finalmente, se asociaron a otros tumores benignos o malignos 9 pacientes (9/70, 12.8%). Hubo una concordancia del 87.1% (61/70) entre la sospecha inicial y la confirmación diagnóstica de TNEP.

Se elaboró una tabla para la comparación de los resultados obtenidos en las distintas series (tabla 3). El análisis de los datos se expone en la discusión.

Discusión y conclusiones

La serie analizada incluye 19 pacientes que fueron reportados en una serie publicada en 2011⁷. La idea de completar esta nueva serie, incluyendo nuevos pacientes, surge por el incremento en el diagnóstico de TNEP observado en los últimos años, por lo que se quiso valorar si había algún cambio en los tumores más recientemente diagnosticados que hiciera que los resultados de la serie pudieran variar. En la serie actual, de los 70 casos incluidos en el estudio, 51 (71.43%) se diagnosticaron en los últimos 8 años, lo que representa el 34.8% del periodo total de 23 años que duró la recopilación de la serie. Esta observación coincide con los estudios publicados, en los que se menciona este incremento en la incidencia de estos tumores⁸.

Uno de los motivos que pueden haber favorecido este incremento es la cada vez más extendida disponibilidad de técnicas de imagen en las consultas médicas, como el ecógrafo, para su utilización como método exploratorio habitual, y el incremento de los estudios de imagen y endoscópicos realizados para el cribado de otras enfermedades. Es en estas exploraciones cuando se detecta, generalmente de forma fortuita, la presencia de un TNEP. Posteriormente, su diagnóstico definitivo se deberá realizar mediante

técnicas de imagen más complejas como la TAC abdominal o la RNM y, en los casos dudosos que requieran análisis citológicos o inmunocitoquímicos para su confirmación y gradación, se habrá de obtener una muestra por USE-PAAF.

Al comparar nuestra serie actual con la publicada en 2011⁷, vemos que el porcentaje de incidentalomas se duplica: fue del 20% en la primera serie y del 40% en la actual. También se observa un incremento en el porcentaje de tumores no funcionantes diagnosticados (del 37% en la serie de 2011 y al 71.4% en la actual). Estos datos apoyarían el hecho de que el aumento del número de tumores diagnosticados se debe al aumento de hallazgos fortuitos y que mayoritariamente se trata de tumores no funcionantes, no sintomáticos. Lo que no se observa es un incremento en la tasa de supervivencia actuarial, con un porcentaje muy similar en ambas series: 74 y 75.7%, respectivamente. Si la comparamos con otras series publicadas también en España, como la de Cienfuegos et al.⁹, vemos que el porcentaje de incidentalomas es incluso algo superior (44%) y que existe una concordancia en variables como la edad y el sexo predominante, el tamaño medio es algo menor (3.2 vs. 3.9 cm) y en la localización hay mayor predominio de tumores localizados en el cuerpo-cola (69.5 vs. 49.9), pero al comparar ambas series con la publicada en 2016 por Sánchez et al.¹⁰, vemos que no es coincidente. En su serie, la media de edad es inferior (47 vs. 55 y 55 años, respectivamente), apenas hay diferencia por sexos (47% hombres), el porcentaje de no funcionantes es menor (59 vs. 73 y 71%), pero la localización del tumor primario en el cuerpo-cola es similar a nuestra serie (51.5 vs. 69.5 y 49.9%) (tabla 3).

