

Diagnóstico por endoscopia de los tumores neuroendocrinos del páncreas y del aparato digestivo

JOSÉ MIGUEL ESTEBAN LÓPEZ-JAMAR

Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Gastroenteropancreatic endocrine tumors can be broadly divided into two groups: pancreatic endocrine tumors and carcinoid tumors. In both types of tumor, patients can present with a clinical syndrome related to hormone secretion by the tumor. Due to the location of these tumors, the various endoscopic techniques play a major role in their localization and histological and cytological confirmation, and even in their endoscopic resection. The present article describes the endoscopic procedures available for the localization and management of these tumors.

Key words: Pancreatic endocrine tumors. Carcinoid tumors. Endoscopic procedures. Endoscopic ultrasonography. Capsule endoscopy.

Los tumores gastroenteropancreáticos endocrinos (TEGEP) pertenecen al grupo de tumores neuroendocrinos. Los tumores TEGEP se diferencian, fundamentalmente, en 2 grupos: los tumores endocrinopancreáticos y los tumores carcinoides. En ambos grupos la sintomatología puede quedar producida por la producción de una hormona por el tumor. Por la localización de estos tumores, las diferentes técnicas de endoscopia digestiva juegan un papel fundamental en la localización, tipificación histológica y citológica, e incluso para su resección endoscópica. En el presente artículo se describen los distintos procedimientos endoscópicos disponibles que son útiles para la localización y el manejo de estos tumores.

Palabras clave: Tumores endocrinos pancreáticos. Tumores carcinoides. Técnicas endoscópicas. Ultrasonografía endoscópica. Cápsula endoscópica.

INTRODUCCIÓN

Los tumores gastroenteropancreáticos endocrinos (TEGEP) pertenecen al grupo de tumores neuroendocrinos (NET). Los NET son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan de una población celular precursora común. Los tumores TEGEP se originan en células endocrinas de origen digestivo. Los tumores TEGEP se diferencian, fundamentalmente, en 2 grupos: los tumores endocrinopancreáticos (PET) y los tumores carcinoides. Los NET constituyen el 0,5% de todas las neoplasias y el 2% de los tumores del tracto digestivo. El aspecto más característico de estos tumores es su posibilidad de producir, almacenar y secretar sustancias, que pueden producir los síntomas característicos derivados del exceso de éstas. Sin embargo, algunos de estos tumores no producen ni secretan ninguna sustancia; éstos se denominan NET no funcionantes.

Por la localización de estos tumores, las diferentes técnicas de endoscopia digestiva juegan un papel fundamental en la localización, tipificación citológica e histológica, e incluso para su resección endoscópica.

La sintomatología derivada de la presencia de estos tumores vendrá producida en unos casos por las sustancias secretadas (NET funcionantes), y en otras por el efecto que causa el tumor debido a

Correspondencia: Dr. J.M. Esteban López-Jamar
Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jestebanl@yahoo.es

su crecimiento, produciendo un compromiso en las estructuras vecinas (NET no funcionantes).

En el presente artículo se describen los distintos procedimientos endoscópicos disponibles que son útiles para la localización y el manejo de estos tumores.

TUMORES CARCINOIDES

Los tumores carcinoides son más frecuentes que los PET. El 2% de los tumores malignos gastrointestinales son carcinoides^{1,2}. Sin embargo, sólo el 10% de estos tumores se asocia al síndrome carcinoide. Pueden localizarse en cualquier lugar donde hay células endocrinas precursoras. Por tanto, además de en el tracto gastrointestinal, aparecen en el timo y en los bronquios, siendo la localización bronquial la más frecuente (25-32% de los tumores carcinoides)³.

La mayoría de los NET del tracto gastrointestinal extrapancreáticos son no funcionantes y no se acompañan de síntomas por la producción y liberación excesiva de hormonas. Sin embargo, estos tumores producen hormonas y péptidos que no inducen síntomas típicos como la cromogranina A, que puede servir como marcador tumoral en pacientes con enfermedad metastásica⁴.

