

Tumores neuroendocrinos gastrointestinales- tumores endocrinos pancreáticos

- [David C Metz, Roberto T Jensen](#)

Gastroenterology. [Volumen 135, Número 5](#), P1469-1492,01 De Noviembre

Publicado: 13 de agosto de 2008DOI:

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.047>

Los tumores endocrinos pancreáticos (PET) han fascinado durante mucho tiempo a médicos e investigadores a pesar de su relativa rareza. Su presentación clínica varía según el tumor sea funcional o no, y también según el síndrome hormonal específico que se produzca. Los tumores pueden ser esporádicos o hereditarios, pero se sabe poco sobre su patología molecular, especialmente las formas esporádicas. La cromogranina A parece ser el marcador sérico más útil para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento. Inicialmente, la terapia debe dirigirse al síndrome hormonal porque tiene el mayor impacto inicial en la salud del paciente. La mayoría de las PET son relativamente indolentes pero finalmente malignas, excepto los insulinomas, que predominantemente son benignos. La cirugía es la única modalidad que ofrece la posibilidad de curación, aunque generalmente no es curativa en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o PET no funcionales con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. La estadificación preoperatoria de la extensión de la enfermedad es necesaria para determinar la probabilidad de resección completa, aunque a menudo se cree que la cirugía de citorreducción es útil en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1. tumores Una vez metastásico, la bioterapia suele ser la primera modalidad utilizada porque generalmente se tolera bien. Las terapias sistémicas o regionales generalmente se reservan hasta que se presenten los síntomas o el crecimiento del tumor sea rápido. Recientemente, se están evaluando varios agentes más nuevos, así como la radioterapia dirigida por receptores, para pacientes con enfermedad avanzada. Esta revisión aborda una serie de avances recientes con respecto a la patología molecular, diagnóstico, localización, y el manejo de PET, incluida la discusión de la terapia con radionúclidos de receptores de péptidos y otros enfoques antitumorales novedosos. Concluimos con una discusión de direcciones futuras y problemas no resueltos en el campo.

Abreviaturas utilizadas en este documento:

[CT](#) ([tomografía computarizada](#)), [DOTA](#) ([ácido 1,4,7,10-tetra-a2acyclododecan-1,4,7,10-tetra-acetate](#)), [EUS](#) ([ultrasonografía endoscópica](#)), [FSG](#) ([gastrina sérica en ayunas](#)), [GI](#) ([gastrointestinal](#)), [GRFoma](#) ([tumor secretor del factor liberador de la hormona del crecimiento](#)), [HACE](#) ([embolización de la arteria hepática con administración conjunta de agentes quimioterapéuticos](#)), [HAE](#) ([embolización de la arteria hepática](#)), [MEN1](#) ([neoplasia endocrina múltiple tipo 1](#)), [MRI](#) ([imágenes por resonancia magnética](#)), [NET](#) ([tumores neuroendocrinos](#)), [NF-PET](#) ([tumores endocrinos pancreáticos no funcionales](#)), [PET](#) ([tumores endocrinos pancreáticos](#)), [PPI](#) ([inhibidor de la bomba de protones](#)), [SRS](#) ([exploración del receptor de somatostatina](#)), [SS](#) ([somatostatina](#)) , [US](#) ([ultrasonografía](#)), [VIPomas](#) ([tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo](#)), [ZES](#) ([síndrome de Zollinger-Ellison](#))

Los tumores endocrinos pancreáticos (PET) han fascinado durante mucho tiempo a médicos e investigadores debido a sus síntomas floridos e inusuales, así como a los conocimientos que brindan sobre las acciones de las hormonas gastrointestinales (GI). Los PET comparten muchas características patológicas y biológicas con los carcinoides gastrointestinales, pero tienen diferencias importantes que afectan el tratamiento, además de tener una patogenia diferente.¹⁻² y por lo tanto, los 2 grupos de tumores neuroendocrinos GI (NET) se consideran mejor por separado. Ha habido una serie de avances recientes en varios aspectos de las PET, incluido el diagnóstico, el manejo, la comprensión de los cambios moleculares, la localización del tumor y el tratamiento de la enfermedad avanzada. Este artículo revisa brevemente algunos de estos avances, así como su gestión actual. Este artículo no cubre todos los aspectos de las PET porque recientemente se han tratado muchas características en revisiones o conferencias de consenso.³⁻⁷

Epidemiología

Las PET ocurren en 0.5% a 1.5% de las autopsias, pero son funcionales o sintomáticas en menos de 1 en 1000, lo que da como resultado una tasa de detección clínica de 1:100 000 habitantes, que comprende 1% a 2% de las neoplasias pancreáticas.⁸ En estudios más antiguos, las PET no funcionales (NF-PET), los insulinomas y los gastrinomas tenían la misma frecuencia;⁹ sin embargo, en estudios recientes, las NF-PET fueron el doble de frecuentes.¹⁰⁻¹¹ La frecuencia relativa de PET varía en series quirúrgicas o médicas, pero la mayoría de los estudios sugieren un orden relativo de: NF-PET > insulinoma > gastrinoma > glucagonoma > VIPomas somatostatinoomas > otros.⁹⁻¹¹ Cuatro trastornos hereditarios tienen una mayor incidencia de PET: neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1) y esclerosis tuberosa.¹²⁻¹³ El más importante es MEN1 porque el 80-100% de estos pacientes desarrollan NF-PET, el 50-60% desarrollan gastrinomas, el 20% desarrollan insulinomas y el 3-5% desarrollan tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPomas) o glucagonomas con el resultado es que 20% a 25% de todos los gastrinomas y 4% de los insulinomas son causados por este síndrome.¹²⁻¹³

Las PET (principalmente NF-PET) se desarrollan en el 10 %-17 % de los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau, en el 0 % al 10 % de los pacientes con neurofibromatosis 1 (principalmente somatostatinomas duodenales) y en menos del 1 % de los pacientes con esclerosis tuberosa (principalmente NF-PET).^{12, 13}

Clasificación/Patología

Los PET se dividen clínicamente en 2 grupos: funcionales y NF-PET. Los PET funcionales secretan péptidos biológicamente activos que causan 1 de 9 síndromes bien establecidos ([Tabla 1](#)). Las NF-PET no están asociadas con un síndrome hormonal específico porque no se secreta ningún péptido o porque la sustancia secretada no causa síntomas específicos. La mayoría (>70 %) de las NF-PET no son realmente no funcionales porque secretan sustancias como polipéptido pancreático, otros péptidos (neurotensina, grelina, etc.), enolasa específica de neuronas, cromograninas o subunidades de gonadotropina coriónica humana, cada una de ellas que no causa síntomas específicos^{9, 14} ([Tabla 1](#)). Además de los síndromes PET bien establecidos ([Tabla 1](#)), se describen pequeños números de pacientes con PET que producen otras sustancias biológicamente activas y se han propuesto nuevos síndromes, aunque en la mayoría de los casos se han descrito muy pocos pacientes para establecer claramente este punto o su espectro. Se han descrito tumores gastrointestinales que secretan hormona luteinizante que causa masculinización,¹⁵ secretando renina que causa eritrocitosis,¹⁶ y secretar PYY que causa estreñimiento (principalmente tumores de ovario).¹⁷

Tabla 1 Síndromes tumorales endocrinos pancreáticos

Nombre del tumor (síndrome)	Síndrome causante de hormonas	Signos o síntomas	Ubicación primaria	Maligno (%)
Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)	gastrina	Dolor abdominal Diarrea	Páncreas: 60% Duodeno: 30%	60–90
		Síntomas esofágicos	Otros: 10%	
insulinoma	Insulina	Síntomas de hipoglucemia	Páncreas: 99%–100%	5–15
glucagonoma	Glucagón	Erupción, anemia	Páncreas: 99%–100%	60
		Diabetes/intolerancia a la glucosa		
		Pérdida de peso		
		Enfermedad tromboembólica		
VIPoma (Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA)	VIP	Diarrea acuosa severa Hipopotasemia	Páncreas: 90% Otros: 10% (tejido neural, suprarrenal, periganglionar)	80
Somatostatinoma	somatostatina	Diabetes mellitus	Páncreas: 56%	60
		Colelitiasis	Duodeno/yeyuno: 44%	
		Diarrea		

Nombre del tumor (síndrome)	Síndrome causante de hormonas	Signos o síntomas	Ubicación primaria	Maligno (%)
		esteatorrea		
GRFoma	factor liberador de la hormona del crecimiento	Acromegalia	Páncreas: 30% Pulmón: 54%	30
			Yeyuno: 7%	
			Otros: 13% (intestino anterior suprarrenal, retroperitoneo)	
ACTHoma (síndrome de Cushing)	ACTH	Síndrome de Cushing	Páncreas: 4%–16% todos los Cushing ectópicos	>90
PET que causa el síndrome carcinoide (síndrome carcinoide)	Serotonina taquiquininas prostaglandinas	Diarrea enrojecimiento	Páncreas: 100%	68–88
PET que causa hipercalcemia	PTH-RP	Síntomas por aumento de calcio	Páncreas: 100%	80–90
No funcional (PPoma, no funcional)	Ninguno (PP, CgA, NSE, etc.))	Pérdida de peso, hepatomegalia Masa abdominal Ocasionalmente asintomático	Páncreas: 100%	60–90

ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CgA, cromogranina A; PTH-RP, péptido relacionado con parathormona; NSE, enolasa específica de neuronas; PPoma, polipéptido pancreático; WDHA, diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria.

a Ningún síntoma fue causado por la hipersecreción del producto; otros péptidos que no causan síntomas incluyen la grelina, la neurotensina, la calcitonina, las subunidades de la gonadotropina coriónica humana, etc.

Las PET comparten características patológicas con los carcinoides: se considera que ambos surgen del sistema de células neuroendocrinas difusas; rara vez muestran figuras mitóticas; comúnmente muestran gránulos densos en electrones que contienen varios péptidos, cromograninas, enolasa específica de neuronas y sinaptofisina; y tienen muchas similitudes en el comportamiento biológico.^{14, 18} Las últimas propiedades, en particular la presencia de cromogranina, se utilizan ampliamente para identificar GI NET.^{14, 18} Tanto las PET funcionales como las NF-PET con frecuencia (>50%) sintetizan más de un péptido.^{14, 18} Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos múltiples péptidos no están asociados con síndromes específicos. Por esta razón el diagnóstico de un síndrome funcional ([Tabla 1](#)) no depende de la inmunocitoquímica, sino que se diagnostica clínicamente.^{9, 14, 18}

Una clasificación estándar reciente de la Organización Mundial de la Salud ha propuesto que los NET GI se asignen a 1 de 3 categorías (tumor bien diferenciado, carcinoma bien diferenciado y carcinoma poco diferenciado) según la histología, el tamaño y los índices proliferativos.¹⁴

En general, las clasificaciones histológicas de las PET no han logrado predecir los patrones de crecimiento de un tumor determinado. Sin embargo, esta clasificación permitirá una comparación más estandarizada de los resultados de diferentes estudios. También se ha propuesto una clasificación TNM para los PET.¹⁹ que se basa en la clasificación de GI NET de la Organización Mundial de la Salud y que puede proporcionar una evaluación más estandarizada de los pacientes y tener un valor clínico pronóstico importante.

Patogenia molecular

Poco se sabe sobre la patogenia molecular de las PET.^{1, 2, 8}

Esto ha ocurrido en parte porque las alteraciones en los oncogenes comunes (fos, jun, myc, k-ras, etc.) o los genes supresores de tumores comunes (p53, retinoblastoma, etc.) generalmente no están implicados en su patogenia.^{1, 2, 8}

Algunas de las ideas más importantes provienen de estudios de síndromes PET hereditarios.^{1, 2, 8, 20}

Los genes alterados que causan estos síndromes son importantes en algunos casos de TEP esporádicas (es decir, casos no familiares).^{1, 2, 8, 20}

MEN1 es causado por mutaciones en el gen *MEN1* en el cromosoma 11q13, que codifica una proteína de 610 aminoácidos, menina, una proteína nuclear que se une a numerosos factores de transcripción.^{13, 21, 22}

Sin embargo, el mecanismo exacto que conduce al desarrollo de PET aún no está claro. Las PET esporádicas muestran una pérdida adquirida de heterocigosidad en este locus en 20 a 90 %, y 27 a 39 % tienen una mutación.^{1, 2, 8, 23, 24}

Además, estudios recientes han demostrado alteraciones en el gen supresor de tumores p16/MTS1, el gen DP64/SMAD4, la amplificación del protooncogén HER-2/neu y la pérdida de un gen supresor de tumores desconocido en el cromosoma 1 o 3p también podría ser importante en la patogenia molecular de las PET.^{1, 2, 8, 20}

La alelotipificación de todo el genoma y la hibridación genómica comparativa muestran que las ganancias cromosómicas (especialmente 7q, 17q, 17p y 20q) y pérdidas (especialmente 1p, 3p, 3, 6p, 22q) ocurren con frecuencia en PET y carcinoides; sin embargo, su frecuencia varía notablemente en estos 2 TNE GI, lo que proporciona evidencia de que tienen una patogenia diferente.^{1, 2, 8, 20, 25} El perfil de expresión génica mediante análisis de micromatrices ha identificado recientemente en PET numerosos genes alterados adicionales.^{26, 27, 28, 29} En comparación con los islotes normales en un estudio,²⁹

Se sobreexpresaron 66 genes (particularmente genes para algunos factores de crecimiento [IFGFBP3], moléculas de migración/adhesión celular [fibronectina] y oncogenes putativos [MLLT 10/AF10]) y 119 se subexpresaron (particularmente genes implicados en la regulación del ciclo celular [p21^{cip1}], factores de transcripción [JunD] y un gen supresor de metástasis putativo [NME3]). En un segundo estudio,²⁶ cuando los patrones de expresión génica en NF-PET se compararon con islotes normales y 3 líneas de células tumorales neuroendocrinas, 667 genes estaban regulados al alza (particularmente SERPINA10, BIN1, LCK y BST2) y 323 estaban regulados a la baja. En la actualidad, aún falta una concordancia clara entre los estudios, pero este enfoque está conduciendo a la identificación de numerosos genes candidatos nuevos que pueden resultar importantes en la patogenia de las PET o en la determinación del comportamiento de crecimiento, lo que puede tener implicaciones pronósticas.

Biología tumoral, pronóstico y marcadores tumorales

Los PET difieren en su potencial maligno y localización ([Tabla 1](#)). Algunos PET (insulinomas, glucagonomas y VIPomas en adultos) se encuentran casi en su totalidad dentro del páncreas, mientras que otros, aunque todavía se les conoce como PET, en realidad ocurren en ubicaciones extrapancreáticas (gastrinomas duodenales [60%–80%],^{30, 31, 32} somatostatinoomas del intestino delgado [40%–50%] y tumor secretor del factor liberador de hormona de crecimiento (GRFomas) principalmente en el pulmón [>70%]) ([Tabla 1](#)). Los insulinomas son malignos en 5% a 15%, mientras que los otros PET son malignos en 50% a 90%, y las metástasis generalmente se desarrollan inicialmente en los ganglios linfáticos regionales, luego en el hígado y posteriormente en sitios distantes como el hueso.^{6, 8, 14, 30, 33, 34}

Las PET en diferentes pacientes pueden mostrar diferentes patrones de crecimiento.^{33, 35, 36, 37, 38} Por ejemplo, en pacientes con gastrinomas, el 75% no muestra crecimiento/crecimiento indolente mientras que el 25% muestra crecimiento agresivo.^{35, 36} Además, incluso en pacientes con metástasis hepáticas, se produjo un crecimiento agresivo en menos de la mitad de los pacientes.³⁷ Por lo tanto, la identificación de factores pronósticos es particularmente importante en pacientes con PET.³³

En casi todos los estudios, la presencia o el desarrollo de metástasis en el hígado, pero no en los ganglios linfáticos, es un factor pronóstico muy importante.^{11, 33, 35, 36, 38, 39, 40, 41} En un estudio³⁵ la tasa de supervivencia a 15 años en pacientes con metástasis hepáticas fue del 26 %, mientras que sin metástasis hepáticas fue del 96 %. La extensión o tasa de crecimiento de las metástasis hepáticas, la presencia de metástasis óseas, el tamaño o la ubicación del tumor primario (gastrinomas duodenales o pancreáticos), el desarrollo del síndrome de Cushing ectópico, diversas características histológicas, niveles elevados de marcadores tumorales, diversas características de citometría de flujo y alto índice proliferativo. Los índices (Ki₆₇, índice mitótico) son factores pronósticos importantes.^{11, 19, 33, 35, 36, 37, 38, 42, 43, 44} La supervivencia está relacionada con la extensión de la TEP, de modo que los pacientes con tumores primarios tan pequeños que no se encuentran en la cirugía o con resecciones completas tienen tasas de supervivencia del 90 % al 100 %, aquellos con resecciones incompletas tienen tasas de supervivencia del 15 % al 75 % y con metástasis hepáticas irresecables difusas tienen tasas de supervivencia de 25 a 50%.^{33, 35, 45, 46, 47} En algunos estudios⁴⁸ pero no otros,^{11, 43, 49} los pacientes con PET funcionales tienen mejores tasas de supervivencia que aquellos con NF-PET. Recientemente, 2 estudios^{50, 51} demostraron que la resección completa del PET primario disminuye la tasa de desarrollo de metástasis hepáticas y/o mejora la supervivencia.⁵⁰

Además de la hormona específica liberada por un PET funcional ([Tabla 1](#)), se han propuesto otros marcadores tumorales putativos que podrían ser útiles para el diagnóstico/pronóstico. Este es particularmente el caso de los NF-PET. El marcador más utilizado es la cromogranina A plasmática (aumentada en un 88-100%), aunque también se propone la enolasa específica de neuronas plasmáticas (aumentada en un 83-100%), el polipéptido pancreático (PP), la pancreastatina y la α o β . subunidades de gonadotropina coriónica humana (aumentadas en 25 a 40%).^{52, 53, 54} Las

cromograninas (A, B y C) son proteínas solubles en ácido (peso molecular, 49 kilodaltons) que se encuentran en grandes gránulos secretorios de células neuroendocrinas y la evaluación del nivel de cromogranina A ahora se usa cada vez más para diagnosticar y monitorear cambios en NF-PET, carcinoides y otros PET.[52](#) [54](#) [55](#) [56](#)

La cromogranina A tiene una sensibilidad diagnóstica general de 60% a 100% en pacientes con enfermedad metastásica, pero menos del 50% en pacientes con enfermedad localizada/temprana.[56](#) [57](#) [58](#)

Los niveles de cromogranina A reflejan la carga tumoral y se ha utilizado para evaluar las recurrencias, el crecimiento tumoral y los cambios en el tamaño del tumor.[52](#) [55](#) [58](#)

Características clínicas y diagnóstico de PET

Gastrinoma: características clínicas/diagnóstico

Los gastrinomas secretan gastrina, que causa hiperclorhidria, lo que produce el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES).[31](#) [45](#) [59](#) [60](#)

Con un retraso medio prolongado (6,1 años) en la presentación/diagnóstico,[45](#) [61](#) [62](#) los pacientes generalmente presentan condiciones ácido-pépticas que incluyen úlceras complicadas y no complicadas y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico ([Tabla 2](#) , *arriba*). Ocasionalmente, predominan otras manifestaciones como diarrea, malabsorción o, en pacientes con MEN1/ZES, varias otras características endocrinas ([Tabla 2](#) , *arriba*).[61](#) [63](#) [64](#)

Tabla 2 Características de presentación de ZES (serie reciente) y causas de hipergastrinemia

Presentación de características de ZES (serie reciente)
Dolor abdominal (75%–100%)
Diarrea (35-73%) (aislada hasta en un 35%)
Dolor y diarrea (55%–60%)
Acidez estomacal (44%–64%)
Úlceras duodenales (y prepilóricas) (71%–91%)
Complicaciones de la úlcera (sangrado, 1%–17%; perforación, 0%–5%; u obstrucción, 0%–5%)
Con MEN1 (22%–24%)
Causas de la hipergastrinemia
Apropiado
Terapia antisecretora (especialmente IBP)
Gastritis atrófica (anemia perniciosa autoinmune)
<i>Pangastritis por Helicobacter pylori con atrofia</i>
vagotomía

Fundectomía
Falla renal cronica
Inapropiado
SEIS
Síndrome de antro retenido
<i>Infección por H. pylori</i> de predominio antral (hiperfunción de células G antrales)
Falla renal cronica
Obstrucción de la salida gástrica
Resección intestinal masiva

Datos de Soga y Yakuwa,⁶⁰ Roy et al,⁶¹ Jensen,⁷⁴ Miller et al,¹⁷⁷ Kaplan et al.²⁹⁷ Farley et al,²⁹⁸ y Mignon y Cadiot.²⁹⁹

A diferencia de lo que ocurre con la regulación fisiológica normal,⁶⁵ con gastrinomas, la secreción tumoral de gastrina no está regulada fisiológicamente y se produce una hipergastrinemia inapropiada sostenida. Hipersecreción de ácido basal (presente en >90% de los pacientes) o después de estimulación⁵⁹ es consecuencia de la hipergastrinemia inapropiada. Debido a que un nivel de gastrina sérica en ayunas (FSG) es a menudo la determinación inicial que se realiza en los Estados Unidos en pacientes con sospecha de ZES, es importante recordar que los niveles elevados también pueden ser causados por una respuesta fisiológica apropiada a la hipoclorhidria/aclorhidria o una respuesta inadecuada. respuesta en otros estados de enfermedad ([Tabla 2](#) , *abajo*). Con el aumento dramático en el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la población, un estudio reciente plantea inquietudes⁶⁶ sobre el impacto que esto está teniendo en el diagnóstico/presentación de ZES ([Figura 1](#)). Este estudio⁶⁶ informaron una disminución del 49 % en las derivaciones de pacientes con posible ZES a 2 centros en los Estados Unidos e Italia desde el uso generalizado de los IBP, una disminución del 40 % en el número de pacientes con diagnóstico de ZES ([Figura 1](#)) y un 3 veces más aumento en el número de diagnósticos falsos positivos de ZES. Esto ocurrió porque los IBP pueden controlar los síntomas de hipersecreción ácida en casi todos los pacientes con ZES, a diferencia de las dosis convencionales de bloqueadores H₂ y, por lo tanto, enmascarar el diagnóstico. El aumento de la tasa de falsos positivos ocurrió porque el tratamiento con IBP en pacientes sin ZES puede causar hipergastrinemia a un nivel observado en el 60 % de los pacientes con ZES.^{31, 53, 67, 68} Este retraso en el diagnóstico puede llevar a que más pacientes con ZES presenten enfermedad avanzada.⁶⁶

