



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Qué aporta la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas

Ana Belén Díaz Roca^a, Julio Iglesias-García^{b,c,*}, Jose Lariño-Noia^{b,c}, Víctor Orive^a y J. Enrique Domínguez-Muñoz^{b,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Basurto, Bilbao, España

^b Servicio de Apartado Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^c Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

Recibido el 7 de febrero de 2010; aceptado el 11 de mayo de 2010

Disponible en Internet el 19 de septiembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Tumores neuroendocrinos pancreáticos;
Diagnóstico y estadaje;
Ultrasonografía endoscópica

KEYWORDS

Neuroendocrine pancreatic tumors;
Diagnosis and staging;
Endoscopic ultrasonography

Resumen Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNE) son infrecuentes, presentando una incidencia aproximada de 1/100.000, lo que representa solo un 1–2% de las neoplasias pancreáticas. La localización y estadaje de los TNE previa a la cirugía es de enorme utilidad, ya que permite optimizar su tratamiento. Sin embargo, su localización es a menudo difícil ya que suelen ser de pequeño tamaño. El aspecto ecográfico más característico de estas lesiones es el de una tumoración redondeada, hipocogénica, homogénea, con límites precisos y refuerzo periférico en relación a su importante vascularización. La ultrasonografía endoscópica (USE) ha demostrado ser la técnica más precisa para el diagnóstico y localización de los TNE, alcanzando una sensibilidad y especificidad cercanas al 95%, claramente superior a otras técnicas de imagen. La precisión diagnóstica puede incluso incrementarse si se asocia la punción aspiración con aguja fina.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Contribution of endoscopic ultrasonography to the diagnosis of neuroendocrine pancreatic tumors

Abstract Neuroendocrine pancreatic tumors (NEPT) are relatively infrequent tumors, with an incidence of approximately 1 case per 100.000 inhabitants, representing only 1–2% of pancreatic neoplasms. Localization and staging of NEPT prior to surgery is essential to allow treatment optimization. However, localizing these tumors is often difficult, mainly because of their small size. On ultrasound, NEPT usually appear as rounded, hypoechoic and homogeneous lesions, with precise limits and peripheral enhancement due to their significant vascularization.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julio.iglesias.garcia@sergas.es (J. Iglesias-García).

The most precise technique for the diagnosis and localization of NEPT is endoscopic ultrasound (EUS), with a sensitivity and specificity as high as 95%, clearly superior to those of other imaging procedures. Overall diagnostic accuracy may even be increased by associating EUS-guided fine-needle aspiration.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNE) son tumores infrecuentes con una incidencia aproximada de 1/100.000 lo que representa solo un 1–2% de las neoplasias pancreáticas. No hay una clara predilección por sexo, pudiendo presentarse a cualquier edad, con un pico de incidencia entre los 30 y 60 años¹.

La localización y estadiaje de los TNE previa a la cirugía es de enorme utilidad, ya que permite optimizar su tratamiento. La localización del tumor es a menudo difícil sobre todo en el caso de los gastrinomas e insulinomas, que suelen medir menos de 2 cm de diámetro. El aspecto más característico de los tumores neuroendocrinos es el de una tumoración redondeada, hipoecogénica, homogénea, con límites precisos y refuerzo periférico producto de su abundante vascularización. Mientras que los insulinomas son intrapancreáticos en el 99% de los casos, los gastrinomas solo lo son en el 40 al 70% de los casos².

La ultrasonografía endoscópica (USE) ha demostrado ser la técnica más precisa para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos y su localización, alcanzando una sensibilidad y especificidad cercanas al 95% superior a otras técnicas de imagen, con una alta precisión diagnóstica (>90%) si se asocia a la punción aspiración con aguja fina (PAAF). Esta elevada eficacia diagnóstica suele disminuir en el caso de incluir los gastrinomas, dado que pueden presentar una localización extrapancreática². Por ello, la realización de una PAAF guiada por USE se considera una estrategia coste-efectiva en tumores con baja capacidad metastásica (insulinoma), mientras que en tumores con alta probabilidad de enfermedad metastásica (gastrinoma) sería más coste-efectivo comenzar el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) u octreoscan³.

