ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tumores neuroendocrinos del páncreas

Luis Burgos SJ, María Eugenia Burgos de C.

Pancreatic neuroendocrine tumors

All pancreatic neuroendocrine tumors derive from Langerhans islet cells and have a low incidence. Half of them are functioning tumors that produce diverse hormones and occasionally cause serious clinical endocrine syndromes. They may be malignant, but they have a better survival, if compared to pancreatic ductal adenocarcinoma. Insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma (VIP=vasoactive intestinal peptide), somatostatina and ACTHoma are functioning tumors and they may also be part of Multiple Endocrine Neoplasia type I (MEN 1) syndrome and of von Hippel-Lindau disease. Diagnosis of non-functioning tumors is usually late, when they reach a big size and have even developed nodal and hepatic metastases. Nowadays, there are effective medical treatments for the medical problems secondary to excessive hormone production. For example, the hypergastrinemia typical of the Zollinger-Ellison syndrome in gastrinoma, can be adequately managed. Surgical resection is the most advisable therapy for pancreatic endocrine tumors, especially when they are small, when long time survival is better. Pre and intra operative imagenology is a great aid to locate these tumors. There are several surgical alternatives, according to the tumor size and location within the pancreas. Furthermore, palliative therapy can be used in disseminated disease. Treatment success is the result of a multidisciplinary medical team work of endocrinologists, surgeons, gastroenterologists, pathologists and geneticists (Rev Méd Chile 2004; 132: 627-34).

(Key Words: Langerhans cells; Neuroendocrine tumors; Pancreatic neoplasms)

Recibido el 27 de agosto, 2003. Aceptado en versión corregida el 5 de abril, 2004.
Departamento de Cirugía, Universidad de la Frontera. Servicio de Cirugía, Hospital Regional de Temuco, Chile

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de baja incidencia. En Norteamérica se diagnostican alrededor de 2.500 casos por año¹. Se desarrollan desde las células de los islotes de Langerhans. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente idénticos y sólo difieren en su capacidad para producir hormonas².

Un número importante de ellos se malignizan, dan metástasis en el hígado y pueden incluso llevar a la muerte. Sin embargo, algunos como los

no funcionantes malignos, tienen mejor pronóstico si se comparan con el adenocarcinoma pancreático³.

Un estudio comparativo del comportamiento de los tumores funcionantes y de los no funcionantes, no demuestra diferencia significativa en cuanto a incidencia de metástasis, índice de resecabilidad y tiempo de sobrevida libre de enfermedad⁴.

La ultrasonografía laparoscópica y la ultrasonografía intraoperatoria son de gran ayuda para localizar tumores pequeños no palpables⁵.

Actualmente, la cirugía es el único tratamiento curativo con sobrevida prolongada, siempre que se detecten tumores pequeños⁶. Si hay metástasis,

Correspondencia a: Dr. Luis Burgos San Juan. Antumalal 01023 Temuco. Fono: 649431. Fax: 45/325761.
E-mail: lburgos@telsur.cl

se requieren otras terapias, dependientes de la rapidez de crecimiento tumoral y de la magnitud del trastorno hormonal. La quimioterapia actual no es muy exitosa⁷.

TUMORES FUNCIONANTES

Son secretores de uno o más péptidos activos. Hay una gran variedad de ellos: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma (VIP= *vasoactive intestinal peptide*), somatostatina y ACTHoma (ACTH: *Adrenocorticotropic hormone*). Varios pueden ser tratados exitosamente mediante cirugía⁸. También hay tumores funcionantes asociados al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1) y a la enfermedad de von Hippel-Lindau.

Insulinoma. Tumor originado principalmente de las células pancreáticas en islote. Produce insulina en exceso. Tiene baja incidencia (4/1 millón de personas al año), pero es el tumor pancreático endocrino funcional más frecuente (50 a 60%). Generalmente benigno de 2 cm de diámetro. Los malignos (5 a 10%) suelen ser mayores de 2,5 cm⁹. Son múltiples (10%), especialmente en pacientes con MEN 1. Habitualmente se presenta en la quinta y sexta década de la vida y más en mujeres que en hombres (2:1).

