

## Síndrome MEN I y otros tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos poco frecuentes: estrategia terapéutica y resultados

J. García Rubio, S. Delgado Carrasco, S. de Reyes Lartategui, P. Torne Poyatos, E. Gómez Valverde

Unidad de cirugía endocrina, patología mamaria y obesidad. Servicio de cirugía general y aparato digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

### Síndrome MEN I

#### Introducción

El Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN I) es una rara entidad caracterizada por la combinación de varios tumores endocrinos (paratiroides, hipofisarios, gastroenteropancreáticos, adrenales, tímicos y bronquiales) y no endocrinos (meningiomas, ependimomas, leiomiomas, lipomas, angiofibromas y colagenomas)<sup>1, 2, 3, 4</sup>. Existe una forma esporádica y otra familiar (más común)<sup>5</sup>. Se hereda con carácter autosómico dominante por afectación del gen MEN I localizado en el cromosoma 11q 12-13, con alta penetrancia (80% a los 50 años de vida, aunque bioquímicamente se pueden detectar tumores en el 90-95% de los pacientes a esta edad) y expresión variable en cuanto a órganos afectados, edad de aparición y sintomatología<sup>1</sup>.

La prevalencia se estima en 1 de cada 20.000-40.000 individuos<sup>1, 5</sup>. El diagnóstico suele realizarse sobre la 3ª-4ª década de la vida, aunque el diagnóstico bioquímico es muy anterior (unos 5-8 años antes)<sup>4</sup>. Para el diagnóstico clínico deben aparecer tumores en dos de los tres órganos más comúnmente afectados o en uno si es familiar de otro paciente<sup>1, 2</sup>. El test genético es positivo en el 75-90% de los pacientes, lo que indica que un resultado negativo no descarta definitivamente el diagnóstico<sup>1</sup>.

Es importante reconocer este síndrome en estadio precoz por el riesgo de malignidad de algunos de los tumores a edad temprana, como pasa con los gastrinomas duodeno-pancreáticos y los carcinoides tímicos, bronquiales y gástricos<sup>1, 5</sup>.

#### Hiperparatiroidismo (hpt)

Es la endocrinopatía más frecuente en el MEN I (prácticamente el 100% de los pacientes a los 50 años), con inicio más precoz que el HPT esporádico<sup>1, 5, 6</sup>.

Afecta a las 4 glándulas y suelen ser adenomas o hiperplasias, y muy raramente carcinomas<sup>2</sup>.

El tratamiento es quirúrgico aunque no hay consenso en cuanto a la técnica quirúrgica más adecuada. Dos opciones<sup>5, 6</sup>:

1.ª Paratiroidectomía subtotal (dejando menos de 50 mg de la glándula más normal), criopreservación de paratiroides y timectomía transcervical. Se acompaña de un 30-50% de recurrencias de la enfermedad paratiroidea.

2.ª Paratiroidectomía total con autotransplante de tejido paratiroideo en el brazo no dominante, criopreservación de tejido paratiroideo y timectomía transcervical. Deja un tercio de hipoparatiroidismos.

La timectomía transcervical se recomienda por el riesgo alto de existir glándulas paratiroides ectópicas en el timo y el ligamento tiro-tímico y, así mismo, el riesgo también alto de tumores carcinoides tímicos de posible comportamiento maligno<sup>1</sup>.

Debe ser la primera cirugía, ya que se ha visto que la paratiroidectomía reduce los niveles de gastrina en ayunas y puede mejorar el pronóstico de los gastrinomas<sup>5, 7</sup>.

#### Tumores hipofisarios

Se detectan en el 20-60% de los MEN I y suelen ser adenomas. Como primera manifestación en el MEN I ocurre en el 10-20% de los pacientes y suele ser entre la 2ª y 4ª década de la vida<sup>1, 5</sup>.

El más frecuente es el productor de prolactina, pero también pueden producir hormonas como la del crecimiento, corticotropa y otras, e incluso, en el 15% no ser funcionantes<sup>1</sup>.