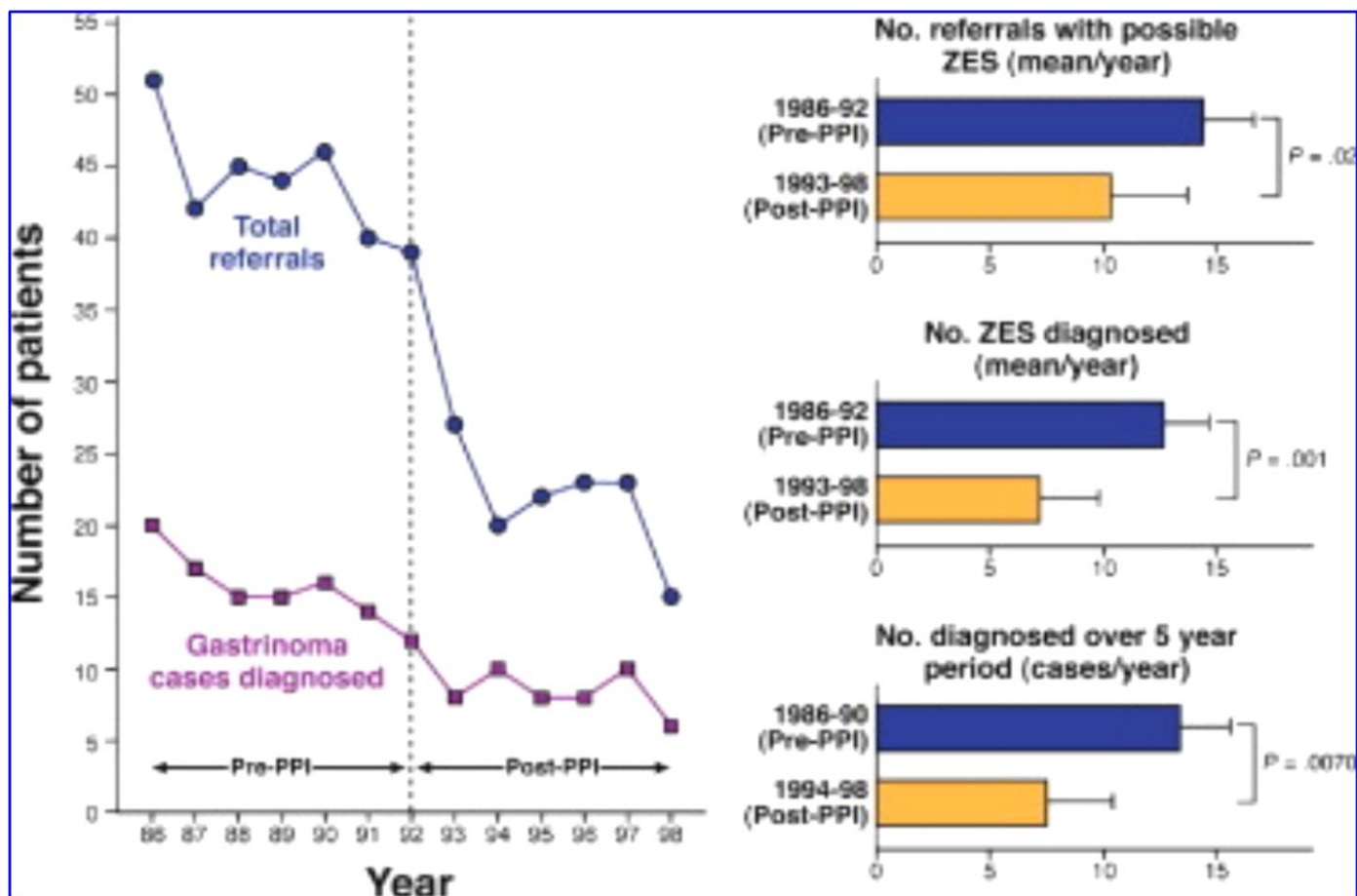


Figura 1 Efecto del uso generalizado de IBP en el diagnóstico y derivación de pacientes con ZES en 2 centros (Universidad Italiana-La Sapienza [Roma, Italia] e Institutos Nacionales de Salud [Bethesda, Maryland]). El panel izquierdo muestra el número anual de referencias de casos nuevos antes y después del uso generalizado de los IBP. El panel derecho muestra los resultados para el diagnóstico de ZES en el centro de los Institutos Nacionales de Salud. Modificado de Corleto et al.⁶⁶

El diagnóstico de ZES requiere un síndrome clínico típico junto con la demostración de una hipergastrinemia inapropiada.^{31, 45, 53, 59, 67, 69} La hipergastrinemia en ayunas se presenta en el 97-99% de los pacientes por lo que suele ser el estudio inicial que hace sospechar la enfermedad.^{31, 67} Ningún nivel absoluto de aumento de FSG solo es diagnóstico.^{31, 53, 67, 68} En el 40% de los pacientes con ZES con un nivel de FSG superior a 10 veces, el diagnóstico se puede hacer con certeza (después de excluir el síndrome de antro gástrico retenido por antecedentes) si el pH gástrico es inferior a 2.^{59, 67, 70}

En el 60% de los pacientes con una FSG que aumenta menos de 10 veces y un pH gástrico de menos de 2, se debe realizar una evaluación de la producción de ácido basal y una prueba de secretina. Una producción de ácido basal de más de 15 mEq/h con un nivel elevado de FSG en ausencia de terapia antisecretora y una prueba de secretina positiva establece firmemente ZES. Un estudio reciente mostró que el mejor criterio para una prueba de secretina positiva para ZES es un aumento en el nivel de FSG después de la inyección subcutánea de secretina (0,4 ug/kg) de más de 120 pg/mL por encima del valor inicial, lo que produce una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 100 % (una precisión significativamente mejorada con respecto al criterio anterior de aumento de >200 pg/mL).^{71, 72}

Es importante recordar que la hipoclorhidria/aclorhidria puede causar un resultado falso positivo en la prueba de secretina. Debido a esto, los PPI deben suspenderse para evaluar adecuadamente la presencia de ZES y, debido a su larga duración de acción, generalmente deben suspenderse durante al menos 1 semana. La retirada del PPI debe ser realizada con cuidado por un grupo familiarizado con el establecimiento del diagnóstico de ZES porque la retirada abrupta en pacientes con ZES puede tener consecuencias graves. El diagnóstico de ZES en MEN1 puede complicarse por el hecho de que el tratamiento exitoso del hiperparatiroidismo, que casi invariablemente está presente en el momento de la presentación de ZES,⁶⁴ puede disminuir el nivel de FSG, la secreción de ácido y revertir una prueba de secretina previamente positiva, enmascarando así la enfermedad.^{73, 74, 75} Insulinoma: características clínicas/diagnóstico

Los insulinomas secretan insulina de forma ectópica, lo que da lugar a una hiperinsulinemia inapropiada, que provoca episodios de hipoglucemia caracterizados por síntomas neuroglucopénicos y hiperactividad simpática (Tabla 3, arriba). Los síntomas se desarrollan clásicamente durante períodos de deficiencia relativa de sustratos (ayuno o ejercicio).^{76, 77}

Tabla 3 Características de los síndromes de insulinoma y glucagonoma

Características del síndrome de insulinoma.
Neuroglucopenia (90%)
Amnesia o coma (47%)
Confusión (80%)
Cambios visuales (59%)
Convulsiones (17%)
Conciencia alterada (38%)
Sobremarcha simpática (60%–70%)
Debilidad (56%)
Sudoración (69%)
Temblores (24%)
Palpitaciones (12%)
Hiperfagia (14%)
Obesidad (<50%)
Características del síndrome de glucagonoma.
Migratory necrolytic erythema (70%–90%)
Pérdida de peso (80%)
Intolerancia a la glucosa (40%–90%)
Anemia normocrómica, normocítica (35%–90%)
Hipoaminoacidemia (80%)

Diarrea (25%)
Tromboembolismo (15%–25%)
Glossitis, chelitis (15%–40%)
Síntomas psiquiátricos (0%–17%)

Datos de Jensen,⁹Guillausseau y Guillausseau-Scholer,⁴⁷Conceder,⁷⁶Soga y Yahovah,⁸⁰van Beek et al,⁸¹Kindmark et al,⁸²Galbut y Markowitz,³⁰⁰Dizon et al,³⁰¹Soga et al,³⁰²Fajans y Vinik.³⁰³

Similar a ZES, hay un retraso en el diagnóstico (media, 4 años).⁷⁶ Los niveles elevados de insulina sérica pueden ser apropiados (una consecuencia del aumento de los niveles de glucosa en sangre, como en la diabetes mellitus tipo 2) o inadecuados (con insulinomas, nesidioblastosis [asociada a MEN1 o después de cirugía bariátrica] o administración de insulina exógena). Un nivel de glucosa sérica inferior a 2,5 mmol/L (45 mg/dL) con un nivel de insulina superior a 6 uU/mL (43 pmol/L por radioinmunoensayo, ≥ 3 uU/mL por ensayo inmunoquimioluminiscente) combinado con un aumento de C- el nivel de péptido (≥ 200 pmol/L) y la ausencia de sulfonilureas en el plasma establecen el diagnóstico.⁷⁶

El estándar de oro para establecer el diagnóstico de insulinoma sigue siendo el ayuno de 72 horas.⁷⁶ Un tercio de los pacientes desarrollará síntomas dentro de las 12 horas, el 80 % a las 24 horas, el 90 % a las 48 horas y el 100 % a las 72 horas.⁷⁶ Los niveles de insulina se determinan cada vez más mediante el uso de ensayos inmunoquimioluminiscentes o ensayos inmunoradiométricos específicos de insulina que no tienen reactividad cruzada con la proinsulina y dan valores más bajos, lo que da como resultado que hasta el 60 % de los pacientes con insulinomas tengan niveles de insulina plasmática inferiores a 6 uU/mL.^{78, 79} En un estudio reciente que utilizó estos análisis específicos, el criterio más sensible para el diagnóstico de insulinoma fue la combinación de un nivel elevado de proinsulina con un nivel de glucosa en ayunas de menos de 45 mg/dL.⁷⁹ Glucagonoma: características clínicas/diagnóstico

Los glucagonomas secretan glucagón ectópicamente, lo que produce hiperglucagonemia. Los glucagonomas causan intolerancia a la glucosa, pérdida de peso y una erupción patognomónica llamada *eritema necrolítico migratorio*, que se caracteriza por máculas eritematosas que se convierten en pápulas, se vuelven necróticas y cicatrizan con cicatrices pigmentadas.^{9, 47, 80, 81, 82} (Cuadro 3, abajo). Al igual que con los gastrinomas y los insulinomas, los glucagonomas se presentan con una larga historia de síntomas (retraso promedio en el diagnóstico de 7 años, con informes de hasta 18 años) y los tumores suelen ser grandes al momento de la presentación (promedio, 6 cm).^{9, 47, 80, 81}

A pesar de la controversia en el pasado con respecto a la causa específica del eritema necrolítico migratorio, estudios recientes han demostrado que las infusiones de glucagón pueden conducir directamente al eritema necrolítico migratorio.^{83, 84, 85} Sin embargo, el eritema necrolítico migratorio no es específico del glucagonoma que también se presenta en la enfermedad celíaca, la cirrosis o la pancreatitis.^{81, 85, 86}

El diagnóstico de un glucagonoma requiere la demostración de un nivel de glucagón sérico inapropiadamente elevado (diagnóstico en niveles >500 a 1 000 pg/mL). Los aumentos más bajos pueden estar asociados con glucagonomas, pero también pueden ser causados por cirrosis, pancreatitis, diabetes mellitus, ayuno prolongado, sepsis, quemaduras, insuficiencia renal, hiperglucagonemia familiar y acromegalia.^{9, 47, 80, 81} VIPomas: características clínicas/diagnóstico

Los VIPomas secretan ectópicamente polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que provoca diarrea de gran volumen (90 %–100 %; 100 % > 700 ml/día, 70 %–80 % > 3 l/día), alteraciones electrolíticas (sobre todo hipopotasemia, 70 %–100 %), deshidratación (45 %–95 %), hiperglucemia (20 %–50 %), hipercalcemia (25 %–50 %), hipoclorhidria (35 %–76 %) y sofocos (15 %–30 %).^{9, 39, 87, 88, 89} La diarrea de gran volumen a menudo produce deshidratación sin brecha osmolar porque es de naturaleza secretora.^{9, 39, 87, 88, 89, 90}

El diagnóstico se confirma por la presencia de diarrea secretora de gran volumen con un nivel sérico elevado de VIP junto con pruebas de imagen de una PET (en niños, el tumor comúnmente surge en ganglioneuromas extrapancreáticos). Sin embargo, incluso en ausencia de un tumor del que se pueda obtener una imagen, un nivel sérico elevado de VIP (>500 pg/mL) en presencia de una diarrea secretora documentada es altamente sugestivo de VIPoma.^{9, 39, 87, 88, 89} Somatostatina: características clínicas/diagnóstico

Los somatostatinas son tumores secretores de somatostatina (SS) que ocurren principalmente en el duodeno o el páncreas, que pueden producir el síndrome de somatostatina, caracterizado por diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, pérdida de peso, diarrea, esteatorrea y anemia.^{9, 40, 91, 92, 93}

En la literatura no existe un acuerdo general sobre la definición de somatostatina, describiéndose la mayoría de los casos (55-89%) como un PET con somatostatina presente por inmunohistoquímica, pero sin síndrome clínico asociado. Se ha propuesto que el término *síndrome de somatostatina* se reserve únicamente para casos con el síndrome clínico específico. Los somatostatinas duodenales rara vez producen el síndrome de somatostatina

(<20 %), mientras que los tumores pancreáticos a menudo producen el síndrome de somatostatina (>90 %).^{9, 40, 91, 92, 93}

Debido a la naturaleza sutil del síndrome, estos tumores tienen una presentación aún más tardía que otros PET. Pueden ocurrir en asociación con MEN1 (0% a 1% de todos los pacientes con MEN1) o hasta en 10% de los pacientes con enfermedad de von Recklinghausen.¹³

El diagnóstico se confirma mejor por la presencia de una masa pancreática o duodenal junto con un nivel sérico elevado de SS en un paciente con síntomas típicos y una tinción tumoral para SS. Sin embargo, los niveles séricos deben interpretarse con precaución en individuos sin masas concomitantes. Desafortunadamente, no existe una prueba de provocación confiable para confirmar la presencia de un somatostatina en individuos con síntomas típicos y sin masa observable.

GRFoma: características clínicas/diagnóstico

Los GRFomas secretan ectópicamente el factor liberador de la hormona del crecimiento, lo que conduce a la liberación hipofisaria descontrolada de la hormona del crecimiento que produce acromegalia.^{9, 94, 95, 96}

La mayoría de los casos de acromegalia son causados por tumores pituitarios y solo una pequeña fracción (<2%) son causados por GRFomas. Al menos el 50% de los GRFomas surgen en el pulmón ([Tabla 1](#)). Las pistas importantes sobre la presencia de un GRFoma que produce acromegalia son la ausencia de un tumor hipofisario en las imágenes, la presencia concomitante de MEN1 o la presencia de un nivel elevado de prolactina.^{9, 94, 95, 96}

Los GRFomas se diagnostican por la presencia de un nivel elevado del factor liberador de la hormona del crecimiento (>300 pg/mL).^{9, 94, 95, 96}

No hay pruebas de provocación confiables para GRFomas.

NF-PET: características clínicas/diagnóstico

Las NF-PET no están asociadas con un síndrome hormonal ([Tabla 1](#)). Debido a esto, con frecuencia se encuentran por casualidad y los pacientes generalmente se presentan tarde en el curso de la enfermedad con tumores primarios grandes (70 % son > 5 cm) y enfermedad avanzada (> 60 % tienen metástasis hepáticas).^{9, 97, 98, 99, 100, 101}

Las NF-PET producen síntomas causados por el crecimiento/propagación del tumor (es decir, dolor abdominal [40%–60%], pérdida de peso [25%–50%] o ictericia [30%–40%]). En los últimos años, las NF-PET se identifican cada vez más por casualidad (hasta el 35 % de los pacientes en una serie⁹⁹) porque los individuos se someten a estudios de imagen por síntomas inespecíficos. La detección asintomática da como resultado tasas más bajas de metástasis, mayor resecabilidad y mejor supervivencia.¹⁰²

La NF-PET es sugerida por niveles elevados de cromogranina A sérica (69 %–100 %) o PP (50 %–100 %) o gammagrafía de receptor SS positiva (Octreoscan, In-pentetreotide scan [Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO]) con una masa pancreática. En ausencia de una masa, se deben considerar otras posibles causas de aumento de los niveles séricos de PP (p. ej., vejez, alcoholismo, afecciones inflamatorias, insuficiencia renal y resección intestinal). Un diagnóstico confirmado de NF-PET requiere confirmación histológica.^{9, 97, 98, 99, 100, 101}

Localización/estadificación del tumor

Los estudios de imagen son fundamentales para el manejo de los pacientes con PET. Son necesarios para localizar el tumor primario, así como para la estadificación para guiar el manejo, incluidos los planes quirúrgicos (resección curativa, reducción de masa o solo manejo médico), para monitorear el crecimiento del tumor y para la evaluación de seguimiento después de la terapia.^{6, 9, 103, 104, 105, 106, 107, 108}

Estudios de imágenes transversales convencionales: resonancia magnética, tomografía computarizada, ultrasonografía

Los estudios anteriores evaluaron varias técnicas de imágenes convencionales (ultrasonografía [US], tomografía computarizada [CT] o imágenes por resonancia magnética [MRI]) para la localización/estadificación de las TEP.^{104, 105, 107, 109, 110, 111} La detección de PET con estas técnicas (que pueden sugerir específicamente una PET) depende del tamaño con menos del 20 % de las PET de menos de 1 cm identificadas, del 30 % al 40 % de las PET de 1 a 3 cm de diámetro identificadas y de más de 75% de PET mayores de 3 cm identificadas.^{45, 112}

La mayoría de los VIPomas, glucagonomas y somatostatinas pancreáticos son grandes y, por lo tanto, detectables con estudios convencionales. Sin embargo, muchos gastrinomas, insulinomas y somatostinas duodenales suelen tener menos de 1 cm y no se detectarán con estas modalidades.^{104, 105, 109, 110} Para identificar pacientes con metástasis hepáticas, la ecografía es la menos sensible (identifica 40% de los pacientes con metástasis), mientras que la TC y la RM son positivas en 70 a 80%.^{104, 105, 109, 110} La figura 2 (superior) muestra metástasis hepáticas en un paciente con gastrinoma tanto por tomografía computarizada como por resonancia magnética. A medida que se ponen a disposición nuevas generaciones de escáneres, estas sensibilidades pueden cambiar.^{105, 107} En la actualidad, tanto la tomografía computarizada helicoidal de alta resolución como la resonancia magnética moderna son muy eficaces para identificar metástasis hepáticas (sensibilidad, hasta 94 %), pero algo menos eficaces para identificar tumores primarios (sensibilidad, 55 a 78 %), debido a que los tumores funcionales más comunes los tumores (insulinomas o gastrinomas) suelen ser pequeños.¹¹³

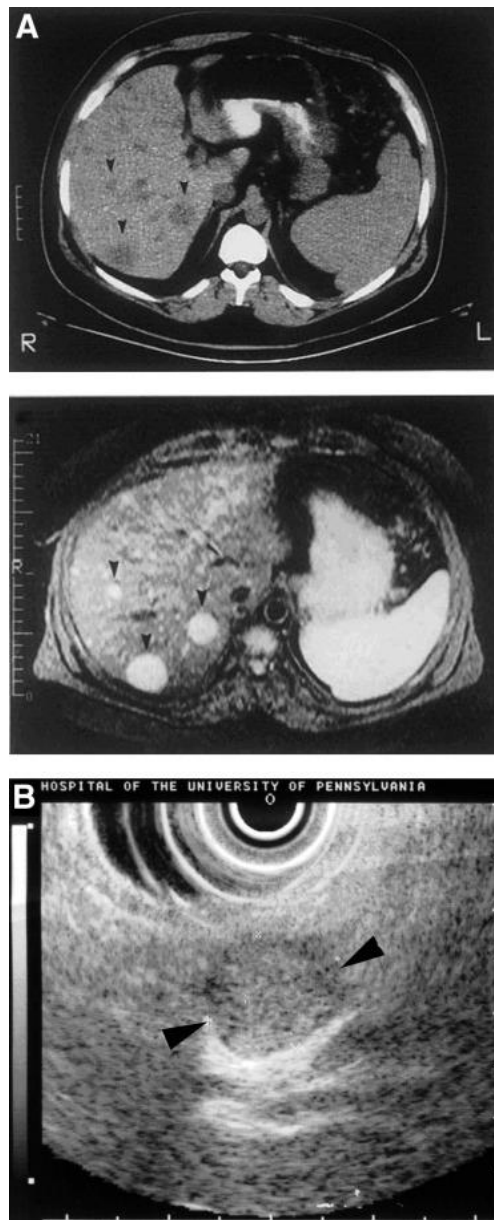


Figura 2 TC, RM y USE en pacientes con PET. (A) Imágenes de CT (arriba) y MRI (abajo) del abdomen en un paciente con un gastrinoma metastásico. Las metástasis hepáticas se indican con puntas de flecha . (B) Imagen EUS de un insulinoma del cuerpo pancreático confirmado en una cirugía posterior. El tumor está indicado por las puntas de flecha negras .

ecografía endoscópica

Aunque en ocasiones la endoscopia superior estándar es valiosa para identificar PET que surgen dentro del tracto GI luminal (gastrinomas, somatostatinoomas), la ecografía endoscópica (EUS) con aspiración con aguja fina se ha convertido en parte del armamento estándar para evaluar las masas pancreáticas.^{114, 115, 116, 117, 118} EUS/aspiración con aguja fina es útil para distinguir PET (especialmente NF-PET) de adenocarcinomas y también para localizar tumores no visualizados con estudios convencionales.^{117, 118, 119, 120} Se informa que la USE/aspiración con aguja fina tiene una precisión diagnóstica del 80 % para el adenocarcinoma de páncreas y del 46 % para las PET.¹¹⁷ Rara vez se necesita aspiración con aguja fina con PET funcionales (especialmente insulinomas/gastrinomas) porque el diagnóstico se realiza mediante pruebas bioquímicas/funcionales. La USE es más eficaz para localizar las PET intrapancreáticas que las extrapancreáticas, como los gastrinomas duodenales.^{117, 121}

EUS juega un papel especialmente importante en la localización de insulinomas primarios porque son pancreáticos, comúnmente pequeños (<1 cm), con frecuencia no detectados por estudios convencionales, y con frecuencia (>70%) son negativos en la exploración del receptor de somatostatina (SRS, ver más adelante) debido a baja densidad o falta de subtipos de receptores SS que se unen a análogos de octreótido radiomarcados con alta afinidad.^{106, 122, 123, 124}

EUS es capaz de identificar PET primarias intrapancreáticas en aproximadamente el 90% de los casos. [La figura 2](#) (abajo) muestra una imagen EUS de un insulinoma ubicado en el cuerpo del páncreas.