Carcinoides gástricos

En el estómago los tumores carcinoides suponen el 0,3% de todas las neoplasias gástricas, y llegan a localizarse del 11 al 41% de todos los NET del tracto gastrointestinal⁵. Se distinguen 4 tipos de carcinoides gástricos:

- *Carcinoides tipo 1*. Son los más frecuentes (70-80% de todos los gástricos). Suelen aparecer en el curso de una gastritis atrófica. Se dan, sobre todo, en mujeres y producen pocos síntomas⁶. Suelen ser diagnosticados en el curso de una gastroscopia solicitada por dispepsia, anemia macrocítica, o también por ferropenia. En estos pacientes se evidencian múltiples lesiones de aspecto polipoideo, de pequeño tamaño (< 1 cm), fundamentalmente en el fundus gástrico. Casi siempre son benignos y es excepcional la invasión en profundidad de la pared gástrica⁶.

- *Carcinoides tipo 2*. Son el 5-6% de los carcinoides gástricos⁷. Aparecen casi exclusivamente en pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1; forman parte del síndrome de Zollinger-Ellison⁸. Son lesiones polipoideas de 1-2 cm que también suelen localizarse en fundus.

- *Carcinoides tipo 3*. De frecuencia intermedia, suelen ser solitarios, de tamaño mayor a 2 cm. Tienen un mayor índice de proliferación y pueden invadir capas profundas. Aparecen sobre todo en varones mayores de 50 años.

- *Carcinoides tipo 4*. De frecuencia similar a los tipo 2. Son carcinoides pobremente diferenciados. Son muy

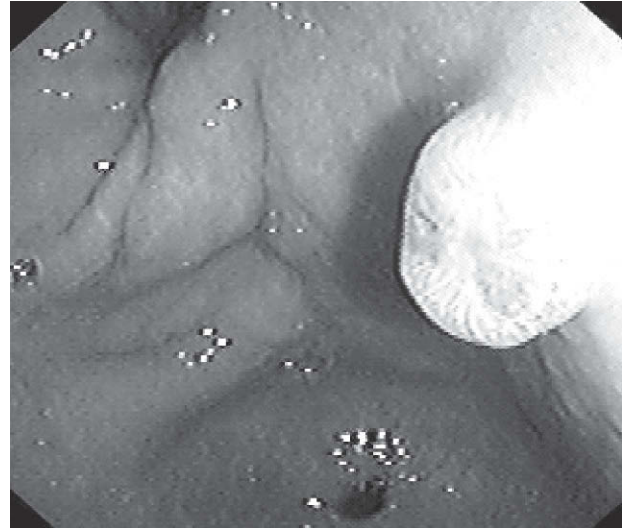


Fig. 1. Imagen endoscópica de tumor carcinoide gástrico.

malignos y a menudo han metastatizado en el momento del diagnóstico.

La panendoscopia oral es útil para identificar estas lesiones. Permite su visualización y la toma de biopsia e incluso la resección endoscópica de las pequeñas lesiones polipoideas (fig. 1). Se considera que es la única técnica endoscópica necesaria para el estudio de los carcinoides tipos 1 y 2 de pequeño tamaño (< 1 cm).

La ultrasonografía endoscópica (USE) será útil en estos pacientes para determinar la invasión de la pared en los tumores carcinoides de mayor tamaño (especialmente en los carcinoides tipo 3), ya que permite visualizar si en su crecimiento infiltra la submucosa, la muscular propia o incluso si la traspasa. Cuando hay riesgo de metástasis, fundamentalmente en los carcinoides tipo 3, se debe realizar un estudio más extenso con la USE y buscar adenopatías que pudieran estar infiltradas en los territorios próximos (perigástricas, peripáncreáticas, en el hilio hepático y/o en el tronco celíaco). Incluso se puede plantear la punción aspiración con aguja fina guiada con USE (USE-PAAF) para confirmar citológicamente la afectación tumoral de dichas adenopatías si ello pudiera modificar la actitud terapéutica. La USE permite, además, en las lesiones de mayor tamaño en las que se descarta que en su crecimiento contacten con la capa muscular propia, valorar la posibilidad de realizar extirpación endoscópica de dicha lesión con técnicas de resección endoscópica mucosa y, recientemente, también con técnicas de resección endoscópica submucosa.