Cuadro clínico. Caracterizado por hipoglucemia del ayuno, secundaria a la continua secreción de insulina. Los síntomas neurológicos son los más característicos: visión borrosa, diplopía, amnesia, confusión, pérdida transitoria del conocimiento, coma en los casos más graves y daño neurológico permanente en hipoglucemias prolongadas. También hay signología por liberación de catecolaminas: ansiedad, temblor, sudoración, náuseas y palpitaciones. El diagnóstico puede ser tardío, por sintomatología mínima o por predominio de la signología neurológica¹⁰.

Diagnóstico. Actualmente, el diagnóstico se confirma por la asociación de hipoglucemia e hiperinsulinismo. Se realiza la prueba de ayuno controlado de 48 h o de 72 h: en ayuno total se mide la glicemia, insulinemia, péptido C y sulfonilurea. El ayuno termina, generalmente antes de las 48 h, cuando aparecen los signos de hipoglucemia. La prueba es positiva cuando la insulinemia es mayor de 6 mU/mL y la hipoglucemia es menor de

45 a 50 mg/dL¹¹. Además está aumentado el péptido C (derivado de la proinsulina) sobre 0,2 nmol/L y no se detecta sulfonilurea. Es muy importante la disociación de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. No es posible afirmar la presencia de insulinoma si la hipoglucemia alcanzada por el ayuno no se acompaña de hiperinsulinemia. Es necesario descartar las múltiples causas de hipoglucemia⁹.

Para localizar el insulinoma se emplea ultrasonografía, tomografía, resonancia nuclear y endosonografía¹². Durante la exploración quirúrgica se recurre a la palpación del páncreas, ultrasonografía intraoperatoria y pruebas especiales, como la determinación de insulina en sangre de venas hepáticas después de inyección intraarterial de calcio.

Los insulinomas no localizados por imagenología preoperatoria, entre 90 y 100% son detectados por exploración o ultrasonografía intraoperatorias^{13,14}.

Tratamiento. Es esencialmente quirúrgico. Primero se ubica el insulinoma mediante exposición completa del páncreas, logrando así su visualización, palpación y exploración ultrasonográfica. La modalidad y magnitud de la resección dependen de la localización, tamaño y relación del tumor con estructuras vecinas como vena porta, vasos esplénicos o conducto pancreático. La intervención quirúrgica más utilizada es la enucleación del insulinoma.

La extirpación completa del tumor determina normalización de la glicemia e incluso tendencia a elevarse durante los primeros días. La persistencia de la hipoglucemia indica resección incompleta.

La experiencia nacional y extranjera muestran importante morbilidad. Veintisiete casos operados en la Universidad de Hong-Kong presentaron 33% de morbilidad y 0% de mortalidad en casos benignos¹⁵.

Cirugía con resección de mayor cantidad de tejido pancreático sólo se recomienda en las siguientes situaciones: tumores mayores de 2,5 cm (más malignos), compromiso del conducto pancreático y en insulinomas múltiples asociados al síndrome de MEN 1. Según la ubicación, se realiza pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal. Si en el preoperatorio no se localiza el tumor, no se justifica realizar pancreatectomía distal a ciegas porque habitualmente el insulinoma se detecta en el intraoperatorio¹⁶.

Autores holandeses¹⁷ y japoneses¹⁸ emplean ultrasonografía laparoscópica y enucleación por vía laparoscópica, para ubicar y tratar insulinomas.

Se recomienda resear las metástasis hepáticas, si técnicamente es posible. Para las metástasis hepáticas irresecables, aconsejan quimioembolización arterial paliativa más resección del tumor primario¹⁹.

En Chile hay publicados 35 casos de insulino-ma tratados mediante enucleación y resección pancreática. Los últimos 13 casos fueron publicados en los años 1997 y 2000. En ellos se realizaron 5 enucleaciones, 7 pancreatectomías distales y 1 pancreatoduodenectomía, con la siguiente morbilidad: 1 fístula biliar en el enfermo tratado mediante pancreatoduodenectomía, 2 fístulas pancreáticas de bajo débito y una fístula pancreática con colección intraabdominal que requirió reexploración quirúrgica. Todos los pacientes alcanzaron normoglicemia postoperatoria²⁰⁻²².