Además de la localización del tumor primario, la USE permite la estadificación locorregional, incluyendo la invasión vascular, con mayor precisión que otras técnicas de imagen, por lo que en muchas ocasiones permite que técnicas más invasivas como la arteriografía hayan sido desplazadas. Otras técnicas de imagen (TAC y RM) siguen siendo decisivas en el cribado de metástasis a distancia⁴.

Clasificación

Los TNE, aunque raras, son las neoplasias endocrinas intraabdominales más frecuentes. Si bien en la actualidad la Organización Mundial de la Salud ha establecido una nueva clasificación diagnóstica (tabla 1), en la mayoría de los estudios y trabajos publicados, estos tumores suelen dividirse en dos grandes grupos: tumores funcionantes productores de hormonas y tumores endocrinos no funcionantes. La

frecuencia de los insulinomas, los tumores endocrinos no funcionantes y los gastrinomas es similar, siendo de 2 a 8 veces más frecuentes que los VIPomas y de 17–30 veces más frecuentes que los glucagonomas^{5,6} (tabla 2).

Más del 50% de los tumores funcionantes producen más de una hormona (hecho que se confirma cuando se realiza el estudio inmunohistoquímico de los mismos) aunque habitualmente solo un péptido es activo biológicamente y por tanto el causante de producir los síntomas si se secreta en cantidades suficientes⁵. Sin embargo, debido a la multitud de hormonas que pueden estar presentes en los tumores funcionantes es incluso difícil determinar mediante el estudio inmunohistoquímico qué hormona es clínicamente relevante. El diagnóstico debería realizarse mediante la clínica y la determinación en sangre periférica de la hormona. Incluso los tumores neuroendocrinos no funcionantes, los cuales representan un 15–30%, pueden sintetizar hormonas pero habitualmente en cantidades insuficientes como para producir síntomas o bien el propio tumor secreta péptidos que inhiben la acción de dichas hormonas^{7,8}.

Dado que los *tumores neuroendocrinos no funcionantes* no cursan con síntomas relacionados con la secreción de hormonas, su diagnóstico suele ser accidental (incidentalomas) o por presentar síntomas inespecíficos dependientes de su crecimiento local o a distancia. Alrededor de 2/3 se localizan en la cabeza de páncreas y por consiguiente en su evolución pueden llegar a presentarse como un cuadro de ictericia obstructiva. El más frecuente de este grupo es el Ppoma (tumor secretor de polipéptido pancreático). Otro grupo son los tumores asociados a la neoplasia endocrina múltiple (MEN). En general el tratamiento de estos tumores depende de su comportamiento benigno o maligno, siendo el pilar terapéutico la cirugía⁹.

Dentro de los *tumores funcionantes*, el insulinoma es el más frecuente¹⁰. Generalmente es un tumor con características de benignidad, que suele medir alrededor de 1 cm de diámetro, y que se caracteriza clínicamente por cuadros de hipoglucemia más hiperinsulinismo, siendo su tratamiento esencial el quirúrgico. El gastrinoma es el responsable de la gran hipergastrinemia del síndrome de Zollinger-Ellison. El dolor abdominal es el síntoma más común y el diagnóstico se basa en la hipergastrinemia más hiperclorhidria con aumento de la gastrina > 200 pg/ml tras la estimulación con secretina. El somatostinoma es generalmente maligno y de gran tamaño por lo que la sintomatología es secundaria al crecimiento tumoral. El VIPoma provoca el síndrome de Verner-Morrison: diarrea hipersecretora, rubicundez facial, hipopotasemia y aclorhidria. El glucagonoma (tumor maligno habitualmente) se manifiesta con diabetes mellitus, tromboembolismo pulmonar y eritema necrolítico migratorio pruriginoso. El diagnóstico se confirma por el valor elevado de glucagón plasmático (>1.000 pg/ml). El ACTHoma es de crecimiento rápido y precozmente presentan metástasis¹¹.