Si la comparamos con series recopiladas en Estados Unidos, vemos que la media de edad es similar (56 y 58 años respectivamente), pero no existe un predominio por sexos y la localización del tumor primario es diferente según la serie. En estudios realizados en China y Japón¹¹⁻¹³, la edad media es similar a las series españolas y norteamericanas y apenas existe un predominio por sexos, igual que en la serie realizadas en Estados Unidos^{11,15} y el predominio de la localización del tumor primario es en la cabeza. Estos resultados señalaban que los TNEP en los países de Asia del este podrían ser diferentes¹¹. Al compararla con la serie de Chheda et al.¹⁴ (India, en 2015), vemos que hay un marcado predominio de hombres (79.6%), una media de edad de aparición de 55.5 años, que es muy similar a la de nuestra serie (media 55 años), se observa un predominio de localización en la cabeza (56%), cifra muy similar a las de las series chinas, con un porcentaje de no funcionantes del 87% y una elevada presencia de metástasis (77%), que destaca por encima de todas las series estudiadas. Así mismo, también destaca en esta serie la baja proporción de pacientes operados (34%), cifra muy inferior a la del resto de las series, en las que es superior al 70%. Sin embargo, las cifras de supervivencia de la serie de Chheda et al. a los 5 años es elevada (84-100% según el tipo de tumor) y muy similar a las obtenidas en el resto de las series (tabla 3). Una debilidad de nuestro estudio es la de no disponer de los datos de supervivencia global a los 5 años.

En nuestra serie, el tamaño medio de los tumores (3.9 cm) fue similar al tamaño de los TNEP-NF en los estudios de China y Estados Unidos (tamaño medio de 4 cm y 3 cm, respectivamente)¹¹. En la serie publicada en el 2011⁷, en la que el porcentaje de no funcionantes es menor (37%),

Tabla 3 Series comparadas con la serie actual

Autor	N.º de casos	Edad media (años)	Sexo (H) en %	Localización predominante en %	Tamaño medio (cm)	No funcionantes	Incidental	Metástasis	Cirugía	Supervivencia
Varas ⁷ , España 2011	19	51	73	Cabeza 47	2.0	37	20	37	73	73.6% actuarial
Sánchez ¹⁰ , España 2016	95	47.6	47	Cuerpo-cola 51.5	3.0	59	-	-	66	100% TNEP bien diferenciados a los 5 años; 65.8% a los 85.3 meses
Cienfuegos ⁹ , España 2016	79	55	50.6	Cuerpo-cola 69.5	3.2	73	44	-	100	90% estadio I 100% estadio II; 100% estadio III; 69.6% estadio IV a los 5 años
Serie actual, España 2016	70	55	60	Cuerpo-cola 49.9	3.9	50	40	32.8	74	75% actuarial
Shiba ¹² , Japón 2012	100	55	49	Cabeza 54	-	86	-	25 G1 43 G2	100	TNEP G1 91%; TNEP G2 69%; TNEP G3 10%
Han ¹³ , China 2014	104	50	50	Cuerpo-cola 57.7	3.5	74	-	27	98	93% a los 5 años
Chheda ¹⁴ , India 2015	70	55.5	79.6	Cabeza 55 TNEP-NF	-	87	-	77	34	90% TNEP-F al año; 94% TNEP-NF al año; 100% TNEP-F a los 5 años; 84% TNEP NF a los 5 años
Zhu ¹¹ , China 2016	527	46	41	Cabeza 54.9 TNEP-NF 47.3 TNEP-F	4.0 TNEP-NF	39.7	-	28	90.5	91.1% TNEP-NF; 95.8% TNEP-F a los 5 años
Atiq ¹⁵ , EE. UU. 2012	81	58	50.6	Cabeza 42	2.75	91.4	46.9	38.3	-	60%
Zhu ¹¹ , EE. UU. 2016	450	56	49	Cuerpo-cola 65.2 TNEP-NF 69.6 TNEP-F	3.0 TNEP-NF	76.70	-	38.4	100	93.3% TNEP-NF; 96.7% TNEP-F a los 5 años

H: hombre; TNEP-F: tumor neuroendocrino pancreático funcionante; TNEP-NF: tumor neuroendocrino pancreático no funcionante.

se observa que el tamaño medio de los tumores (2.0 cm) es inferior al de la serie actual, en la que predominan los TNEP-NF (71%).