Aunque no suelen ser malignos, sí pueden producir sintomatología por efecto masa como cefalea, alteración de la visión<sup>1</sup>, o por alteraciones hormonales como hipopituitarismo, acromegalia, galactorrea-amenorrea y otros cuadros sindrómicos más raros<sup>6</sup>.

Se diagnostican por test bioquímicos y pruebas de imagen y su tratamiento es similar a los tumores esporádicos (cirugía, medicación y radiación)<sup>1, 2, 5, 6</sup>.

Correspondencia: J. García Rubio. Unidad de Cirugía Endocrina, Patología Mamaria y obesidad. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio Granada

## Tumores gastroentero-pancreáticos

Aparecen en el 65-75% de los pacientes<sup>1, 2</sup>, aunque es la primera causa de muerte relacionada directamente con el MEN I<sup>3, 6, 8</sup>. Los más frecuentes son los no funcionantes (más del 50%). Dentro de los funcionantes destacan el gastrinoma (60%) y el insulinoma (20%), aunque también pueden desarrollarse glucagonomas (3%), vipomas (1%) y otros aún más raros<sup>1, 6, 9</sup>.

Estos tumores se detectan clínicamente a partir de la 5ª década de la vida, aunque bioquímicamente en la 3ª (10 años antes que los no asociados a MEN I)<sup>3, 4, 5</sup>

### Gastrinomas

Suelen aparecer con más frecuencia en el duodeno, a diferencia de los esporádicos que predominan en el páncreas. En el duodeno suelen ser pequeños (menos de 5mm), múltiples, creciendo en la mucosa y extendiéndose por la submucosa. Las primeras y segundas porciones duodenales son las zonas más afectadas (36-68%), aunque también se han descrito en la 3ª y 4ª, e incluso en el ter asa yeyunal, vía biliar, vesícula y ganglios linfáticos<sup>1, 4, 8</sup>. Clínicamente provocan el Síndrome de Zollinger-Ellison<sup>1</sup>.

Los gastrinomas pueden tener un comportamiento maligno, como se refleja por la presencia de ganglios positivos en el 50% de los casos y metástasis hepáticas en el 10%<sup>1, 4</sup>. Los pancreáticos parecen tener un comportamiento más maligno que los duodenales<sup>4</sup>. Se ha descrito algún fenotipo que parece tener una agresividad llamativa<sup>3, 4</sup>.

En general estos tumores tienen un curso indolente, con una supervivencia prolongada incluso en presencia de metástasis ganglionares y hepáticas. Esto ha hecho que no haya un acuerdo en la estrategia terapéutica<sup>4, 10</sup>. Los objetivos que se deben buscar son<sup>4, 6, 8</sup>: resección completa, preservación de la función pancreática, prevención de la recurrencia, prevención de la malignización y de la diseminación tumoral y control del síndrome hormonal.

Una de las opciones más ampliamente aceptada es la Operación de Thompson<sup>1, 4, 6, 8, 11, 12</sup> que consiste en: a) Resección subtotal distal del páncreas desde el nivel de la vena mesentérica superior, con o sin preservación del bazo dependiendo de si hay sospecha de malignización y por ello necesidad de extirpación de los linfáticos del hilio esplénico. b) Enucleación de los tumores de la cabeza pancreática, salvo que sean grandes, profundos o rodeados de abundante tejido pancreático, en cuyo caso es mejor resección, con el riesgo no deseado de tener que realizar una pancreatectomía total. c) Duodenotomía longitudinal, con exploración bidigital y con ayuda de endoscopia intraoperatoria. Si el tumor es menor de 5mm se enuclea de la submucosa con una incisión elíptica, y si es mayor de 5mm se aconseja resección, con un margen adecuado, de toda la pared duodenal donde asienta el tumor. d) Linfadenectomía de los ganglios situados en la cabeza pancreática, hepático común, colédoco, vena porta y arteria hepática. Con esta técnica no se consigue una alta tasa de curación (solo un tercio) pero sí una mejoría a largo plazo en una enfermedad de curso lento y de larga supervivencia.