Tabla 1 Clasificación de los TNE según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

<i>TNE bien diferenciado comportamiento benigno</i>	<i>TNE bien diferenciado comportamiento incierto</i>	<i>Carcinoma endocrino bien diferenciado con bajo grado de malignidad</i>	<i>Carcinoma endocrino bien diferenciado con alto grado de malignidad</i>
Confinado al páncreas	Confinado al páncreas	Bien o moderadamente diferenciado	Carcinoma de cel. Pequeñas
< 2 cm	≥ 2 cm	Invasión local y/o MT	Necrosis
< 2 mitosis/ 10 HPF	> 2 mitosis	2 – 10 mitosis	> 10 mitosis
< 2% cel. (+) Ki – 67	>2% cel. (+) Ki – 67	> 5% Ki – 67	>15% Ki - 67
Sin invasión vascular	Invasión vascular	Sin invasión vascular	Invasión vascular

Diagnóstico por imagen

La localización de los TNE es fundamental para la optimización del tratamiento, sin embargo con frecuencia constituye un problema por el pequeño tamaño de la mayoría de estas lesiones, lo que las hace difícilmente detectables por las técnicas de imagen convencionales (ecografía abdominal, TAC y RM). La sensibilidad diagnóstica de estas técnicas suele ser baja, pudiendo llegar a no ser identificadas entre un 40 y un 70%⁴. Sin embargo, en un trabajo publicado por Thoeni et al, sobre 28 pacientes con sospecha clínica de tumores de células de islotes, la sensibilidad diagnóstica en la localización de los tumores mediante la RM alcanzó 85%¹².

Dado que los TNE son tumores hipervascularizados, la arteriografía podría ser de utilidad en su diagnóstico. Sin embargo los estudios muestran datos muy variables, con una sensibilidad que oscila del 17 al 55%⁸. La inyección intraarterial de sustancias específicas (secretina en los gastrinomas y calcio en los insulinomas) parece mejorar los resultados⁴.

Muchos TNE tienen altas concentraciones de receptores de somatostatina, lo que podría detectarse mediante análogos de la somatostatina (octeótrido) marcados radiactivamente (indio¹¹¹), técnica conocida como escintigrafía con octeótrido marcado. Esta técnica es particularmente efectiva para visualizar gastrinomas, glucagonomas, tumores pancreáticos no funcionantes y tumores carcinoides; no mostrando la misma utilidad en el caso de los insulinomas. En algunas series, la sensibilidad para detectar el tumor primario alcanza el 58%, igualando a la sensibilidad alcanzada por la combinación de otras técnicas de imagen (TAC, RM y

arteriografía). Sin embargo, la sensibilidad para la detección de metástasis parece ser mayor que para la localización del tumor primario y algunos estudios obtienen en este sentido mejores resultados que con las técnicas de imagen convencional. Una limitación de esta técnica es la dificultad para determinar el tamaño de las lesiones. La asociación de la escintigrafía con octeótrido con la tomografía por emisión de positrones parece aumentar la sensibilidad en la localización de estos tumores^{4,13}.

Ultrasonografía endoscópica (USE)

La USE aporta imágenes de alta resolución del parénquima pancreático por lo que puede distinguir lesiones de hasta 2–3 mm de diámetro. Los TNE generalmente son tumores pequeños (fig. 1), de hecho los insulinomas suelen ser inferiores a 1 cm, y solo los no secretantes o no funcionantes suelen ser voluminosos (más de 3 cm). Las lesiones son hipo o isoecogénicas, estando bien delimitadas, pareciéndose a las adenopatías; cuando tengan aspecto quístico o irregular deberá establecerse el diagnóstico diferencial con los tumores mucinosos y con el adenocarcinoma¹⁴ (fig. 2).

Rosch et al evaluaron 37 casos con 39 TNE no detectados por ecografía abdominal o TAC, con un tamaño medio de 1,4 cm. En esta serie, la USE alcanzó una precisión diagnóstica del 82% con una especificidad del 95%¹⁵. Anderson et al, realizaron un estudio amplio sobre 82 pacientes (91 exploraciones). 30 pacientes tenían un MEN tipo I.

