

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas

Tools for the diagnostic approach of pancreatic neuroendocrine tumors

Yenny Fernanda Guzmán¹, Rocío del Pilar López², Alonso Vera³, Deyanira González-Devia⁴

¹ Médica, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

² Médica patóloga, Departamento de Patología y Laboratorios; jefe, Sección de Biología Molecular, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; profesora clínica, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

³ Médico, cirujano general, cirujano de trasplantes; jefe, Servicio de Trasplantes y Cirugía Hepatobiliar, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; profesor clínico, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Médica internista, endocrinóloga, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; profesora clínica, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Introducción. Los tumores neuroendocrinos de páncreas son relativamente raros y heterogéneos. Sin embargo, su incidencia se ha incrementado a nivel mundial, y los avances en el diagnóstico y el tratamiento han mejorado la supervivencia. Tienen un pronóstico más favorable que el adenocarcinoma de páncreas, pero el reconocimiento y el abordaje diagnóstico son complejos y requieren un equipo humano multidisciplinario entrenado.

Objetivo. Actualizar al médico en el abordaje clínico, patológico, imaginológico y genético, y en la evaluación hormonal basada en la evidencia disponible, brindando herramientas y recomendaciones específicas para las diferentes circunstancias clínicas.

Conclusión. La incidencia de los tumores neuroendocrinos de páncreas en los últimos 40 años ha aumentado en más del 600 %, y corresponden a la segunda neoplasia pancreática con gran mortalidad. Actualmente, disponemos de múltiples biomarcadores para caracterizarlos y plantear un tratamiento más personalizado.

Palabras clave: páncreas; neoplasias pancreáticas; tumores neuroendocrinos; diagnóstico; biomarcadores de tumor.

Abstract

Background: Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET) are rare and heterogeneous. However, the incidence has increased worldwide, and the newer diagnostic methods and treatment have improved survival. They have a more favorable prognosis than pancreatic adenocarcinoma, but recognition and overall diagnostic methods are complex and require a trained multidisciplinary team.

Aim: To update the clinical, pathological, imaging, genetic and hormonal evaluation based on the available evidence. To provide tools and recommendations for different clinical scenarios.

Conclusions: The incidence of pNET in the last 40 years has increased by more than 600% and corresponds to the second pancreatic neoplasia with a high mortality rate.

Keywords: Pancreas; pancreatic neoplasms; neuroendocrine tumors; diagnosis, tumor.

Fecha de recibido: 31/07/2017 Fecha de aceptado: 14/11/2017

Correspondencia: Deyanira González, MD / Carrera 9 N° 116-20, consultorio 710, Asociación Médica de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia / Correo electrónico: deyaniragonzalezdevia@yahoo.com

Citar como: Guzmán YF, López RP, Vera A, González-Devia D. Herramientas para el abordaje diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Rev Colomb Cir. 2018;33:79-99.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan de las células enterocromafines derivadas de la cresta neural y el endodermo, las cuales se distribuyen en todo el organismo como glándulas o en forma difusa ¹. La incidencia en los Estados Unidos para el año 2012 fue de 6,98 casos por 100.000 personas, el 52,7% en mujeres, con un incremento más del 600 % en las últimas cuatro décadas ². Suelen diagnosticarse entre la sexta y la séptima décadas de la vida. En el 58 % de los casos, el tubo digestivo es la localización primaria de los tumores neuroendocrinos (17 % en el intestino delgado, 17 % en el recto y 6 % en el páncreas), en el 27 % son los pulmones y en el 15 % se desconoce ¹.

Entre el 2001 y el 2010 en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, se presentaron 1.221 casos de tumores neuroendocrinos, la mayoría (56,9 %) en mujeres, y el promedio de edad fue de 51,16 años (mediana de 52; rango de 1 a 92). El tumor más frecuente fue el hipofisiario (47 %), seguido del gastrointestinal (15 %), el pulmonar (11 %), el primario desconocido (7 %), el de paratiroides (5 %), el feocromocitoma-paraganglioma (4 %) y el de páncreas (3 %). Con excepción del tumor hipofisiario, todos los tumores neuroendocrinos tienen un potencial maligno considerable y el órgano más comprometido por metástasis es el hígado. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se hizo por las manifestaciones clínicas. El 61 % de los tumores tenían un índice de proliferación celular Ki-67 ≤ 3 % y el 90 % fueron bien diferenciados. De los tumores neuroendocrinos carcinoides de pulmón, el 11 % de los típicos y 67 % de los atípicos hicieron metástasis. De los gastroenteropancreáticos, 18 % de los bien diferenciados y el 50 % de los moderadamente diferenciados dieron metástasis. De los tumores neuroendocrinos con primario desconocido, el 31 % se clasificaron como bien diferenciados, y el 9 %, como moderadamente diferenciados ³.

La mayoría de los estos tumores se caracterizan por ser de curso clínico silencioso y

de crecimiento lento, compartir la apariencia histológica, y presentar marcadores endocrinos como la cromogranina A, la sinaptofisina y otros ⁴, los cuales se usan en el diagnóstico en asociación con la clínica y las imágenes diagnósticas ⁵. Los síntomas están asociados a la secreción de hormonas y a la compresión local por el crecimiento tumoral, las metástasis o ambos.

En general, todos los tumores neuroendocrinos pueden aparecer esporádicamente (mutaciones somáticas encontradas en las células tumorales) o en el contexto de un síndrome genético hereditario (mutaciones germinales encontradas en cualquier célula tumoral y en la célula normal).

Un síndrome genético hereditario se presenta en 5 a 10 % de los casos de tumores neuroendocrinos. Entre las condiciones genéticas implicadas, están: los síndromes de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (gen *MEN-1* o *menin*), de tipo 2 (gen *RET*) y de tipo 4 (gen *CDKN1B*) ⁶; la enfermedad de von Hippel-Lindau (gen *VHL*); la neurofibromatosis 1 (gen *NF1*); la esclerosis tuberosa (genes *TSC1* y *TSC2*); la tríada de Carney (gen no identificado); los síndromes de Carney-Stratakis (genes *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*) (4,7), de Reed (gen *FH*), de policitemia-paraganglioma-somatostatino (gen *HIF2A*) de paraganglioma-feocromocitoma (genes *SDHx*, *SDHAF2*, *MAX*, *TMEM127*, *HIF2A*, *PHD1*, *PHD2*, *HRAS*, *KIF1B*, *DH2*, *KRAS*, *IDH*, *FH* y *BAP-1*), y los adenomas pituitarios aislados familiares (gen *AIP*). Se han reportado otras mutaciones germinales de los genes de inhibidores de ciclina dependientes de cinasas asociadas como: *CDKN2B* (p15), *CDKN2C* (p18) y *CDKN1A* (p21) ^{8,9}.

Los tumores neuroendocrinos de páncreas, previamente conocidos como tumores de los islotes pancreáticos, se desarrollan en las células endodérmicas embrionarias que dan origen a los islotes de Langerhans. Estas células son especializadas y producen, almacenan y secretan péptidos y aminos biogénicas ⁴.

Por lo tanto, estos tumores pueden secretar una variedad de hormonas peptídicas, inclu-

yendo insulina, gastrina, glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático y péptido intestinal vasoactivo, entre otros. Esto resulta en una amplia variedad de síndromes clínicos asociados. Sin embargo, entre 50 y 75 % de los tumores neuroendocrinos de páncreas pueden no ser funcionales y suelen tener una presentación tardía con síntomas inespecíficos, como pérdida de peso, dolor abdominal y anorexia, debido a la secreción de diversos péptidos que no dan un síndrome clínico. Usualmente, en 40 a 50 % de los casos, producen tardíamente síntomas relacionados con compresión local, metástasis o ambas¹⁰; en el porcentaje restante, son asintomáticos y se diagnostican como hallazgos incidentales.

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son la segunda neoplasia epitelial más frecuente del páncreas, con una mortalidad del 60%¹¹; tienen una incidencia menor de 1 caso por 100.000 personas por año y prevalencia del 10 %⁴. Los datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) muestra un incremento en la incidencia de 0,17 en 1970 a 0,8 en 2012, con una prevalencia a 20 años de 0,003 % y con la menor supervivencia a cinco años comparado con otros tumores neuroendocrinos gastrointestinales⁴.

La mediana de la supervivencia para la enfermedad local es de 230 meses, para la local o regional es de 90 meses y para la metastásica es de 20 meses; para el tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado es de 140 meses, para el moderadamente diferenciado es de 70 meses y para el mal diferenciado es de 10 meses. Asimismo, los estudios *post mortem* reportan una incidencia del 0,8 a 10 %¹². Aunque el pico de incidencia ocurre entre los 40 y los 69 años, un número significativo de pacientes se diagnostican antes de los 35 años. La relación hombre a mujer es de 1,4 a 1. El 70 % de los tumores neuroendocrinos funcionales de páncreas corresponden a insulinomas, y el 90 % de estos son benignos; el 15 % son glucagonomas, y el 10 % son gastrinomas o somatostatinas, los cuales tienen un riesgo de metástasis de 80 a 90 %¹.

Clasificación patológica de los tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos de páncreas se clasifican, en primer lugar, como funcionales o no funcionales, según los síntomas relacionados con la secreción hormonal tumoral. Generalmente, los que están bien diferenciados, muestran producción hormonal y se asocian con síndromes hormonales reconocidos (insulinoma, gastrinoma, etc.); aquellos pobremente diferenciados raramente se asocian con secreción hormonal.