Consenso de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) acerca de los tumores carcinoides gástricos⁹

- Diagnóstico. Debe realizarse una panendoscopia oral y ante la sospecha se deben tomar 2 muestras en

antro y 4 en fundus. Además, las lesiones polipoideas de mayor tamaño se deben biopsiar. En el caso de que dichas lesiones fueran > 1 cm de diámetro se debe realizar una USE.

- Seguimiento endoscópico. En pacientes con carcinoides tipo 1, se debe realizar una panendoscopia oral cada 2 años. En los tipo 2 debe realizarse revisión endoscópica anualmente.

Carcinoides del intestino delgado

La localización más frecuente de los carcinoides gastrointestinales es el intestino delgado (ID) (25% de los tumores), seguida de colon (20%), recto (14%) y apéndice (12%)¹⁰.

El ID tiene una longitud aproximada de 430 cm desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal. Es la porción del tracto digestivo más inaccesible, al poseer además una motilidad vigorosa con numerosas acodaduras que dificultan su exploración. En este tramo, los carcinoides se localizan sobre todo en el íleon^{3,11}, si bien pueden localizarse a cualquier nivel.

Carcinoides de duodeno

En el duodeno son menos frecuentes, y cuando aparecen se localizan, sobre todo, en 2 zonas^{12,13}:

- En duodeno proximal se localizan fundamentalmente tumores productores de gastrina. Son los más frecuentes en esta localización. El 33% de éstos está asociado al síndrome de Zollinger Ellisson y al MEN tipo 1.

- En la papila y área periampular se localizan tumores productores de distintas hormonas (somatostatina, serotonina, calcitonina, etc.) y también los tumores neuroendocrino malignos pobremente diferenciados.

La utilización de la panendoscopia oral que alcance el ángulo de Treitz o el duodenoscopia de visión lateral para la visualización de la zona papilar permitirá el diagnóstico, la toma de biopsia para la tipificación histológica y, en algunos casos, la resección endoscópica de dichas lesiones.

Como ocurre en los carcinoides gástricos, se recomienda la USE para la estadificación de las lesiones de mayor tamaño, determinar la profundidad de crecimiento y la infiltración de las distintas capas de la pared. Asimismo, permitirá detectar adenopatías locorreccionales (en hilio hepático, peripancreáticas o en el espacio interaortocava) y su punción para obtener citología si se considerara oportuno.

Carcinoides de yeyuno e íleon

Muchas de estas lesiones no dan síntomas. La mayoría se localiza en el íleon distal. Suelen ser lesiones solitarias, < 1 cm, confinadas en mucosa y submucosa. Suelen tener la cubierta íntegra no ulcerada, lo que dificulta su localización. Los síntomas pueden venir de-

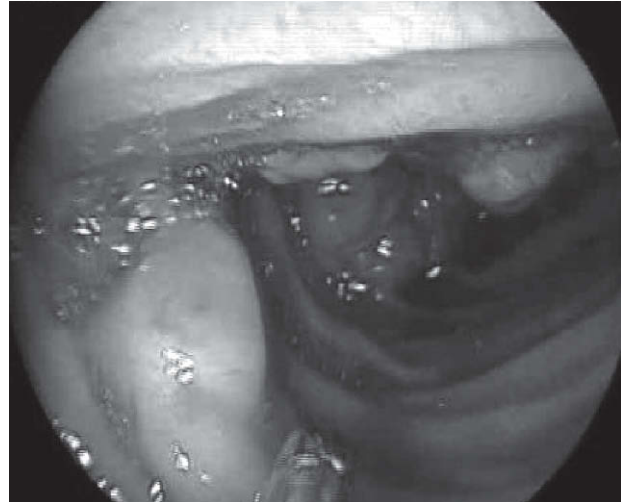


Fig. 2. Tumor carcinoide en yeyuno. Imágenes obtenidas tras la realización de enteroscopia de doble balón.

rivados de su crecimiento local o por producir un síndrome carcinoide.