Tabla 2 En esta tabla se muestra la eficacia media de las diferentes pruebas de imagen en el diagnóstico de los insulinomas (de forma individual) y en general del resto de los TNE

<i>Estudio de imagen</i>	<i>Insulinomas (%)</i>	<i>Otros TEP (%)</i>
Ecografía abdominal	30	22
TAC	41	42
RM	40	45
Arteriografía	60	70
Muestreo de la vena porta	80	71
Escintigrafía con octeótrido marcado	54	70
Ultrasonografía endoscópica	91	90
Ecografía intraoperatoria	89	91

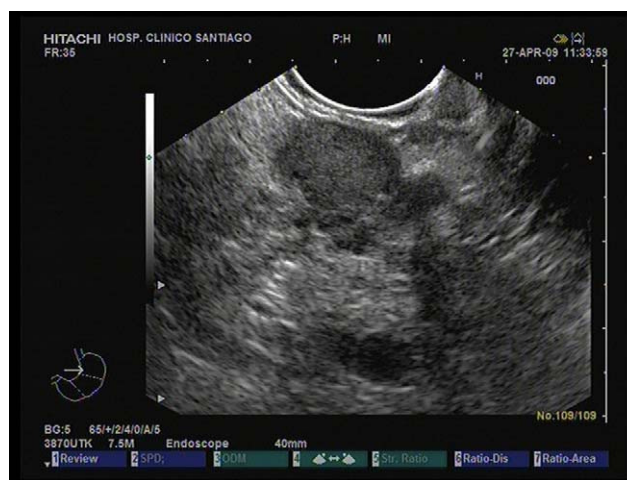


Figura 1 Insulinoma de pequeño tamaño, localizado en cabeza de páncreas de 18 mm de diámetro mayor.



Figura 2 Tumor quístico de páncreas correspondiente a un tumor neuroendocrino no funcionante.

Se identificaron 100 tumores pancreáticos por USE en 54 pacientes diferentes. En los otros 28 pacientes no se detectó ningún tumor pancreático ni extrapancreático. Se obtuvo confirmación histológica quirúrgica en 75 pacientes. El tamaño medio de los tumores fue de 1,51 cm y un 71% de los tumores fueron ≤ 2 cm de diámetro. De las 54 exploraciones con confirmación histológica, la USE localizó el tumor en 50 pacientes (93%). Veintiún fueron insulinomas, 18 gastrinomas, un glucagonoma, un tumor carcinoide y un somatostinoma. La localización más frecuente de los tumores fue en cabeza de páncreas (46 pacientes). La mayoría de los tumores fueron hipocogénicos, homogéneos y bien delimitados. La USE alcanzó una especificidad del 95% y fue más eficaz que la arteriografía con y sin test de estimulación, ecografía abdominal y que el TAC abdominal. Sin embargo, no fue eficaz en localizar tumores extrapancreáticos. Los autores concluyen que la USE se puede considerar como el método diagnóstico inicial de elección para la evaluación y manejo de pacientes con sospecha de TNE¹⁶. Palazzo et al realizaron un estudio retrospectivo sobre 13 pacientes con insulinomas y 15 pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison. Del grupo de los insulinomas, el 78% fueron menores de 1,5 cm de diámetro y la USE fue más eficaz (79%) que la ecografía convencional (7%) y que el TAC (14%). Sobre los gastrinomas, la USE detectó 7 de los 9 gastrinomas pancreáticos, 2 gastrinomas duodenales y 2 gastrinomas localizados en ganglios peripancreáticos. La ecografía y el TAC solo fueron capaces de localizar uno de los gastrinomas peripancreáticos¹⁷. Bansal et al concluyen que la USE además de ser muy altamente eficaz en la localización de los TNE, es más coste-efectiva si se realiza de forma precoz. En su estudio compararon los costes por TNE encontrado en un grupo de 36 pacientes estudiados solo por USE frente a otro grupo de 36 pacientes estudiados por arteriografía y métodos de laboratorio. Obtuvieron un gasto por paciente de 2.620 dólares frente a 4.846 ($p < 0,05$), mientras que si los costes se analizaban por tumor encontrado, también se observaba una relación favorable a la USE, 3.144 dólares frente a 5.628 ($p < 0,05$)¹⁸. La USE, además de ser útil para la localización de los TNE, también aporta información fundamental sobre la extensión locorregional¹⁹. Kann et al analizaron las características diferenciales ecográficas