EUS está jugando un papel cada vez más importante en pacientes con MEN1.^{13, 125, 126, 127, 128} Los pacientes con MEN1 tienen NF-PET en 80 a 100 % de los casos desde el punto de vista histológico, aunque a menudo son pequeños (<0,5 cm).^{13, 125, 126, 127, 128} La EUS es capaz de detectar PETS en pacientes con MEN1 que no se observaron en SRS ni en estudios convencionales, especialmente en el rango de tamaño de 0,4 a 1,1 cm, con el resultado de que entre el 55 % y

el 100 % de los pacientes asintomáticos tenían NF-PET identificados.^{126, 129} El manejo de estos pequeños NF-PET asintomáticos es controvertido porque su historia natural es en gran parte desconocida.¹³ Sin embargo, debido a que se ha demostrado que la EUS tiene una excelente especificidad y reproducibilidad para PET-NF pequeños (<10 mm), se ha propuesto que los estudios de EUS en serie podrían usarse para monitorear el crecimiento y determinar cuándo se debe considerar la intervención.^{125, 126, 127, 130}

De manera similar, en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau, se desarrollan PET en 10% a 17% y casi invariablemente son NF-PET.^{13, 131, 132, 133, 134, 135}

Su manejo también es controvertido porque estos pacientes casi siempre están asintomáticos, especialmente si la PET es pequeña (< 2 cm). En varios estudios en los que ningún paciente con un NF-PET menor de 3 cm presentaba metástasis hepáticas, se ha recomendado que los PET menores de 3 cm no se resequen de forma rutinaria.^{135, 136, 137} EUS es el método más preciso para evaluar el tamaño de PET en estos pacientes y podría usarse para estudios en serie similares a los propuestos anteriormente en MEN1.

Angiografía y Muestreo Hormonal Selectivo

Antes del desarrollo de los estudios de imágenes funcionales (ver más adelante), la angiografía y la toma de muestras para gradientes hormonales se usaban ampliamente y eran extremadamente útiles en pacientes con PET.^{138, 139, 140, 141} Originalmente, el muestreo selectivo para gradientes hormonales se realizó mediante muestreo venoso portal.^{139, 142} Este método fue reemplazado en gran medida por la inyección arterial selectiva de secretina (gastrinomas) o calcio (otros PET funcionales) con evaluación de las concentraciones de hormonas venosas hepáticas porque se puede realizar en el momento de la angiografía, tiene menos complicaciones y requiere menos experiencia, pero es igualmente sensible al muestreo venoso portal.^{139, 140, 143, 144}

Este enfoque también se puede utilizar para identificar metástasis hepáticas después de la canulación selectiva de la arteria hepática.¹⁴¹

En los últimos años, con el avance en otros métodos de localización funcional de tumores, el uso de estas técnicas de localización invasivas ha disminuido. Las 3 áreas restantes en las que aún se utilizan estos estudios son las siguientes: (1) para la localización de insulinomas después de un Octreoscan/USE negativo, (2) para la evaluación preoperatoria del hígado antes de la cirugía de citorreducción y (3) para la localización de un PET funcional en pacientes MEN1 con múltiples lesiones.^{140, 145}

Numerosos estudios han demostrado que la inyección intraarterial de calcio con muestras de insulina venosa hepática es un método sensible para localizar insulinomas, incluso en casos con imágenes negativas, siendo positivo en 88% a 100%.^{139, 140, 145, 146, 147, 148, 149}

Imágenes funcionales (SRS y tomografía por emisión de positrones)

La mayoría de las PET muestran altas densidades de receptores sst2 o sst5, 2 de los 5 subtipos de receptores SS (designados sst1–sst5) que tienen una alta afinidad por los análogos de SS: octreótido y lanreótido.^{150, 151, 152, 153}

Las formas radiomarcadas de estos análogos sintéticos de SS con alta afinidad por los receptores sst2/sst5 han demostrado ser sensibles y útiles para localizar tanto la PET primaria como las metástasis.^{104, 151, 154, 155} [111 In-diethylentriaminopenetaacético ácido-DPhe¹]-octreótido está aprobado en los Estados Unidos. SRS (u Octreoscan) identifica 50%–70% de las PET primarias pero menos del 25% de los insulinomas (que tienen densidades sst2/5 ausentes o más bajas).^{104, 122, 123, 124, 151, 154, 155}

En un estudio prospectivo, la SRS fue tan sensible como todos los estudios convencionales y la angiografía combinados.¹⁵⁵ SRS es particularmente útil para mostrar metástasis hepáticas con la mejor sensibilidad de cualquier modalidad de imagen (casi el 90%).^{104, 155, 156, 157}

Los resultados de las imágenes que se muestran en la [Figura 3](#) en 2 pacientes con ZES muestran la mayor sensibilidad de la SRS que los estudios convencionales para localizar tanto la enfermedad primaria como la metastásica en el hígado/ganglios linfáticos. La SRS permite la exploración de todo el cuerpo y, por lo tanto, también es útil para identificar tumores más allá del hígado (p. ej., pulmones/huesos).^{34, 154, 158}

Para lograr una alta sensibilidad es fundamental que la tomografía por emisión de fotón único se utilice para aislar las posibles lesiones del fondo renal.^{106, 151, 159}

Los estudios han demostrado que la SRS cambia el manejo en el 24 % al 47 % de los pacientes con PET.^{160, 161, 162}

Aunque SRS tiene una alta especificidad, es importante recordar que varios tejidos normales y anormales expresan densidades aumentadas de receptores sst2/5 que pueden dar como resultado escaneos falsos positivos. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir particularmente con enfermedad de la tiroides, enfermedad de la mama, linfoma, colangiocarcinoma, hemangiomas, sitios de inflamación y enfermedad granulomatosa.^{151, 153, 161} En un estudio prospectivo,¹⁶¹ El 12 % de las SRS fueron falsos positivos para una PET; sin embargo, cuando los resultados se interpretaron en el contexto clínico, la tasa de falsos positivos fue solo del 3 %. La detección de PET por SRS también depende del tamaño, con un 50% apropiado de gastrinomas de menos de 1 cm de diámetro no detectados.¹⁶³ Por lo tanto, existe la necesidad de métodos de formación de imágenes aún más sensibles.^{154, 163}

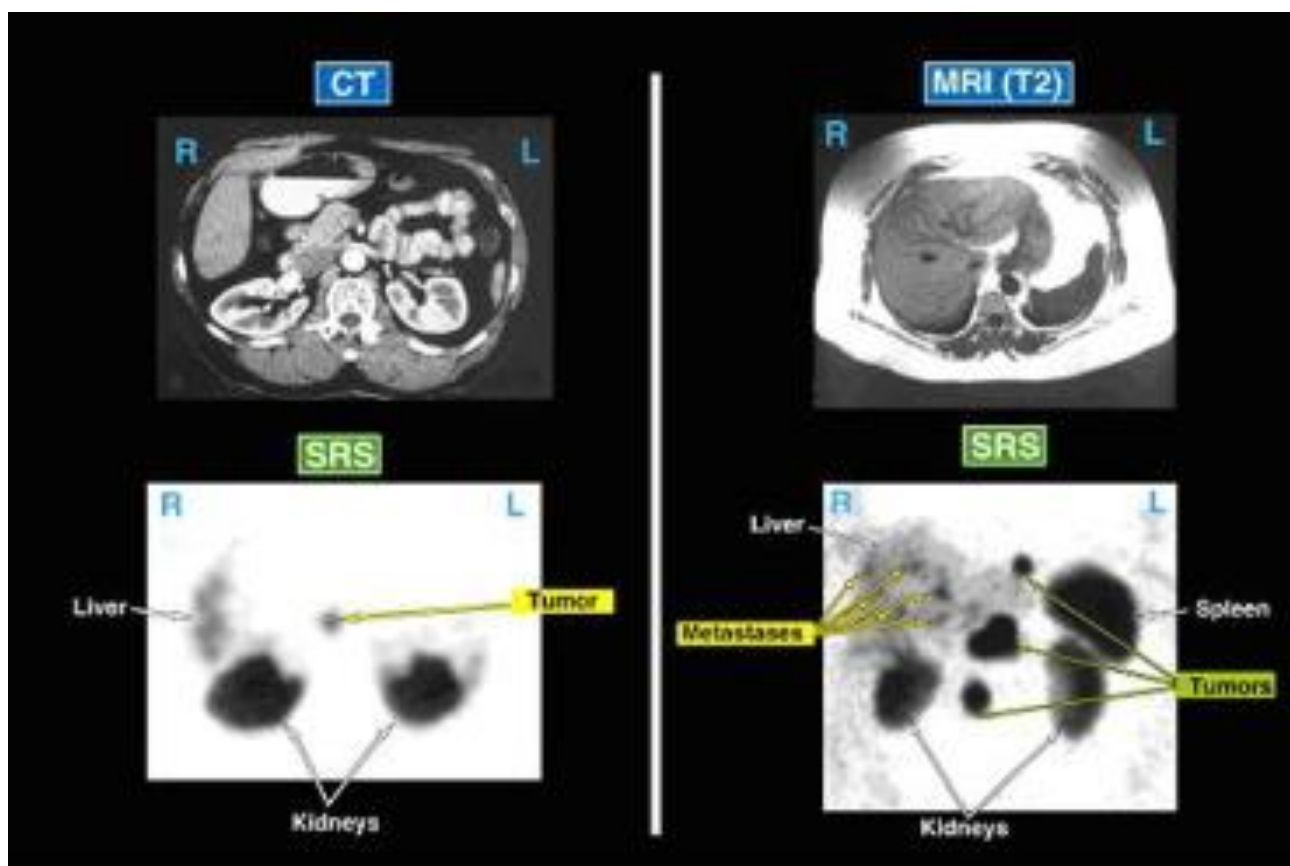


Figura 3 Comparación de imágenes convencionales (CT, MRI) y SRS para localizar un gastrinoma primario (izquierda) o enfermedad metastásica (derecha) en 2 pacientes con ZES. En el panel izquierdo, el paciente tenía estudios de imagen convencionales preoperatorios (TC, RM) y angiografía negativos, pero SRS mostró una lesión en el área de la cabeza del páncreas. En la cirugía se resecó una tumoración de 2 cm y el paciente se ha mantenido libre de enfermedad. En el panel de la derecha, ni la resonancia magnética ni la tomografía computarizada mostraron enfermedad recurrente en la posresección de un gastrinoma de este paciente; sin embargo, el nivel de gastrina en ayunas se incrementó y el SRS mostró metástasis extensas en los ganglios linfáticos y el hígado. Ambos resultados muestran la mayor sensibilidad de la SRS para localizar PET primarios así como enfermedad metastásica.

La tomografía por emisión de positrones está recibiendo cada vez más atención para la localización de PET.^{106, 164} Sustratos estándar como ¹⁸F-La F-desoxiglucosa no es útil para la mayoría de las PET debido a su lento recambio de glucosa y solo es útil para el pequeño subconjunto con altas tasas de proliferación y baja diferenciación.^{106, 11} C-5-hidroxitriptófano (¹¹C-5-HTP) o⁶⁸

Los análogos de SS marcados con Ga tienen mayor sensibilidad que SRS o estudios convencionales^{106, 164, 165, 166} y por lo tanto puede resultar clínicamente útil en el futuro. Particularmente importante para el aumento del uso de la exploración tomográfica por emisión de posición en pacientes PET es la capacidad de hacer⁶⁸

Ga usando un generador, similar al que ahora se usa para el tecnecio-99m en la mayoría de los departamentos de medicina nuclear, en lugar de requerir un ciclotrón como es el caso de estos otros isótopos.¹⁰⁶ En un estudio reciente¹⁶⁵ involucrando a 84 pacientes con varios GI NET (carcinoides, 23 PET), escaneo tomográfico por emisión de positrones usando⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotida tuvo una sensibilidad del 97 % frente al 55 % de la SRS y una mayor precisión (96 % frente al 58 %; $p < 0,01$) con igual especificidad para las 2 técnicas. Un beneficio particular de esta exploración es el potencial de fusión de imágenes (es decir, la superposición de imágenes de TC con imágenes de PET). Es probable que dicha exploración desempeñe un papel cada vez más importante en el futuro para obtener imágenes de PET. La Figura 4 muestra la mayor sensibilidad de la exploración tomográfica por emisión de positrones con¹¹C-5-HTP para la detección de metástasis hepáticas en comparación con la tomografía computarizada en un paciente con un PET maligno.

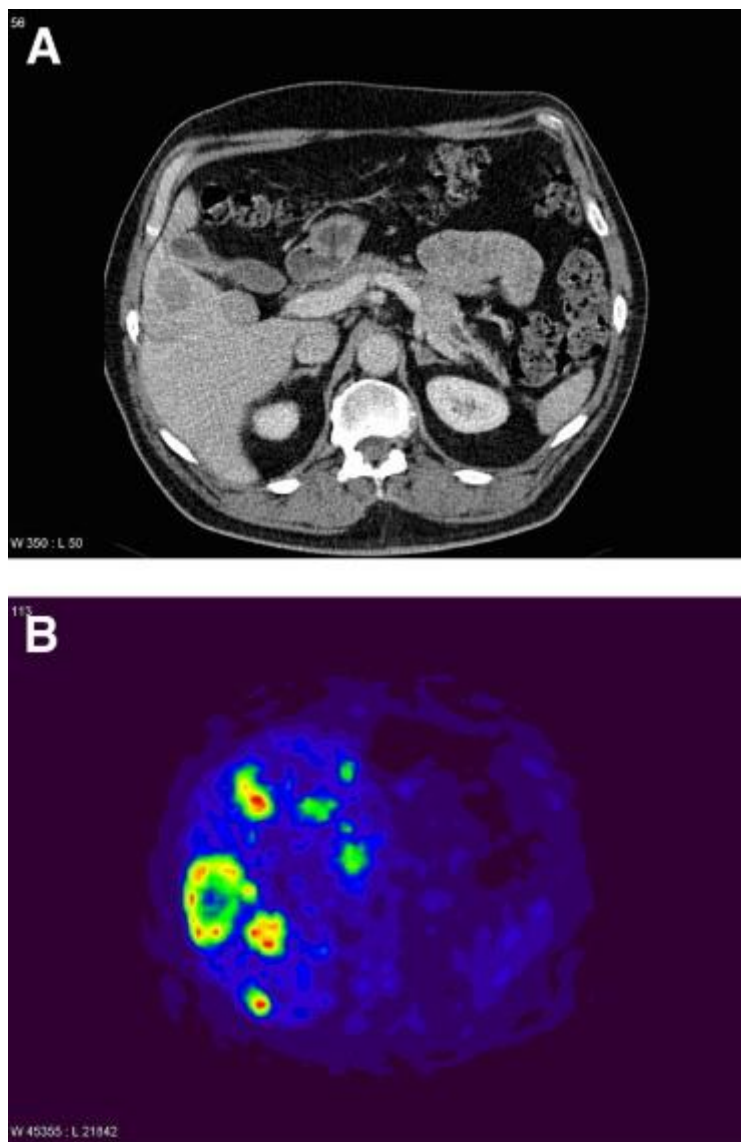


Figura 4 Comparación de la extensión de las metástasis hepáticas en un paciente con una PET maligna en la tomografía computarizada (*panel superior*) y la tomografía por emisión de positrones (*panel inferior*). Este paciente con una PET maligna tenía algunas metástasis hepáticas observadas en la tomografía computarizada (*arriba*) y SRS (no se muestra), pero una enfermedad mucho más extensa en la tomografía por emisión de positrones con ^{11}C -5-HTP que muestra su mayor sensibilidad. (Imágenes proporcionadas amablemente por el profesor Anders Sundin, Departamento de Radiología, Hospital Universitario de Uppsala, Uppsala, Suecia).

Manejo Médico del Estado de Exceso Hormonal

Gastrinoma: Manejo Médico

En ZES, la hipersecreción ácida es el efecto clínico más importante.^{[45](#), [62](#), [167](#), [168](#)} Debido a su potencia y larga duración de acción, los IBP son los agentes de elección para el manejo.^{[31](#), [45](#), [53](#), [167](#), [169](#), [170](#)}

Los antagonistas de los receptores de histamina H_2 o los análogos de SS son efectivos, pero la primera clase de fármacos está limitada por la necesidad de una administración frecuente de dosis altas.^{[167](#), [169](#)} mientras que la última clase está limitada por la necesidad de terapia parenteral.

Los PPI orales una o dos veces al día (es decir, omeprazol [40 mg], lansoprazol [30 mg], rabeprazol [20 mg], pantoprazol [40 mg] o esomeprazol [40 mg]) son efectivos en prácticamente todos los pacientes con ZES.^{[167](#), [169](#), [171](#), [172](#), [173](#), [174](#), [175](#)}

Es importante documentar el control de la producción de ácido (es decir, <10 mEq/h en la última hora antes de la siguiente dosis del fármaco [estómagos intactos] o <5 mEq/h [resecciones gástricas previas]) en pacientes con enfermedad no complicada (es decir, sin MEN1, GERD leve y sin resección previa de Billroth 2) en lugar de ajustar las dosis del fármaco a los síntomas porque los individuos asintomáticos aún pueden tener una hipersecreción ácida descontrolada.^{[45](#), [167](#), [176](#)}

Los pacientes con enfermedad complicada (es decir, MEN1, enfermedad por reflujo gastroesofágico de moderada a grave, resección de Billroth 2) a menudo necesitan dosis más altas y, por lo general, se tratan mejor con una dosis de al menos dos veces al día.^{[177](#), [178](#), [179](#)}

Se recomienda que los pacientes con enfermedad no complicada comiencen inicialmente con 40 a 60 mg de omeprazol (o equivalente) para controlar adecuadamente la producción de ácido de forma aguda.¹⁸⁰; sin embargo, con el tiempo se puede disminuir la dosis hasta en el 60% de los pacientes.¹⁷⁹

La evaluación de seguimiento a largo plazo de los pacientes que recibieron IBP no mostró taquifilaxia y mostró un excelente perfil de seguridad.^{170, 171, 172, 181} aunque la aclorhidria inducida por fármacos puede conducir a deficiencias de sustrato (la vitamina B₁₂ es más preocupante que el hierro).^{181, 182}

Aunque en estudios con animales, el tratamiento prolongado con IBP en dosis altas puede conducir al desarrollo de carcinoides gástricos, no hay evidencia de un aumento en la tasa de su desarrollo con el tratamiento crónico con IBP en pacientes con ZES.^{167, 183, 184, 185}

Casi todos los pacientes con ZES muestran algún grado de hiperplasia de células tipo enterocromafines,^{183, 185, 186, 187} que es más grave en pacientes con MEN1.^{7, 183, 186}

Los pacientes con MEN1/ZES desarrollan carcinoides gástricos en 23% a 33% de los casos^{183, 185, 186}; sin embargo, la tasa en pacientes con ZES esporádico es inferior al 1%^{183, 185, 186, 187} y no hay evidencia de que los IBP alteren esta tasa en ninguno de los grupos.

El tratamiento con PPI intravenoso intermitente (con pantoprazol [80 mg], lansoprazol [60 mg] o esomeprazol [80 mg]) administrado 2 o 3 veces al día sustituye de manera eficaz al tratamiento oral durante períodos breves en pacientes que no pueden tomar el fármaco oral.^{188, 189} Generalmente se recomienda la terapia tres veces al día porque esta administración más frecuente excluye el requisito de documentar el control efectivo del ácido en situaciones en las que los pacientes pueden estar muy enfermos. Ya no existe un papel para la cirugía gástrica para reducir la producción de ácido en pacientes con ZES.

Insulinoma: Manejo Médico

La mayoría de los pacientes (>85%) tienen un solo insulinoma benigno pequeño,^{76, 77, 190} excepto para aquellos con MEN1 en los que ocurren con frecuencia múltiples tumores¹³ y por lo tanto son tratados quirúrgicamente poco tiempo después del diagnóstico con una excelente tasa de curación.^{76, 77, 190}

Sin embargo, antes de la cirugía y para el 5%-15% (Tabla 1) con enfermedad maligna, se necesita tratamiento para la hipoglucemia. Además de las alimentaciones pequeñas frecuentes, el fármaco inicial que se usa generalmente es el diazóxido (200 a 600 mg/día en dosis divididas), una benzotiadiazida que inhibe directamente la liberación de insulina y provoca una estimulación adrenérgica que favorece la glucogenólisis.^{9, 76} El diazóxido controla la hipoglucemia en 50% a 60% de los pacientes y se ha utilizado con eficacia durante más de 20 años.^{76, 77, 190, 191} Con frecuencia, el diazóxido produce retención de sodio/líquido que requiere diuréticos, así como náuseas e hirsutismo ocasional.^{76, 77, 190, 191}

Los análogos de SS de acción prolongada (octreotida, lanreotida) son efectivos en 35 a 50% de los pacientes con insulinomas; sin embargo, deben usarse con cuidado porque en algunos casos empeoran la hipoglucemia, presumiblemente al inhibir los mecanismos contrarreguladores.^{123, 153, 190} También se ha descrito la terapia con otros agentes como verapamilo, propranolol o fenitoína, aunque estos agentes generalmente no son opciones de primera línea.

Otros síndromes tumorales PET funcionales: manejo médico

Hasta que estuvo disponible la octreotida (ver más adelante), la terapia específica para las PET incluía transfusiones de sangre; transfusiones de insulina, zinc y aminoácidos para glucagonomas; reposición de pérdidas de volumen y corrección de alteraciones ácido-base por VIPomas; reposición nutricional y administración de insulina para el síndrome de somatostatina; y administración de agentes adrenolíticos (como ketoconazol, aminoglutetimida, metirapona o diclorodifenildicloroetano) o adrenalectomía para tumores productores de hormonas productoras de adrenocorticotrofina ectópicas. Sin embargo, la disponibilidad de octreótido ha suplantado en gran medida la necesidad de muchos de estos enfoques.