En las últimas dos décadas, su clasificación histopatológica ha tenido varios cambios relacionados con la comprensión de la enfermedad. En el 2000, se incluía el estadio tumoral (TNM) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual comprendía tres categorías: carcinoma bien diferenciado con un comportamiento benigno o incierto, carcinoma bien diferenciado con características malignas y carcinoma pobremente diferenciado.

Esta clasificación se actualizó en el 2010, teniendo en cuenta que las características patológicas usadas no se correlacionaban adecuadamente con el pronóstico y el comportamiento biológico de los tumores y, por ende, era imperfecto para determinar el mejor tratamiento¹³. Asimismo, se observó que las características histológicas del tumor influían aún más en estos factores. Por este motivo, se decidió dar mayor importancia al grado histológico del tumor y se incluyó en la clasificación el conteo mitótico y el índice de proliferación celular determinado con el marcador Ki-67. Es indispensable corroborar el fenotipo tumoral con estudios de inmunohistoquímica de cromogranina, sinaptofisina o ambas.

Se establecieron tres categorías histológicas según la característica evaluada, el recuento mitótico o el índice de Ki-67, con mayor valor. Por ejemplo, si un tumor neuroendocrino de páncreas es bien diferenciado, con un conteo mitótico menor de 2 y un índice Ki-67 de 2 %, se considera de grado I; pero si el mismo tumor presenta un índice Ki-67 de 25 %, se considera

un carcinoma neuroendocrino de grado 3, lo cual cambia el pronóstico ¹⁴.

No obstante, esta clasificación está siendo modificada, en especial, por el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a la tumorigénesis neuroendocrina pancreática. En la mayoría de tumores neuroendocrinos bien diferenciados, se identifican alteraciones en la remodelación de la cromatina por la vía PI3K-AKT-mTOR y, en los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, las mutaciones en *TP53* y *RB* pueden contribuir a su desarrollo y ayudan a diferenciarlos ¹⁵. Probablemente, estos mecanismos expliquen la discordancia, entre el índice Ki-67, el conteo mitótico y el pronóstico en años de supervivencia, observada en múltiples estudios ¹⁴.

Por lo anterior, los últimos estudios plantean la necesidad de establecer dos tipos de grado 3: uno bien diferenciado con Ki-67 alto y otro pobremente diferenciado, basado en la morfología y en los cambios moleculares. Estos tumores neuroendocrinos de grado 3 tienen morfología bien diferenciada con un patrón de crecimiento organoide, no expansivo, ausencia de necrosis geográfica y sin estroma desmoplásico ^{14,16,17}.

En 2017, la OMS actualizó la clasificación histológica de los tumores neuroendocrinos de páncreas de la siguiente manera ¹⁸:

- Tumores neuroendocrinos bien diferenciados
 - Grado 1: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 menor de 3 % e índice mitótico menor de 2 por 10 campos de mayor aumento
 - Grado 2: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 de 3 a 20 % e índice mitótico de 2 a 20 por 10 campos de mayor aumento
 - Grado 3: tumor bien diferenciado, índice Ki-67 mayor de 20 % e índice mitótico mayor de 20 por 10 campos de mayor aumento
- Tumor neuroendocrino pobremente diferenciado

- Carcinoma neuroendocrino de grado 3: tumor mal diferenciado de célula pequeña o célula grande, índice Ki-67 mayor de 20 % e índice mitótico mayor de 20 por 10 campos de mayor aumento
- Neoplasia mixta neuroendocrina y no neuroendocrina

Rendimiento del índice Ki-67 en tumores neuroendocrinos de páncreas: el índice Ki-67 es un requisito para la clasificación y, junto con el conteo mitótico, son los factores pronósticos más fiables en la actualidad para los tumores neuroendocrinos de páncreas. Se basa en el conteo de, al menos, 500 células en las áreas de mayor proliferación o “puntos calientes” (*hot spots*); sin embargo, el método para su cuantificación sigue siendo materia de gran debate. En la actualidad, se recomienda hacer un conteo manual con imágenes impresas, evitando hacerlo a simple vista. Este método es el más sencillo, reproducible, preciso y económico ¹⁹. En la figura 1 se muestra la patología de un tumor neuroendocrino de páncreas de grado 1 dado por el grado de diferenciación e índice Ki-67.

El índice de proliferación celular Ki-67 mayor de 55 % predice una mejor respuesta a la quimioterapia basada en cisplatino, mientras que, con uno menor de 55%, hay mayor supervivencia con pobre respuesta a la quimioterapia ^{13,14}.

Estadificación TNM: se ha propuesto la modificación de este sistema de evaluación de carga tumoral, basándose en las curvas de supervivencia y en la importancia de subclasificar la estadificación ganglionar. En la última clasificación de 2016 propuesta por la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), se modifican los grupos pronósticos de estadio tumoral y se adoptan los propuestos por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), pero se mantienen los criterios para determinar el estadio del tumor primario, de los ganglios linfáticos y de las metástasis ²⁰.

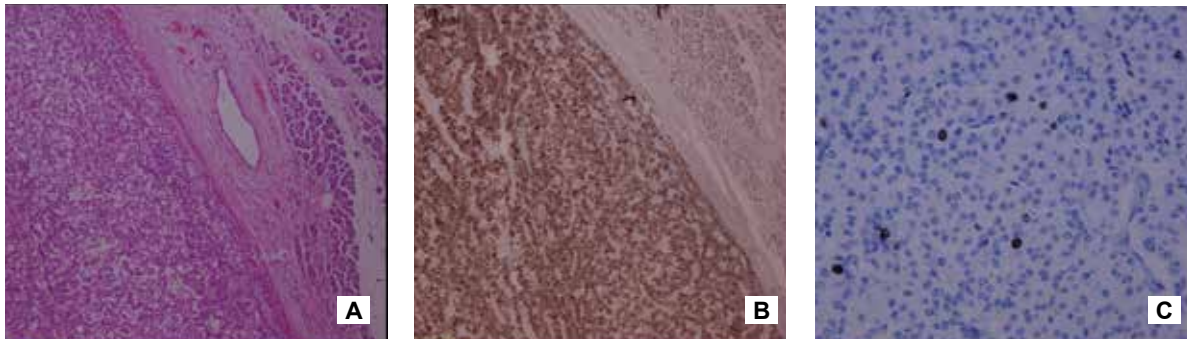


Figura 1. Tumor neuroendocrino de páncreas bien diferenciado de grado 1. A) En el lado izquierdo se aprecia el tumor y, al lado derecho, el tejido pancreático normal. Hematoxilina y eosina, 10X. B) Tinción de inmunohistoquímica positiva para cromogranina, 10X. C). Tinción de inmunohistoquímica para el índice de proliferación Ki-67 que es menor de 2 %, 10X.

Evaluación clínica

La anamnesis es clave; la historia personal y familiar es muy importante para determinar si se trata de un tumor neuroendocrino esporádico o hereditario. Los sujetos con historia personal de dos o más tumores neuroendocrinos o una historia familiar de tumor neuroendocrino, deben ser evaluados para el síndrome genético correspondiente. Es necesario valorar los síntomas producidos por la secreción hormonal o por el efecto de masa tumoral, para determinar la funcionalidad tumoral; en particular, se debe interrogar sobre la presencia de lipomas, lesiones en la piel, y antecedentes de urolitiasis y otros tumores no endocrinos. Se debe evaluar el estado funcional usando el índice de Karnofsky (IK) o la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

La presentación clínica define si el tumor es funcional o si no lo es; sin embargo, puede ser un reto diagnóstico. Hasta 60 a 70 % de los casos se presentan con metástasis, en su mayoría hepáticas ⁴.

A continuación, se describen brevemente los tumores neuroendocrinos funcionales. En la tabla 1 se resumen los síndromes producidos por los tumores neuroendocrinos del páncreas.

Insulinoma

Se deriva de las células beta de los islotes de Langerhans y es más frecuente en mujeres, con

una relación 2:1 frente a los hombres en la quinta a sexta década de la vida. Secreta insulina de manera autónoma, lo que conlleva hipoglucemia.

La presentación clínica se caracteriza por la tríada de Whipple (hipoglucemia, síntomas neurológicos y recuperación con la ingestión de glucosa). Estos síntomas se deben al efecto de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso central; la mayoría de los pacientes tiene síntomas secundarios a un exceso de liberación de catecolaminas por la hipoglucemia, lo que incluye sudoración, temblor y palpitaciones. Menos del 10 % están asociados con el síndrome MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1) y suelen presentarse con focos múltiples. El 95 % son pequeños, miden menos de 2 cm, y son malignos solamente en 5 a 10 % de casos ^{4,21,22}.

Gastrinoma

Es el segundo tumor neuroendocrino funcional de páncreas y se localiza en el triángulo del gastrinoma, formado por la unión del conducto cístico y el colédoco, la segunda y la tercera porciones del duodeno y el cuello del páncreas. El 70 % de estos tumores se ubican en el duodeno, el 25 % en el páncreas, y el 5 % en tejidos adyacentes. La edad media del diagnóstico es 50 años, es más frecuente en hombres y se asocia con alcoholismo.

Tabla 1. Síndromes producidos por los tumores neuroendocrinos de páncreas. La frecuencia reportada está en relación con los tumores neuroendocrinos de páncreas. Es necesario recordar que estos tumores, en fases avanzadas, pueden volverse funcionales y multisecretorios (secreción metacrónica).