de los TNE benignos de los malignos. Estudiaron 6 insulinomas benignos, 4 tumores neuroendocrinos en pacientes con MEN tipo I y 3 carcinomas neuroendocrinos malignos no metastáticos. El tamaño del tumor fue mayor en los tumores malignos. Ambos tumores presentaron una ecogenidad similar (hipocóica). Sin embargo, la heterogeneidad o estructura multinodular fue un criterio exclusivo de los tumores malignos. La presencia de áreas hiperecogénicas y la invasión vascular se consideraron como criterio de malignidad²⁰. Uno de los últimos estudios, presentado por Alshoibani et al, confirma a la USE como la mejor prueba en el diagnóstico preoperatorio de los TNE (con una sensibilidad diagnóstica superior al TAC (100 vs 77%), llegando a modificar el posible tratamiento quirúrgico en un 36% de los pacientes²¹. Sin embargo, también otros estudios no consiguieron la misma eficacia, alcanzando una sensibilidad del 75% y una especificidad del 83%¹⁴. Recientemente ha sido publicada una revisión sistemática, en la que destaca la importancia de la USE en el diagnóstico y optimización del manejo de los TNE, confirmandose la USE como la prueba diagnóstica de mayor importancia en este contexto²².

A pesar de todos estos datos, no hay que olvidar que las pruebas de imagen convencionales siguen siendo decisivas para la detección de metástasis a distancia.

¿Qué aporta el desarrollo de la USE en los últimos años?

La posibilidad de realizar PAAF mediante la USE aumenta la rentabilidad diagnóstica de forma sencilla y segura permitiendo obtener el diagnóstico cito-histológico de confirmación²³ (fig. 3). En un estudio presentado por Ardengh et al²⁴, la sensibilidad, especificidad y eficacia diagnóstica de la punción guiada por USE, en un grupo de 30 pacientes, fue del 83%, 86% y 83% respectivamente. Por su parte, Ginés et al²⁵, demostraron una sensibilidad diagnóstica del 90% en 10 pacientes. Un estudio reciente, publicado por Jani et al²⁶, muestra resultados similares. Chatzipantelis et al en un estudio reciente observaron que los hallazgos citológicos más frecuentes en los TNE son muestras muy celulares, homogéneas y con pobre adhesión entre las

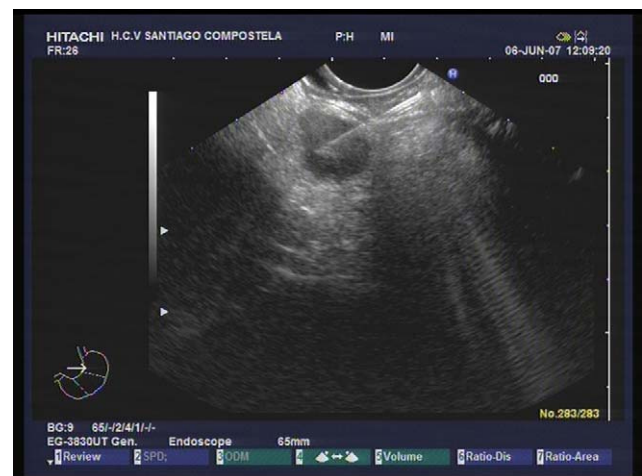


Figura 3 Punción aspiración con aguja fina de tumor neuroendocrino localizado a nivel de cuerpo de páncreas.