Otros autores preconizan, a la vista de la alta tasa de recurrencia que tiene la Operación de Thompson (casi el 100% a 15

años), ser más agresivos y proponen la Duodenopancreatectomía Cefálica<sup>3, 4, 13, 14</sup>. Esta técnica se acompaña de mayor morbimortalidad, aunque en manos de cirujanos experimentados, adquieren tasas aceptables. Según estos autores, esta opción permite extirpar todo el duodeno, zona de más probable recurrencias de los gastrinomas, además de una mejor extirpación de los linfáticos peripancreáticos y de los tumores de la cabeza pancreática. Una controversia es si hacer la clásica técnica de Whipple sin preservación pilórica o con preservación del píloro<sup>4</sup>. Sin preservación pilórica supone mayor riesgo de morbilidad pero es una cirugía más radical que elimina los linfáticos pilóricos y perigástricos, el antro gástrico y parte del cuerpo gástrico, asiento de tumores carcinoides. Con preservación pilórica hay menor tasa de complicaciones nutricionales a largo plazo y preserva mejor la actividad hormonal gastroentérica, pero hay mayor riesgo de persistencia o recurrencia al dejar mucosa duodenal; además existe el riesgo añadido de la úlcera en la mucosa duodenal residual. En contra de esta opción está el hecho de que ante una eventual recurrencia es muy difícil la reoperación y dificulta el tratamiento de las metástasis hepáticas mediante quimioembolización o radiofrecuencia.

Entre las complicaciones postquirúrgicas destacan las fístula pancreáticas (hasta tres veces más frecuentes que tras pancreatectomía por otras causas) debido a que el tejido pancreático en estos pacientes es más blando. Como contrapartida está el hecho de que al ser pacientes más jóvenes están física y psicológicamente mejor preparados para enfrentarse a esta eventualidad<sup>3</sup>.

Otro tema de discusión en los gastrinomas asociados al MEN I es el momento ideal de la intervención. Unos preconizan una cirugía precoz<sup>2, 6, 7</sup>, cuando exista evidencia bioquímica o radiológica ya que según ellos evita la malignización que puede existir incluso con tumores pequeños. Otros, entre los que está la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos<sup>8</sup>, solo la aconsejan ante tumores de más de 2 cms ya que parece existir un mayor riesgo de malignización y de metástasis hepáticas cuando el tumor es mayor de 2-3 cms<sup>15</sup>. Finalmente, existe un grupo de autores que están favor de un comportamiento más conservador dado el curso indolente de esta enfermedad, dejando la cirugía para tumores sintomáticos o de gran tamaño (mayores de 3 cms o que crezcan en poco tiempo).

Además del tratamiento quirúrgico existe un arsenal terapéutico médico como son los inhibidores de la bomba de protones y los análogos de la somatostatina.

En cuanto al tratamiento de las metástasis hepáticas la resección quirúrgica se recomienda cuando se puede extirpar más del 90% del tumor; en caso contrario tenemos otras opciones como la quimioembolización, la crioterapia, la radiofrecuencia y, en casos seleccionados, no aún recogido en nuestro país como una indicación, el trasplante hepático<sup>8</sup>. Se ha demostrado que la presencia de metástasis hepáticas es el principal factor que afecta a la supervivencia, y su tratamiento, aunque sea paliativo, beneficia al paciente al mejorar su calidad de vida<sup>8, 16, 17</sup>.