TNEP funcionales	Hormona	Casos por millón	Localización	Porcentaje de malignos	Asociación con MEN-1	Síntomas
Insulinoma	Insulina	1 a 3	Páncreas, 97 % Duodeno, 3 %	<10 %	4-5 %	Hipoglucemia
Glucagonoma	Glucagón	0,01 a 0,1	Páncreas	>70 %	20 %	Pérdida de peso Eritema necrolítico migratorio
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0,5 a 21,5	Duodeno, 70 % Páncreas, 25 % Otros sitios, 5 %	60-90 %	20-25 %	Dolor Diarrea Dispepsia
VIPoma	Péptido intestinal vasoactivo	0,05 a 0,2	Páncreas, 90 % Suprarrenales y otros, 5 %	40-70 %	6 %	Diarrea Hipopotasemia Deshidratación
Somatostatinoma	Somatostatina	Raro	Páncreas, 55 % Duodeno-yeyuno, 44 %	>70 %	45 %	Asintomático
GRHoma	GNRH y somatostatina C	Raro	Páncreas, 30 % Pulmón, 54 % Yeyuno, 7 % Otros, 13 %	>60 %	16 %	Acromegalia
ACTHoma	ACTH	Raro	Páncreas, 4-16 % Pulmón Timo y otros	>95 %	Raro	Síndrome de Cushing
Síndrome carcinoide	Serotonina	Raro	Páncreas, <1 % Yeyuno, íleon	60-88 %	Raro	Diarrea Rubor seco
TNEP más hipercalcemia	PTH-rp	Raro	Páncreas y otros	84 %	Raro	Hipercalcemia
TNEP más hipertensión	Renina	Raro	Páncreas	Desconocido	No	Hipertensión Hipopotasemia
TNEP más hiperandrogenismo	LH	Raro	Páncreas	Desconocido	No	Anovulación (mujer) Virilización (mujer)
TNEP más policitemia	Eritropoyetina	Raro	Páncreas	100 %	No	Policitemia
TNEP más hipoglucemia	IGF-2 GLP-1	Raro	Páncreas Otros	Desconocido	No	Hipoglucemia
TNEP más úlcera péptica	CCK	Raro	Páncreas	Desconocido	No	Diarrea Úlcera péptica Pérdida de peso Colelitiasis

Continúa

Continúa Tabla 1

TNEP funcionales	Hormona	Casos por millón	Localización	Porcentaje de malignos	Asociación con MEN-1	Síntomas
TNEP más calcitonina más otras hormonas (22)	Calcitonina sola, 60 %, más vipoma, 20 %, más insulina, 10 %, más Cushing, 4 %, más somatostatina, 4 %, más gastrinoma, 2 %	Raro	Páncreas, <1 % Tiroides, 99 %	60 %	No	No funcional Diarrea y otros
Insulinoma más SIADH (80)	Insulinoma más AVP	Raro	Páncreas	100 %	No	Hiponatremia Hipoglucemia

TNEP: tumores neuroendocrinos del páncreas: VIP: *Vasoactive Intestinal Peptide*; ACTH: *Adrenocorticotropic hormone*; GnRH: *Gonadotropin-releasing hormone*; PTH-rP: *Parathyroid hormone-related protein*; LH: *Luteinizing hormone*; IGF-2: *Insulin-like growth factor 2*; GLP-1: *Glucagon-like peptide-1*; CCK: *Cholecystokinin*; SIADH: *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*; AVP: *Arginine vasopressin*.

A pesar de tener un crecimiento lento, hasta del 60 al 90 % tienen un comportamiento maligno, con diseminación metastásica a los ganglios linfáticos y al hígado en un tercio de los casos en el momento del diagnóstico.

Es un tumor secretor de gastrina que lleva al síndrome de Zollinger-Ellison. Este consiste en úlceras pépticas que suelen ser resistentes al tratamiento, asociadas con dolor abdominal, diarrea, pirosis, náuseas y pérdida de peso. Las úlceras pueden presentarse en sitios poco comunes, sin embargo, es característica la úlcera duodenal típica. Alrededor del 30 % de los pacientes tiene síndrome MEN-I^{4,21,23}.

Glucagonoma

Es un tumor que secreta cantidades excesivas de glucagón, diagnosticado en la quinta década de la vida, y con igual prevalencia entre hombre y mujeres.

Todos los glucagonomas aparecen en el páncreas, principalmente en la cola. Usualmente, son tumores grandes (>5 cm), malignos en más del 60 % de los casos, con metástasis a hígado en hasta en el 80 %. Del 5 al 17 % se asocia con el síndrome MEN-I. Este se caracteriza por pér-

didada de peso, queilitis, dermatitis (eritema necrolítico migratorio), diabetes mellitus, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, anorexia, tromboembolia venosa profunda y síntomas neurológicos, como ataxia, depresión y debilidad muscular proximal^{7,21,23}.

Vipomas

Son tumores raros, tienen una incidencia de 1 por un millón por año, y suelen ser esporádicos y grandes, de más de 3 cm. El 95 % se presenta en el páncreas, principalmente en la cola, pero pueden localizarse en bronquios, colon, glándulas suprarrenales e hígado. El 90 % son malignos y 60 a 80 % presentan metástasis al momento del diagnóstico.

Secretan gran cantidad de péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que origina el síndrome de Verner-Morrison, caracterizado por diarrea líquida de gran volumen (cólera pancreática), hipocalcemia y aclorhidria. Otros síntomas que se pueden encontrar son: rubor o rubefacción, dolor abdominal, insuficiencia renal, hipercalcemia, hiperglucemia, náuseas, calambres, debilidad y deshidratación^{7,21,23}.

Somatostatinoma

Es un tumor raro que se presenta en menos de 1 de 40 millones de personas. El 50 % ocurre en el páncreas, y el 50 % en duodeno y yeyuno. Es maligno en 6 a 70 % de los casos y las metástasis hepáticas son frecuentes (80 %). Se pueden asociar con el síndrome MEN-1 o el MEN-2, la neurofibromatosis (gen *NF1*) y la enfermedad de von Hippel-Lindau (gen *VHL*). El 98 % de los somatostatonomas intestinales son asintomáticos; se ha cuestionado la existencia de un síndrome clínico^{7,21,23,24}.

GRFoma

Son tumores muy raros y no se conoce su incidencia. Son malignos en 30 a 50 % de los casos y puede originarse en el páncreas, el pulmón y el intestino delgado. Secretan hormona del crecimiento y causan acromegalia.

ACTHoma

Es un tumor maligno el 95 % de las veces, más frecuente en mujeres que en hombres. Secre- ta ACTH y es responsable del 4 % de los casos de síndrome de Cushing. Puede asociarse con el síndrome de Zollinger-Ellison hasta en 8 % de los pacientes, y del 26 al 80 % de estos tumores secretan gastrina.

PTHrp-oma

Son tumores raros y, a pesar de ser de bajo grado, más del 85 % son malignos. Causan hiper- calcemia por producción de PTHrp (péptido relacionado con la parathormona).

Tumores neuroendocrinos de páncreas que causan síndrome carcinoide

Existen menos de 50 casos reportados en la literatura científica y se ubican principalmente en la cola del páncreas; entre el 60 y el 90 % de estos tumores son malignos. Corresponden a menos del 1 % de los carcinoides gastrointestinales y son de mejor pronóstico. Estos tumores secretan serotonina y taquicininas, lo cual causa rubor o rubefacción, diarrea y dolor abdominal.

Evaluación bioquímica y hormonal

Los biomarcadores consisten en expresiones celulares, bioquímicas o moleculares que se pueden rastrear o medir mediante herramientas tecnológicas que facilitan la predicción, aclarar la etiología, hacer el diagnóstico, y valorar la evolución (progresión o regresión) de la enfermedad y el resultado del tratamiento²⁵.

Los biomarcadores permiten integrar la gé- nesis tumoral y las manifestaciones clínicas, lo cual repercute en la estrategia terapéutica; sin embargo, en forma aislada, no permiten hacer el diagnóstico. Entre sus ventajas están: se correlacionan con la carga tumoral, conducen al diagnós- tico temprano, evalúan la enfermedad residual mínima, apoyan la elección de determinada modalidad diagnóstica compleja, y pueden demostrar el éxito o el fracaso del tratamiento²⁶.

Entre sus desventajas, se incluyen: no estar disponible en todos los centros, los altos costos, su difícil uso en enfermedades avanzadas, y la variabilidad en la sensibilidad y la especificidad.

Debido a la complejidad, la heterogeneidad y el fenotipo de los tumores neuroendocrinos de páncreas, no existe un único biomarcador para ellos; son múltiples y se pueden evaluar en tejidos, sangre y orina, así como con imágenes combinadas con radionúclidos, con gran variabilidad en la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad debido a cambios en la metodología y la estandarización de las técnicas.

Biomarcadores generales

Cromogranina A. Es un marcador ampliamente usado en la última década en tejido y en sangre; se expresa en los sujetos sanos, en enfermedad neoplásica y no neoplásica. Su rendimiento es superior cuando se ha confirmado el tumor neu- roendocrino y es ineficaz como marcador diag- nóstico aislado. Se correlaciona con la carga tumoral, con la enfermedad metastásica y con el pronóstico. No se correlaciona con la funcio- nalidad ni la localización tumoral. Las mues- tras sanguíneas se deben tomar en ayunas con suspensión previa de los inhibidores de bomba de protones, por lo menos, dos semanas antes²⁷.

Hay gran variabilidad entre los ensayos comerciales para la cromogranina A ²⁸.