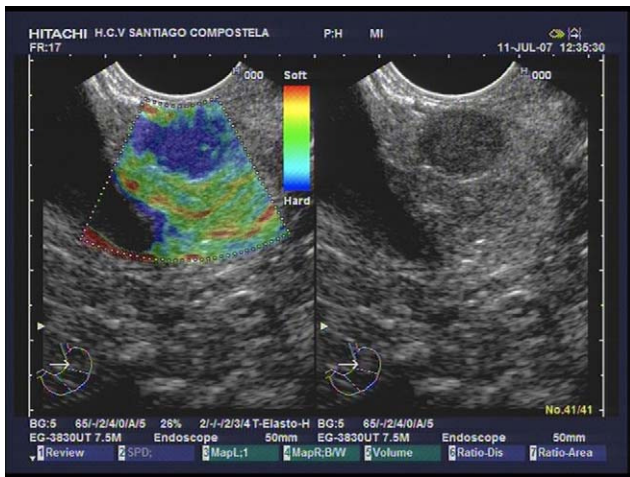


Figura 4 Tumor neuroendocrino maligno no funcionante, localizado a nivel de cabeza de páncreas, con patrón elastográfico homogéneo azul.

células de pequeño y mediano tamaño con cromatina granular y morfología plasmocitaria²⁷.

El empleo de contrastes como el SHU-A (bolo de 4g) puede ayudar en el diagnóstico diferencial de lesiones tumorales pancreáticas. En estudio de Dietrich et al, que incluye 300 pacientes con lesiones pancreáticas estudiadas con USE y contrastes, incluyeron en el estudio 93 pacientes con lesiones pancreáticas indeterminadas, únicas, predominantemente sólidas de tamaño igual o inferior a 4cm. Después de la administración en bolo del contraste se comparó el patrón vascular de la lesión durante la fase arterial con la vascularización del parénquima pancreático sano. En 57 pacientes de 62 con adenocarcinoma ductal se objetivó una hipovascularización tras la administración del contraste. El resto de las lesiones mostraron un patrón isovascular o hipervascular (20 tumores neuroendocrinos, 10 adenomas microquísticos serosos y un teratoma). La hipovascularización tras el empleo del contraste significó un criterio de

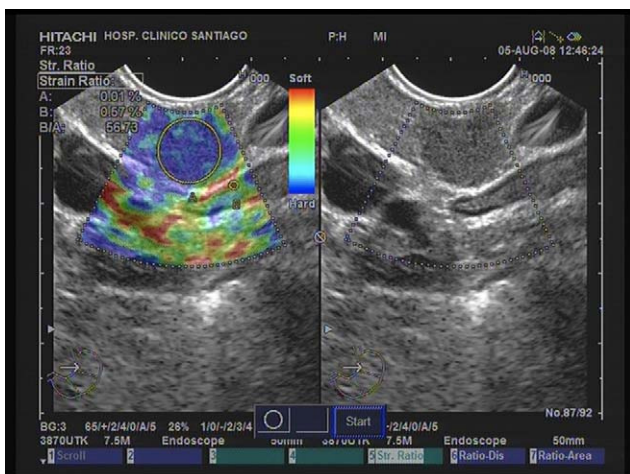


Figura 5 Tumor neuroendocrino maligno no funcionante en paciente con síndrome MEN tipo I, localizado a nivel de cuerpo de páncreas con patrón elastográfico homogéneo azul y coeficiente de elasticidad de 56.

malignidad con una sensibilidad del 92% (82–97) y un especificidad del 100%²⁸.

La elastografía es un nuevo desarrollo que utiliza la técnica de ultrasonido para proporcionar una estimación de la rigidez del tejido, midiendo el grado de distorsión en virtud de la aplicación de una fuerza externa. Esta técnica se está empleando ya para el diagnóstico diferencial de lesiones pancreáticas destacando en líneas generales la mayor dureza (patrón heterogéneo de predominio azul) de las lesiones tumorales frente a las lesiones inflamatorias (color verde). Destaca que los TNE malignos mediante el estudio elastográfico muestran un patrón homogéneo azul²⁹ (fig. 4). En la actualidad se puede realizar un estudio elastográfico cuantitativo, mostrando los TNE los valores más altos en el coeficiente de elasticidad³⁰ (fig. 5).

Conclusiones

Los TNE son tumores raros que causan síndromes clínicos debido a la secreción excesiva de hormonas gastrointestinales específicas. Los dos tumores más frecuentes son los insulinomas y los gastrinomas. En el manejo de estos pacientes, se recomienda iniciar el estudio realizando un TAC y una ecografía abdominal, sabiendo que ambas presentan una sensibilidad baja, siendo especialmente útiles en la detección de metástasis a distancia. La arteriografía y la escintigrafía con octeotrido marcado son pruebas de segunda elección con resultados contradictorios⁸.