El SS es un péptido paracrino cíclico de 14 aminoácidos ampliamente distribuido que ejerce múltiples efectos inhibitorios sobre las funciones secretoras y motoras.^{150, 153} Sus efectos están mediados por la unión a 1 de 5 subtipos de receptores, denominados *sst1–sst5*, que son todos receptores acoplados a proteína G.¹⁵⁰

SS tiene una vida media sérica corta de aproximadamente 2 minutos, lo que impide su uso clínico, pero su análogo sintético, octreótido, con una vida media sérica de al menos 1 hora, se ha utilizado con éxito para inhibir la secreción de una variedad de tipos de células. incluidos los PET, que suelen mostrar altas densidades de receptores *sst2*.^{153, 192, 193}

La octreotida está aprobada para su uso en pacientes con acromegalia, VIPomas y síndrome carcinoide, pero también es útil para reducir la presión portal en pacientes con sangrado por várices esofágicas causada por hipertensión portal, para controlar la diarrea en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enteropatía y síndrome de intestino corto, y para controlar síndromes hormonales en pacientes con otros TNE.¹⁵³

La octreotida generalmente se prescribe en dosis que oscilan entre 100 y 500 ug 3 veces al día mediante inyección subcutánea inicialmente, pero esta forma de administración luego se puede superponer con inyecciones de depósito una vez al mes de una formulación de acción aún más prolongada, octreotida de liberación prolongada en dosis de hasta 30 mg/mes.^{7, 8, 194}

Lanreotida de liberación sostenida o autogel es otro análogo de SS de depósito disponible en Europa.¹⁹⁵

En los VIPomas, la octreótida reduce las concentraciones séricas de VIP en más del 80 % de los pacientes y mejora la diarrea en más del 75 %, pero la respuesta suele ser breve (<1 año) sin aumentos de dosis. En los glucagonomas, la octreótida disminuye los niveles plasmáticos de glucagón en más del 80 % y mejora el eritema necrolítico migratorio en el 90 % (con resolución completa en el 30 %). Hay informes anecdóticos de la eficacia de la octreotida en el síndrome de somatostatino, así como en el tratamiento de los GRFomas.^{7, 8, 9, 153}

No se recomienda la terapia con octreotida para el control hormonal del gastrinoma. La octreotida debe usarse con cuidado en pacientes con insulinomas (como se discutió anteriormente). La duración media del tratamiento con octreotida en los estudios es de 1 año y con frecuencia se desarrolla taquifilaxia, que puede superarse con dosis más altas.⁸

Los efectos adversos de los análogos de SS generalmente son leves e incluyen diarrea/esteatorrea, flatulencia, retención de líquidos, náuseas, cálculos biliares e intolerancia a la glucosa. Dichos efectos secundarios se notifican en el 50 % de los pacientes tratados con octreotida, pero rara vez han sido lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento.¹⁵³ En el tratamiento a largo plazo de pacientes con acromegalia, solo el 5% desarrolló efectos secundarios lo suficientemente graves como para suspender el tratamiento.^{194, 196}

Durante el tratamiento a largo plazo, ha surgido la preocupación sobre la posibilidad de una mayor tasa de desarrollo de cálculos biliares. Esto ha sido particularmente bien estudiado en pacientes con acromegalia con una incidencia media del 29%, sin embargo, solo el 1% desarrolla enfermedad de la vesícula biliar sintomática.¹⁹⁴

Terapia quirúrgica para la curación

La cirugía es la única modalidad de tratamiento con el potencial de curar a los pacientes con PET. Sin embargo, es probable que la cirugía solo sea eficaz en pacientes sin enfermedad metastásica difusa que puedan tolerar la intervención y, en el caso específico de ZES, solo en aquellos con enfermedad esporádica.^{13, 113, 197, 198, 199}

La localización preoperatoria negativa no debe considerarse una contraindicación para la cirugía en pacientes con PET funcionales comprobados porque un cirujano PET experimentado localizará el tumor con mucha frecuencia (> 95% de los insulinomas o gastrinomas).^{76, 113, 198, 200}

Por otro lado, la identificación preoperatoria de enfermedad difusa más allá de los ganglios linfáticos regionales impide los intentos de cirugía curativa, aunque muchas autoridades favorecen la cirugía de reducción en casos en los que se piensa que 90% o más de la enfermedad identificable es resecable (véase más adelante). En el 5% al 15% de los pacientes con metástasis hepáticas limitadas, muchas autoridades intentan la resección porque este enfoque puede resultar en una supervivencia prolongada sin enfermedad en pacientes seleccionados.^{46, 201, 202, 203, 204}

Los pacientes con MEN1 desarrollan PET potencialmente curables de varios tipos (insulinomas, VIPomas, somatostatino, glucagonomas y GRFomas);^{13, 205, 206, 207, 208, 209, 210} sin embargo, tanto los NF-PET como los gastrinomas son invariablemente múltiples y surgen en todo el páncreas o el duodeno proximal.^{30, 127, 211, 212}

En la actualidad, la mayoría de las autoridades no recomiendan someter a los pacientes con MEN1/ZES a una resección de Whipple o a los pacientes con múltiples NF-PET con MEN1 a una pancreatectomía total porque estas cirugías son extensas, las consecuencias a largo plazo no están claras, la morbilidad posoperatoria puede ser significativa, y el pronóstico a largo plazo de estos pacientes sin dicho tratamiento sigue siendo excelente.^{121, 127, 198, 206, 209, 213}

En pacientes con MEN1, el tratamiento quirúrgico de NF-PET (80% a 100% de los pacientes) y gastrinomas (40% a 60% de los pacientes) sigue siendo controvertido debido a la multiplicidad de tumores primarios y la falla de la enucleación para lograr la curación.^{121, 127, 198, 206, 209, 213}

Los enfoques potenciales en estos pacientes incluyen no realizar una cirugía de rutina, realizar una cirugía con extracción agresiva de todos los PET más grandes o solo operar en pacientes con tumores de más de 2 cm que se pueden visualizar.^{121, 127, 198, 206, 209, 213, 214}

Este último enfoque se deriva de una serie de estudios que mostraron que los pacientes con MEN1 y NF-PET o gastrinomas de menos de 2 cm de diámetro tienen un pronóstico excelente (supervivencia igual a los pacientes sin PET o 100% a los 15 años) y rara vez desarrollan avanzada enfermedad.^{127, 197, 198, 206, 215}

Los pacientes deben vacunarse antes de la cirugía contra microorganismos encapsulados (neumococo, *H. influenza*, meningococo) en previsión de una posible esplenectomía y deben recibir una preparación intestinal en previsión de una esperada enterotomía (obligatorio en el caso de gastrinomas y otros síndromes hormonales con una predilección por las primarias duodenales).^{198, 216, 217, 218, 219}

En general, todos los PET (excepto los insulinomas con imágenes) deben abordarse mediante laparotomía para permitir una exploración extensa de todo el abdomen.^{113, 203, 219, 220}

²²¹

Una excepción a esta regla es la cirugía para el insulinoma en personas sin NEM1 porque al menos el 85 % de estos tumores son benignos, por lo general hay un tumor primario único y, si se pueden localizar antes de la operación, la

resección laparoscópica tiene éxito en el 70 % al 100 %. % de los casos y su uso acelera la recuperación postoperatoria.[121](#), [222](#), [223](#), [224](#)

También es importante examinar todo el páncreas, lo que requiere la movilización completa del duodeno y la exposición de la cola pancreática.[32](#), [198](#), [216](#), [217](#), [218](#), [219](#)

La exploración quirúrgica es asistida por ultrasonografía intraoperatoria usando transductores apropiados para la evaluación del hígado (5 MHz) y el páncreas (7.5–10 MHz). La transiluminación endoscópica intraoperatoria más duodenotomía es necesaria para los tumores con predilección por el duodeno (GRFomas, somatostatinomas y especialmente gastrinomas) porque con frecuencia son pequeños (<0,5 cm), no se detectan por ultrasonido o palpación y se localizan principalmente en el primer y segunda parte del duodeno.[113](#), [198](#), [216](#), [217](#), [218](#), [219](#), [220](#), [225](#), [226](#), [227](#)

Algunas autoridades también favorecen la localización hormonal intraoperatoria.[228](#)

Los objetivos de la resección quirúrgica para la curación son extirpar el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales (si están afectados) con una alteración mínima de la anatomía subyacente. Se aconseja la enucleación de los insulinosomas porque generalmente son benignos, así como de los tumores localizados de la cabeza del páncreas. Los tumores duodenales generalmente se extirpan a menos que sean pequeños y luego se pueden extirpar endoscópicamente en algunos casos; por el contrario, si son grandes, pueden requerir una duodenectomía.[30](#), [229](#) Los tumores en la cola del páncreas por lo general se extirpan (con conservación del bazo si es posible) en lugar de enuclearlos, a menos que sean insulinosomas.[113](#), [198](#), [216](#), [217](#), [218](#), [219](#), [220](#)

Los pacientes con MEN1 que acuden a cirugía deben someterse a una exploración cuidadosa de todo el páncreas con enucleación o resección de todas las masas dominantes, teniendo en cuenta que la lesión más grande identificada puede no ser necesariamente la lesión que causa el síndrome funcional. En general, la pancreatectomía a ciegas en el raro caso de que no haya un tumor identificable después de una exploración cuidadosa de todo el abdomen no se considera un método aceptable.

En las manos adecuadas, las tasas de curación de los insulinosomas se acercan al 100 %.[76](#), [230](#) Para los gastrinomas esporádicos, la cifra es del 60% inmediatamente después de la operación y del 30% al 40% a los 5 años.[198](#), [216](#)

En general, las tasas de curación de otras TEP son más bajas porque generalmente son más grandes en la presentación, a menudo con metástasis. La resección quirúrgica del PET primario debe intentarse siempre que sea posible si el paciente no tiene otro problema médico que limite la esperanza de vida, aumente sustancialmente el riesgo quirúrgico o enfermedad metastásica difusa porque los estudios en pacientes con ZES muestran que la resección del tumor primario disminuye la tasa de desarrollo de metástasis hepáticas y prolonga la supervivencia al prevenir el desarrollo de la enfermedad progresiva.[50](#), [51](#)

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Tratamiento general de la enfermedad metastásica

En estudios recientes, el resultado a largo plazo en pacientes con PET depende cada vez más del crecimiento del tumor. Sin embargo, incluso con metástasis hepáticas generalizadas, muchos pacientes permanecen relativamente bien con una progresión lenta, especialmente al principio del proceso de la enfermedad, de modo que muchas autoridades abogan por retrasar la introducción de agentes modificadores de la enfermedad hasta que haya un desarrollo claro de aumento de la carga tumoral o se desarrollen síntomas. . Además, las terapias antitumorales estándar no son curativas y frecuentemente tienen eficacias limitadas.

Bioterapia

octreotida/interferón

La bioterapia con análogos de SS de acción prolongada (liberación de acción prolongada de octreotida o liberación sostenida de lanreotida o autogel de lanreotida) con frecuencia se instituye primero en pacientes con cargas tumorales crecientes, especialmente pacientes con tumores de crecimiento lento sin compromiso hepático extenso (<50%).[8](#), [231](#)

Este enfoque se usa comúnmente a pesar de que los resultados son controvertidos y no hay estudios que hayan demostrado claramente que prolonga la supervivencia debido a la inhibición del crecimiento relacionado con el tumor.[103](#), [232](#)

Los análogos de SS se usan con frecuencia primero porque estos agentes son bien tolerados y numerosos estudios sugieren que tienen un efecto tumoristático, causando una disminución o cese del crecimiento en el 30-80% de los casos, sin regresión del tumor en la mayoría de los casos (<15%) que mostró crecimiento antes del tratamiento.[103](#), [206](#), [232](#), [233](#), [234](#), [235](#)

Se presume que este efecto tumoristático dará como resultado una mejor supervivencia, pero en la actualidad esto sigue sin probarse. El efecto tumoristático puede prolongarse (>2 años) y se observa con más frecuencia en tumores de crecimiento lento con un índice proliferativo bajo; por lo tanto, algunos recomiendan que los tumores de rápido crecimiento o los tumores con altos índices proliferativos se traten con otras modalidades.[8](#), [206](#), [231](#), [233](#), [236](#)

El mecanismo exacto de acción de los análogos de SS en las PET no está del todo claro; sin embargo, inducen apoptosis y en varias células activan fosfatasa, suprimen la liberación de factores de crecimiento, inhiben la señalización del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, tienen efectos inmunomoduladores e inhiben la angiogénesis.¹⁵⁰

La terapia con interferón (leucocitos humanos/interferón-alfa) también se usa con frecuencia para el tratamiento de la enfermedad metastásica pero, al igual que con octreótido, su principal efecto es la estabilización del crecimiento tumoral en lugar de inducir la regresión (<20% de los casos).^{8, 103, 232, 234}

De manera similar a los análogos de SS, se espera que este efecto tumoristático resulte en una mejor supervivencia, pero en la actualidad esto tampoco está probado.²³² El mecanismo del efecto antiproliferativo del interferón en las PET no se conoce por completo; sin embargo, aumenta la expresión tumoral de bcl-2, lo que resulta en una disminución de la proliferación celular y, en otras células, inhibe la síntesis de proteínas y hormonas, la angiogénesis y estimula el sistema inmunitario.⁸

Desafortunadamente, la terapia con interferón causa efectos secundarios frecuentes que incluyen síntomas similares a los de la gripe (que pueden mejorar con una terapia prolongada); fatiga; pérdida de peso; anormalidades de lípidos, tiroides y enzimas hepáticas; y citopenias, incluida la leucopenia, que pueden persistir e interferir con la aceptabilidad del tratamiento a largo plazo.^{232, 233}

Debido a que tanto la terapia con interferón como con octreótido son tumoristático por diferentes mecanismos, se creía que la terapia combinada era prometedora. Los estudios no aleatorizados sugirieron efectos aditivos,^{232, 237} pero un reciente estudio prospectivo²³⁸ no mostró aditividad; sin embargo, se han planteado varias reservas sobre este estudio, principalmente cuestiones metodológicas.²³⁹

Terapia con radionúclidos receptores de péptidos

La terapia con radionúclidos de receptores de péptidos utiliza el hecho de que los PET sobreexpresan casi uniformemente los receptores de SS e internalizan análogos de agonistas de SS radiomarcados, lo que facilita la administración de dosis citotóxicas de radiación localizada al PET.^{153, 233, 240, 241, 242, 243, 244} Se han desarrollado e investigado tres análogos de SS radiomarcados diferentes en pacientes con TNE malignos, incluidos los análogos marcados con ¹¹¹

En (emite conversión y electrones de barrena, rayos γ), ⁹⁰Y (emite fuertemente partículas β), y ¹⁷⁷Lu (emite partículas β y rayos γ).^{240, 241, 242, 243, 244} El efecto de ¹¹¹In-DTPA-octreotide se examinó en 2 estudios^{240, 245} incluidos 52 pacientes con TNE progresivos malignos y se observó regresión completa del tumor en el 0 %, se observó regresión parcial en el 0 % al 8 % y se observó estabilización del tumor en el 42 % al 81 %. [⁹⁰Y-DOTA,Tyr³]-octreotida, [⁹⁰Y-DOTA]lanreotida o [⁹⁰Y-DOTA,Tyr³]octreotato se examinaron en 7 estudios en los que participaron más de 280 pacientes con TNE malignos y se produjeron respuestas tumorales completas en 0%-3%, respuestas parciales en 6%-37% y estabilización en 44%-88%.^{240, 245}

En un estudio se notificó una supervivencia más prolongada en pacientes tratados con [⁹⁰Y-DOTA,Tyr³]octreotato que en los tratados previamente con ¹¹¹In-DTPA-octreotida (media, 37 frente a 12,5 meses).^{240, 246} Un estudio informó resultados con 129 pacientes con TNE malignos tratados con [¹⁷⁷Lu-DOTA,Tyr³]octreotato y encontró una respuesta tumoral completa en el 2 %, una respuesta parcial en el 32 % y estabilización en el 34 %.^{240, 247}

Hasta la fecha, ningún estudio controlado ha demostrado que la terapia con radionúclidos receptores de péptidos prolongue la supervivencia. En general, la terapia con radionúclidos de receptores de péptidos con los diferentes isótopos ha sido segura y los efectos secundarios graves son poco comunes.^{240, 244, 245, 246} Aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan efectos secundarios agudos (náuseas, dolor, vómitos) que generalmente son leves, pueden controlarse con terapia sintomática y no interfieren con la continuación del tratamiento.²⁴⁰

Los efectos secundarios más graves incluyen toxicidad hematológica (15 % generalmente transitoria, 0,3 % desarrolla síndrome mielodisplásico) y toxicidad renal (que ocurre casi en su totalidad en pacientes que reciben⁹⁰análogos de SS marcados con Y y pueden estar limitados por la administración conjunta con aminoácidos).^{240, 244, 245}

Aunque aún no está aprobado para su uso en ningún país, los resultados prometedores descritos anteriormente han llevado a que la terapia con radionúclidos de receptores peptídicos se evalúe en varios centros del mundo para establecer claramente su utilidad exacta.

Terapia dirigida al hígado (embolización, quimioembolización)

La mayoría de los PET malignos hacen metástasis en el hígado, donde obtienen su suministro de sangre de las ramas de la arteria hepática (75% a 80%), en contraste con el tejido hepático nativo, que obtiene la mayor parte de su suministro de sangre de la vena porta.^{9, 248, 249}

Estudios recientes han demostrado que las metástasis hepáticas muestran un crecimiento rápido en menos del 50 % de los pacientes y hasta un 30 % no muestran crecimiento en la evaluación de seguimiento.^{33, 37, 250}

En consecuencia, el enfoque habitual para el tratamiento paliativo de las metástasis hepáticas es retrasar el tratamiento hasta que sobrevienen los síntomas debido a las metástasis per se, el tumor muestra un crecimiento rápido o el paciente desarrolla síntomas refractarios a una PET funcional.

La privación selectiva del suministro de sangre a las metástasis para el tratamiento paliativo de la enfermedad metastásica se puede lograr mediante la ligadura quirúrgica, pero los enfoques radiológicos intervencionistas a través del cateterismo intraarterial de las arterias ilíaca/braquial sin (embolización de la arteria hepática [AEH]) o con administración conjunta de agentes quimioterapéuticos (HACE) permite un resultado similar.^{9, 248, 249, 251} Las contraindicaciones absolutas para HAE/HACE son trombosis venosa portal, insuficiencia hepática y reconstrucción biliar (resección de Whipple), mientras que las contraindicaciones relativas son cargas tumorales hepáticas superiores al 50 %, alergia al contraste, enfermedad extrahepática extensa y mal estado funcional.^{249, 252} No hay estudios aleatorizados que comparen la embolización sola (AEH) con aquellos con embolización combinada con agentes quimioterapéuticos (HACE) como 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina C o estreptozotocina.

El enfoque habitual para HAE/HACE es el cateterismo secuencial de los radicales periféricos de la arteria hepática en un lóbulo hepático seguido de la administración repetida de la terapia en el otro lado unas 6 a 8 semanas después.^{248, 249, 253} En varios estudios, entre el 55 % y el 100 % de los pacientes con TNE malignos tratados con AEH/HACE tienen una mejoría sintomática y entre el 20 % y el 80 % tienen una respuesta objetiva con reducción del tamaño del tumor.^{9, 248, 249, 251, 253, 254, 255, 256} La duración media de la respuesta es de 6 a 42 meses.^{248, 254, 255, 256} Se ha informado una tasa de respuesta más baja en pacientes con más del 75 % del hígado afectado y en pacientes con un tumor primario intacto o metástasis extrahepáticas.²⁵⁴

HAE/HACE no está exento de efectos secundarios, con una tasa de mortalidad general de menos del 3%, pero se desarrolla dolor en 50%-100%, náuseas y vómitos en 50%-90% y fiebre/leucocitosis en 30%-60% . En el 5% al 15% de los pacientes pueden ocurrir efectos secundarios graves que incluyen insuficiencia hepática, hemorragia, necrosis de la vesícula biliar, formación de abscesos hepáticos e insuficiencia renal.^{9, 248, 253}

En la actualidad no existe un acuerdo uniforme sobre cuándo se debe utilizar HAE/HACE en pacientes con PET malignos. En pacientes con PET funcionales que no responden a otras terapias, o PET malignos con metástasis hepáticas difusas que aumentan de tamaño o causan síntomas locales causados por el volumen del tumor, se puede considerar este procedimiento y puede ser bastante útil para controlar los síntomas.^{248, 251, 254}

Reducción quirúrgica (cirugía citorreductora)/ablación por radiofrecuencia de metástasis hepáticas

El papel de la cirugía citorreductora en pacientes con PET malignos con enfermedad metastásica incompletamente resecable es controvertido. Aunque numerosos estudios han demostrado que la cirugía puede ayudar a controlar los síntomas en pacientes con TEP metastásicas funcionales avanzadas y probablemente prolongar la esperanza de vida en pacientes con TEP malignos, en la mayoría de los estudios los grupos de pacientes no son estrictamente comparables y ningún estudio aleatorizado ha examinado este enfoque.^{9, 46, 201, 257, 258, 259, 260, 261} En un análisis de 63 pacientes con TEP malignos de 5 series quirúrgicas diferentes que se sometieron a resección quirúrgica, la tasa de mortalidad quirúrgica promedió 6 %, se logró el control de los síntomas en 85 % y la tasa de supervivencia a 5 años fue de 60 a 80 %.²⁵⁷ Nosotros, al igual que los de otras series quirúrgicas, llegamos a la conclusión de que se debe intentar la resección quirúrgica en pacientes con TEP malignos siempre que se determine que es probable que se pueda extirpar al menos el 90 % del tumor visible.^{201, 202, 255, 257, 259, 260, 261, 262} En uno reciente²⁵⁵ comparación retrospectiva de resultados con citorreducción o embolización en 120 pacientes con TNE malignos (33 PET, 87 carcinoides), los pacientes sometidos a cirugía citorreductora tuvieron mayor supervivencia y mayor reducción de síntomas.