Pancreastatina. Es el polipéptido más corto de la cromogranina A y se encuentra elevada en 58 a 81 % de los tumores neuroendocrinos; se puede medir en sangre y orina ²⁹. No se correlaciona con la carga tumoral, la localización, la agresividad ni la supervivencia. Se afecta por la ingestión de alimentos o la hiperglucemia ³⁰.

Cromogranina B y C. El rendimiento de las cromogranina B y C en tumores neuroendocrinos es inferior al de la cromogranina A. Al parecer, no se afectan por el deterioro de la función renal o el uso de inhibidores de bomba de protones ³¹.

Enolasa neuronal específica. Está presente en neuronas y células neuroendocrinas. Hasta el momento, no tiene una buena utilidad clínica ³².

Biomarcadores específicos

Polipéptido pancreático. Se produce en las células neuroendocrinas del páncreas y del colon, desempeñando un papel en la autorregulación de la secreción. Su utilidad clínica es limitada ^{33,34}.

Gastrina. Es un marcador que se puede evaluar en sangre y tejido. En caso de gastrinoma, la gastrina sérica en ayunas es mayor de 100 pg/ml o más de 10 veces el límite superior, el pH gástrico es menor de 2, la salida de ácido basal es mayor de 15 mEq/L y la prueba de secretina muestra un aumento de la secreción de gastrina.

Es importante recordar que la gastrinemia es alta en la atrofia gástrica y que los inhibidores de la bomba de protones se deben suspender, al menos, una semana antes de la toma de exámenes y, los antagonistas H₂, dos días antes ^{4,21,35}.

Insulina y prueba en ayunas. El diagnóstico y el seguimiento de los insulinomas requieren confirmar: valor de glucosa inferior a 40 mg/dl, insulina mayor de 36 pmol/L, péptido C mayor de 200 pmol/L, proinsulina de más de 5 pmol/L y β-hidroxibutirato inferior a 2,7 mmol/L. Además, se debe documentar la ausencia de sulfonilureas o sus metabolitos en

plasma u orina y una buena respuesta terapéutica con el glucagón ²¹.

Glucagón. Es un marcador que se puede evaluar en sangre y tejido. El síndrome de glucagonoma conlleva valores de glucagón plasmático por encima de 500 pg/ml y elevación de la glucosa en sangre ^{7,21}.

Péptido intestinal vasoactivo. Este marcador se evalúa en sangre. Los niveles encontrados en caso de VIPoma son mayores de 500 pg/ml y, en la diarrea secretoria aguda, mayores de 700 ml/d ²¹.

Somatostatina. Es un marcador que se evalúa en sangre y tejido. Para el diagnóstico del somatostatina, se requiere elevación de la somatostatina sérica y la inmunohistoquímica positiva en el tejido.

Otros biomarcadores menos frecuentes y su síndrome

GRFoma. Causa aumento de la hormona del crecimiento, elevación de la somatomedina C y hábito acromegálico. La prueba de supresión de glucosa para la hormona del crecimiento es positiva, con imágenes que descartan tumores hipofisarios.

ACTHoma. Produce elevación de la ACTH sérica, del cortisol libre en orina de 24 horas y del cortisol salival de las 11 p.m. La prueba de supresión con dexametasona es positiva y existe hábito cushingoide con coloración parda de la piel. Se deben descartar tumores hipofisarios y, por medio del cateterismo de los senos petrosos, confirmar la producción extrahipofisaria.

PTHrp-oma. Produce hipercalcemia, elevación de la PTH-rp y supresión de la PTH endógena.

Tumor neuroendocrino de páncreas que causa síndrome carcinoide asociado a elevación de serotonina y sus metabolitos. Se puede medir el ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas.

Biomarcadores emergentes

Células tumorales circulantes. La detección de células tumorales circulantes se basa en la tec-

nología que captura la expresión celular de las moléculas de adhesión celular epitelial en varios tumores sólidos. En los tumores neuroendocrinos metastásicos se encuentran células tumorales circulantes detectables en el intestino medio (43 %) y el páncreas (21 %), sin correlación con el índice Ki-67 y la cromogranina A sérica³⁶. Alrededor del 50 % de los pacientes con tumores neuroendocrinos tienen células tumorales circulantes detectables y se correlacionan con el compromiso hepático³⁷.

MicroARN. Son ARN no codificantes de pequeño tamaño (19 a 25 nucleótidos) que regulan los mecanismos posteriores a la transcripción en diversos procesos; se encuentran alterados en neoplasias y son potenciales biomarcadores y agentes terapéuticos. Se pueden evaluar en sangre y en tejido, pero hay dificultades para su estandarización y reproducibilidad.

En los tumores neuroendocrinos de páncreas se ha encontrado aumento de la regulación de miR-2, miR-103, miR107, miR-193b. La sobreexpresión de miR-21 se asocia con un alto índice Ki-67 y metástasis hepáticas. La expresión de miR-642 se correlaciona con el índice Ki-67 y la expresión de miR-210 se asocia con enfermedad metastásica. Se ha encontrado disminución de la regulación de miR-584, miR-1285, miR-550-002410, miR-1290 y miR-1825; la disminución de la regulación sérica del miR-1290 discrimina los tumores neuroendocrinos de páncreas de los adenocarcinomas³⁸⁻⁴⁰.

Análisis genético por transcripción por PCR, microarreglos. La tasa de mutaciones de los tumores neuroendocrinos de páncreas es de 0,82 por megabase (rango de 0,04 a 4,56) y es baja al compararse con la del adenocarcinoma de páncreas, que reporta 2,64 (rango de 0,65 a 28,2). Múltiples genes candidatos asociados se pueden medir en sangre o tejido fresco. Las pruebas de PCR son estandarizadas y reproducibles, con un coeficiente de variabilidad entre ensayos e intraensayos inferior al 2 %; y no se afectan por edad, sexo, etnia, ayuno o medicación^{41,42}.

En los tumores neuroendocrinos de páncreas bien diferenciados, se pueden encontrar genes con mutaciones somáticas múltiples, como: *MEN1*, *DAXX*, *ATRX*, *TSC*, *NFI* y *MUTYH* (tabla 2)⁴³.

NETest. Permite evaluar, en sangre periférica, la expresión de ARN de 51 genes para identificar tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Ha demostrado buen rendimiento en pacientes con tumores bien y moderadamente diferenciados de intestino medio y páncreas metastásicos^{41,42}. Hasta marzo de 2018, se había evaluado en 5.207 pacientes de 106 instituciones de Estados Unidos y Europa con una probabilidad diagnóstica mayor del 90 %, un valor predictivo positivo mayor del 92 % y valor predictivo pronóstico mayor del 95 %; se ha evaluado en pretratamiento para la predicción de la respuesta a la terapia con radionúclidos con una exactitud del 93 %⁴⁴.

Evaluación radiológica

La evaluación de la estadificación tumoral inicial y el seguimiento recae principalmente en las imágenes diagnósticas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Las técnicas de medicina nuclear combinadas (imágenes híbridas) con TC y RM mejoran la localización de los tumores ocultos y mejoran la estadificación, como la SPECT (TC de emisión monofotónica), la gammagrafía con análogos del receptor de somatostatina (RSST), la tomografía con emisión de positrones (PET) con análogos del RSST y, en algunas ocasiones, la PET con 18F-DOPA o con 18F-FDG. Las innovaciones en medicina nuclear con antagonistas para el RSST y agonistas del receptor GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), podrían mejorar las imágenes de los tumores neuroendocrinos de páncreas⁴⁵.

Radiología convencional

Ultrasonografía de abdomen. Desempeña un papel secundario en el seguimiento; se utiliza en el seguimiento temprano de los tratamientos con radionúclidos, en radiofrecuencia,

Tabla 2. Alteraciones genéticas halladas en tumores neuroendocrinos de páncreas, estudios realizados en pequeño número de poblaciones

Alteración genética	Tipo	Frecuencia de alteración somática (%)	Pronóstico
Mutación en gen <i>MEN-1</i>	Somática/germinal	35-41	Intermedio
Mutación en gen <i>VHL</i>	Somática/germinal	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>TSC</i>	Somática/germinal	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>MUTYH</i>	Somática/germinal	6	Sin dato
Mutación en gen <i>CDKN1B</i>	Somática/germinal	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>CHEK2</i>	Somática/germinal	4	Sin dato
Mutación en gen <i>BRCA 2</i>	Somática/germinal	1	Sin dato
Mutación en gen <i>DAXX</i>	Somática	22	Malo
Mutación en gen <i>ATR</i>	Somática	10	Malo
Mutación en gen <i>PTEN</i>	Somática	7	Malo
Mutación en gen <i>DEPDC5</i>	Somática	2	Malo
Mutación en gen <i>TSC1</i>	Somática	2	Malo
Mutación en gen <i>TSC2</i>	Somática	2	Malo
Mutación en gen <i>SETD2</i>	Somática	5	Sin dato
Mutación en gen <i>CDKN2A</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>EYA1</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>FMTB1</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>RABGAP1L</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>PSPN</i>	Somática	<1	Malo
Mutación en gen <i>ULK1</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>MTAP</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en gen <i>ARID2</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en <i>SMARCA4</i>	Somática	1	Sin dato
Mutación en <i>MLL3</i>	Somática	5	Sin dato
Fusión en genes <i>EWSR1/BEND2</i>	Somática	2	Malo
Fusión en genes <i>EWSR1/FLI1</i>	Somática	<1	Malo
Mutación en gen <i>APOBEC3A-3B</i>	Somática	<1	Sin dato
Mutación en <i>TP53</i>	Somática	2	Sin dato

formación de émbolos y quimioémbolos de metástasis hepáticas.