Sin embargo, la USE ha surgido recientemente como una técnica segura, muy sensible y coste-efectiva para la localización preoperatoria de estos tumores lo cual es tremendamente útil, sobre todo para los de pequeño tamaño que mediante otras técnicas de imagen sería imposible su localización. Además, la posibilidad de realizar PAAF guiada por USE aumenta la sensibilidad de esta exploración y puede ser especialmente útil en los tumores no funcionantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dixon E, Pasieka JL. Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol.* 2007;19:30–5.
- Fernandez-Esparrach G, Bordas JM, Gines A. Endoscopic ultrasonography in the study of pancreas. *Med Clin (Barc).* 2002;118:665–70.
- Vázquez-Sequeiros E. Ecoendoscopia en el diagnóstico de enfermedades del páncreas. *Revista de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo.* 2008; 24: 72–4.
- Argüello L, Ginés A, Pellisé M. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en la evaluación prequirúrgica de los tumores neuroendocrinos. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:325–31.
- Jensen RT, Norton JA. Endocrine neoplasms of the pancreas. En: Yamada T, editor. *Textbook of Gastroenterology. Vol 2.* 2ª ed Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott; 2003. p. 2108–46.
- Alexander RA, Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors. *Cancer.* En: DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, editors. *Principles*

- and Practice of Oncology*. Coth ed Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott; 2001. p. 1788.
7. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology*. 1997;112:583–90.
 8. Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound and neuroendocrine tumours of the pancreas. *JOP*. 2004;5:273–81.
 9. Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O, et al. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg*. 2004;28:1248–60.
 10. Apodaca-Torrez FR, Triviño T, Lobo EJ. Insulinoma de páncreas. *Cir Esp*. 2006;80:3–8.
 11. Burgos L, Burgos ME. Tumores neuroendocrinos del páncreas. *Rev Med Chile*. 2004;132:627–34.
 12. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000;214:483–90.
 13. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared to that of other imaging methods in detection of primary and metastatic gastrinoma. *Ann Intern Med*. 1996;125:26–34.
 14. Varas-Lorenzo MJ, Miquel-Collell JM, Maluenda Colomer MD, Boix Valverde J, Armengol Miró JR. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:828–36.
 15. Rosch T, Lightdate CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak Jr MV, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasound. *N Engl J Med*. 1992;326:1721.
 16. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2271–7.
 17. Palazzo L, Roseau G, Chaussade S, Salmeron M, Gaudric M, Paoaggi JA, et al. Pancreatic endocrine tumors: contribution of ultrasound endoscopy in the diagnosis of localization. *Ann Chir*. 1993;47:419–24.
 18. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 1999;49:19–25.
 19. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B, et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:45–50.
 20. Kann P, Bittinger F, Engelbach M, Bohner S, Weis A, Beyer J, et al. Endosonography of insulin-secreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: criteria for benignancy and malignancy. *Eur J Med Res*. 2001;6:385–90.
 21. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, Shapiro AM, Sandha GS. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:817–20.
 22. Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:638–42.
 23. Wittmann J, Kocjan G, Sgouros SN, Deheragoda M, Pereira SP. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology*. 2006;17:27–33.
 24. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:378–84.
 25. Ginés A, Vázquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:291–6.
 26. Jani N, Khalid A, Kaushik N, Brody D, Bauer K, Schoedel K, et al. EUS-guided FNA diagnosis of pancreatic endocrine tumors: new trends identified. *Gastrointest Endosc*. 2008;67:44–50.
 27. Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakkalariou S, Doumani I, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer*. 2008;114:255–62.
 28. Dietrich CF, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M, et al. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:590–7.
 29. Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointestinal Endosc*. 2009;70:1101–8.
 30. Iglesias-García J, Larino-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative Endoscopic Ultrasound Elastography: An Accurate Method for the Differentiation of Solid Pancreatic Masses *Gastroenterology* 2010. PMID: 20600020.