En el Servicio de Cirugía del Hospital Regional de Temuco entre 1990 y 1998 se operaron 4 pacientes con insulino-ma benigno. Todos se diagnosticaron por el cuadro clínico y la prueba del ayuno de 72 h. Uno estaba en el proceso uncinado y los otros 3 en el cuerpo del páncreas. La ultrasonografía intraoperatoria ayudó a la ubicación exacta del tumor y descartó otra localización pancreática o metástasis hepáticas. Todos ellos fueron enucleados. Una paciente presentó una pancreatitis postoperatoria de curso grave, que mejoró después de realizar necrosectomía. Todos los pacientes normalizaron la glicemia e insulinemia. En la Figura 1 se visualiza un insulino-ma de 1,8 cm del proceso uncinado, tratado por nosotros mediante enucleación.

Gastrinoma. Es un tumor secretor de gastrina, al igual que el feocromocitoma y algunos tumores ováricos y broncogénicos. No obstante, sólo el gastrinoma es responsable de la gran hipergastrinemia del síndrome de Zollinger-Ellison⁹. De muy baja prevalencia (1 a 4 por 1 millón de habitantes), se presenta entre los 50 y 60 años, más en mujeres que en hombres (3:1). En 40% se localiza en el páncreas y en otro 40% en la pared duodenal. Se asocia al síndrome MEN 1 (20-25%) y entonces, frecuentemente, es maligno¹.

Los gastrinomas primarios del hígado son raros, posiblemente serían localización secundaria de un gastrinoma pancreático o duodenal muy pequeño o involutivo²³.

Cuadro clínico. El dolor abdominal es el síntoma más común y es secundario a úlcera péptica o reflujo gastroesofágico por hipergastri-

FIGURA 1. Insulino-ma de 1,8 cm ubicado en proceso uncinado del páncreas tratado mediante enucleación.

nemia. El 75% de estas úlceras se ubican en la primera porción duodenal. Otro síntoma es la diarrea, provocada por exceso de ácido que no alcanza a reabsorberse en el intestino delgado. Pueden también haber manifestaciones de hipergastrinemia acentuada: hemorragia digestiva, síndrome pilórico, perforación de úlcera péptica, hallazgo de úlceras en sitios inhabituales como el yeyuno proximal o ausencia de respuesta a los inhibidores de la secreción ácida. Tardíamente aparece caquexia y sintomatología propia del crecimiento tumoral.

Diagnóstico. Está dado por el cuadro clínico y los siguientes análisis:

1. Gastrinemia elevada más hipersecreción ácida en el ayuno.
2. Aumento de 200 pg/mL o más de gastrina sobre su nivel basal, posterior a la inyección de un bolo de secretina.
3. Prueba positiva de infusión cálcica: gastrina aumenta 395 pg/mL después de la infusión de calcio⁹. Es una buena prueba diagnóstica complementaria, especialmente cuando las otras son dudosas²⁴.

La imagenología permite ubicar con gran exactitud gastrinomas menores de 1 cm de la pared duodenal. Primero se realiza cintigrafía de recepto-

res de somatostatina para visualizar el tumor y posibles metástasis hepáticas y óseas. Se continúa con radiología contrastada del duodeno y endosonografía²⁵. Una serie norteamericana demostró la gran efectividad de la endosonografía²⁶.

En otra serie de 265 pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, se encontró que la úlcera péptica es el diagnóstico diferencial más frecuente (71%) y en 7%, respectivamente, el reflujo gastroesofágico y la diarrea idiopática crónica²⁷.

Tratamiento. Habitualmente se emplean inhibidores de la bomba de protones. El pantoprazol oral (40 a 160 mg/día) o intravenoso (160 a 240 mg/día) logran controlar el síndrome de Zollinger-Ellison^{28,29}.

La cirugía es controversial. Algunos autores privilegian la terapia con inhibidores de la secreción ácida y otros la cirugía para evitar la diseminación tumoral que es la principal causa de mortalidad³⁰. Cirujanos de la Universidad de California aconsejan reseca los gastrinomas de más de 2,5 cm, porque en un alto porcentaje desarrollan metástasis hepáticas³¹.