Tomografía computarizada. Es una de las imágenes diagnósticas de elección para el diagnóstico y el seguimiento de los tumores neuroendocrinos de páncreas. Se requiere un protocolo con contraste multifásico y, como mínimo, debe tener una fase sin contraste, una fase venosa portal y una fase arterial. Estos tumores, generalmente, presentan una hipercaptación en la fase arterial; sin embargo, algunos tumores no la presentan o lo hacen en la fase tardía. La TC es la imagen de elección para el seguimiento, porque se ha valorado objetivamente su uso mediante los criterios RECIST, RECIST modificado, Chun y Choi.

Resonancia magnética. Es otra de las imágenes diagnósticas de elección para el diagnóstico y el seguimiento. Se requiere un protocolo con contraste dinámico o multifásico para mejorar la sensibilidad que reporte imágenes morfológicas neutras (ponderadas) en T_1 y T_2 , e imágenes con saturación de grasa en T_2 . Se deben hacer la supresión de grasa y la compensación de movimiento, y se debe incluir la difusión de imágenes ponderadas para la parte superior del abdomen.

En los tumores neuroendocrinos de páncreas con metástasis hepáticas, la sensibilidad es mejor en la fase de difusión pesada y con el uso de medios de contrastes específicos para el hígado. Algunas características pueden sugerir mayor agresividad tumoral, como: lesiones tumorales de gran diámetro, signos de invasión vascular, isointensidad o hipointensidad en la fase venosa portal, ausencia de plano de clivaje, compresión del conducto biliar y extensión extrahepática^{46,47}.

En las imágenes de difusión pesada, los valores bajos del coeficiente de difusión aparente (*Apparent Diffusion Coefficient*, ADC) se asocian con mayor densidad celular, abundancia de organelos celulares y mayor agresividad tumoral^{47,48}.

Las ventajas de la RM es que no produce radiación ionizante, tiene mayor sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas y ofrece otras técnicas funcionales.

Imágenes de medicina nuclear

Las imágenes de medicina nuclear son utilizadas para la estadificación, el seguimiento y la reestadificación, ya que los tumores neuroendocrinos de páncreas poseen características moleculares relevantes que permiten su uso, como: expresan RSST en 80 a 100 % de casos, especialmente el subtipo 2 (RSST2)⁴⁹, pero, también, expresan receptores para GLP-1 y GIP (péptido insulínico)⁵⁰, tienen capacidad para captar y decarboxilar aminas⁵¹ y, en general, bajo consumo de glucosa. La mayoría expresan gran cantidad de RSST2, a excepción de los insulinomas, por lo que constituyen un blanco atractivo para imágenes y tratamiento con radionúclidos. En la tabla 3 se presenta el rendimiento diagnóstico de las diferentes imágenes diagnósticas en los tumores neuroendocrinos de páncreas. En Colombia, tenemos algunas modalidades como la gammagrafía con análogos del RSST y OctreoScan™, PET/CT con galio 68 y PET/CT con 18 FDG.

Gammagrafía con análogos del RSST y OctreoScan™ con SPECT/CT. Su blanco es el RSST2, útil en tumores neuroendocrinos de páncreas bien y moderadamente diferenciados. El ^{111}In -ácido dietilnietriaminopentaacético-D-Fer-octreótido (^{111}In -DTPA-octreótido), conocido como OctreoScan™, sigue siendo la modalidad diagnóstica estándar, aunque se utilizan alternativas más económicas, más flexibles, validadas y con tiempos más tempranos de adquisición de imágenes, como: el $^{99\text{mTc}}$ -EDDA-hidrazinonicotinil-Tir3-octreótido ($^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC) y el $^{99\text{mTc}}$ -EDDA-hidrazinonicotinil-Tir3-octreótato⁵².

Todas tienen limitaciones similares, como baja resolución espacial, baja sensibilidad en la detección de pequeños tumores, bajo contraste con órganos normales como hígado, riñón y bazo, y bajo rendimiento en insulinomas. Puede presentar falsos positivos en lesiones inflamatorias y en otros tumores no endocrinos⁵³.

Tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con análogos del RSST. Las imágenes con agonistas del RSST marcadas con galio-68 tienen varias ventajas sobre el OctreoScan™ como: adquisición

Tabla 3. Rendimiento de las imágenes diagnósticas en tumores neuroendocrinos de páncreas, con utilidad tanto para estadificación como para hacer seguimiento y evaluar la respuesta

Imagen	TNEP no insulinoma	Insulinoma
	Sensibilidad (%)	Sensibilidad (%)
Resonancia magnética	74-95 (55)	64-85 (55)
Tomografía computarizada	69-4 (65)	45-63 (65)
Gammagrafía SPECT/CT con agonista del RSST	52-96 (66)	50-60 (66)
Gammagrafía SPECT/CT con agonista del RGLP-1	-	95-100 (66)
PET/CT con galio 68 con agonista del RSST	82-100 (67,68)	-
PET/CT con 18-F- DOPA	65-96 (81,82)	20-90 (81,82)
PET/CT con 18-FDG para TNE G1 y G2	17-45 (69)	-
PET/CT con 18-FDG para TNE G3	51-97 (70)	-
Ultrasonografía endoscópica	-	86-94 (69)

TNEP: tumores neuroendocrinos de páncreas

TNE: tumores neuroendocrinos

de imágenes de alta calidad a los 45 minutos de inyectar el radiotrazador, mayor resolución espacial, cuantificación de la captación del radiotrazador expresadas en SUV (*Standard Uptake Value*) y menor dosis de radiación. Es la imagen de elección actual, porque cambia la estrategia de manejo en 70 % de los casos ⁵⁴. Se han encontrado falsos negativos en lesiones menores de 7 mm, en tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados y en insulinomas; también, falsos positivos principalmente en procesos inflamatorios ⁵⁵ y lesiones intracerebrales, como meningiomas.

Se han marcado diferentes péptidos con galio-68 y han mostrado diferente afinidad por el subtipo de RSST, pero en la práctica tienen igual eficiencia, entre ellos están ⁵⁵⁻⁵⁷:

- [68Ga-DOTA,Tir3]-octreótido: 68Ga-DOTA-TOC,
- [68Ga-DOTA,Tir3]-octreotato: 68Ga-DOTA-TATE que tiene mayor afinidad por el RSST2, pero no se liga con otros subtipos, y
- [Ga68-DOTA,I-Nal3]-octreótido: 68Ga-DOTANOC: tiene mayor contraste con la actividad hepática normal.

PET/CT con 18F-FDG (fluorina-18-fluorodeoxiglucosa). Evalúa el consumo de glucosa por los diferentes tejidos y cuantifica la captación

en SUV (*Standard Uptake Value*); sirve para caracterizar las formas más agresivas de los tumores neuroendocrinos de páncreas como los de grado 3, los pobremente diferenciados o ambos ⁵⁹. Un reporte negativo se correlaciona con un mejor pronóstico y una mayor tasa de supervivencia ⁵⁹. Un reporte positivo es predictivo de gran agresividad y baja tasa de supervivencia, incluyendo un tumor neuroendocrino con un índice Ki-67 menor de 2 % ^{60,61}.

PET con 18F-DOPA (fluorina-18-dihidroxifenilalanina). El 18F-DOPA es un precursor de la captación de la descarboxilación de aminas (APUD) y es captado por los tumores neuroendocrinos mediante el transportador LAT2. Tiene gran sensibilidad en el estudio del hiperinsulinismo congénito, y puede ser útil en el estudio de insulinomas, paragangliomas, feocromocitomas y tumores secretores de serotonina. En los tumores neuroendocrinos de páncreas, tiene mayor rendimiento comparado con el OctreoScan™, pero es inferior al PET/CT con galio-68 ⁶¹⁻⁶³.

Gammagrafía con 123I-metayodobenzilguanidina con SPECT/CT. La metayodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de noradrenalina que se marca con ¹²³I y cruza la membrana plasmática mediante el transportador de norepinefrina humano, acumulándose en los tumores neuroectodérmicos. Tiene baja sensibilidad en

los tumores neuroendocrinos de páncreas, por lo tanto, no se recomienda de rutina ⁵⁵.

Otras modalidades de evaluación

Gammagrafía con agonistas para el receptor GLP-1 con SPECT/CT. El receptor de GLP-1 es expresado con alta incidencia y densidad en los insulinomas benignos, simplificando el diagnóstico y el proceso quirúrgico ⁶⁴⁻⁶⁶. Entre las modalidades, tenemos:

- [Lis40(Ahx-DOTA-IIIIn)NH₂] exendin-4: IIIIn-DOTA-exendin-4,
- [Lis40(Ahx-DTPA-IIIIn)NH₂] exendin-4: IIIIn-DTPA-exendin-4 y
- [Lis40(Ahx-HYNIC-99mTc/EDDA)NH₂] exendin-4: 99mTc-HYNIC-exendin-4.

PET/CT con agonistas para el receptor GLP-1. Estas técnicas tienen mayor resolución espacial, sensibilidad y exactitud, y son más efectivas en la detección de insulinomas comparadas con la gammagrafía con SPECT/CT y las imágenes morfológicas ^{58,59}. Entre las modalidades, tenemos:

- [68Ga-DO₃A-VS,Cis40]exendin-4,
- [Nle14, Lis40(Ahx-DOTA-68Ga)NH₂]exendin-4: 68Ga-DOTA-exendin-4 y
- [Lis40(Ahx-NODAGA-68Ga)NH₂]exendin-4: 68Ga-NODAGA-exendin-4.