La ablación por radiofrecuencia se utiliza cada vez más en pacientes con PET con metástasis hepáticas, ya sea sola o en combinación con otros tratamientos.^{248, 263, 264, 265, 266} La ablación por radiofrecuencia se puede realizar en el momento de la cirugía para metástasis hepáticas aisladas o por vía laparoscópica.^{248, 264, 265}

Los factores que limitan su aplicación incluyen el tamaño del tumor (usualmente usado en tumores <3.5 cm) y el número (usualmente usado en casos con <5 lesiones).^{248, 264, 265}

La morbilidad de la ablación por radiofrecuencia es baja (<15%), aunque ocasionalmente ocurren casos de hemorragia o formación de abscesos. Se informan tasas de respuesta del 80% al 95% y las respuestas han durado hasta 3 años.^{248, 264, 265, 266}

Aunque no se ha demostrado que la ablación por radiofrecuencia prolongue la vida, su capacidad para controlar metástasis locales con baja morbilidad ha llevado a que se use cada vez más para el tratamiento de metástasis pequeñas limitadas y puede ser particularmente útil para pacientes con metástasis limitadas de una PET funcional, especialmente en el momento de la cirugía.^{232, 263, 266}

Quimioterapia

Enfoques quimioterapéuticos tradicionales

Si la bioterapia falla o el PET crece rápidamente o se diferencia mal, con frecuencia se utiliza la quimioterapia.^{249, 267, 268}

Se han utilizado un gran número de regímenes en pacientes con PET metastásico con cierto éxito, a diferencia de los tumores carcinoides, en los que generalmente no han tenido éxito.²⁴⁹ La estreptozotocina fue el primer agente que demostró tener un beneficio significativo en un estudio prospectivo como monoterapia para PET malignos.²⁶⁹

Sin embargo, este enfoque proporcionó un beneficio limitado con toxicidad renal/hematológica significativa.²⁶⁹ La terapia de combinación con estreptozotocina y 5-fluorouracilo o doxorrubicina posteriormente se usó para permitir dosis más bajas de estreptozotocina para limitar potencialmente los efectos secundarios sin sacrificar la eficacia. En el

estudio de 1992 del Eastern Cooperative Oncology Group de 105 pacientes que recibieron 1 de 3 regímenes (tasa de respuesta de estreptozotocina-doxorrubicina, 70 %; tasa de respuesta de estreptozotocina-5-fluorouracilo, 45 %; y tasa de respuesta de monoterapia con clorozotocina, 30 %), la estreptozotocina -Se demostró que el régimen de doxorrubicina mejora la supervivencia general con una duración media de la respuesta de 18 meses.²⁷⁰

Los estudios posteriores que utilizan solo evaluaciones de imágenes y mejores modalidades de imágenes no han encontrado este grado de éxito. En estudios posteriores que usaron estreptozotocina en varias combinaciones con 5-fluorouracilo y doxorrubicina, la supervivencia general no se vio afectada en absoluto o solo mínimamente afectada, la tasa de respuesta fue del 6 % al 40 % sin respuestas completas y la mediana de la respuesta fue corta (9–18 meses).^{249, 268, 271, 272} Se observaron índices de respuesta particularmente bajos en pacientes con reemplazo de más del 75 % del hígado por tumor o en aquellos que habían recibido quimioterapia previamente.²⁶⁸ La estreptozotocina se asocia con efectos secundarios significativos con 74% a 100% de los pacientes que desarrollan náuseas/vómitos, y 20% a 40% con tratamiento a largo plazo que desarrollan toxicidad renal.^{249, 268, 269, 270} Los estudios que utilizaron otros agentes quimioterapéuticos, incluidos etopósido, dacarbazina y cisplatino o carboplatino solos o en combinación en general, también han sido bastante decepcionantes.^{9, 249, 267}

En las TEP pobremente diferenciadas, la quimioterapia con cisplatino, etopósido o sus derivados es el tratamiento recomendado con tasas de respuesta informadas del 40% al 70%; sin embargo, las tasas de respuesta son relativamente cortas.^{249, 273, 274, 275}

Inhibidores de la angiogénesis y otros enfoques nuevos y novedosos

Los NET GI producen con frecuencia múltiples factores de crecimiento, incluidos el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y el factor de crecimiento transformante, así como la expresión de receptores para estos (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de plaquetas -derivado del receptor del factor de crecimiento, receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina) y otros factores de crecimiento (receptor del factor de crecimiento epidérmico).^{276, 277, 278, 279, 280}

Ahora hay disponibles varias terapias nuevas que están dirigidas a estos factores de crecimiento o sus receptores y se están investigando en TNE GI, incluido un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab), así como inhibidores de molécula pequeña de la tirosina intracelular. dominio cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular u otros receptores del factor de crecimiento (sunitinib [SU11248], sorafenib, vatalanib, imatinib [Gleevec; Novartis, East Hanover, NJ], gefitinib)^{280, 281, 282, 283, 284} (Figura 5). En un estudio informado en forma de resumen,²⁸⁵

sunitinib se evaluó en un estudio de fase II de 61 pacientes con PET. El tratamiento fue bien tolerado y se produjo una respuesta en el 13 %, la estabilización del tumor en el 68 % y la mediana de tiempo hasta la progresión del tumor fue de 33 semanas. En otro ensayo de fase II

²⁸⁶

de gefitinib, un inhibidor de la tirosina cinasa que se dirige al receptor del factor de crecimiento epidérmico, en 31 pacientes con TEP se observó una respuesta tumoral de solo el 6 %. Otros enfoques novedosos para el tratamiento de las TEP metastásicas se han centrado en apuntar a objetivos aguas abajo de la activación del receptor de tirosina quinasa (Figura 5). Por ejemplo, el objetivo de la rapamicina en los mamíferos es una treonina quinasa que está involucrada en la regulación de la progresión del ciclo celular y su inhibición ha mostrado una actividad antitumoral prometedora en varios neoplasmas.^{280, 281, 282, 287} Sin embargo, temsirolimus, un objetivo en mamíferos del inhibidor de la rapamicina, cuando se evaluó en un ensayo de fase II de 15 pacientes con PET, mostró una tasa de respuesta baja del 7%.²⁸⁷ Otro objetivo de mamíferos del inhibidor de rapamicina, everolimus (RAD001), produjo una tasa de respuesta del 15 % cuando se administró en combinación con octreotida de liberación prolongada en 13 pacientes con TEP.^{280, 281, 282}

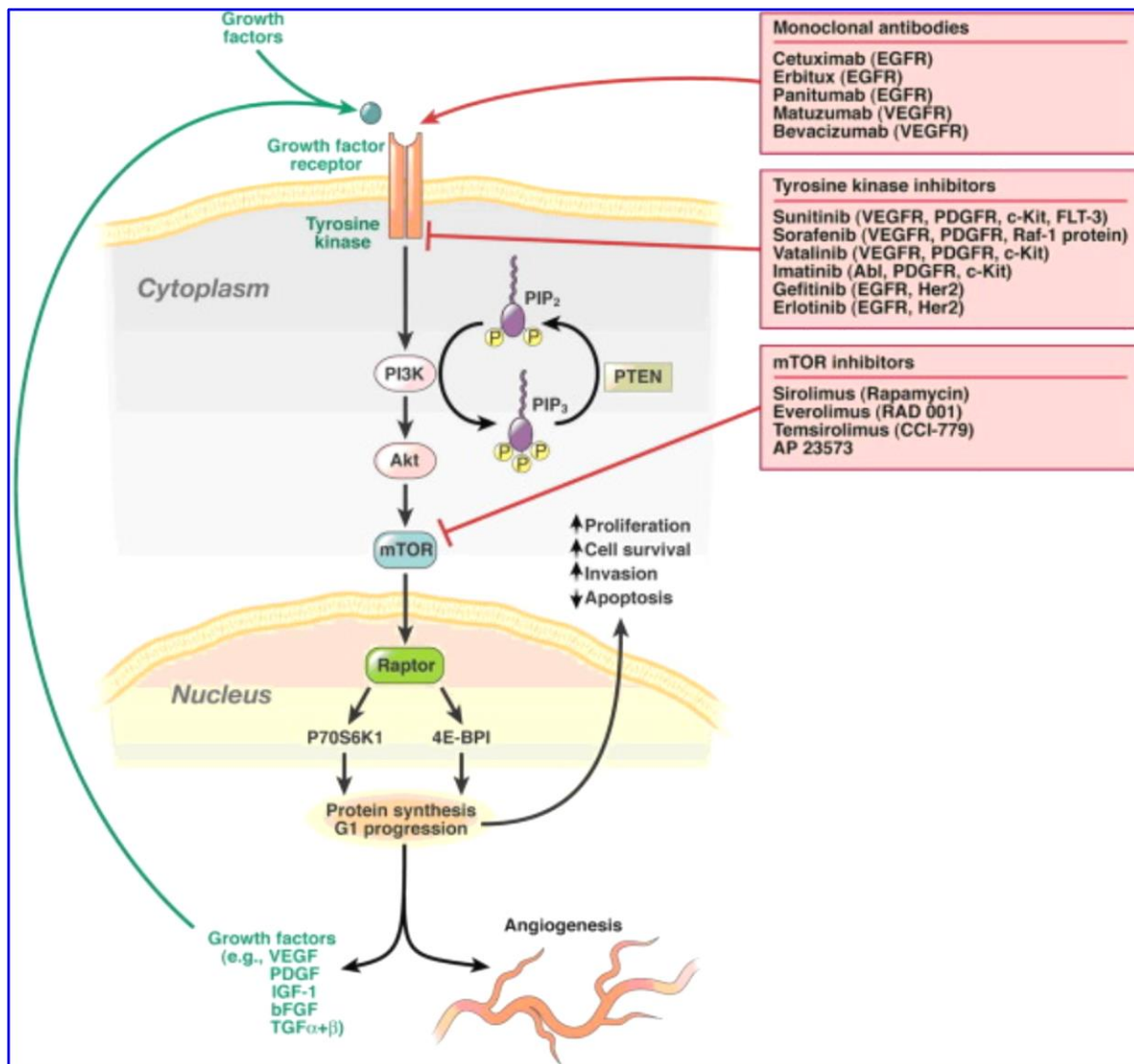


Figura 5 Célula de tumor endocrino pancreático teórico, célula de músculo liso (pericito) o célula endotelial que muestra los sitios y el mecanismo de acción de nuevos agentes para el tratamiento de PET metastásico. Todos estos componentes celulares de las PET muestran receptores del factor de crecimiento de superficie (p. ej., receptor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGFR], receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1R], c-KITR , etc.), que cuando son ocupados por sus respectivos factores de crecimiento (de manera autocrina o paracrina) conducen a la autofosforilación del componente intracelular de tirosina quinasa del receptor. La fosforilación de la tirosina quinasa activa el objetivo de la rapamicina en mamíferos PI3K-AKT (m TOR) (entre otras), promoviendo en última instancia la síntesis de proteínas, la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular, lo que provoca una mayor proliferación celular, inhibición de la apoptosis, invasión celular, metástasis y angiogénesis tumoral. Esta vía puede ser inhibida por anticuerpos monoclonales contra receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa con actividad específica contra varios receptores de factores de crecimiento o inhibidores de mTOR corriente abajo. Aunque los inhibidores de mTOR son activos tanto contra el tumor directamente como contra su riego sanguíneo, los inhibidores de la tirosina quinasa o los anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento específicos pueden afectar predominantemente al tumor mismo o inhibir secundariamente el crecimiento de células tumorales al alterar su suministro de sangre.^{304, 305, 306, 307, 308}

Aunque las tasas de respuesta en estos estudios iniciales son bajas, estos agentes representan nuevos enfoques de tratamiento. Se espera que estos nuevos agentes antitumorales puedan desempeñar un papel futuro solos o en combinación con otros agentes en el tratamiento de pacientes con TEP metastásico.

Radioterapia paliativa

Las células NET son sensibles a la irradiación de haz externo estándar. Desafortunadamente, el tejido hepático tiene una sensibilidad similar, de modo que el índice terapéutico para la radiación de metástasis hepáticas es prohibitivo. Por otra parte, se ha demostrado que la radiación paliativa de las metástasis óseas en la columna vertebral e incluso las metástasis cerebrales es eficaz.^{288, 289}

La radiación con haz de protones es prometedora para paliar eficazmente muchos tipos diferentes de cáncer. Hasta la fecha, no hay información disponible sobre el uso de esta modalidad potencialmente prometedora en pacientes con TNE.

Trasplante de hígado

A diferencia de la mayoría de las otras neoplasias, el trasplante de hígado se sigue utilizando para pacientes seleccionados con PET metastásico.^{9, 290, 291, 292, 293} Las conclusiones sobre su valor potencial o las pautas con respecto a qué pacientes se beneficiarían más son difíciles porque la literatura disponible comprende menos de 150 pacientes con TEP malignos tratados con trasplante de hígado, las series individuales son pequeñas (el estudio más grande de un solo centro, 19 casos) y largas. Los datos de seguimiento a largo plazo son limitados.²⁹⁰ En un informe reciente que involucró a 15 pacientes con TNE GI malignos (11-PET), la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 20 % y la tasa de supervivencia total fue del 90 %, lo que contrasta con los resultados de una revisión²⁹³ de 103 pacientes de múltiples series pequeñas con NET (incluyendo 48 PET) que mostraron tasas de supervivencia total a 2 y 5 años de 60% y 47%, respectivamente. Los pacientes más jóvenes (<50 años), los pacientes sin otros procedimientos quirúrgicos extensos (cirugías en racimo) y con enfermedad limitada al hígado parecieron evolucionar mejor.^{290, 293} Revisiones recientes sugirieron que el trasplante de hígado debe considerarse en pacientes jóvenes seleccionados con metástasis limitadas al hígado y una PET primaria previamente resecada que requieren alivio de los síntomas tumorales o hormonales incapacitantes.^{290, 291, 293}

Direcciones futuras y problemas pendientes

Aunque ha habido muchos avances en los últimos años en el diagnóstico/manejo de PET, no está claro que haya mejorado la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada. De hecho, en una revisión reciente²⁹⁴ de supervivencia para todos los NET GI (tanto carcinoides como PET), no se informaron cambios en la supervivencia durante un período de 30 años. Numerosos factores contribuyen a esto, incluido su retraso continuo en el diagnóstico (media, 4 a 6 años); la falta de disponibilidad general para la mayoría de los pacientes de los conocimientos y la experiencia necesarios para diagnosticarlos y tratarlos; la falta de buenos factores de pronóstico para determinar el estadio de la extensión de la enfermedad y adaptar el tratamiento en consecuencia, y la falta de ensayos controlados, nuevos tratamientos; y un enfoque estandarizado de atención para que los enfoques puedan compararse en diferentes centros. Estos problemas surgen no solo porque las PET son poco comunes, sino también porque quedan grandes lagunas en nuestro conocimiento con respecto a su patogenia molecular y no existen modelos animales ampliamente aceptados o líneas celulares de PET que puedan usarse para evaluar tratamientos innovadores. Además, es difícil para los médicos jóvenes que deseen adquirir la experiencia necesaria para tratar pacientes con PET debido a la escasez de centros completos que tengan experiencia en todas las facetas de estos tumores. Además, la comparación de los resultados de un estudio a otro es difícil debido a la falta de uniformidad en los Estados Unidos en la clasificación patológica de estos tumores o la estandarización de los criterios mínimos para el diagnóstico histológico. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos ha publicado varias declaraciones de conferencias de consenso recientes, la comparación de los resultados de un estudio a otro es difícil debido a la falta de uniformidad en los Estados Unidos en la clasificación patológica de estos tumores o la estandarización de los criterios mínimos para el diagnóstico histológico. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos ha publicado varias declaraciones de conferencias de consenso recientes, la comparación de los resultados de un estudio a otro es difícil debido a la falta de uniformidad en los Estados Unidos en la clasificación patológica de estos tumores o la estandarización de los criterios mínimos para el diagnóstico histológico. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos ha publicado varias declaraciones de conferencias de consenso recientes,^{6, 7, 295} que intentan comenzar a estandarizar el enfoque de diagnóstico/manejo, incluida una clasificación TNM propuesta.^{19, 296} Además, el Instituto Nacional del Cáncer ordenó recientemente una conferencia cumbre sobre NET GI y se ha propuesto en otra conferencia de consenso reciente que se deben establecer centros de excelencia que se ocupen de todos los aspectos del diagnóstico, manejo y necesidades de investigación básica/clínica relacionadas con Mascotas.²⁹⁴

Referencias

1. Duerr EM CC generales **Genética molecular de tumores neuroendocrinos**. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; **21** : 1-14 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
2. Corleto VD Delle Fave G. Jensen RT **Información molecular sobre los tumores neuroendocrinos gastrointestinales: importancia y avances recientes**. *Dig Hígado Dis*. 2002; **34** : 668-680 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
3. arnold r **Tumores endocrinos del tracto gastrointestinal: parte 11**. *Buenas Prácticas Res Clin Gastroent*. 2005; **19** : 659-830 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(44\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
4. arnold r **Tumores endocrinos del tracto gastrointestinal: parte 1**. *Buenas Prácticas Res Clin Gastroent*. 2005; **19** : 489-656 [Ver en el artículo](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
5. Oberg k. Eriksson ES **Tumores neuroendocrinos**. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; **21** : 1-172 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

6. de Herder WW O'Toole D. Rindi G. et al. **Pautas de consenso ENETS para el manejo de pacientes con tumores neuroendocrinos digestivos parte 1-estómago, duodeno y páncreas.** *Neuroendocrinología.* 2006; **84** : 151-216 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(80\)](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
7. Plockinger U. Rindi G. Arnold R et al. **Pautas para el diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastrointestinales.** *Neuroendocrinología.* 2004; **80** : 394-424 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(278\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
8. Oberg K. Erikson B. **Tumores endocrinos del páncreas.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 753-781 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(249\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
9. Jensen RT **Neoplasias endocrinas del páncreas.** en: Yamada T. Alpers DH Kaplowitz N. Libro de texto de gastroenterología. 5ª ed. Blackwell , Oxford 2008 (en prensa) [Ver en el artículo](#) [Scopus \(5\)](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
10. Ito T. Tanaka M. Sasano H. et al. **Resultados preliminares de una encuesta nacional japonesa sobre tumores gastrointestinales neuroendocrinos.** *J Gastroenterol.* 2007; **42** : 497-500 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(53\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
11. Panzuto F. Nasoni S. Falconi M. et al. **Factores pronósticos y supervivencia en pacientes con tumores endocrinos: comparación entre localización gastrointestinal y pancreática.** *Endocr Relato Cancer.* 2005; **12** : 1083-1092 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(205\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
12. Alexakis N. Connor S. Ghaneh P. et al. **Tumores endocrinos pancreáticos hereditarios.** *Pancreatología.* 2004; **4** : 417-435 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
13. Jensen RT Berna MJ Bingham MD et al. **Síndromes de tumores endocrinos pancreáticos hereditarios: avances en patogénesis molecular, diagnóstico, manejo y controversias.** *Cáncer.* 2008; (en prensa) [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
14. Kloppel G. **Biología tumoral e histopatología de los tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 15-31 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(106\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
15. Brignardello E. Mantí R. Papotti M. et al. **Secreción ectópica de LH por un tumor pancreático endocrino.** *J Endocrinol Invest.* 2004; **27** : 361-365 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
16. Samyn I. Fontaine C. Van Tussenbroek F. et al. **Síndromes paraneoplásicos en cáncer: caso 1.** *J Clin Oncol.* 2004; **22** : 2240-2242 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(10\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
17. Kawano K. Ushijima K. Fujimoto T et al. **Péptido YY productor de carcinoide estrumal del ovario como causa de estreñimiento severo con cáncer de ovario epitelial contralateral.** *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; **33** : 392-396 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
18. Kloppel G. Puesta en marcha M. **Epidemiología, biología tumoral y clasificación histopatológica de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 507-517 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(76\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
19. Rindi G. Kloppel G. Alhman H. et al. **TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.** *Virchows Arch.* 2006; **449**: 395-401 [View in Article](#) [Scopus \(670\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
20. Rindi G. Bordi C. **Aetiology, molecular pathogenesis and genetics.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 519-534 [View in Article](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
21. Chandrasekharappa S.C. Guru S.C. Manickam P. et al. **Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia—type 1.** *Science.* 1997; **276**: 404-407 [View in Article](#) [Scopus \(1264\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
22. Busygina V. Bale A.E. **La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) como síndrome de predisposición al cáncer: pistas sobre los mecanismos de la carcinogénesis relacionada con MEN1.** *Yale J Biol Med.* 2006; **79** : 105-114 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

23. Goebel SU Heppner C. AD de quemaduras et al. **Correlaciones genotipo/fenotipo de mutaciones del gen MEN1 en gastrinoma esporádico.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; **85** : 116-123 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(75\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
24. Debelenko LV Zhuang ZP Emmert-Buck MR et al. **Deleciones alélicas en el cromosoma 11q13 en gastrinomas esporádicos asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo I y tumores endocrinos pancreáticos.** *Cáncer Res.* 1997; **57** : 2238-2243 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
25. Perren A. Komminoth P. PU de Heitz **Genética molecular de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos.** *Ann NY Acad Sci.* 2004; **1014** : 199-208 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
26. Capurso G. Lattimore S. Crnogorac-Jurcevic T. et al. **Los perfiles de expresión génica de los tumores endocrinos pancreáticos progresivos y sus metástasis hepáticas revelan nuevos marcadores potenciales y dianas terapéuticas.** *Endocr Relato Cancer.* 2006; **13** : 541-558 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(61\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
27. Dilley GT Kalyanaraman S. verma s. et al. **Expresión génica global en tumores neuroendocrinos de pacientes con el síndrome MEN1.** *Cáncer Mol.* 2005; **4** : 9 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(37\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
28. Hansel DE Rahman A. casa m et al. **La sobreexpresión de la proteína 3 de unión al protooncogén Met y al factor de crecimiento similar a la insulina se correlaciona con la capacidad metastásica en neoplasias endocrinas pancreáticas bien diferenciadas.** *Clin Cáncer Res.* 2004; **10** : 6152-6158 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(73\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
29. Maitra A. Hansel DE Winches P. et al. **Análisis de expresión global de neoplasias endocrinas pancreáticas bien diferenciadas utilizando microarreglos de oligonucleótidos.** *Clin Cáncer Res.* 2003; **9** : 5988-5995 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
30. Hoffmann KM Furukawa M. Jensen RT **Tumores neuroendocrinos duodenales: clasificación, síndromes funcionales, diagnóstico y tratamiento médico.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 675-697 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(56\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
31. Jensen RT Niederle B mitry e. et al. **Gastrinoma (duodenal y pancreático).** *Neuroendocrinología.* 2006; **84** : 173-182 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(113\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
32. Thom AK Norton JA Axiotis CA et al. **Localización, incidencia y potencial maligno de los gastrinomas duodenales.** *Cirugía.* 1991; **110** : 1086-1093 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
33. Jensen RT **Historia natural de los tumores endocrinos digestivos.** en: Mignon M. Colombel JF Avances recientes en fisiopatología y manejo de enfermedades inflamatorias intestinales y tumores endocrinos digestivos. John Libbey Eurotext Publishing Co , París, Francia 1999 : 192-219 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
34. Gibril F. Doppman JL reynolds et al. **Metástasis óseas en pacientes con gastrinomas: un estudio prospectivo de gammagrafía ósea, exploración del receptor de somatostatina y resonancia magnética en su detección, su frecuencia, ubicación y efecto de su detección en el manejo.** *J Clin Oncol.* 1998; **16** : 1040-1053 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
35. Yu F. Venzon DJ Serrano J. et al. **Estudio prospectivo de la evolución clínica, factores pronósticos y supervivencia en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison de larga evolución.** *J Clin Oncol.* 1999; **17** : 615-630 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
36. Weber H.C. Venzon DJ Lin JT et al. **Determinantes de la tasa de metástasis y la supervivencia en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison: un estudio prospectivo a largo plazo.** *Gastroenterología.* 1995; **108** : 1637-1649 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
37. Sultiff VE Doppman JL Gibril F. et al. **Crecimiento de gastrinomas metastásicos recién diagnosticados, no tratados y predictores de patrones de crecimiento.** *J Clin Oncol.* 1997; **15** : 2420-2431 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
38. madera i. Terris B. Voss M. et al. **Factores pronósticos en pacientes con tumores endocrinos del área duodenopancreática.** *Bien.* 1998; **43** : 422-427 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
39. Soga J. Yakuwa Y. **Vipoma/síndrome diarreogénico: una evaluación estadística de 241 casos informados.** *J Exp Clin Cáncer Res.* 1998; **17** : 389-400 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