Los pacientes muy desnutridos por la enfermedad ulcerosa requieren alimentación paraenteral preoperatoria.

Durante la exploración quirúrgica se realiza exposición amplia del páncreas y duodeno para palpar el tumor con facilidad¹. La ultrasonografía intraoperatoria ayuda bastante. La transiluminación duodenal intraoperatoria y la duodenectomía sirven para localizar los gastrinomas duodenales.

Los gastrinomas de la cabeza del páncreas pueden ser resecaos mediante enucleación o pancreatoduodenectomía. La proximidad al conducto de Wirsung y la presencia de un tumor grande son indicación de pancreatoduodenectomía³².

En 4 a 7% de los pacientes no se logra ubicar el tumor. En ellos se indica vagotomía supraselectiva y en casos de enfermedad ulcerosa grave, excepcionalmente, se ha efectuado gastrectomía total.

Cuando aparecen metástasis hepáticas y si hay buenas condiciones generales, se indica hepatectomía para lograr mejor sobrevida a largo plazo³³. También se han empleado exitosamente ondas de radiofrecuencia para destruir *in situ* las metástasis hepáticas³⁴. En pacientes con gastrinoma metastásico diseminado, el uso de octreótido por largo tiempo ha demostrado ser más eficaz que el empleo de la quimioterapia tradicional³⁵. También se han publicado casos tratados con trasplante hepático⁹.

Los gastrinomas asociados al síndrome MEN 1 preferentemente se tratan médicamente porque son habitualmente múltiples y malignos. La cirugía sólo se indica cuando el tumor tiene más de 3 cm¹.

Somatostatinoma. Es un tumor generalmente maligno y extremadamente raro con sólo 200 casos publicados³⁶. Es hipersecretor de somatostatina y en 10% secreta otras hormonas (gastrina, calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo, glucagón, insulina y ACTH). En 50% está en la cabeza del páncreas y, al momento de la cirugía, habitualmente tiene más de 5 cm, con metástasis hepáticas y ganglionares regionales. También se ubica en el duodeno, ampolla de Vater, conducto cístico y yeyuno.

Infrecuentemente aparece un síndrome caracterizado por diabetes mellitus, coleditis, esteatorrea e hipoclorhidria. La sintomatología es secundaria al crecimiento tumoral: dolor abdominal, baja de peso y trastornos digestivos poco definidos. Si la localización es extrapancreática, la clínica puede variar: ictericia si está en la ampolla de Vater o el conducto cístico y hemorragia digestiva u obstrucción intestinal si el tumor es de duodeno o yeyuno. Puede asociarse a la neurofibromatosis de von Recklinghausen y entonces, inicialmente se diagnostica feocromocitoma³⁶.

Hay elevación de la somatostatina plasmática, pero habitualmente se diagnostica por exploración quirúrgica. La tomografía y resonancia magnética tienen una sensibilidad de más de 95% para los somatostatinomas pancreáticos mayores de 2 cm. También se utiliza la endosonografía y la cintigrafía con Indium¹¹¹ para detectar receptores de somatostatina³⁶.

La cirugía es la terapia de elección. La sobrevida a 5 años en ausencia de metástasis es de 100% y de 40% si hay metástasis ganglionares o hepáticas.

VIPoma. Tumor de baja incidencia, ubicado preferentemente en el páncreas. Es hipersecretor de polipéptido intestinal vasoactivo, el cual provoca el síndrome de Verner-Morrison o «cólera pancreática»: diarrea hipersecretora, rubicundez, hipokalemia y aclorhidria⁹.

Se diagnostica cuando hay un tumor pancreático de varios centímetros, presencia de diarrea acuosa profusa (2 a 3 litros/día) y elevación del polipéptido vasoactivo intestinal⁹.

El tratamiento comienza con reposición hidroelectrolítica y bloqueo de la hiperfunción hormonal mediante octreótido. La terapia definitiva es la cirugía y la modalidad de resección depende de la localización del tumor. Recientemente, se realiza enucleaciones y pancreatectomías distales laparoscópicas, en pacientes portadores de diferentes tipos de tumores neuroendocrinos incluidos los VIPomas³⁷.