### Insulinomas

Aunque es el segundo tumor pancreático en frecuencia que aparece en los pacientes afectos de MEN I (25%), solo representa el 5-10% de los casos de insulinoma. En este con-

texto hereditario, el insulinooma suele ser múltiple o asociado a otros tumores pancreáticos como el gastrinoma, circunscrito al páncreas e igualmente repartido por toda la glándula; es de tamaño pequeño (< 2 cms) y excepcionalmente maligno (5%).<sup>18,19,20,21</sup> El diagnóstico clínico de insulinooma se establece por la triada de Whipple, exclusión de otras causas más frecuentes de hipoglucemia y el test del ayuno supervisado de 72 horas.<sup>22</sup> El diagnóstico de localización es difícil debido a su tamaño y multiplicidad; se debe comenzar con la ecografía transabdominal, TC helicoidal con contraste y Resonancia Magnética. La gammagrafía con octeótrido marcado es de menor valor ya que los insulinoomas expresan el receptor para la somatostatina en menos del 50% de los casos con una más baja densidad de los mismos.<sup>23</sup> Si estas exploraciones resultan negativas, podemos recurrir a técnicas invasivas como la ecografía endoscópica o la estimulación arterial selectiva con calcio con determinación de insulina en sangre de la vena hepática derecha.<sup>24</sup> Si el insulinooma permanece oculto, la ecografía intraoperatoria (detecta tumores > 2-3 mm y establece su relación con el conducto biliopancreático y vasos sanguíneos) y la palpación cuidadosa de toda la glándula bien expuesta consiguen su detección en más del 95% de los casos.

En cuanto a su tratamiento hemos de decir que es siempre quirúrgico. Previo a la operación todos los pacientes con MEN I deberían ser evaluados para gastrinomas coexistentes (determinación de gastrinemia) así como para otros tumores neuroendocrinos o no y la presencia de metástasis.<sup>2</sup> Los objetivos son la resección completa del tumor con la preservación de la función pancreática minimizando la morbilidad del procedimiento. Estos objetivos son bien cubiertos con la pancectomía distal del 85% de la glándula a la derecha de la vena mesentérica con preservación del bazo y acompañándola de la enucleación de los tumores que se encuentren en la cabeza del páncreas y asequibles a la misma (2-3 mm separación del conducto biliopancreático). La resección pancreática ciega no está recomendada ya que deja el 50% de los tumores y el paciente debería ser remitido a un centro especializado para investigación adicional. La duodenopancreatectomía solo estaría indicada en casos en que el tumor implique al conducto biliopancreático o grandes vasos pancreáticos o cuando debido a su tamaño o características macroscópicas hagan sospechar malignidad.<sup>25</sup>

En caso de imposibilidad de la resección el tratamiento médico con diazóxido, antagonistas del calcio o análogos sintéticos de la somatostatina puede estar justificado.

Ante la presencia de enfermedad metastásica la cirugía reductora de masa tumoral, siempre que sea posible, puede producir una mejora de la supervivencia. En caso contrario esta depende en gran medida de la respuesta a la quimioterapia u otras medidas como quimioembolización arterial selectiva etcétera.

## Glucagonomas

Los glucagonomas debidos al MEN I son bastante raros y no comprenden más del 3% de los mismos. Probablemente tienen un mejor pronóstico que los esporádicos por su detección precoz en las visitas periódicas de screening de estos pacientes.<sup>26</sup> Sin embargo se trata habitualmente de tumores grandes (> 5 cm), de crecimiento lento, localizados en cuerpo-cola

pancreática y que se acompañan de metástasis en más del 50% de casos, fundamentalmente en hígado. Clínicamente cursan con eritema necrolítico migratorio (su primera manifestación en más del 70% de las ocasiones), pérdida de peso, diabetes, trombosis venosas profundas con embolismo pulmonar y depresión. El diagnóstico se establece por la biopsia característica del rash cutáneo o bien al determinar glucagón en sangre (glucagonemia > de 1000 pg/l) aunque en el MEN I puede presentar cifras inferiores por la mayor precocidad diagnóstica.<sup>21</sup> Su localización es menos compleja que otros tumores neuroendocrinos pancreáticos y se realiza por TC abdominal que demuestra además la presencia de enfermedad metastásica. El tratamiento de elección es la resección oncológica distal del páncreas. Una hepatectomía reglada está indicada solo si es posible extirpar toda la masa tumoral; sin embargo la cirugía citoreductora ha demostrado ser útil en casos avanzados ya que vuelve al paciente asintomático y prolonga su supervivencia (> 50% a los 5 años). Puede estar indicado asociar quimioterapia con estreptozotocina. La sintomatología puede ser controlada en caso contrario con análogos de la somatostatina.<sup>27</sup>