40. Nesi G. Marcucci T. Rubio C.A. et al. **Somatostatinoma: características clinicopatológicas de tres casos y revisión de la literatura.** *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; **23** : 521-526 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(34\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
41. Chu QD Colina HC Douglass Jr, HO et al. **Factores predictivos asociados con la supervivencia a largo plazo en pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas.** *Ann Surg Oncol.* 2002; **9** : 855-862 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
42. La Rosa S. Sessa F. Capella C. et al. **Criterios pronósticos en tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes.** *Arco de Virchows.* 1996; **429** : 323-333 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
43. Hochwald SN mar s. Conlon KC et al. **Factores pronósticos en neoplasias endocrinas de páncreas: análisis de 136 casos con propuesta de grupos de grado bajo e intermedio.** *J Clin Oncol.* 2002; **20** : 2633-2642 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(217\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
44. Matón PN Gardner J.D. Jensen RT **Síndrome de Cushing en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *N Engl J Med.* 1986; **315** : 1-5 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
45. Jensen RT Gardner J.D. **Gastrinoma.** en: Go VLW DiMagno EP Gardner JD El páncreas: biología, patobiología y enfermedad. 2ª ed. Raven Press Publishing Co , Nueva York 1993 : 931-978 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
46. Norton JA Azucarero PH Doppman JL et al. **Resección agresiva de la enfermedad metastásica en pacientes seleccionados con gastrinoma maligno.** *Ann Surg.* 1986; **203** : 352-359 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
47. PJ Guillausseau Guillausseau-Scholer C. **Glucagonomas: presentación clínica, diagnóstico y avances en el manejo.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie: fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger , Basilea, Suiza 1995 : 183-193 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
48. Thompson GB Van Heerden SÍ Conceder CS et al. **Carcinomas de células de los islotes del páncreas: una experiencia de veinte años.** *Cirugía.* 1988; **104** : 1011-1017 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
49. Lo C.Y. Van Heerden SÍ Thompson GB et al. **Carcinoma de células de los islotes del páncreas.** *Cirugía Mundial J.* 1996; **20** : 878-884 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(86\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
50. Norton JA Fraker DL alejandro recursos humanos et al. **La cirugía aumenta la supervivencia en pacientes con gastrinoma.** *Ann Surg.* 2006; **244** : 410-419 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
51. Fraker DL Norton JA alejandro recursos humanos et al. **La cirugía en el síndrome de Zollinger-Ellison altera la historia natural del gastrinoma.** *Ann Surg.* 1994; **220** : 320-330 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
52. de Herder WW **Bioquímica de los tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 33-41 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(76\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
53. Gibril F. Jensen RT **Revisión del síndrome de Zollinger-Ellison: diagnóstico, marcadores biológicos, trastornos hereditarios asociados e hipersecreción ácida.** *Curr Gastroenterol Rep.* 2004; **6** : 454-463 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
54. Nobel FR DJ Kwekke Boom coopmans w. et al. **Cromogranina A como marcador sérico de neoplasia neuroendocrina: comparación con la enolasa específica de neuronas y la subunidad alfa de las hormonas glicoproteicas.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; **82** : 2622-2628 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(271\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
55. Campana D. Nori F. piscitelli I. et al. **Cromogranina A: ¿es un marcador útil de tumores neuroendocrinos?.** *J Clin Oncol.* 2007; **25** : 1967-1973 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(97\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
56. Zatelli MC Torta M. León A. et al. **Cromogranina A como marcador de neoplasia neuroendocrina: un estudio multicéntrico italiano.** *Endocr Relato Cancer.* 2007; **14** : 473-482 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(79\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
57. Perren A. puesta en marcha m henopp t et al. **Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1): pérdida de un alelo MEN1 en tumores y grupos de células endocrinas monohormonales, pero no en**

- la hiperplasia de los islotes del páncreas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; **92** : 1118-1128 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
58. Baudín E. **Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos: caracterización clínica antes del tratamiento.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; **3** : 228-239 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 59. Roy p. Venzon DJ Feigenbaum KM et al. **Secreción gástrica en el síndrome de Zollinger-Ellison: correlación con la expresión clínica, la extensión del tumor y el papel en el diagnóstico: un estudio prospectivo de NIH de 235 pacientes y revisión de la literatura en 984 casos.** *Medicina (Baltimore).* 2001; **80** : 189-222 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(88\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 60. Soga J. Yakuwa Y. **El gastrinoma/síndrome de Zollinger-Ellison: evaluación estadística de una serie japonesa de 359 casos.** *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998; **5** : 77-85 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 61. Roy p. Venzon DJ Shojamanesh H. et al. **Síndrome de Zollinger-Ellison: presentación clínica en 261 pacientes.** *Medicina (Baltimore).* 2000; **79** : 379-411 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(189\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 62. Jensen RT Doppman JL Gardner J.D. **Gastrinoma.** en: Go VLW Brooks FA DiMagno EP El páncreas exocrino: biología, patobiología y enfermedad. 1ra ed. Raven Press , Nueva York 1986 : 727-744 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 63. Benya RV Metz-DC Venzon DJ et al. **El síndrome de Zollinger-Ellison puede ser la manifestación endocrina inicial en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *Soy J Med.* 1994; **97** : 436-444 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(91\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 64. Gibril F. Schumann M ritmo a. et al. **Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y síndrome de Zollinger-Ellison.** *Medicina (Baltimore).* 2004; **83** : 43-83 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(148\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 65. mantener w. Schubert ML **Secreción gástrica.** *Curr Opin Gastroenterol.* 2006; **22** : 593-598 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 66. Corleto VD Aníbal B. Gibril F. et al. **¿El uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones enmascara, complica y/o retrasa el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison?.** *Alimento Pharmacol Ther.* 2001; **15** : 1555-1561 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(58\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 67. Berna MJ Hoffmann KM Serrano J. et al. **Gastrina sérica en el síndrome de Zollinger-Ellison: I.** *Medicina (Baltimore).* 2006; **85** : 295-330 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(82\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 68. Ruszniewski P. Podevin P. Cadiot G. et al. **Características clínicas, anatómicas y evolutivas de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison combinado con neoplasia endocrina múltiple tipo I.** *Páncreas.* 1993; **8** : 295-304 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 69. Berna MJ Hoffmann KM SH largo et al. **Gastrina sérica en el síndrome de Zollinger-Ellison: II.** *Medicina (Baltimore).* 2006; **85** : 331-364 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(82\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 70. Gibril F. Lindeman RJ Abou Saif A. et al. **Síndrome de antro gástrico retenido.** *Dig Dis Sci.* 2001; **46** : 610-617 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 71. McGuigan JE Wolfe MM **Prueba de inyección de secretina en el diagnóstico de gastrinoma.** *Gastroenterología.* 1980; **79** : 1324-1331 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 72. fruta h Howard JM Slaff JI et al. **Pruebas provocativas de secretina y calcio en el síndrome de Zollinger-Ellison: un estudio prospectivo.** *Ann Intern Med.* 1989; **111** : 713-722 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 73. Norton JA Cornelio MJ Doppman JL et al. **Efecto de la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, síndrome de Zollinger-Ellison y neoplasia endocrina múltiple tipo I: un estudio prospectivo.** *Cirugía.* 1987; **102** : 958-966 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 74. Jensen RT **Manejo del síndrome de Zollinger-Ellison en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *J Intern Med.* 1998; **243** : 477-488 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(126\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 75. Norton JA Venzon DJ Berna MJ et al. **Estudio prospectivo de la cirugía para el hiperparatiroidismo primario (HPT) en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES): resultado a largo plazo de una forma más virulenta de HPT.** *Cirugía*

- Ana. 2008; **247** : 501-510 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(44\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
76. Conceder CS **insulinoma**. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; **19** : 783-798 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(154\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 77. de Herder WW Niederle B Scoazec J.Y. et al. **Tumor/carcinoma pancreático bien diferenciado: insulinoma**. *Neuroendocrinología*. 2006; **84** : 183-188 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(96\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 78. Vezzosi D. Bennet A. Fauvel J. et al. **Niveles de insulina medidos con un ensayo específico de insulina en pacientes con hipoglucemia en ayunas relacionada con hiperinsulinismo endógeno**. *Eur J Endocrinol*. 2003; **149** : 413-419 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 79. Vezzosi D. Bennet A. Fauvel J. et al. **Insulina, péptido C y proinsulina para el diagnóstico bioquímico de hipoglucemia relacionada con hiperinsulinismo endógeno**. *Eur J Endocrinol*. 2007; **157** : 75-83 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(49\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 80. Soga J. Yakuwa Y. **Glucagonomas/síndrome diabético-dermatogénico (DDS): una evaluación estadística de 407 casos informados**. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998; **5** : 312-319 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 81. Van Beek AP de Urgencias de Haas de flotas WA et al. **El síndrome de glucagonoma y el eritema necrolítico migratorio: una revisión clínica**. *Eur J Endocrinol*. 2004; **151** : 531-537 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(57\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 82. Kindmark H. Sundin A. Granberg D. et al. **Tumores pancreáticos endocrinos con hipersecreción de glucagón: estudio retrospectivo de 23 casos durante 20 años**. *Con Oncol*. 2007; **24** : 330-337 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(37\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 83. bosque m larenz k. Luckner D. et al. **La terapia con glucagón como posible causa de eritema necrolítico migratorio en dos recién nacidos con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente**. *Eur J Pediatr*. 2002; **161** : 600-603 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 84. Caso CC Vassilopoulou-Sellin R. **Reproducción de las características del síndrome de glucagonoma con infusión intravenosa continua de glucagón como terapia para la hipoglucemia inducida por tumores**. *Práctica Endoc*. 2003; **9** : 22-25 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 85. Mullan EA Cohen PR **Eritema migratorio necrolítico iatrogénico: informe de un caso y revisión del eritema migratorio necrolítico no asociado al glucagonoma**. *J Am Acad Dermatol*. 1998; **38** : 866-873 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 86. Appetecchia M Ferreti E. carducci m. et al. **Glucagonoma maligno**. *J Exp Clin Cáncer Res*. 2006; **25** : 135-139 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 87. Matuchansky C. Rambaud **VIPomas y cólera endocrino: presentación clínica, diagnóstico y avances en el manejo**. en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie: fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger , Basilea, Suiza 1995 : 166-182 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 88. Nikou GC Toubanakis C. Nicolás P. et al. **VIPomas: actualización en diagnóstico y manejo en una serie de 11 pacientes**. *hepatogastroenterología*. 2005; **52** : 1259-1265 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 89. Ghaferi AA Chojnacki KA WD largo et al. **VIPomas pancreáticos: revisión del tema y una experiencia institucional**. *J Cirugía Gastrointestinal*. 2008; **12** : 382-393 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 90. Jensen RT **Diarrea en trastornos neuroendocrinos**. en: Domschke W. Stoll R. Brasitus TA Mucosa intestinal y sus enfermedades: fisiopatología y clínica. 110ª edición. Kluwer Academic Publishers BV , Dordrecht, Países Bajos 1999 : 61-76 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 91. KrejsGJ Orchi L. Conlón JM et al. **Síndrome de somatostatina**. *N Engl J Med*. 1979; **301** : 285-292 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 92. Moayedoddin B. Booya F. Wermers RA et al. **Espectro de tumores neuroendocrinos productores de somatostatina malignos**. *Práctica Endoc*. 2006; **12** : 394-400 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

93. Tanaka S. Yamasaki S. Matsushita S. et al. **Somatostatinoma duodenal: reporte de un caso y revisión de 31 casos con especial referencia a la relación entre tamaño tumoral y metástasis.** *Int Pathol* 2000; **50** : 146-152 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(45\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
94. Losa M. por Werder K. **Fisiopatología y aspectos clínicos del síndrome de la hormona liberadora de GH ectópica.** *Clin Endocrinol.* 1997; **47** : 123-135 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
95. Sano T. Asa SL Kovacs K. **Tumores productores de hormona liberadora de hormona de crecimiento: manifestaciones clínicas, bioquímicas y morfológicas.** *Endocr Rev.* 1988; **9** : 357-373 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
96. gola m Doga M. Bonadona S. et al. **Tumores neuroendocrinos secretores de hormona liberadora de hormona de crecimiento: aspectos fisiopatológicos y clínicos.** *Pituitaria.* 2006; **9** : 221-229 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(31\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
97. falconi m. Plockinger U. DJ Kwekke Boom et al. **Tumores/carcinoma bien diferenciados de páncreas no funcionantes.** *Neuroendocrinología.* 2006; **84** : 196-211 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(120\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
98. Plockinger U. Wiedenmann B. **Diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos no funcionantes.** *Neuroendocrinología.* 2004; **80** : 35-38 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(25\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
99. Gullo L. mejor m falconi m. et al. **Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study.** *Am J Gastroenterol.* 2003; **98**: 2435-2439 [View in Article](#) [Scopus \(89\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
100. Eriksson B. Oberg K. **PPomas and nonfunctioning endocrine pancreatic tumors: clinical presentation, diagnosis, and advances in management.** in: Mignon M. Jensen R.T. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. Series: frontiers in gastrointestinal research. Volume 23. S. Karger, Basel, Switzerland 1995: 208-222 [View in Article](#) [Google Scholar](#)
101. Hochwald S.N. Conlon K.C. Brennan M.F. **Nonfunctional pancreatic islet cell tumors.** en: Doherty GM Skogseid B. Endocrinología quirúrgica. Lippincott Williams & Wilkins , Filadelfia 2001 : 361-373 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
102. Brennan M. F. marx sj Doppman J. et al. **Resultados de la reoperación por hiperparatiroidismo persistente y recurrente.** *Ann Surg.* 1981; **194** : 671-676 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
103. Plockinger U. Wiedenmann B. **Manejo de tumores endocrinos metastásicos.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 553-576 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(26\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
104. Gibril F. Jensen RT **Usos diagnósticos de análogos de receptores de somatostatina radiomarcados en tumores endocrinos gastroenteropancreáticos.** *Dig Hígado Dis.* 2004; **36** : S106-S120 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
105. Rockall AG Reznick RH **Imágenes de tumores neuroendocrinos (CT/MR/US).** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 43-68 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(91\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
106. Sundin A. Garske U. Orléfors H. **Imágenes nucleares de tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 69-85 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(98\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
107. Nadie TC Hosey J. Firat Z. et al. **Imágenes y localización de tumores de células de los islotes del páncreas en CT y MRI.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; **19** : 195-211 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(89\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
108. Wiedenmann B. Jensen RT Lindo Sr. et al. **Diagnóstico preoperatorio y manejo quirúrgico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: recomendaciones generales de un taller de consenso.** *Cirugía Mundial J.* 1998; **22** : 309-318 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(110\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
109. Orbuch M. Doppman JL Strader DB et al. **Imágenes para la localización de tumores endocrinos de páncreas: avances recientes.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger , Basilea, Suiza 1995 : 268-281 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)

110. Krudy AG Doppman JL Jensen RT et al. **Localización de tumores de células de los islotes mediante TC dinámica: comparación con TC simple, arteriografía, ecografía y muestreo venoso.** *AJR Am J Roentgenol.* 1984; **143** : 585-589 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
111. Frutkin A Doppman JL Norton JA et al. **Gastrinomas: comparación de la RM con la TC, la angiografía y la ecografía.** *Radiología.* 1989; **171** : 713-717 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
112. Orbach M. Doppman JL Jensen RT **Localización de tumores endocrinos pancreáticos.** *Semin Gastrointest Dis.* 1995; **6** : 90-101 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
113. Akerstrom G. Hellman P. **Cirugía de tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 87-109 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
114. Ho J.M. Darcy S.J. Eysselein V.E. et al. **Evolution of fine needle aspiration cytology in the accurate diagnosis of pancreatic neoplasms.** *Am Surg.* 2007; **73**: 941-944 [View in Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
115. Nichols M.T. Russ P.D. Chen Y.K. **Pancreatic imaging: current and emerging technologies.** *Pancreas.* 2006; **33**: 211-220 [View in Article](#) [Scopus \(46\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
116. Pausawasdi N. Scheiman J. **Endoscopic evaluation and palliation of pancreatic adenocarcinoma: current and future options.** *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; **23**: 515-521 [View in Article](#) [Scopus \(8\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
117. McLean A.M. Fairclough P.D. **Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; **19** : 177-193 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(97\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
118. De Angelis C. Carucci P. Repici A. et al. **Endosonografía en la toma de decisiones y manejo de tumores endocrinos gastrointestinales.** *Eur J Ultrasonido.* 1999; **10** : 139-150 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(49\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
119. Chang F Chandra A. Culora G. et al. **Diagnóstico citológico de tumores endocrinos pancreáticos mediante aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico: una revisión.** *Diagnóstico citopatológico.* 2006; **34** : 649-658 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(32\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
120. Stelow EB Vivir C Pambucciano SE et al. **Citología por aspiración con aguja fina del somatostatino pancreático: la importancia de la inmunohistoquímica para el diagnóstico citológico de las neoplasias endocrinas pancreáticas.** *Diagnóstico citopatológico.* 2005; **33** : 100-105 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(10\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
121. Norton JA Jensen RT **Controversias resueltas y no resueltas en el manejo quirúrgico de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Ann Surg.* 2004; **240** : 757-773 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(138\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
122. Habitation T Stolzel U. Bader M. et al. **Ultrasonografía endoscópica y gammagrafía de receptores de somatostatina en la localización preoperatoria de insulinomas y gastrinomas.** *Bien.* 1996; **39** : 562-568 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
123. Vezzosi D. Bennet A. Rochaix P. et al. **Octreotida en pacientes con insulinoma: eficacia sobre la hipoglucemia, relaciones con la gammagrafía Octreoscan y la inmunotinción con anticuerpos anti-sst2A y anti-sst5.** *Eur J Endocrinol.* 2005; **152** : 757-767 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(67\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
124. Bertherat J. Tenenbaum F. Perlemoine K. et al. **Los receptores de somatostatina 2 y 5 son los principales receptores de somatostatina en insulinomas: un estudio in vivo e in vitro.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88** : 5353-5360 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(58\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
125. Langer P. Puder PH Fendrich V et al. **Evaluación prospectiva de procedimientos de imagen para la detección de tumores endocrinos pancreatoduodenales en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *Cirugía Mundial J.* 2004; **28** : 1317-1322 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(53\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
126. Calentador EJ Medidor PG Thompson Noroeste et al. **Detección por USE de tumores endocrinos pancreáticos en pacientes asintomáticos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *Gastrointest Endosc.* 2003; **58**: 531-535 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(41\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

127. Puede PH Balakina E. Iván D. et al. **Curso natural de pequeños tumores pancreáticos neuroendocrinos asintomáticos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: un estudio de imágenes por ultrasonido endoscópico.** *Endocr Relato Cancer.* 2006; **13** : 1195-1202 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(46\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
128. Hellman p. hennings j. Akerstrom G. et al. **Ultrasonografía endoscópica para evaluación de tumores pancreáticos en neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *Br J Surg.* 2005; **92** : 1508-1512 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
129. Langer P. salvaje a Celik I. et al. **Ensayo controlado prospectivo de una prueba estandarizada de estimulación de comidas en la detección de tumores endocrinos pancreatoduodenales en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *Br J Surg.* 2001; **88** : 1403-1407 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(9\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
130. Puede PH puede b Fassbender WJ et al. **Tumores pancreáticos neuroendocrinos pequeños en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1): cambio menos significativo del diámetro del tumor determinado por imágenes de ultrasonido endoscópico (EUS).** *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006; **114** : 361-365 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
131. RR más largo glenn gerente general walter m et al. **Enfermedad de von Hippel-Lindau.** *Lanceta.* 2003; **361** : 2059-2067 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(612\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
132. Hammel PR Wilgrain V. Terris B. et al. **Compromiso pancreático en la enfermedad de von Hippel-Lindau.** *Gastroenterología.* 2000; **119** : 1087-1095 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
133. Libutti SK Choyke ES alejandro recursos humanos et al. **Análisis clínico y genético de pacientes con tumores neuroendocrinos de páncreas asociados a la enfermedad de von Hippel-Lindau.** *Cirugía.* 2000; **128** : 1022-1027 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
134. Binkovitz LA CD Johnson Esteban DH **Tumores de células de los islotes en la enfermedad de von Hippel-Lindau: mayor prevalencia y relación con las neoplasias endocrinas múltiples.** *AJR Am J Roentgenol.* 1990; **155** : 501-505 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
135. Libutti SK Choyke ES Bartlett DL et al. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos asociados a la enfermedad de von Hippel Lindau: recomendaciones diagnósticas y de manejo.** *Cirugía.* 1998; **124** : 1153-1159 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(114\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
136. marcos hb Libutti SK alejandro recursos humanos et al. **Tumores neuroendocrinos del páncreas en la enfermedad de von Hippel-Lindau: espectro de apariencias en imágenes de TC y RM con comparación histopatológica.** *Radiología.* 2002; **225** : 751-758 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
137. Blansfield J.A. Choyke L. Morita S.Y. et al. **Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs).** *Surgery.* 2007; **142** : 814-818 [View in Article](#) [Scopus \(83\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
138. Wermer P. **Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.** *Am J Med.* 1954; **16** : 363-371 [View in Article](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
139. Strader D.B. Doppman J.L. Orbuch M. et al. **Functional localization of pancreatic endocrine tumors.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie: fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. Karger Publishing Co , Basilea, Suiza 1995 : 282-297 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
140. Jackson JE **Angiografía y muestreo venoso de estimulación arterial en la localización de tumores neuroendocrinos de páncreas.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; **19** : 229-239 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(47\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
141. Gibril F. Doppman JL chang r et al. **Gastrinomas metastásicos: localización con inyección arterial selectiva de secretina.** *Radiología.* 1996; **198** : 77-84 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
142. molinero dl Doppman JL Metz-DC et al. **Síndrome de Zollinger-Ellison: técnica, resultados y complicaciones del muestreo venoso portal.** *Radiología.* 1992; **182** : 235-241 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