Glucagonoma. Tumor generalmente maligno que produce aumento del glucagón secretado por las células alfa en islotes. De incidencia muy baja, con alrededor de 200 casos publicados³⁸.

Entre los cincuenta y setenta años se manifiesta con diabetes mellitus, tromboembolismo y eritema necrolítico migratorio muy pruriginoso. Además hay glositis y trastornos neuropsiquiátricos como ataxia, hiperreflexia, depresión, psicosis, demencia e incontinencia esfinteriana. El tumor puede dar metástasis ganglionares, hepáticas, óseas, suprarrenales y pulmonares³⁸.

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma por el valor elevado de glucagón plasmático (>1.000 pg/mL). También puede detectarse hipoalbuminemia, hipoaminoacidemia, anemia e hipocolesterolemia. La tomografía visualiza tumores de varios centímetros ubicados especialmente en el cuerpo del páncreas.

El tratamiento ideal es la cirugía. Según su tamaño se efectúa enucleación, pancreatectomía distal con preservación esplénica o pancreatoduodenectomía. El octreótido u otros análogos de la somatostatina sirven para frenar la hipersecreción hormonal. El tromboembolismo pulmonar se previene con implante de un filtro en la vena cava inferior. En pacientes con metástasis hepáticas, a pesar de ser controversial, se ha realizado trasplante hepático más resección del tumor primario³⁹.

ACTHoma. Los tumores de células en islotes secretores de ACTH sólo se encuentran en el páncreas. Son de crecimiento rápido y precozmente presentan metástasis. Se produce una forma muy virulenta de síndrome de Cushing y por la producción agregada de gastrina, pueden desarrollar síndrome de Zollinger-Ellison. En general son de mal pronóstico, porque no responden a la terapia sistémica y el empleo de octreótido más ketoconazol es sólo paliativo⁹.

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Este síndrome de baja prevalencia (0,02 a 0,2 por 10.000), es provocado por un trastorno genético familiar autosómico dominante, con mutación de un gen oncosupresor localizado en el cromosoma 11q. Hay hiperplasia o adenoma de las paratiroides (90%), tumores endocrinos pancreatoduodenales (30 a 80%) y en alrededor de 33%, adenoma de la pituitaria, tumores adrenocorticales secretores o tumores no funcionantes. Se presenta entre los 20 a 40 años de edad, con igual frecuencia en ambos sexos⁹.

Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por: síndrome de Zollinger-Ellison secundario a la hipergastrinemia, hipoglicemia determinada por el insulinoma y otros síntomas dados por el crecimiento local de tumores no funcionantes.

El hiperparatiroidismo, generalmente, da sus manifestaciones entre los 30 y 40 años de edad: nefrolitiasis, osteoartralgias, dolores abdominales, fatiga muscular y trastornos neuropsiquiátricos. Los niveles de calcio y hormona paratiroidea están elevados.

La mejor prueba para diagnosticar tumores endocrinos del páncreas en pacientes con sospecha de MEN 1, es la medición de polipéptido pancreático y gastrina al doble de sus valores normales después de un desayuno abundante en carbohidratos y reducido en proteínas⁹. Para visualizar el tumor se emplea la tomografía helicoidal, endosonografía, cintigrafía de receptores de somatostatina y resonancia magnética. La funcionalidad del o los tumores se demuestra con la determinación de insulina en ayuno de 48 a 72 h, test de secretina y de atropina.

El tratamiento busca el control de la hipersecreción ácida gástrica mediante inhibidores de la secreción ácida. En algunos centros recomiendan la cirugía cuando los tumores alcanzan 3 cm de diámetro por el mayor riesgo de malignidad. Según la ubicación y el tamaño del tumor hay varias opciones: enucleación, resección de la submucosa duodenal si los tumores se ubican preferentemente en el duodeno, pancreatectomía parcial o pancreatoduodenectomía. Sin embargo, ya puede haber desarrollo de metástasis, como se mostró en una serie de 21 pacientes operados con 33% de metástasis linfáticas regionales⁴⁰. Por este motivo, algunos autores recomiendan una conducta quirúrgica más agresiva.