Gammagrafía con 64Cu-DOTATATE. Por las dificultades en la adquisición del PET/CT con galio 68, se ha evaluado el cobre radiactivo, el cual ha mostrado superioridad sobre el OctreoScan™ ⁶⁰.

Gammagrafías y PET/CT con antagonistas del RSST. Esta modalidad ha demostrado mayor captación, mayor tiempo de retención y más sitios de unión del radiotrazador en el tumor sin interiorización, y ha demostrado tener mayor sensibilidad; entre ellos, tenemos:

- IIIIn-DOTA-pNO₂-Fe-c(DCis-Tir-DTrp-Lis-Tr-Cis)DTir-NH₂: IIIIn-DOTA-BASS ¼ SSTR₂ ⁶⁹,
- 177Lu-DOTA-JR11: 177Lu-OPS201 ⁷⁰,
- IIIIn-DOTA-Cpa-DCis-Af(Hor)-DAph(Cbm)-Lis-Tr-Cis-DTir-NH₂: IIIIn-DOTA-JR11 ⁷¹ y

- PET/CT con 68Ga-NODAGA-JR11: 68Ga-OPS202 ⁷².

Gammagrafía con agonistas del receptor GIP.

El receptor GIP se expresa en los tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, pero no hay estudios al respecto.

Evaluaciones invasivas

Ultrasonografía endoscópica. Se usa cuando las imágenes por RM y TC no han localizado el tumor ⁷³. Tiene la ventaja de que se pueden tomar muestras histológicas mediante biopsia con aguja fina, con mínima invasión y disminución de los eventos adversos.

Estímulo selectivo de calcio arterial y cateterismo venoso hepático. Son modalidades para detectar y localizar tumores pequeños con mayor sensibilidad, generalmente, en la evaluación del insulinoma y el gastrinoma no localizados con los estudios convencionales ⁷⁴.

Evaluación genética

Si el paciente presenta dos o más tumores neuroendocrinos, o estos se han detectado en dos o más miembros de la familia, se requiere el estudio de enfermedades heredo-familiares que, dependiendo del fenotipo expresado, hará la evaluación más costo-efectiva.

El síndrome más frecuente que involucra tumores neuroendocrinos de páncreas es el MEN-1. Este está presente en 20 a 25 % de los pacientes con gastrinomas, en 4 % de aquellos con insulinomas y en menos de 3 % en otros tumores neuroendocrinos de páncreas. Casi todos los pacientes con MEN-1 tienen múltiples focos de tumores no funcionales y asintomáticos. Otros, son el síndrome MEN-4 (gen *CDKN1*) ^{75,76} y la enfermedad de von Hippel-Lindau (gen *VHL*) ⁷⁷. Recientemente, se han caracterizado la deficiencia en el gen *MUTYH* que se asocia con predisposición a cáncer de colon, cáncer gástrico y otros no gastrointestinales ⁷⁸, y la mutación de *CHEK2*, que se asocia con carcinoma de mama y de próstata ⁷⁹.

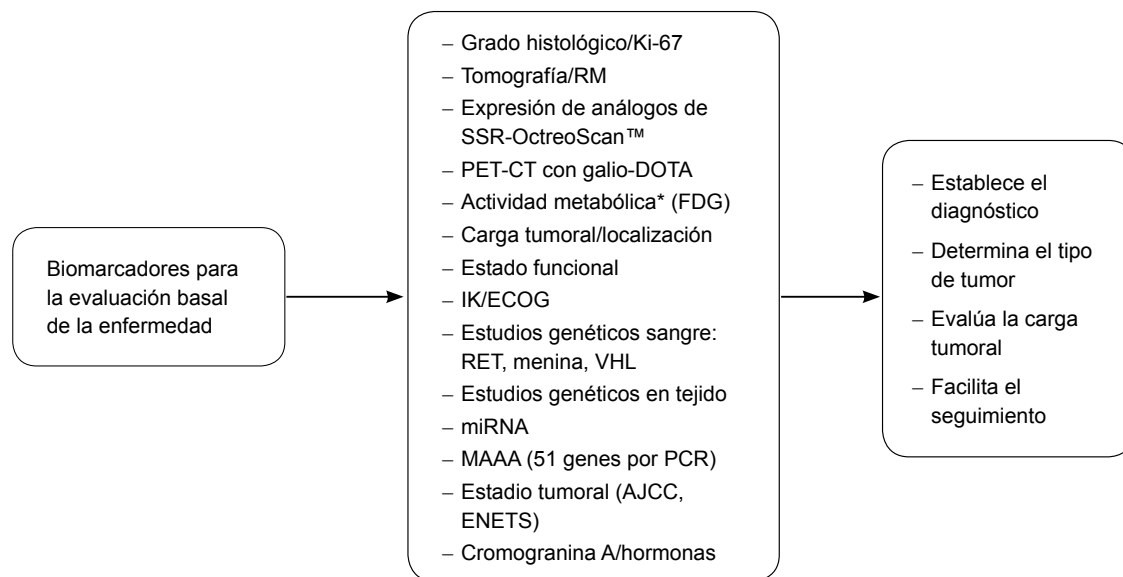


Figura 2. Biomarcadores que pueden ser útiles en la evaluación de tumores neuroendocrinos de páncreas. RM: Resonancia Magnética; SSR: Receptor de Somatostatina; IK: Índice de Karnofsky; ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group; MAAA: multianalyte algorithmic assay; AJCC: American Joint Committee on Cancer; ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society. * PET CT con 18 FDG

Conclusiones

En la actualidad, se cuenta con múltiples biomarcadores para el abordaje inicial y el seguimiento de los tumores neuroendocrinos, y en los gastroenteropancreáticos se tiene la mayor evidencia al respecto. No existe un biomarcador perfecto debido a la complejidad y la heterogeneidad de los tumores neuroendocrinos. Dependemos de la evaluación clínica, radiológica y de la experiencia médica asociada al recurso disponible.

Los biomarcadores séricos y urinarios son difíciles de medir y tienen importante variabilidad preanalítica y analítica. Sin embargo, en los tumores neuroendocrinos funcionales, los biomarcadores séricos tienen mayor rendimiento y son necesarios para establecer el diagnóstico. Un solo estudio, por sí mismo, no brinda la suficiente información diagnóstica, predictiva ni pronóstica. La cromogranina A está sobrevalorada en la práctica clínica y es necesario estandarizarla para nuestra población y conocer muy bien los falsos positivos.

Disponemos de múltiples estudios genéticos, sin embargo, muchos estudios de mutaciones genéticas en tejido y en sangre, no tienen estudios de validación pronóstica ni confirmatoria en los tumores neuroendocrinos de páncreas. Los miRNA han sido evaluados en forma exploratoria y no hay estudios confirmatorios. Las alteraciones epigenéticas han sido evaluadas en pequeños estudios y les falta validación prospectiva. La evaluación multianalítica tiene el potencial de mayor sensibilidad y especificidad en la evaluación inicial y seguimiento, pero requiere revalidación en múltiples circunstancias. Por ahora, se deben practicar estudios genéticos si hay sospecha de síndrome herodofamiliar, sea por el antecedente familiar o por la sintomatología del paciente.

En resumen, una buena historia clínica aunada al conocimiento de la patología, con el uso rutinario del índice Ki-67 y del conteo mitótico, nos ayuda a definir las mejores herramientas para el abordaje del paciente con tumores neuroendocrinos de páncreas y planear el mejor tratamiento y seguimiento.