143. Thom AK Norton JA Doppman JL et al. **Estudio prospectivo del uso de inyección intraarterial de secretina y muestreo venoso portal para localizar gastrinomas duodenales.** *Cirugía.* 1992; **112** : 1002-1008 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
144. Doppman JL molinero dl chang r et al. **Gastrinomas: localización mediante inyección intraarterial selectiva de secretina.** *Radiología.* 1990; **174** : 25-29 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
145. Lo C.Y. Chan Florida Hay SC et al. **Valor del muestreo venoso estimulado con calcio intraarterial para la regionalización de insulinomas pancreáticos.** *Cirugía.* 2000; **128** : 903-909 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
146. Piovesan A. fregadero a. Visconti G. et al. **Tumor neuroendocrino secretor de proinsulina del páncreas.** *J Endocrinol Invest.* 2003; **26** : 758-761 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
147. Doppman JL chang r Fraker DL et al. **Localización de insulinomas en regiones del páncreas mediante estimulación intraarterial con calcio.** *Ann Intern Med.* 1995; **123** : 269-273 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
148. defreyne I König K. Lerch MM et al. **Estimulación de calcio intraarterial modificada con prueba de muestreo venoso para la localización preoperatoria de insulinomas.** *Imágenes de Abdomen.* 1998; **23** : 322-331 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(16\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
149. Baba Y. miyazono n. Nakajo M. et al. **Localización de insulinomas.** *Acta Radiol.* 2000; **41** : 172-177 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
150. Guillermet-Guibert J. Lahlou H. Pyronnet S. et al. **Receptores de somatostatina como herramientas de diagnóstico y terapia: aspectos moleculares.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 535-551 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(18\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
151. Krenning EP DJ Kwekke Boom Panadero WH et al. **Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe³]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients.** *Eur J Nucl Med.* 1993; **20** : 716-731 [View in Article](#) [Scopus \(1197\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
152. Papotti M. Bonjiovanni M. Volante M. et al. **Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors.** *Virchows Arch.* 2002; **440** : 461-475 [View in Article](#) [Scopus \(142\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
153. Jensen R.T. **Peptide therapy. Recent advances in the use of somatostatin and other peptide receptor agonists and antagonists.** en: Lewis JH Dubois A. *Temas clínicos actuales en farmacología gastrointestinal.* Blackwell Science, Inc. , Malden, MA 1997 : 144-223 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
154. Virgolini I. Traub-Weidinger T. Decristoforo C. **Medicina nuclear en la detección y manejo de tumores de células de los islotes pancreáticos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; **19** : 213-227 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(60\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
155. Gibril F. reynolds Doppman JL et al. **Gammagrafía de receptores de somatostatina: su sensibilidad en comparación con la de otros métodos de imagen en la detección de gastrinomas primarios y metastásicos: un estudio prospectivo.** *Ann Intern Med.* 1996; **125** : 26-34 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
156. Termanini B. Gibril F. Doppman JL et al. **Distinguir los hemangiomas hepáticos pequeños de las metástasis hepáticas vasculares en pacientes con gastrinoma: uso de un agente gammagráfico del receptor de somatostatina.** *Radiología.* 1997; **202** : 151-158 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
157. Schillaci O. Spanu A. Scopinaro F. et al. **Gammagrafía de receptores de somatostatina en la detección de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.** *J Nucl Med.* 2003; **44** : 359-368 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
158. Lebtahi R. Cadiot G. Delahaye N. et al. **Detección de metástasis óseas en pacientes con tumores gastroenteropancreáticos endocrinos: gammagrafía ósea comparada con gammagrafía de receptores de somatostatina.** *J Nucl Med.* 1999; **40** : 1602-1608 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
159. Schillaci O. Corleto VD Aníbal B. et al. **El procedimiento de tomografía computarizada por emisión de fotón único mejora la precisión de la gammagrafía del receptor de somatostatina en los tumores**

- de páncreas gastroentero.** *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; **31** : S186-S189 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
160. Lebtahi R. Cadiot G. Sardá L. et al. **Impacto clínico de la gammagrafía de receptores de somatostatina en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.** *J Nucl Med.* 1997; **38** : 853-858 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
 161. Termanini B. Gibril F. reynolds et al. **Valor de la gammagrafía del receptor de somatostatina: un estudio prospectivo en gastrinoma de su efecto en el manejo clínico.** *Gastroenterología.* 1997; **112** : 335-347 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(177\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 162. Cadiot G. Bonnaud G. Lebtahi R. et al. **Utilidad de la gammagrafía de receptores de somatostatina en el manejo de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Bien.* 1997; **41** : 107-114 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 163. alejandro recursos humanos Fraker DL Norton JA et al. **Estudio prospectivo de gammagrafía de receptores de somatostatina y su efecto sobre el resultado operatorio en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Ann Surg.* 1998; **228** : 228-238 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(111\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 164. Erikson B. Orléfors H. Oberg k. et al. **Desarrollos en PET para la detección de tumores endocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; **19** : 311-324 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(65\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 165. gabriel m Decristoforo C. Kendler D. et al. **PET con 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide en tumores neuroendocrinos: comparación con gammagrafía de receptores de somatostatina y TC.** *J Nucl Med.* 2007; **48** : 508-518 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(453\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 166. Orléfors H. Sundin A. Garske U. et al. **Tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero (11) C-5-hidroxitriptófano como técnica de imagen universal para tumores neuroendocrinos: comparación con la gammagrafía de receptores de somatostatina y la tomografía computarizada.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90** : 3392-3400 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(200\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 167. Metz-DC Jensen RT **Avances en la terapia antisecretora gástrica en el síndrome de Zollinger-Ellison.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie: fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger , Basilea, Suiza 1995 : 240-257 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 168. Berna MJ Jensen RT **Papel de los receptores de CCK/gastrina en enfermedades gastrointestinales/metabólicas y resultados de estudios en humanos que utilizan agonistas/antagonistas de los receptores de gastrina/CCK en estas enfermedades.** *Curr Top Med Chem.* 2007; **7** : 1211-1231 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(26\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 169. Jensen RT **Uso de omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones en el síndrome de Zollinger-Ellison.** en: Olbe L. Hitos en la farmacoterapia. Birkhauser Verlag AG Publicar. Co , Basilea, Suiza 1999 : 205-221 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
 170. Metz-DC Strader DB Orbuch M. et al. **Uso de omeprazol en Zollinger-Ellison: un estudio prospectivo de eficacia y seguridad de nueve años.** *Alimento Pharmacol Ther.* 1993; **7** : 597-610 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 171. Metz-DC Pisegna JR Ringham GL et al. **Estudio prospectivo de eficacia y seguridad de lansoprazol en el síndrome de Zollinger-Ellison.** *Dig Dis Sci.* 1993; **38** : 245-256 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 172. Bl de Hirschowitz Simmons J. Mohnen J. **Resultado clínico usando lansoprazol en hipersecretores de ácido con y sin síndrome de Zollinger-Ellison: un estudio prospectivo de 13 años.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; **3** : 39-48 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(33\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
 173. Metz-DC Comer GM Soffer E. et al. **La administración oral de pantoprazol durante tres años es eficaz para pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras afecciones hipersecretoras.** *Alimento Pharmacol Ther.* 2006; **23** : 437-444 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(14\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
 174. Morocutti A. Merrouche M. Bjaaland T. et al. **Un estudio abierto de rabeprazol en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o hipersecreción ácida gástrica idiopática.** *Alimento Pharmacol*

- Ther. 2006; **24** : 1439-1444 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(12\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
175. Metz-DC Sostek MB Ruszniewski P. et al. **Efectos del esomeprazol sobre la producción de ácido en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o hipersecreción ácida gástrica idiopática.** *Soy J Gastroenterol.* 2007; **102** : 2648-2654 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(32\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
176. Raufman JP collins SM pandol sj et al. **Confiabilidad de los síntomas en la evaluación del control de la secreción de ácido gástrico en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Gastroenterología.* 1983; **84** : 108-113 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
177. molinero ls Vinayek R. fruta h et al. **Esofagitis por reflujo en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Gastroenterología.* 1990; **98** : 341-346 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
178. Matón PN fruta h Vinayek R. et al. **Manejo médico de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison que han tenido cirugía gástrica previa: un estudio prospectivo.** *Gastroenterology.* 1988; **94** : 294-299 [View in Article](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Google Scholar](#)
179. Metz D.C. Pisegna J.R. Fishbeyn V.A. et al. **Currently used doses of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome are too high.** *Gastroenterology.* 1992; **103** : 1498-1508 [View in Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
180. Termanini B. Gibril F. Stewart C.A. et al. **A prospective study of the effectiveness of low dose omeprazole as initial therapy in Zollinger-Ellison syndrome.** *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; **10** : 61-71 [View in Article](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
181. Termanini B. Gibril F. Sutliff III, V.E. et al. **Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B₁₂ levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome.** *Soy J Med.* 1998; **104** : 422-430 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(100\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
182. stewart california Termanini B. Sultiff VE et al. **Evaluación del riesgo de malabsorción de hierro en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tratados con terapia antisecretora de ácido gástrico a largo plazo.** *Alimento Pharmacol Ther.* 1998; **12** : 83-98 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(54\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
183. Peghini ES Aníbal B. Azzoni C. et al. **Efecto de la hipergastrinemia crónica en células similares a las enterocromafines humanas: conocimientos de pacientes con gastrinomas esporádicos.** *Gastroenterología.* 2002; **123** : 68-85 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(92\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
184. Matón PN Falta EE collen mj et al. **El efecto del síndrome de Zollinger-Ellison y la terapia con omeprazol en las células endocrinas oxínticas gástricas.** *Gastroenterología.* 1990; **99** : 943-950 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
185. Berna MJ Aníbal B. Marignani M. et al. **Un estudio prospectivo de carcinoides gástricos y cambios en las células tipo enterocromafines en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y el síndrome de Zollinger-Ellison: identificación de factores de riesgo.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; **93** : 1582-1591 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(61\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
186. lehy t Cadiot G. Lindo Sr. et al. **Influencia de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 sobre las células endocrinas gástricas en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Bien.* 1992; **33** : 1275-1279 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(100\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
187. Bordes c. Azzoni C. Ferraro G. et al. **Estrategias de muestreo para el análisis de cambios celulares tipo enterocromafines en el síndrome de Zollinger-Ellison.** *Soy J. Clin Pathol.* 2000; **114** : 419-425 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
188. Lew EA Pisegna JR estrella ja et al. **El pantoprazol intravenoso controla rápidamente la hipersecreción de ácido gástrico en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Gastroenterología.* 2000; **118** : 696-704 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
189. Schumacher B. lubke hj Frieling T. et al. **Estudio prospectivo sobre la detección de insulinomas por ultrasonografía endoscópica.** *Endoscopia.* 1996; **28** : 273-276 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
190. Creutzfeldt W. **Insulinomas: presentación clínica, diagnóstico y avances en el manejo.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie:

fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger , Basilea, Suiza 1995 : 148-165
[Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)

191. branquia GV Rauf O. MacFarlane IA **Tratamiento con diazóxido para el insulinooma: una encuesta nacional del Reino Unido.** *Posgrado Med J.* 1997; **73** : 640-641 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
192. Por favor j. granjero w Briner U. et al. **Química y farmacología de SMS 201-995, un análogo octapéptido de acción prolongada de la somatostatina.** *Scand J Gastroenterol Supl.* 1986; **119** : 54-64 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
193. Matón PN Gardner J.D. Jensen RT **Uso del análogo de somatostatina de acción prolongada, SMS 201-995 en pacientes con tumores de células de los islotes pancreáticos.** *Dig Dis Sci.* 1989; **34** : 28S-39S [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
194. McKeage K. Salud. Wagstaff AJ **Liberación de octreotida de acción prolongada (LAR): una revisión de su uso en el tratamiento de la acromegalia.** *drogas* 2003; **63** : 2473-2499 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
195. Bajetta E. Procopio G I et al. **Autogel de lanreotida cada 6 semanas en comparación con micropartículas de lanreotida cada 3 semanas en pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados: un estudio de fase III.** *Cáncer.* 2006; **107** : 2474-2481 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(31\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
196. Newman CB Melmed S. snyder pj et al. **Seguridad y eficacia de la terapia a largo plazo con octeotido para la acromegalia: resultados de un ensayo multicéntrico en 103 pacientes: un estudio del centro de investigación clínica.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; **80** : 2768-2775 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
197. Norton JA alejandro recursos humanos Fraker DL et al. **Comparación de resultados quirúrgicos en pacientes con enfermedad avanzada y limitada con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y síndrome de Zollinger-Ellison.** *Ann Surg.* 2001; **234** : 495-506 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(113\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
198. Norton JA Fraker DL alejandro recursos humanos et al. **Cirugía para curar el síndrome de Zollinger-Ellison.** *N Engl J Med.* 1999; **341** : 635-644 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(327\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
199. Fishbeyn VA Norton JA Benya RV et al. **Evaluación y predicción de la cura a largo plazo en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison: el mejor enfoque.** *Ann Intern Med.* 1993; **119** : 199-206 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
200. Hiramoto JS Feldstein VA LaBerge JM et al. **La ecografía intraoperatoria y la localización preoperatoria detectan todos los insulinoomas ocultos.** *Arco Quirúrgico.* 2001; **136** : 1020-1026 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
201. Norton JA **Tratamiento quirúrgico de las metástasis neuroendocrinas.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 577-583 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(56\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
202. que fg Sarmiento J.M. Nagorney MD **Cirugía hepática de tumores neuroendocrinos gastrointestinales metastásicos.** *Adv Exp Med Biol.* 2006; **574** : 43-56 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
203. Norton JA Doherty GD Fraker DL et al. **Tratamiento quirúrgico del gastrinoma localizado dentro del hígado: un estudio prospectivo.** *Cirugía.* 1998; **124** : 1145-1152 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(47\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
204. Norton JA Warren RS Kelly M.G. et al. **Cirugía agresiva para tumores neuroendocrinos hepáticos metastásicos.** *Cirugía.* 2003; **134** : 1057-1065 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(155\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
205. Levy-Bohbot N. Merle C. Goudet P. et al. **Prevalencia, características y pronóstico de los glucagonomas, VIPomas y somatostatinoomas asociados a MEN 1: estudio del registro GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines).** *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; **28** : 1075-1081 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
206. Norton JA Colmillo TD Jensen RT **Cirugía de gastrinoma e insulinooma en neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; **4** : 148-153 [View in Article](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)

207. Cougard P. Goudet P. Peix J.L. et al. **[Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group]**. *Ann Chir.* 2000; **125**: 118-123 [View in Article](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
208. MacFarlane M.P. Fraker D.L. Alexander H.R. et al. **A prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia-type 1.** *Surgery.* 1995; **118**: 973-980 [View in Article](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
209. Akerstrom G. Hessman O. Hellman P. et al. **Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 819-830 [View in Article](#) [Scopus \(45\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
210. Sheppard B.C. Norton J.A. Doppman J.L. et al. **Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia: a prospective study.** *Surgery.* 1989; **106**: 1108-1117 [View in Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
211. Anlauf M. Garbrecht N. Henopp T. et al. **Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features.** *World J Gastroenterol.* 2006; **12**: 5440-5446 [View in Article](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
212. Triponez F. Cadiot G. **Non-functioning tumours of the pancreas in MEN1 patients.** *J Gastrointestinal Hígado Enfermedad.* 2007; **16**: 295-296 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
213. Fendrich V. Langer P. Waldman J. et al. **Manejo de los gastrinomas tipo 1 de neoplasia endocrina múltiple y esporádicos.** *Br J Surg.* 2007; **94**: 1331-1341 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(41\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
214. Lindo Sr. Cadiot G. Rigaud D. et al. **Manejo de los tumores de células de los islotes en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** en: Mignon M. Jensen RT Tumores endocrinos del páncreas: avances recientes en investigación y manejo. Serie: fronteras en la investigación gastrointestinal. Volumen 23. S. Karger, Basilea, Suiza 1995 : 342-359 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
215. Tripónéz F. Goudet P. Dosseh D. et al. **¿La cirugía es beneficiosa para los pacientes con NEM1 con un tumor endocrino pancreaticoduodenal no funcionante pequeño (< o = 2 cm)? Un análisis de 65 pacientes del GTE.** *Cirugía Mundial J.* 2006; **30**: 654-662 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
216. Norton JA alejandro recursos humanos Fraker DL et al. **¿El uso de la duodenotomía de rutina (DUODX) afecta la tasa de curación, el desarrollo de metástasis hepáticas o la supervivencia en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (ZES)?.** *Ann Surg.* 2004; **239**: 617-626 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(94\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
217. Sugg SL Norton JA Fraker DL et al. **Un estudio prospectivo de métodos intraoperatorios para diagnosticar y resear gastrinomas duodenales.** *Ann Surg.* 1993; **218**: 138-144 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
218. Norton JA **Cirugía y pronóstico del gastrinoma duodenal como tumor neuroendocrino duodenal.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 699-704 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
219. Norton JA Jensen RT **Manejo quirúrgico actual del síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) en pacientes sin neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1).** *Cirug Oncol.* 2003; **12**: 145-151 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(48\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
220. Norton JA **Métodos intraoperatorios para estadificar y localizar tumores pancreáticos y duodenales.** *Ana Oncol.* 1999; **10**: 182-184 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
221. Matón PN Mackem SM Norton JA et al. **Carcinoma de ovario como causa del síndrome de Zollinger-Ellison.** *Gastroenterología.* 1989; **97**: 468-471 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
222. Furihata M. Tagaya N. Kubota K. **Enucleación laparoscópica de insulinoma en el páncreas: reporte de un caso y revisión de la literatura.** *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001; **11**: 279-283 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(31\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
223. Ayav A. Bresler L. brunaud I et al. **Abordaje laparoscópico para el insulinoma solitario: un estudio multicéntrico.** *Langenbecks Arch Surg.* 2005; **390**: 134-140 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(95\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

224. Toniato A. Meduri F. Foletto M. et al. **Tratamiento laparoscópico de insulinomas benignos localizados en cuerpo y cola de páncreas: experiencia de un solo centro.** *Cirugía Mundial J.* 2006; **30** : 1916-1919 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(51\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
225. fruta h Norton JA Londres JF et al. **Detección de gastrinomas duodenales por transiluminación endoscópica operativa: un estudio prospectivo.** *Gastroenterología.* 1990; **99** : 1622-1627 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
226. Norton JA Doppman JL Jensen RT **Resección curativa en el síndrome de Zollinger-Ellison: resultados de un estudio prospectivo de 10 años.** *Ann Surg.* 1992; **215** : 8-18 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
227. Norton JA Doppman JL collen mj et al. **Estudio prospectivo de localización y resección de gastrinomas en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *Ann Surg.* 1986; **204** : 468-479 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
228. kato m Imamura M. Hosotani R. et al. **Resección curativa de microgastrinomas basada en la prueba de secretina intraoperatoria.** *Cirugía Mundial J.* 2000; **24** : 1425-1430 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(32\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
229. Norton JA **Surgical treatment and prognosis of gastrinoma.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 799-805 [View in Article](#) [Scopus \(21\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
230. Nikfarjam M. Warshaw A.L. Axelrod L. et al. **Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital.** *Ann Surg.* 2008; **247**: 165-172 [View in Article](#) [Scopus \(84\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
231. Butturini G. Bettini R. Missiaglia E. et al. **Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma.** *Endocr Relat Cancer.* 2006; **13**: 1213-1221 [View in Article](#) [Scopus \(52\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
232. Shah T. Caplin M. **Biotherapy for metastatic endocrine tumours.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 617-636 [View in Article](#) [Scopus \(38\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
233. Plockinger U. Wiedenmann B. **Biotherapy.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21**: 145-162 [View in Article](#) [Scopus \(60\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
234. Kaltsas G.A. Besser G.M. Grossman A.B. **The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors.** *Endocr Rev.* 2004; **25**: 458-511 [View in Article](#) [Scopus \(364\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
235. Delaunoy T. Rubin J. Neczyporenko F. et al. **Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.** *Mayo Clin Proc.* 2005; **80**: 502-506 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
236. panzuto f Por Francisco V. Iannicelli E. et al. **Resultado clínico a largo plazo de los análogos de somatostatina para el tratamiento del carcinoma endocrino enteropancreático progresivo, metastásico y bien diferenciado.** *Ana Oncol.* 2006; **17** : 461-466 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(92\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
237. Falucca P. Delle Fave G. Giangrande L. et al. **Efecto de la somatostatina sobre la secreción de gastrina, insulina y glucagón en dos pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.** *J Endocrinol Invest.* 1981; **4** : 451-453 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
238. Hace. Papa UF Böhmig M. et al. **Ensayo prospectivo, aleatorizado y multicéntrico sobre el efecto antiproliferativo de lanreotida, interferón alfa y su combinación para el tratamiento de tumores gastroenteropancreáticos neuroendocrinos metastásicos: Grupo de estudio internacional de lanreotida e interferón alfa.** *J Clin Oncol.* 2003; **21** : 2689-2696 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(313\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
239. facio n por Braud F. Delle Fave G. et al. **Interferón-alfa y análogo de somatostatina en pacientes con carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático: ¿agente único o combinación?.** *Ana Oncol.* 2007; **18** : 13-19 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(52\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
240. Forrer F. Valkema R. DJ Kwekke Boom et al. **Tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 111-129 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(87\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