La paratiroidectomía se indica cuando aparece el hiperparatiroidismo, con lo cual disminuye la

calcemia y como ésta estimula la producción de gastrina, en muchas oportunidades la paratiroidectomía mejora el Zollinger-Ellison o al menos determina menor consumo de inhibidores de la secreción ácida⁹.

TUMORES NO FUNCIONANTES

Representan entre 35 y 50% de los tumores neuroendocrinos del páncreas, se diagnostican entre la quinta y sexta década de la vida y tienen igual distribución por sexo. En el 50% se ubican en la cabeza, proceso uncinado y cuello del páncreas⁴¹. Son de crecimiento lento y detectados cuando alcanzan gran tamaño, con infiltración de órganos vecinos más desarrollo de metástasis hepáticas y ganglionares regionales. Tienen producción hormonal muy escasa o son no secretores⁹.

Los pacientes presentan pérdida de peso, dolor abdominal, masa palpable e ictericia. A veces hay complicaciones como hemorragia digestiva masiva por erosión del tubo digestivo o vasos retroperitoneales. Los tumores son visualizados por tomografía helicoidal y resonancia magnética. Es importante diferenciarlos del adenocarcinoma ductal y otros tumores mucinoso quísticos del páncreas⁹. El Ppoma (productor de polipéptido pancreático) es el tumor no funcionante más frecuente.

La cirugía es el tratamiento de elección. Por el gran tamaño del tumor se indica resección extensa, más linfadenectomía regional, para disminuir la recurrencia tumoral. Las metástasis hepáticas bien delimitadas deben ser resecadas, incluso, se han realizado trasplantes hepáticos. En pacientes con tumor irreseccable se recomienda efectuar derivación gastrointestinal o biliodigestiva. La quimioterapia paliativa (estreptocina y doxorubicina) muestra buenos resultados⁹. La quimioembolización es otra alternativa para tratar pacientes con metástasis hepáticas irreseccables.

TUMORES PANCREÁTICOS FAMILIARES

Enfermedad de von Hippel-Lindau. Es un síndrome neoplásico hereditario causado por mutación de un gen oncosupresor ubicado en la rama corta del

cromosoma 3. La incidencia es de 1 en 31.000 a 36.000 nacidos vivos. Existe alto riesgo de desarrollar tumores vasculares del sistema nervioso central y de la retina, carcinoma renal de células claras, tumores neuroendocrinos del páncreas, feocromocitoma, tumores saculares endolinfáticos y quistes benignos de variadas localizaciones. Son frecuentes los quistes pancreáticos múltiples, habitualmente asintomáticos, salvo casos aislados con obstrucción duodenal o insuficiencia pancreática.

En familias con historia de von Hippel-Lindau, los tumores se detectan con ultrasonografía o tomografía una vez al año desde los 11 años de edad y tomografía anual después de los 20 años de edad. Idealmente, el diagnóstico debe ser precoz para llegar con la cirugía resectiva antes de la aparición de metástasis. Igualmente deben buscarse otras manifestaciones de la enfermedad. El análisis genético también está dirigido al diagnóstico precoz de los diversos tumores de esta enfermedad.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos generalmente son no secretores y tienen indicación de cirugía resectiva por riesgo elevado de malignidad^{42,43}.

CONCLUSIÓN

Aun cuando los diferentes tumores neuroendocrinos del páncreas tienen identidad propia, es recomendable seguir una pauta general en su diagnóstico y tratamiento.

1. Primero es necesario precisar cuáles son las alteraciones bioquímicas responsables del síndrome endocrino. Si sospechamos un insulinooma, es mejor iniciar el diagnóstico mediante la prueba de ayuno de 48 ó 72 h y a continuación realizar los procedimientos de localización. No comenzar la búsqueda con una laparotomía exploradora, porque los síntomas de hipoglucemia y tomografía sospechosa de insulinooma, podrían corresponder a otras patologías.
2. Es importante determinar si hay antecedentes familiares de enfermedad porque entonces es frecuente encontrar patología endocrina múltiple, localizaciones fuera del área pancreatoduodenal y malignidad.
3. Según el tipo de tumor, se deben tratar los síndromes hormonales antes de ir a una terapia más definitiva. Así por ejemplo, el

tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellson con inhibidores de la secreción ácida es actualmente bastante efectivo.