Las tasas de detección de estos tumores mediante US o TAC abdominal varían según los autores: en el estudio de Röscher¹⁶ fue del 30-50%. La TAC abdominal es muy precisa para la detección de los TNEP, con una sensibilidad > 80%, y con capacidad para visualizar tumores de hasta 4 mm. Sin embargo, la sensibilidad disminuye en tumores < 2 cm, comparados con tumores de mayor tamaño. En el caso de los tumores no funcionantes pero sintomáticos, que en el momento del diagnóstico suelen ser > 3 cm, la TAC puede alcanzar una sensibilidad del 100%¹⁷. Cuando la TAC no puede localizar el TNEP, la USE tiene una tasa de detección media del 90% (rango 77-100%) de los casos¹⁸. Según varios trabajos publicados, la USE supera a la TAC con multidetector¹⁹, hecho que no se vio en nuestro estudio, en el que la TAC abdominal fue más sensible (90%) que la USE (85%) (tabla 1).

Nuestro grupo publicó una revisión retrospectiva de 55 enfermos con sospecha de TNE a los que se les practicó USE radial o sectorial, y en los que se detectaron 42 tumores en 40 casos, se realizó USE-PAAF en 26 casos y hubo confirmación histológica en 9 casos, con una sensibilidad del 100%²⁰. En la serie actual ha sido del 94%.

A pesar de que la mayoría de los TNEP son lesiones sólidas, 6 tumores fueron quísticos (8.5%) con márgenes lisos y realce periférico en fase arterial y portal. En general, es difícil diferenciar un TNEP quístico de otra lesión quística pancreática y las pruebas de imagen tienen una tasa de diagnóstico erróneo aproximado del 43%, según la serie descrita por Singhi²¹.

Con relación a la presencia de metástasis, el 32.8% (23/70) de los tumores presentaron metástasis en el momento del diagnóstico, hallazgo similar al descrito en la serie publicada en 2011, en la que fue del 37% (7/19 casos)⁷. Fischer y Cherenfant reportaron una incidencia de carcinoma y metástasis sistémicas y nódulos linfáticos entre 13 y 25%, respectivamente, en tumores incidentales < 2 cm^{22,23}. Algunos autores consideran que en los TNEP funcionantes hay una estrecha relación entre el tamaño tumoral y el riesgo de metastatizar, que se incrementa en los > 2 cm^{24,25}. En un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos y publicado en 2008, las cifras fueron de 32 a 73% y los casos eran metastásicos en el momento del diagnóstico⁵. Las metástasis más frecuentes son en el hígado (98%), que fue del 100% en nuestra serie. Otros órganos menos afectados incluyen: hueso (20%), retroperitoneo (12%) y cavidad abdominal (11%)²⁶. Según la literatura, la mayoría de estos tumores se presentan con metástasis (60%) o con enfermedad localmente avanzada (21%)²⁷.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección incluso para aquellos encontrados como hallazgo incidental: debe ser realizada por equipos experimentados en cirugía pancreática, excepto en pequeños TNEP-NF (<2 cm), en los que la intervención quirúrgica tiene que valorarse tomando en cuenta la morbimortalidad del paciente²⁸. El papel de la cirugía de rutina es controvertida en los pacientes NEM-1 y con síndrome de Zollinger-Ellison, porque en estos los tumores casi nunca remiten sin resecciones extensas (operación de Whipple)². En estadios avanzados (IV) la resección quirúrgica debe ser combinada con resección curativa (R0) de las

metástasis, siempre que sea posible en un contexto de tratamientos multimodales, tales como la quimioembolización y la quimioterapia³.