241. vanessen m. Krenning EP deyoung m. et al. **Terapia con radionúclidos de receptores de péptidos con análogos de somatostatina radiomarcados en pacientes con tumores con receptores de somatostatina positivos.** *Acta Oncol.* 2007; **46** : 723-734 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(109\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
242. DJ Kwekke Boom TeunissenJJ kam b et al. **Tratamiento de pacientes que tienen tumores gastroenteropancreáticos endocrinos con análogos de somatostatina radiomarcados.** *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; **21** : 561-573 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(26\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
243. Virgolini I. Traub T. Novotni C. et al. **Experiencia con análogos de somatostatina marcados con indio-111 e itrio-90.** *Curr Pharm Des.* 2002; **8** : 1781-1807 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(80\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
244. Kaltsas GA Papadogias D. Macras P. et al. **Tratamiento de tumores neuroendocrinos avanzados con análogos de somatostatina radiomarcados.** *Endocr Relato Cancer.* 2005; **12** : 683-699 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(96\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
245. DJ Kwekke Boom Mueller-Brand J. Paganelli G. et al. **Descripción general de los resultados de la terapia con radionúclidos del receptor de péptidos con 3 análogos de somatostatina radiomarcados.** *J Nucl Med.* 2005; **46** : 62S-66S [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
246. Valkema R. pauwels s. Kvols LK et al. **Supervivencia y respuesta después de la terapia con radionúclidos de receptores peptídicos con [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)]octreotida en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos avanzados.** *Semin Nucl Med.* 2006; **36** : 147-156 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(161\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
247. DJ Kwekke Boom TeunissenJJ Panadero WH et al. **Análogo de somatostatina radiomarcado [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotato en pacientes con tumores gastroenteropancreáticos endocrinos.** *J Clin Oncol.* 2005; **23** : 2754-2762 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(360\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
248. O'Toole D. Ruszniewski P. **Quimioembolización y otras terapias ablativas para metástasis hepáticas de tumores endocrinos gastrointestinales.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19** : 585-594 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(58\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
249. Toumpanakis C. meyer t caplin YO **Tratamiento citotóxico que incluye embolización/quimioembolización para tumores neuroendocrinos.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; **21** : 131-144 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(29\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
250. arnold r Trautmann ME Creutzfeldt W. et al. **Octreotide análogo de somatostatina e inhibición del crecimiento tumoral en tumores gastroenteropancreáticos endocrinos metastásicos.** *Bien.* 1996; **38** : 430-438 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
251. Ruszniewski P. O'Toole D. **Terapias ablativas para metástasis hepáticas de tumores endocrinos gastroenteropancreáticos.** *Neuroendocrinología.* 2004; **80** : 74-78 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(31\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
252. ramage jk davies ah Ardill J. et al. **Directrices para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos (incluidos los carcinoides) gastroenteropancreáticos.** *Bien.* 2005; **54** : iv1-iv16 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(239\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
253. Venook A.P. **Terapia de embolización y quimioembolización para tumores neuroendocrinos.** *Curr Opinión Oncol.* 1999; **11** : 38-41 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(41\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
254. Gupta S. Johnson MM Murthy R. et al. **Embolización arterial hepática y quimioembolización para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos: variables que afectan las tasas de respuesta y la supervivencia.** *Cáncer.* 2005; **104** : 1590-1602 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(237\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
255. Fiscal de distrito de Osborne Zervos EE StrosbergJ. et al. **Mejor resultado con citorreducción versus embolización para metástasis hepáticas sintomáticas de tumores carcinoides y neuroendocrinos.** *Ann Surg Oncol.* 2006; **13** : 572-581 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(100\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
256. Lo AS Pico J. Dr. Darcy et al. **Resultado a largo plazo después de la quimioembolización y embolización de lesiones metastásicas hepáticas de tumores neuroendocrinos.** *AJR Am J*

- Roentgenol.* 2007; **188** : 1201-1207 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(85\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
257. Sarmiento J.M. que fg **Cirugía hepática de metástasis de tumores neuroendocrinos.** *Cirugía Oncológica Clin North Am.* 2003; **12** : 231-242 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(152\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
258. falconi m. Bettini R. Boninsegna L. et al. **Estrategia quirúrgica en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos de páncreas.** *JOP.* 2006; **7** : 150-156 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
259. Carty SE Jensen RT Norton JA **Estudio prospectivo de resección agresiva de tumores endocrinos pancreáticos metastásicos.** *Cirugía.* 1992; **112** : 1024-1031 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
260. Sarmiento J.M. Heywood G. Rubin J. et al. **Tratamiento quirúrgico de las metástasis neuroendocrinas en el hígado: un alegato a favor de la resección para aumentar la supervivencia.** *J Am Coll Surg.* 2003; **197** : 29-37 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(365\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
261. Casa MG cameron jl Lillemoe KD et al. **Diferencias en la supervivencia de pacientes con metástasis resecables versus no resecables de cáncer de células de los islotes pancreáticos.** *J Cirugía Gastrointestinal.* 2006; **10** : 138-145 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(45\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
262. Musunuru S. Chen h. Rajpal S. et al. **Tumores neuroendocrinos hepáticos metastásicos: la resección mejora la supervivencia.** *Arco Quirúrgico.* 2006; **141** : 1000-1004 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(88\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
263. Moug SJ Leen E. Hórgano PG et al. **La ablación por radiofrecuencia tiene un papel terapéutico valioso en el VIPoma metastásico.** *Pancreatología.* 2006; **6** : 155-159 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
264. Mazzaglia P.J. Berbere. milas m et al. **Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival.** *Surgery.* 2007; **142**: 10-19 [View in Article](#) [Scopus \(103\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
265. Gillams A. Cassoni A. Conway G. et al. **Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience.** *Abdom Imaging.* 2005; **30**: 435-441 [View in Article](#) [Scopus \(76\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
266. Elvin A. Skogseid B. Hellman P. **Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases.** *Abdom Imaging.* 2005; **30**: 427-434 [View in Article](#) [Scopus \(23\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
267. Arnold R. Rinke A. Schmidt C. et al. **Chemotherapy.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; **19**: 649-656 [View in Article](#) [Scopus \(46\)](#) [PubMed](#) [Abstract](#) [Full Text](#) [Full Text PDF](#) [Google Scholar](#)
268. Kouvaraki M.A. Ajani J.A. Hoff P. et al. **Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas.** *J Clin Oncol.* 2004; **22**: 4762-4771 [View in Article](#) [Scopus \(295\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
269. Moertel C.G. Hanley J.A. Johnson L.A. **Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.** *N Engl J Med.* 1980; **303**: 1189-1194 [View in Article](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
270. Moertel C.G. Lefkopoulo M. Lipsitz S. et al. **Estreptozotocina-doxorrubicina, estreptozotocina-fluorouracilo o clorozotocina en el tratamiento del carcinoma de células de los islotes avanzado.** *N Engl J Med.* 1992; **326** : 519-523 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
271. por Schrenck T. Howard JM Doppman JL et al. **Estudio prospectivo de quimioterapia en pacientes con gastrinoma metastásico.** *Gastroenterología.* 1988; **94** : 1326-1334 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Google Académico](#)
272. Cheng PN Saltz LB **No se pudo confirmar la actividad antitumoral objetiva principal de la estreptozocina y la doxorrubicina en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de los islotes avanzado.** *Cáncer.* 1999; **86** : 944-948 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(138\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
273. ron d Kazanietz MG **Nuevos conocimientos sobre la regulación de la proteína quinasa C y nuevos receptores de éster de forbol.** *FASEB J.* 1999; **13** : 1658-1676 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(0\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

274. Tuerca CG Kvols LK O'Connell MJ et al. **Tratamiento de carcinomas neuroendocrinos con etopósido y cisplatino combinados.** *Cáncer*. 1991; **68** : 227-232 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(485\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
275. Hainsworth J.D. Espejo DR Litchy S. et al. **Ensayo de fase II de paclitaxel, carboplatino y etopósido en carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado avanzado: un estudio de la Red de Investigación del Cáncer de Minnie Pearl.** *J Clin Oncol*. 2006; **24** : 3548-3554 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(95\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
276. Fjällskog ML Lejonklou MH Oberg KE et al. **Expresión de objetivos moleculares para los antagonistas de los receptores de tirosina quinasa en tumores pancreáticos endocrinos malignos.** *Clin Cáncer Res*. 2003; **9** : 1469-1473 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
277. Wulbrand U. Wied M. Zofel P. et al. **Expresión del receptor del factor de crecimiento en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos humanos.** *Eur J Clin Invest*. 1998; **28** : 1038-1049 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
278. Peghini ES Iwamoto M. Rafael M. et al. **La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico y de los receptores del factor de crecimiento de hepatocitos en una proporción de gastrinomas se correlaciona con un crecimiento agresivo y menor capacidad de curación.** *Clin Cáncer Res*. 2002; **8** : 2273-2285 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
279. Furukawa M. Rafael M. Mateo C. et al. **El aumento de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) y/o su receptor (IGF-1R) en los gastrinomas se asocia con una baja capacidad de curación, un mayor crecimiento y el desarrollo de metástasis.** *Cáncer Res*. 2005; **11** : 3233-3242 [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
280. Yao JC **Terapia molecular dirigida para el carcinoma carcinoide y de células de los islotes.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007; **21** : 163-172 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(83\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
281. Strosberg JR Kvols LK **Una revisión de los ensayos clínicos actuales para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.** *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; **16** : 219-224 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(25\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
282. Chan JA Kulke MH **Terapias emergentes para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados.** *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007; **12** : 253-270 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(12\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
283. Yao JC Zhang JX Rashid A. et al. **Estudios clínicos e in vitro de imatinib en tumores carcinoides avanzados.** *Clin Cáncer Res*. 2007; **13** : 234-240 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(72\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
284. Hopfner M. Sutter AP Gerst B. et al. **Un enfoque novedoso en el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastrointestinales.** *Br J Cáncer*. 2003; **89** : 1766-1775 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(58\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
285. Kulke M. Lenz H.J. Meropol Nueva Jersey et al. **A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients with unresectable neuroendocrine tumors (NET): a phase 11 consortium (P2C) study.** *J Clin Oncol*. 2005; **23** : 310s [View in Article](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
286. Hobday T.J. Holen K. Donehower R. et al. **A phase II trial of gefitinib in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors: a phase II consortium study.** *J Clin Oncol*. 2006; **24** : A4043 [View in Article](#) [Scopus \(1\)](#) [Crossref](#) [Google Scholar](#)
287. Duran I. Kortmansky J. Singh D. et al. **Un estudio clínico y farmacodinámico de fase II de temsirolimus en carcinomas neuroendocrinos avanzados.** *Br J Cáncer*. 2006; **95** : 1148-1154 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(225\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
288. Kimmig BN **Radioterapia para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.** *Ann NY Acad Sci*. 1994; **733** : 488-495 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
289. Strosberg J. esperanza s jardinero n. et al. **Tratamiento eficaz de los tumores endocrinos de páncreas localmente avanzados con quimiorradioterapia.** *Neuroendocrinología*. 2007; **85** : 216-220 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(13\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
290. Pascher A. club j. Neuhaus P **Trasplante en el manejo de tumores endocrinos metastásicos.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; **19** : 637-648 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(36\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)

291. Olausson M. Freeman S. Herlenio G. et al. **Trasplante hepático ortotópico o multivisceral como tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos.** *Trasplante de hígado* 2007; **13** : 327-333 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(73\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
292. Le Treut Y.P. Delperio JR Dousset B. et al. **Resultados del trasplante hepático en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos.** *Ann Surg.* 1997; **225** : 355-364 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(213\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
293. Lehnert T. **Trasplante hepático por carcinoma neuroendocrino metastásico.** *Trasplante.* 1998; **66** : 1307-1312 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
294. Mensajería instantánea de Modlin Oberg k. CC generales et al. **Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.** *Lanceta Oncol.* 2008; **9** : 61-72 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(592\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
295. de Herder WW O'Toole D. Rindi G. et al. **Pautas de consenso de ENETS para el diagnóstico y tratamiento de tumores gastrointestinales neuroendocrinos: parte 2: tumores del intestino medio y del intestino posterior.** *Neuroendocrinología.* 2008; **87** : 1-63 [Ver en el artículo](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
296. Rindi G. Kloppel G. Couvelard A. et al. **Estadificación TNM de los tumores endocrinos (neuro) del intestino medio y posterior: una propuesta de consenso que incluye un sistema de clasificación.** *Arco de Virchow.* 2007; **451** : 757-762 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(422\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
297. mano de tigre Horvath K. Udekwu A. et al. **Gastrinomas: una experiencia de 42 años.** *Cirugía Mundial J.* 1990; **14** : 365-375 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(42\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
298. Farley DR Van Heerden S Conceder CS et al. **El síndrome de Zollinger-Ellison.** *Ann Surg.* 1992; **215** : 561-569 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
299. Lindo Sr. Cadiot G. **Criterios diagnósticos y terapéuticos en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y neoplasia endocrina múltiple tipo 1.** *J Intern Med.* 1998; **243** : 489-494 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(46\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
300. Galbut DL Markowitz AM **Insulinoma: diagnóstico, manejo quirúrgico y seguimiento a largo plazo.** *Soy J Surg.* 1980; **139** : 682-690 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
301. Dizón AM Kowalyk S. Hoogwerf B.J. **Neuroglucopenia y otros síntomas en pacientes con insulinomas.** *Soy J Med.* 1999; **106** : 307-310 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(90\)](#) [PubMed](#) [Abstracto](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
302. Soga J. Yakuwa Y. Osaka M. **Insulinomas/síndrome hipoglucémico: una evaluación estadística de 1085 casos informados de una serie japonesa.** *J Exp Clin Cancer Res.* 1998; **17** : 379-388 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
303. Fajans SS Vinik IA **Tumores de células de los islotes productores de insulina.** *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; **18** : 45-74 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)
304. Wiedmann MW Caca K **Terapia dirigida molecularmente para el cáncer gastrointestinal.** *Curr Blancos de fármacos contra el cáncer.* 2005; **5** : 171-193 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(81\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
305. Smolewski P. **Desarrollos recientes en la orientación de la ruta de la quinasa de rapamicina (mTOR) en mamíferos.** *Medicamentos contra el cáncer.* 2006; **17** : 487-494 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
306. JE danzante **Dianas terapéuticas: MTOR y vías relacionadas.** *Cáncer Biol Ther.* 2006; **5** : 1065-1073 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
307. Rocha-Lima CM Soares HP Raez LE et al. **EGFR dirigido a tumores sólidos.** *Control del Cáncer.* 2007; **14** : 295-304 [Ver en el artículo](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)
308. Harari PM **Estrategias de inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico en oncología.** *Endocr Relato Cancer.* 2004; **11** : 689-708 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(210\)](#) [PubMed](#) [referencia cruzada](#) [Google Académico](#)

Información del artículo

Historial de publicaciones

Publicado en línea: 13 de agosto de 2008

Aceptado: 12 de mayo de 2008

Recibido: 4 de febrero de 2008

John P. Lynch y David C. Mertz, editores de sección

notas al pie

The authors disclose the following: this work is partially supported by the Intramural Program of the NIDDK, National Institutes of Health.

Identification

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.047>

Copyright

© 2008 AGA Institute. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

ScienceDirect

[Access this article on ScienceDirect](#)

Figures

Figure 1 Effect of widespread use of PPIs on diagnosis and referral of ZES patients in 2 centers (Italian-La Sapienza University [Rome, Italy] and National Institutes of Health [Bethesda, Maryland]). The *left panel* shows the annual number of referrals of new cases before and after the widespread use of PPIs. The *right panel* shows the results for diagnosis of ZES at the National Institutes of Health center. Modified from Corleto et al.

66

Figure 2 CT, MRI, and EUS in patients with PETs. (A) CT (*top*) and MRI (*bottom*) images of the abdomen in a patient with a metastatic gastrinoma. Liver metastases are indicated by *arrowheads*. (B) EUS image of a pancreatic body insulinoma confirmed at subsequent surgery. The tumor is indicated by the *black arrowheads*.

Figure 3 Comparison of conventional imaging (CT, MRI) and SRS to localize a primary gastrinoma (*left*) or metastatic disease (*right*) in 2 patients with ZES. In the left panel the patient had negative preoperative conventional imaging studies (CT, MRI) and angiography, but SRS showed a lesion in the pancreatic head area. At surgery, a 2-cm tumor was resected and the patient has remained disease-free. In the *right panel* neither the MRI nor CT showed recurrent disease in this patient's postresection of a gastrinoma; however, the fasting gastrin level was increased and the SRS showed extensive metastases in lymph nodes and the liver. Both of these results show the greater sensitivity of SRS for localizing primary PETs as well as metastatic disease.

Figura 4 Comparación de la extensión de las metástasis hepáticas en un paciente con una PET maligna en la tomografía computarizada (*panel superior*) y la tomografía por emisión de positrones (*panel inferior*). Este paciente con una PET maligna tenía algunas metástasis hepáticas observadas en la tomografía computarizada (*arriba*) y SRS (no se muestra), pero una enfermedad mucho más extensa en la tomografía por emisión de positrones con ¹¹C-5-HTP que muestra su mayor sensibilidad. (Imágenes proporcionadas amablemente por el profesor Anders Sundin, Departamento de Radiología, Hospital Universitario de Uppsala, Uppsala, Suecia).

Figura 5 Célula de tumor endocrino pancreático teórico, célula de músculo liso (pericito) o célula endotelial que muestra los sitios y el mecanismo de acción de nuevos agentes para el tratamiento de PET metastásico. Todos estos componentes celulares de las PET muestran receptores del factor de crecimiento de superficie (p. ej., receptor del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGFR], receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1R], c-KITR , etc.), que cuando son ocupados por sus respectivos factores de crecimiento (de manera autocrina o paracrina) conducen a la autofosforilación del componente intracelular de tirosina quinasa del receptor. La fosforilación de la tirosina quinasa activa el objetivo de la rapamicina en mamíferos PI3K-AKT (m TOR) (entre otras), promoviendo en última instancia la síntesis de proteínas, la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular, lo que provoca una mayor proliferación celular, inhibición de la apoptosis, invasión celular, metástasis y angiogénesis tumoral. Esta vía puede ser inhibida por anticuerpos monoclonales contra

receptores de factores de crecimiento, inhibidores de tirosina cinasa con actividad específica contra varios receptores de factores de crecimiento o inhibidores de mTOR corriente abajo. Aunque los inhibidores de mTOR son activos tanto contra el tumor directamente como contra su riego sanguíneo, los inhibidores de la tirosina quinasa o los anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento específicos pueden afectar predominantemente al tumor mismo o inhibir secundariamente el crecimiento de células tumorales al alterar su suministro de sangre.

[304](#)

,

[305](#)

,

[306](#)

,

[307](#)

,

[308](#)

Mesas

- **Tabla 1** Síndromes tumorales endocrinos pancreáticos
- **Tabla 2** Características de presentación de ZES (serie reciente) y causas de hipergastrinemia
- **Tabla 3** Características de los síndromes de insulinoma y glucagonoma

Artículos relacionados

- [Loss of Chromatin-Remodeling Proteins and/or CDKN2A Associates With Metastasis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Reduced Patient Survival Times](#)

Roy et al.

Gastroenterology February 24, 2018

- [Preview](#)
- [Full-Text](#)
- [PDF](#)

- [Identification of Potential Therapeutic Targets by Gene-Expression Profiling in Pancreatic Endocrine Tumors](#)

Couvelard et al.

Gastroenterology September 12, 2006

- [Preview](#)
- [Full-Text](#)
- [PDF](#)

- [Loss of DAXX and ATRX Are Associated With Chromosome Instability and Reduced Survival of Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors](#)

Marinoni et al.

Gastroenterology October 21, 2013

- [Preview](#)
- [Full-Text](#)
- [PDF](#)

- [Identification of Cancer Stem Cells in Human Gastrointestinal Carcinoid and Neuroendocrine Tumors](#)

Gaur et al.

Gastroenterology August 1, 2011

- [Preview](#)
- [Full-Text](#)
- [PDF](#)

- [Metformin Use Is Associated With Longer Progression-Free Survival of Patients With Diabetes and Pancreatic Neuroendocrine Tumors Receiving Everolimus and/or Somatostatin Analogues](#)

Pusceddu et al.

Gastroenterology April 12, 2018

- [Preview](#)

- [Full-Text](#)

- [PDF](#)

- [Casa](#)

- **ARTÍCULOS Y EDICIONES**

- [Problema actual](#)

- [Lista de problemas](#)

- [Cuestiones especiales](#)

- [Artículos en prensa](#)

- [Suplementos](#)

- **MULTIMEDIA**

- [Videos](#)

- [Resúmenes de DDW](#)

- [CME](#)

- **PARA AUTORES**

- [Resumen/Indización](#)

- [Lista de verificación CONSORT](#)

- [Preguntas frecuentes sobre figuras](#)

- [instrucciones para autores](#)

- [Preguntas frecuentes sobre ilustraciones médicas](#)

- [Academia de investigadores](#)

- [Recursos para autores internacionales](#)

- [Social Media](#)

- [Guía de estilo](#)

- [Enviar un manuscrito](#)

- **INFORMACIÓN DEL DIARIO**

- [Acerca de Gastroenterología](#)

- [Consejo de Redacción](#)

- [BOE Conflictos de interés](#)

- [Información del contacto](#)

- [Reclamar acceso](#)

- [Consejo editorial](#)

- [El personal editorial](#)

- [Información para anunciantes](#)

- [Permiso para reutilizar](#)

- [Press Embargo](#)

- [Alertas de nuevo contenido](#)

- [Suscribir](#)

- **PERO**

- [Inicio](#)
- [Móvil AGA](#)
- [Únase a AGA](#)
- [COVID-19](#)
- [Cáncer gastrointestinal superior](#)
- [Guía clínica AGA](#)
- [Enfermedad intestinal funcional](#)
- [Carcinoma hepatocelular](#)
- [Investigación Básica de Alto Impacto](#)
- [Investigación clínica de alto impacto](#)
- [EII](#)
- [Todas las colecciones](#)
- **SÍGANOS**
- [YouTube](#)
- [Gorjeo](#)
- [Facebook](#)

Usamos cookies para ayudar a proporcionar y mejorar nuestro servicio y personalizar el contenido. Para actualizar su configuración de cookies, visite el Configuración de cookies para este sitio.

Copyright © 2022 Elsevier Inc. excepto cierto contenido proporcionado por terceros. El contenido de este sitio está destinado a profesionales de la salud.

- [Política de privacidad](#)
- [Términos y condiciones](#)
- [Accesibilidad](#)
- [Ayuda y contacto](#)