4. La imagenología actual permite localizar tumores pancreáticos neuroendocrinos muy pequeños. En Chile es posible recurrir a tomografía axial computada helicoidal, resonancia nuclear magnética, cintigrafía, endosonografía y ultrasonografía intraoperatoria. Los procedimientos más invasivos como la angiografía, son menos usados.
5. Es necesario bloquear los efectos de la disfunción endocrina en el preoperatorio de los pacientes que van a ser intervenidos, especialmente en los insulinomas y gastrinomas.
6. Aún es controversial indicar cirugía resectiva por potencial malignidad cuando la disfunción

endocrina puede mejorar con terapia médica, como ocurre en el gastrinoma.

7. En el síndrome de MEN 1, la indicación y tipo de cirugía a emplear es motivo de controversia. Se determina por la edad, estado del paciente, magnitud del cuadro endocrinológico, riesgo de metástasis o presencia de diseminación durante la exploración quirúrgica. Recientemente, se descubrió el gen del síndrome de MEN 1. Esto permitirá en el futuro ir a la demostración temprana de tumores pequeños y en consecuencia, indicar cirugía más conservadora para preservar la función exocrina y endocrina, especialmente del páncreas⁴⁴.

REFERENCIAS

1. AZIMUDDIN K, CHAMBERLAIN R. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 281: 511-25.
2. KENT RB, VAN HEERDEN J, NEILAND L. Non-functioning islet cell tumors. *Ann Surg* 1981; 193: 185-90.
3. YANG CS, SHYR YM, CHIU CT ET AL. Non-functioning islet cell tumors of the pancreas a multicentric clinical study in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1747-9.
4. WHITE TJ, EDNEY JA, THOMPSON JS, KARRER FW, MOOR BJ. Is there a prognostic difference between functional and nonfunctional islet cell tumors? *Am J Surg* 1994; 168: 627-30.
5. NORTON JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 182-4.
6. PLOCKINGER U, WIEDENMANN B. Neuroendocrine tumors of the gastro enteropancreatic system: The role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis* 2002; 20: 49-60.
7. BRENTJENS R, SALTZ L. Islet cell tumors of the pancreas: The medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 527-42.
8. MATTHEWS BD, SMITH TI, KERCHER KW, HOLDER WD Jr, HENIFORD BT. Surgical experience with functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Am Surg* 2002; 68: 660-6.
9. MILLER J, DOHERTY GM. Tumores neuroendocrinos del páncreas. En: Burgos L (ed). *Cirugía pancreática*. Santiago: Arancibia Hnos y Cía Ltda 2002; 176-90.
10. MULLAN MH, GAUGER PG, THOMPSON NW. Endocrine tumours of the pancreas: Review and recent advances. *ANZ J Surg* 2001; 71: 475-82.
11. DOHERTY GM. Pancreatic endocrine tumors. *Problems in General Surgery* 2003; 20: 112-24.
12. PITRE J, SOUBRANE O, PALAZZO L, CHAPUIS Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13: 55-60.
13. HASHIMOTO LA, WALSH RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 368-73.
14. MABRUT JY, LIFANTE JC, CHERKI S, SIN S, BERGER N, PEIX JL. Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Ann Chir* 2001; 126: 850-6.
15. LO CY, LAM KY, KUNG AW, LAM KS, TUNG PH, FAN ST. Pancreatic insulinomas. A 15 years experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-30.
16. HIRSHBERG B, LIBUTTI SK, ALEXANDER HR, BARTLETT DL, COCHRAN C, LIVI A ET AL. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 761-4.
17. BERENDS FJ, CUESTA MA, KAZEMIER G, VAN EIJCK CH, DE HERDER WW, VAN MUISWINKEL JM ET AL. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000; 128: 386-91.