## Otros tumores

Los Vipomas, Somatostatinomas, PPomas y tumores pancreáticos neuroendocrinos no funcionantes son un grupo heterogéneo de tumores poco frecuentes. Su incidencia oscila entre 0.1 y 2 casos/10 millones habitantes/año<sup>28</sup>, y constituyen el 1-2% de los tumores pancreáticos. Los tumores neuroendocrinos no funcionantes son los más frecuentes, 30-40% del total<sup>29</sup>, y presentan clínica derivada de su crecimiento local. Los tumores funcionantes son extremadamente raros y se acompañan generalmente de un síndrome clínico característico.

Los VIPomas son tumores neuroendocrinos muy poco frecuentes. Su origen es pancreático en un 70-90% de casos. Son generalmente solitarios, mayores de 2 cm. y más del 50% presentan metástasis al diagnóstico. El síndrome clínico, conocido como Síndrome de Verner-Morrison o Síndrome WDHA, incluye diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

Los Somatostatinomas son extraordinariamente raros (unos 200 casos comunicados). El 70% se localizan en el páncreas y el resto en el duodeno. Los tumores de localización pancreática son grandes (5.1cm de media) y con metástasis en el momento del diagnóstico. Los duodenales son de menor tamaño y están diseminados con menor frecuencia. La clínica está en relación con la hipersecreción de somatostatina: esteatorrea, diabetes mellitus y colelitiasis.

Los tumores no funcionantes y los PPomas representan hasta el 40% de los tumores endocrinos pancreáticos no relacionándose con ningún síndrome clínico debido a hipersecreción hormonal. Localizados con más frecuencia en el páncreas, pueden aparecer también en el duodeno. Suelen ser tumores grandes que se diagnostican por síntomas relacionados con su crecimiento local o con la presencia de metástasis. En ocasiones suponen un hallazgo casual. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal seguido por la ictericia. Entre el 60 y el 90% presentan metástasis o invasión local en el momento del diagnóstico.

Se ha comunicado la existencia de otros tumores raros<sup>30</sup>:

ACTHomas, GRFomas, Neurotensinomas y Paratirinosas. Su diagnóstico puede verse dificultado por variaciones en la producción y liberación de hormonas.

El único abordaje terapéutico con intención curativa de estos tumores es la resección quirúrgica completa del tumor. Los pacientes con enfermedad localizada no metastásica en el momento del diagnóstico presentan una supervivencia mayor que aquellos que presenta metástasis. (7,1 frente a 2,2 años,  $P < 0,0001$ )<sup>31</sup>. Entre los pacientes con enfermedad localizada, la supervivencia también es mayor cuando se lleva a cabo una resección completa que cuando ésta no es posible (7.1 frente a 5,2 años), pero solo un 48% de los pacientes con resección están libres de enfermedad a los 2,7 años de media desde el diagnóstico. En consecuencia no parece totalmente apropiado asumir que la resección completa del tumor primario consiga curación a largo plazo.

La estrategia quirúrgica incluye la exploración completa de la cavidad abdominal y la exposición completa de toda la superficie pancreática. La ecografía intraoperatoria se muestra superior a la exploración manual del órgano en la detección de las lesiones. Los tumores pequeños no asociados a síndromes hereditarios y benignos se tratarán mediante enucleación si es posible. Por su naturaleza o situación (relación con Wirsung o vía biliar) pueden requerir una DPC. En tumores centrales se realizará una Pancreatectomía Central. Se debe realizar colecistectomía profiláctica para evitar las posibles complicaciones de tratamientos posteriores (análogos de la somatostatina y quimioembolización).