Paciente con sospecha de tumor neuroendocrino pancreático funcional

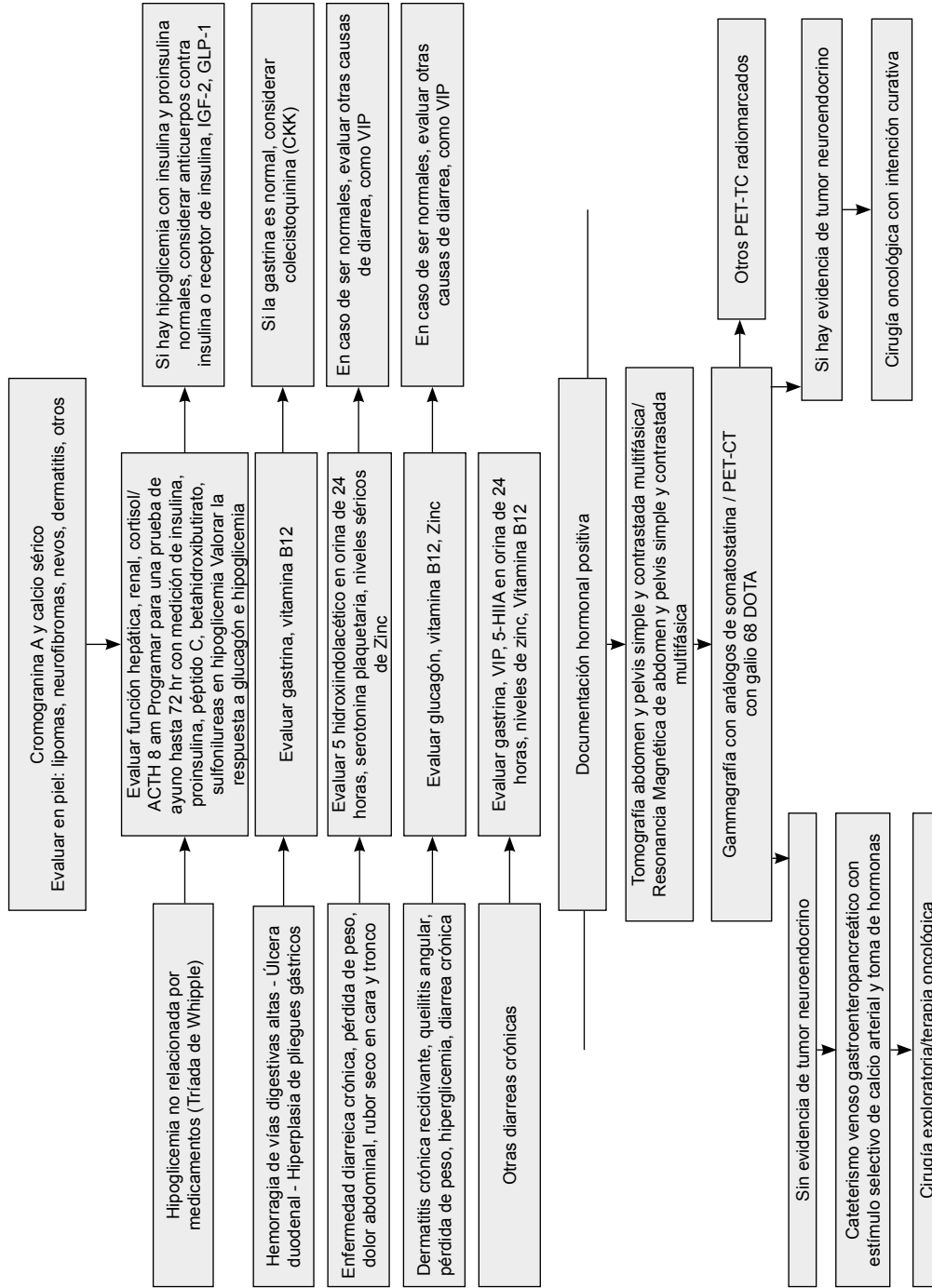
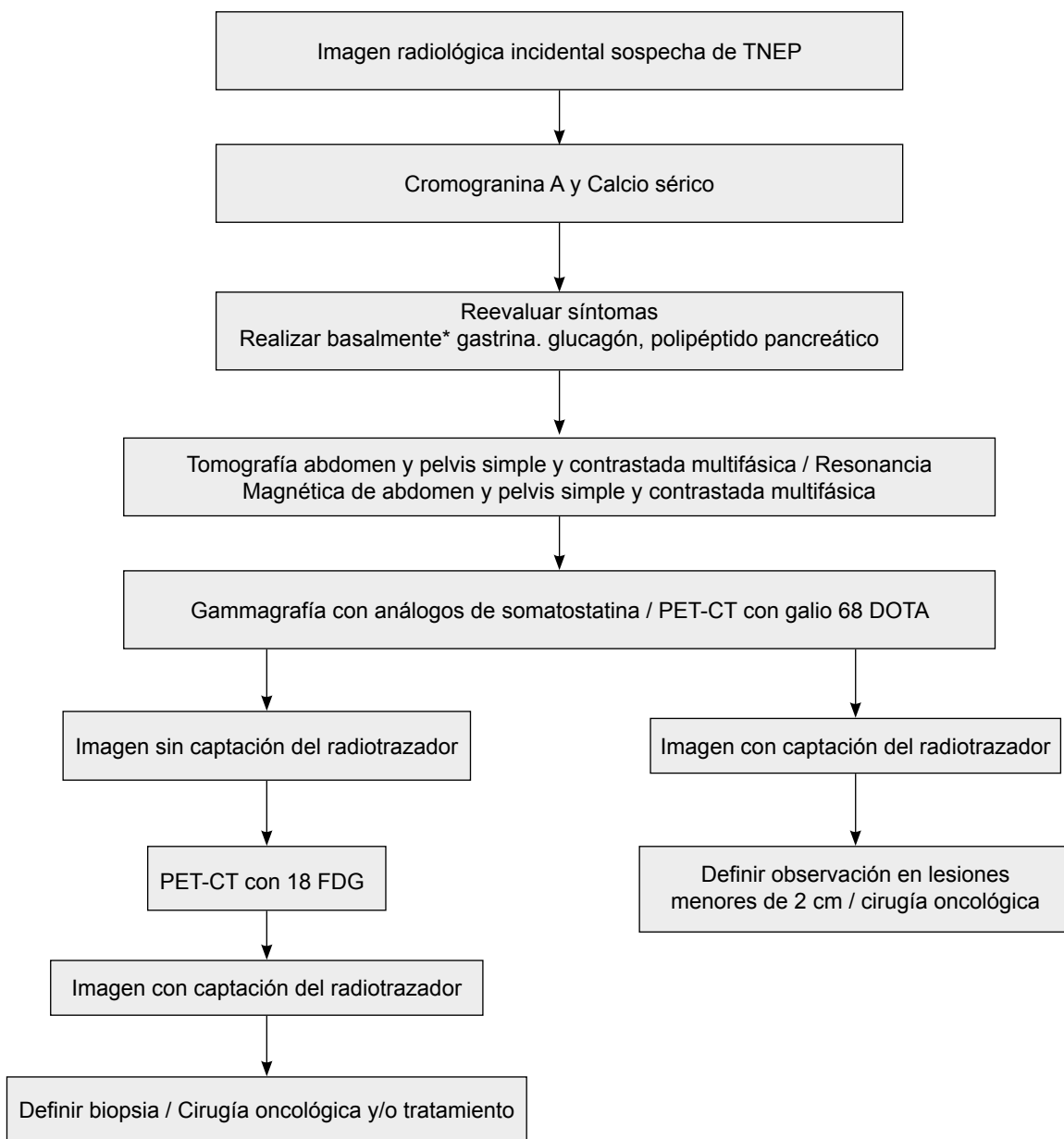


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en tumores neuroendocrinos funcionales de páncreas

Paciente con sospecha de tumor neuroendocrino pancreático no funcional



* Algunos sujetos reportan pocas manifestaciones clínicas y su cuadro clínico no es muy relevante.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico en tumores neuroendocrinos de páncreas, aparentemente no funcionales

Referencias

- Halperin D. Neuroendocrine Tumors. En: Kantarjian H, Wolff R, editors. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. Third edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2016.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;77030:1-8. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- Gonzalez-Devia D, López-Panqueva R, Taboada-Barrios L. Experiencia diagnóstica en tumores neuroendocrinos del Hospital Universitario FSFB, 2001-2010. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá; 2011.
- Chiruvella A, Kooby DA. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:401-21. doi: 10.1016/j.soc.2015.12.002.
- Mougery A, Adler DG. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. *Hosp Physician*. 2007;51:12-21.
- Thakker RV. Molecular and cellular endocrinology multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:2-15. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.002.
- Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, et al. Neuroendocrine tumors: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:724-64.
- Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1826-34. doi: 10.1210/jc.2008-2083.
- Minnetti M, Grossman A. Somatic and germline mutations in NETs: Implications for their diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;30:115-27. doi: 10.1016/j.beem.2015.09.007.
- Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren EM. State-of-the-art imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:375-400. doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO Classification of tumours of the digestive system*. Fourth edition. Int Agency Res Cancer. 2010;3:382-95.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19:1727-33. doi: 10.1093/annonc/mdn351.
- Liu JB, Baker M. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin N Am*. 2016;96:1447-68. doi: 10.1016/j.suc.2016.07.002.
- Tang LH, Untch BR, Reidy DL, Reilly EO, Dhall D, Jih L, et al. Well differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high grade component: A pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22:1011-7. doi: 10.1158/1078-0432.
- Chi C, Klimstra D. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20%. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31:498-511. doi: 10.1038/modpathol.2016.217.
- Milione M, Spada F, Sessa F, Capella C, La S. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104:85-93. doi: 10.1159/000445165.
- Perren A, Couvelard A, Scoazec J, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors. *Pathology: Diagnosis and prognostic stratification*. *Neuroendocrinology*. 2017;105:196-200.
- Lloyd R, Osamura R, Klöpel G, Rosai J. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Fourth edition. Vol. 10. Lyon, France: IARC Classification of Tumours; 2017. p. 209-39.
- Smith S, Brick A, O'Hara S, Normand C. Evidence on the cost and cost-effectiveness of palliative care: A literature review. *Palliat Med*. 2014;28:130-50. doi: 10.1177/0269216313493466.
- Luo G, Jin K, Cheng H, Guo M, Lu Y. Pancreatology revised nodal stage for pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreatology*. 2017;17:1-6. doi: 10.1016/j.pan.2017.06.003.
- Anderson CW, Bennett JJ. Clinical presentation and diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25:363-74. doi: 10.1016/j.soc.2015.12.003.
- Alshaikh OM, Yoon JY, Chan BA, Krzyzanowska MK, Butany J, Asa SL, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor producing insulin and vasopressin. *Endocr Pathol*. 2017;28:1-6. doi: 10.1007/s12022-017-9492-5.
- Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015.
- Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: Incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer*. 2018;15:229-41. doi: 10.1677/ERC-07-0157.