18. LO CY, LO CM, FAN ST. Role of laparoscopic ultrasonography in intraoperative localization of pancreatic insulinoma. *Surg Endosc* 2000; 14: 1131-5.
19. SATO T, KONISHI K, KIMURA H, MAEDA K, YABUSHITA K, TSUJI M ET AL. Strategy for pancreatic endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2000; 47: 537-9.
20. BURMEISTER R, BENAVIDES C, GARCÍA C, GONZÁLEZ C, MUNIZAGA F, DEVOTO E. Insulinoma. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 206-8.
21. DE LA FUENTE H, SCHLACK C, CAIMI L, GONZÁLEZ R, MEGE RM. Insulinoma. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 424-7.
22. JARUFE N, GUZMÁN S, LLANOS O, IBÁÑEZ A, VILLALÓN J. Insulinoma pancreático. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 371-6.
23. TIOMNY E, BRILL S, BARATZ M, MESSER G, GREIF F, MOSHKOWITZ M ET AL. Primary liver gastrinoma. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 188-91.
24. WADA M, KOMOTO I, DOI R, IMAMURA M. Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. *World J Surg* 2002; 26: 1291-6.
25. REUTER E, SEMLER P, BAER U, SIGISMUND R. Detection of a small gastrinoma by combined radiologic and scintigraphic techniques. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 714-6.
26. ANDERSON MA, CARPENTER S, THOMPSON NW, NOSTRANT TT, ELTA GH, SCHEIMAN JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
27. ROY PK, VENZON DJ, SHOJAMANESH H, ABOU-SAIF A, PEGHINI P, DOPPMAN JL ET AL. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79: 379-411.
28. DESIR B, POITRAS P. Oral pantoprazole for acid suppression in the treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 795-8.
29. LEW EA, PISEGNA JR, STARR JA, SOFFER EF, FORSMARK C, MODLIN IM ET AL. Intravenous pantoprazole rapidly controls gastric acid hypersecretion in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 696-704.
30. NORTON JA, FRAKER DL, ALEXANDER HR, VENZON DJ, DOPPMAN JL, SERRANO J ET AL. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635-44.
31. LI ML, NORTON JA. GASTRINOMA. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 337-46.
32. PARK BJ, ALEXANDER HR, LIBUTTI SK, HUANG J, ROYALTY D, SKARULIS MC ET AL. Operative management of islet cell tumors arising in the head of the pancreas. *Surgery* 1998; 124: 1056-62.
33. EL RASSI ZS, FERDINAND L, MOHSINE RM, BERGER F, LOMBARD-BOHAS C, BOILLLOT O ET AL. Primary and secondary liver endocrine tumors: Clinical presentation, surgical approach and outcome. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1340-6.
34. HELLMAN P, LADJEVARDI S, SKOGSEID B, AKERSTROM G, ELVIN A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26: 1052-6.
35. SHOJAMANESH H, GIBRIL F, LOUIE A, OJEABURU JV, BASHIR S, ABOU-SAIF A ET AL. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331-43.
36. HOUSE M, YEO CJ, SCHULICK RD. Periampullary pancreatic somatostatinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9: 869-74.
37. FERNÁNDEZ-CRUZ L, SAENZ A, ASTUDILLO E, MARTÍNEZ I, HOYOS S, PANTOJA JP ET AL. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26: 1057-65.
38. CHASTAIN MA. The glucagonoma syndrome: A review of its features and discussion of new perspectives. *American Journal of the Medical Sciences* 2001; 321: 306-20.
39. MAKOWKA L, TZAKIS AG, MAZZAFERRO V, TEPPERMAN L, DEMETRIS AJ, IWATSUKI S ET AL. Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 107-11.
40. LAIRMORE TC, CHEN W, DEBENEDETTI MK, GILLANDERS WE, NORTON JA, DOHERTY GM. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Annals of Surgery* 2000; 231: 909-18.
41. MATTHEWS BD, HENIFORD BT, REARDON PR, BRUNICARDI FC, GREENE FL. Surgical experience with non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66: 1116-23.
42. MAHER ER, KAELEN WG. von Hippel-Lindau disease. *Medicine* 1997; 76: 381-39.
43. SIMS KB. Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Current Opinion in Neurology* 2001; 14: 695-703.
44. DOHERTY GM, THOMPSON NW. Multiple endocrine neoplasia type I: duodenopancreatic tumours. *J Intern Med* 2003; 253: 590-98.