El manejo de los pacientes con enfermedad localmente avanzada sin metástasis a distancia es controvertido. En los tumores productores de hormonas la resección pancreática paliativa, como cirugía citorreductora, puede contribuir al control de la sintomatología, no hallando datos que avalen esta actitud en los tumores no funcionantes. Algunos tumores precisan para su resección asociar a la duodenopancreatectomía total, gastrectomía y esplenectomía. Esta cirugía tan agresiva, dada la biología tumoral, rara vez está indicada. En aquellos casos en los que el crecimiento tumoral produce obstrucción biliar o gástrica se prefiere el tratamiento mediante by-pass quirúrgico al endoscópico debido a la morbilidad a largo plazo de estos procedimientos no quirúrgicos<sup>31</sup>.

En presencia de enfermedad metastásica la resección se indicará de manera muy selectiva. Si el tumor produce obstrucción biliar u obstrucción de salida gástrica es mejor tratamiento la resección, cuando es factible, que la derivación.

En los tumores no funcionantes asociados al MEN 1, se considera indicada la resección de cualquier tumor visible con pruebas de imagen, incluso en los menores de 1 cm. El tratamiento incluye pancreatectomía distal, enucleación de cualquier lesión palpable o visible con ecografía intraoperatoria en la cabeza pancreática o en la submucosa duodenal y linfadenectomía regional.<sup>32</sup>

El papel de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de los tumores pancreáticos no está aún suficientemente establecido. La tendencia actual es la de indicar la cirugía laparoscópica en los casos en que se presume enfermedad benigna y en resecciones que no requieren reconstrucción pancreato-entérica.<sup>33</sup>

Casi la mitad de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas, que por su lenta progresión permanecen asintomáticas

durante mucho tiempo. A pesar de esta lenta progresión, se produce el exitus de un 80% de los pacientes a los 5 años del diagnóstico, lo que hace adecuado acometer su tratamiento<sup>13</sup>. Cuando la enfermedad hepática esta confinada a un lóbulo, se realizará resección hepática con intención curativa. Los resultados están en relación con la cantidad de parénquima hepático afectado: la supervivencia es máxima en el caso de metástasis solitarias (60% a los 15 años)<sup>13</sup>, reduciéndose de forma significativa cuando la afección hepática es mayor del 75%.

Se considera así mismo la indicación de trasplante hepático para pacientes menores de 50 años con enfermedad confinada al hígado, sin afectación ganglionar y que no precisen de grandes resecciones para tratar el tumor primario.

Cuando la resección o el trasplante no son factibles existen otras opciones terapéuticas. Entre éstas opciones destacaremos la quimioembolización y la ablación térmica por radiofrecuencia. La primera se reserva generalmente para pacientes con enfermedad hepática aislada o dominante, no candidatos a la resección o la radiofrecuencia por la extensión de la lesión, con recurrencia tras resección o radiofrecuencia. La ablación por radiofrecuencia esta indicada, sola o asociada con técnicas resectivas para el tratamiento de lesiones menores de 35mm y en número inferior a 5.

## Bibliografía

- 1 Rich T.A., Perrier N.D. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin N Am.* 2008; 88: 863-895.
- 2 Piecha G., Chudek J., Wiecek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 99-103.
- 3 Bartsch D.K., Fendrich V., Langer P., Celik I., Kann P.H., Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2005; 242(6): 757-766.
- 4 Tonelli F., Fratini G., Falchetti A., Nesi G., Brandi L. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Inter Med.* 2005; 257: 38-49.
- 5 Falchetti A., Marini F., Luzi E., Tonelli F., Brandt M.L. Multiple endocrine neoplasms. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2008; 22(1): 149-163
- 6 Doherty G.M. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Surg Oncol.* 2005; 89: 143-150.
- 7 Sitges-Serra A., Sancho Insenser J., Casanova Retuerto D. El hiperparatiroidismo primario en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple. En: *Cirugía Endocrina (Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos)*. Ed. Aran 1999: 109-111.
- 8 You Y.N., Thompson G.B., Young W.F., Larson D., Farley D.R., Richards M., Grant C.S. Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: Operative outcomes, long-term function, and quality of life. *Surgery.* 2007; 142: 829-836.
- 9 Alexakis N., Neoptolemos J.P. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2008; 22(1): 183-205.
- 10 Fernández-Cruz L., Romero J., Zelaya R., Olvera C., Maglio L. Surgical strategies for nonfunctioning pancreatic tumors and for other pancreatic neoplasms associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The American Journal of Surgery.* 2007; 194(supl Oct 2007): S143-S147.
- 11 Akerstrom G., Hessman O. Pancreatic tumours as part of the