Se podría concluir que en las series de TNEP actuales se observan variaciones poblacionales en cuanto al sexo y localización, pero con coincidencias en el tipo de tumor predominante y tamaño y que en todas ellas las cifras de supervivencia globales son elevadas y muy similares. Con respecto a la serie anteriormente publicada, se observa un aumento en la incidencia de los TNEP detectados de forma incidental, en el porcentaje de los tumores no funcionantes y en el tamaño medio de los tumores. Esto podría relacionarse con el aumento en la utilización de pruebas de imagen para el diagnóstico clínico y con la mayor la sensibilidad de la tecnología actual, pero no se observa un incremento de las tasas de supervivencia actuarial. No obstante, deberían realizarse más estudios comparativos en el tiempo y a nivel poblacional.

Responsabilidades éticas

Protección de las personas y los animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos o animales para este estudio.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este artículo.

Financiación

No se recibió apoyo financiero en relación con este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los doctores Gornals J., Loras C., Alastrué A., Díez Caballero A., Artigas V., Sanfeliu E., Romera N., Cruz M., Cerdá P. y Montenegro A, por su contribución en los pacientes estudiados.

Bibliografía

1. Wilder RM, Allan FN, Power WH, et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hiperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA*. 1927;89:348-55.
2. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39:735-52.
3. Metz DC, Robert T. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135:1469-92.
4. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of

- epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121:589-97.
5. 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;26:3063-72.
 6. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:753-81.
 7. Varas M, Gornals J, Ponseti JM, et al. Tumores endocrinos o apudomas pancreáticos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:184-90.
 8. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World J Gastroenterol*. 2015;21:9512-25.
 9. Cienfuegos J, Rotellar F, Salguero J, et al. A single institution's 21-year experience with surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of survival and prognostic factors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108:689-96.
 10. Sánchez Bueno F, Rodríguez JM, Torres G, et al. Factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos de páncreas resecados. Experiencia en 95 pacientes. *Cir Esp*. 2016;94:473-80.
 11. Zhu LM, Tang L, Qiao XW, et al. Differences and similarities in the clinicopathological features of pancreatic neuroendocrine tumors in China and the United States: A multicenter study. *Medicine*. 2016;95:e2836.
 12. Shiba S, Chigusa M, Hiraoka N, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A single center 20 years experience with 100 patients. *Pancreatol*. 2016;16:99-105.
 13. Han X, Xu X, Jin D, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis related factors of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: A retrospective study of 104 cases in a single chinese center. *Pancreas*. 2014;43:526-31.
 14. Chheda Y, Arora D, Patel R, et al. A retrospective analysis of neuroendocrine tumour of pancreas: A single institution study. *Intern J Res Med Sci*. 2015;3:3041-5.
 15. Atiq M, Bhutani M, Bektas M, et al. EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: A tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci*. 2012;57:791-800.
 16. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*. 1992;326:1721-6.
 17. Vignaux O, Dousset B, Baraza AJ, et al. Pancreatic tumors: Comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1315-22.
 18. Manta R, Nardi E, Pagano N, et al. Pre-operative diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumor with endoscopic ultrasonography and computed tomography in a large series. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:317-21.
 19. Varas M, Gornals J, Prieto J, et al. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:29-32.
 20. Gornals J, Varas M, Catalá I, et al. Diagnóstico definitivo de los tumores neuroendocrinos (TNE) mediante PAAF ecodirigida por ultrasonografía endoscópica (USE). *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:123-8.
 21. Singhi AD, Chu LC, Tatsas AD, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1666-73.
 22. Fischer L, Bergmann F, Schimmack S, et al. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2014;101:1405-12.
 23. Cherenfant J, Talamonti MSC, Hall RC, et al. Comparison of tumor markers for predicting outcomes after resection of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2014;156:1504-10.
 24. Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, et al. A single institution's 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: A validation of current staging systems and a new prognostic nomogram. *Ann Surg*. 2014;259:204-12.
 25. Sun J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6:21-8.
 26. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas*. 2009;38:255-8.
 27. Vagefi P, Razo O, Deshpande V, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg*. 2007;142:347-54.
 28. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, et al. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2006;84:196-211.