25. Hulka B. Epidemiological studies using biological markers: Issues for epidemiologists. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1991;1:13-29.
26. Oberg K, Modlin IM, Herder W De, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, *et al.* Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16:435-46. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2.
27. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Waldum HL. A meal test improves the specificity of chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia. *Tumor Biol.* 2010;31:373-80. doi: 10.1007/s13277-010-0045-5.
28. Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol.* 2003;177:337-41.
29. Stridsberg M, Oberg K, Li Q. Measurements of chromogranin a, chromogranin b (secretogranin i), chromogranin c (secretogranin ii) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol.* 1995;144:49-59. doi: 10.1677/joe.o.1440049.
30. Ito T, Igarashi H, Jensen R. Serum pancreastatin: The long sought for universal, sensitive, specific tumor marker for neuroendocrine tumors (nets)? *Pancreas.* 2012;41:505-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318249a92a.
31. Bech PR, Martin NM, Ramachandran R, Bloom SR. The biochemical utility of chromogranin A, chromogranin B and cocaine- and amphetamine-regulated transcript for neuroendocrine neoplasia. *Ann Clin Biochem.* 2013;51:8-21. doi: 10.1177/0004563213489670.
32. Baudin E, Gigliottoli A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, *et al.* Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer.* 1998;78:1102-7. doi: 10.1038/bjc.1998.635.
33. Langstein H, Norton J, Chiang V. The utility of circulating levels of human pancreatic polypeptide as a marker for islet cell tumors. *Surgery.* 1990;108:1109-15.
34. Walter T, Chardon L, CHopin-laly X, Raverot V, Caffein A, Chayvialle J, *et al.* Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours?. *Eur J Cancer.* 2012;48:1766-73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
35. César S, Medrano-Guzmán R, López-García SC, Torres-Vargas S, González-Rodríguez D, Alvarado-Cabrero I. Resecabilidad del tumor primario neuroendocrino gastroenteropancreático como factor pronóstico de supervivencia. *Cir Cir.* 2011;79:498-504.
36. Khan MS, Tsigani T, Rashid M, Rabouhans JS, Yu D, Luong TV, *et al.* Circulating tumor cells and EpCAM expression in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2011;17:337-46. doi: 10.1158/1078-0432.
37. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T, García-Hernández J, Hartley JA, Caplin ME, *et al.* Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012;31:365-72.
38. Li A, Yu J, Kim H, Wolfgang CL, Canto MI, Hruban RH. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls. *Clin Cancer Res.* 2013;19:3600-11. doi: 10.1158/1078-0432.
39. Thorns C, Schurmann C, Gebauer N, Wallaschofski H, Kümpers C, Bernard V, *et al.* Global microRNA profiling of pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Anticancer Res.* 2014;34:2249-54.
40. Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, *et al.* MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol.* 2006;24:4677-84. doi: 10.1200/JCO.2005.05.5194.
41. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. Gut neuroendocrine tumor blood qPCR fingerprint assay: Characteristics and reproducibility. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:419-29. doi: 10.1515/cclm-2013-0496.
42. Modlin IM, Kidd M, Bodei L, Drozdov I, Aslanian H. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1223-32. doi: 10.1038/ajg.2015.160.
43. Scarpa A, Chang D, Nones K. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature.* 2017;543:65-71. doi: 10.1038/nature21063.
44. Bodel L, Kidd M, Singh A, Van der Zwan W, Severi S. PRRT genomic signature in blood for prediction of 177 Lu-octreotate efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;15:1-15. doi: 10.1007/s00259-018-3967-6.
45. Vargas C, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25:165-76.
46. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol.* 2015;84:1436-43. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.05.005.
47. Humphrey PE, Alessandrino F, Bellizzi AM, Mortele KJ. Non-hyperfunctioning pancreatic endocrine tumors: Multimodality imaging features with histopathological correlation. *Abdom Imaging.* 2015;40:2398-410. doi: 10.1007/s00261-015-0458-0.
48. Antonio J, Pereira S, Rosado E, Bali M, Metens T, Chao S. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps and tumor grade. *Abdom Imaging.* 2015;40:3122-8. doi: 10.1007/s00261-015-0524-7.

49. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: Molecular basis for *in vivo* multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:781-93. doi: 10.1007/s00259-003-1184-3.
50. Gouda M. Islamic constitutionalism and rule of law: A constitutional economics perspective. *Const Polit Econ*. 2013;24:57-85. doi: 10.1007/s10602-012-9132-5.
51. Ahlstrom H, Eriksson B, Bergstrom M. Pancreatic neuroendocrine tumors: Diagnosis with PET. *Radiology*. 1995;195:333-47. doi: 10.1148/radiology.195.2.7724749.
52. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, Vries EGE De, *et al*. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:199-213. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
53. Herder W, Lamberts S. Somatostatin and somatostatin analogues: Diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opin Oncol*. 2002;12:53-7. doi: 10.1097/00001622-200201000-00010.
54. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME. The role of 68 Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111 In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2015;51:875-82. doi: 10.2967/jnumed.109.066134.
55. Toumpanakis C, Kim M, Rinke A. Combination of cross-sectional and molecular imaging studies in the localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2014;99:63-74. doi: 10.1159/000358727.
56. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, *et al*. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52:1864-71. doi: 10.2967/jnumed.111.091165.
57. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, *et al*. Comparison of 68 Ga-DOTANOC and 68 Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54:364-72. doi: 10.2967/jnumed.112.111724.
58. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M. Comparison of 68 Ga-DOTATATE and 68 Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1271-7. doi: 10.1007/s00259-012-2123-y.
59. Simsek DH, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanl Y, Aykan F, Unal S, *et al*. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors?. *J Nucl Med*. 2015;55:1811-8. doi: 10.2967/jnumed.114.142224.
60. Garin E, Jeune F Le, Devillers A, Cuggia M, Bouriel C, Boucher E, *et al*. Predictive value of 18 F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:858-65. doi: 10.2967/jnumed.108.057505.
61. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:978-86. doi: 10.1158/1078-0432.
62. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, *et al*. Improved Staging of Patients With Carcinoid and Islet Cell Tumors With 18F-Dihydroxy-Phenyl-Alanine and 11C-5-Hydroxy-Tryptophan Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol*. 2015;26:1489-95. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1126.
63. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, *et al*. Comparison between 68 Ga-DOTA-NOC and 18 F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1431-8. doi: 10.1007/s00259-008-0769-2.
64. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G. Intraindividual comparison of 68 Ga-DOTA-TATE and 18 F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:765-70. doi: 10.1007/s00259-008-1030-8.
65. Christ E, Wild D, Forrer F. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4398-405. doi: 10.1210/jc.2009-1082.
66. Sowa-Staszczak A, Pach D, Miko R, Mäcke H. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC-99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:524-31. doi: 10.1007/s00259-012-2299-1.
67. Wenning AS, Kirchner P, Antwi K, Fani M, Wild D, Christ E. Preoperative glucagon-like peptide-1 receptor imaging reduces surgical trauma and pancreatic tissue loss in insulinoma patients: A report of three cases. *Patient Saf Surg*. 2015;9:23. doi: 10.1186/s13037-015-0064-7.
68. Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T. Localization of hidden insulinomas with Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT: A pilot study. *J Nucl Med*. 2015;56:1075-8. doi: 10.2967/jnumed.115.157768.
69. Wild D, Fani M, Behe M, Brink I, Rivier JEF, Reubi JC, *et al*. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med*. 2014;52:1412-8. doi: 10.2967/jnumed.111.088922.
70. Cescato R, Waser B, Fani M, Reubi JC. Evaluation of 177 Lu-DOTA-sst 2 antagonist versus 177 Lu-DOTA-sst agonist binding in human cancers *in vitro*. *J Nucl Med*. 2011;52:1886-91. doi: 10.2967/jnumed.111.095778.

71. Cescato R, Erchegyi J, Waser B, Maecke HR, Rivier JE, Reubi JC, *et al.* Design and *in vitro* characterization of highly sst 2-selective somatostatin antagonists suitable for radiotargeting. *J Med Chem.* 2008;51:4030-7. doi: 10.1021/jm701618q.
72. Wild D, Fani M, Fischer R, Pozzo L Del, Kaul F, Krebs S, *et al.* Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: A pilot study. *J Nucl Med.* 2014;55:1-5. doi: 10.2967/jnumed.114.138834.
73. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, *et al.* Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3678-84. doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3678.
74. Wiesli P, Brändle M, Schmid C, Krähenbühl L, Furrer J. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: Potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1251-6. doi: 10.1097/01.RVI.0000140638.55375.1E.
75. Francis JM, Kiezun A, Ramos AH, Serra S, Peadarallu CS, Qian ZR, *et al.* Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat Genet.* 2013;45:1483-7. doi: 10.1038/ng.2821.
76. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Luijt RB, Aalfs C, Sane T, *et al.* Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;92:3321-5. doi: 10.1210/jc.2006-2843.
77. Lubensky IA, Pack S, Ault D, Vortmeyer AO, Libutti SK, Choyke PL, *et al.* Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients histopathological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 1998;153:223-31. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65563-0.
78. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, *et al.* Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology.* 2009;137:1976-85. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.052.
79. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, *et al.* Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet.* 2003;72:270-80. doi: 10.1086/346094.
80. Uccella S, Blank A, Maragliano R, Sessa F, Perren A, La Rosa S. Calcitonin-producing neuroendocrine neoplasms of the pancreas: Clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2017;28:1-11. doi: 10.1007/s12022-017-9505-4.
81. Eriksson O, Velikyan I, Selvaraju RK, Kandeel F, Johansson L, Antoni G, *et al.* Detection of metastatic insulinoma by positron emission tomography with [68Ga]exendin-4—A case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1519-24. doi: 10.1210/jc.2013-3541.
82. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, *et al.* 64Cu - DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: A prospective head to head comparison with 111 In-DTPA-octreotide in 112 patients. *J Nucl Med.* 2015;56:847-54. doi: 10.2967/jnumed.115.156539.