- MEN-I syndrome. 2005; 19(5): 819-830
- 12 Hausman M.S., Thompson N.W., Gauger P.G., Doherty G.M. The surgical management of MEN-1 pancreatoduodenal neuroendocrine disease. *Surgery*. 2004; 136: 1205-1211.
  - 13 The S.H., Deveney C., Sheppard B.C. Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable. *The American Journal of Surgery*. 2007; 193: 610-613.
  - 14 Tonelli F., Fratini G., Nesi G., Tommasi M.S., Batignani G., Falchetti A., Brandi M.L.. Pancreatectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-related Gastrinomas and Pancreatic Endocrine neoplasias. *Ann Surg*. 2006; 244: 61-70.
  - 15 Norton J.A. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(5): 799-805.
  - 16 Gomez-Rivera F., Stewart A.E., Arnoletti J.P., Vickers S., Bland K.I., Heslin M.J. Surgical treatment of pancreatic endocrine neoplasm. *The American Journal of Surgery*. 2007; 193: 460-465.
  - 17 Sanchez-Pernaute A., Perez-Aguirre M.E., Talavera-Eguizabal P., Torres-García A. Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54(supl 1): 38-43.
  - 18 Clark OH, Duh Q-Y. *Textbook of endocrine Surgery*. Saunders, Philadelphia 1997; 599-605.
  - 19 Sitges-Serra A, Insenser JS. *Cirugía Endocrina*. Asociación Española de Cirujanos, Madrid 1999; 203-220.
  - 20 Parrilla Paricio P, Jaurrieta Mas E, Moreno Azcoitia M. *Cirugía AEC: Manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Médica Panamericana, Madrid 2004; 696-702.
  - 21 Poston GJ, Blumgart LH. *Surgical Management of Hepatobiliary and Pancreatic Disorders*. Martin Dunitz Taylor & Francis group, London 2003; 369-391.
  - 22 O' Grady HL, Conlon KC. Pancreatic neuroendocrine tumours. *EJSO*. 2008; 34: 324-332.
  - 23 Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery*. 2006; 93: 264-275
  - 24 Grant CS. Insulinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(5): 783-798.
  - 25 AKerström G, Hellman P. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 21(1): 87-109
  - 26 Van Beek AP, De Haas ERM, Van Bloten WA, Lips CIM, Roijers JFM, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *European Journal of Endocrinology*. 2004; 151: 531-537
  - 27 Doherty GM. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(5): 807-817
  - 28 Kaltsas G. A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3): 458-511.
  - 29 Aller J., Domínguez R., Estrada J. Otros tumores neuroendocrinos pancreáticos: glucagonomas, VIPomas, somatostatatomas, no funcionantes y tumores con secrecion ectopica. *Enocrinol Nutr*. 2007; 54(Supl 1): 31-37.
  - 30 Mignon M 2000 Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors. *Digestion* 62(Suppl 1): 51-58
  - 31 Kouvaraki, M.A., Solórzano, C.C., Shapiro, S.E., Yao, J.C., Perrier, N.D., Lee, J.E., Evans, D.B. Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumors.
  - 32 Thompson, N.W. Multiple endocrine neoplasia type 1. Surgical therapy. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 407-419.
  - 33 Malbrut, J.Y., Fernández-Cruz, L., Azagra, J.S. Bass, C. Delvaux, G. Weerts, J. et al. Laparoscopic pancreatic resection: Result of a multicentric European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605