Para el estudio de los tumores carcinoides en el ID localizados más allá del ángulo de Treitz, se dispone de 2 técnicas endoscópicas: la cápsula endoscópica (CE) y la enteroscopia (fig. 2).

Cápsula endoscópica

La CE de ID es un procedimiento que permite explorar todo el ID. Paul Swain presentó esta técnica en la Semana Americana de Enfermedades Digestivas en mayo de 2000. En agosto de 2001, la Food and Drug Administration americana aprobó su uso. Desde entonces, el crecimiento de la técnica en todo el mundo ha sido exponencial.

La exploración con CE es un método no invasivo, no doloroso, que capta 2 fotogramas por segundo, lo que permite en un estudio de 7 u 8 h (que es la duración de la batería) obtener hasta 55.000 imágenes. El estudio se realiza de forma ambulatoria, y el movimiento del paciente facilita el tránsito de la cápsula; de esta forma permite que se alcance el ciego y pueda quedar registrado todo el paso del ID durante las 7 u 8 h de la grabación. La cápsula orienta para localizar una lesión, pero no puede realizar ninguna intervención (no permite la toma de biopsia). Se han publicado ya estudios de la utilidad de la CE en pacientes con sospecha de tumor carcinoide¹⁴. En los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos de CE. Cuando se sospecha la presencia de una lesión estenosante o que produzca obstrucción, se debe administrar primero una cápsula de similar tamaño y autodegradable formada por un cuerpo de lactosa (CE Patency®), y observar si esta cápsula se expulsa con las heces de manera íntegra. Esto indicará que no hay obstrucción, lo que, en principio, permitirá la administración de la CE sin riesgo. En los casos en los que

se tenga que realizar alguna intervención endoscópica, como la toma de biopsia, la enteroscopia de doble balón permite, en algunos casos, el estudio completo de todo el ID.

Enteroscopia de doble balón

En el año 2002, los técnicos de la empresa Fujinon® de Japón desarrollaron un nuevo sistema para la realización de enteroscopia, denominado enteroscopia de doble balón (EDB). Este sistema permite el avance del enteroscopio por el ID con la ayuda de un sobretubo específico y unos sistemas de balones que permiten las maniobras de rectificación, consiguiendo un mayor avance por el ID, llegando incluso al íleon distal y válvula ileocecal desde la boca. Permite también el avance proximalmente desde la válvula de Bahuin, tras alcanzarla desde el ano. Yamamoto¹⁵ desarrolló la EDB y C. Ell (Wiesbaden, Alemania), a finales de 2003, la introdujo en Europa. En octubre de 2004 el grupo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid realizó la primera exploración con EDB en España.

La EDB va a ser el complemento idóneo para la cápsula endoscópica, ya que permite la toma de biopsias de lesiones visualizadas de forma no invasiva con la cápsula endoscópica, la resección endoscópica de pólipos y el tratamiento endoscópico de lesiones sangrantes con esclerosis endoscópica o mediante coagulación con argón plasma. En muchos centros la EDB se está realizando para confirmar, tratar y tomar muestras de lesiones visualizadas previamente con la cápsula.

La enteroscopia (en cualquiera de sus modalidades) permite, en muchos casos, llegar hasta la lesión, tomar muestras para estudio histológico y, en algunos casos, la resección endoscópica. Además, en los casos en los que no pueda researse endoscópicamente y requiera tratamiento quirúrgico se podrá realizar marcaje con tinta china con el objetivo de localizar la lesión en la cirugía.

En los últimos 2 años se han desarrollado otros modelos de enteroscopia. Así, se ha desarrollado un sistema que utiliza un sobretubo en espiral (Spyrus®), que parece garantizar una accesibilidad y una penetración similares a la EDB¹⁶, si bien todavía faltan más estudios con esta técnica.

Carcinoides de colon y recto

Los carcinoides del recto no producen ninguna sintomatología en la mayoría de los casos. Hasta en el 50% de los casos el diagnóstico se realiza cuando un paciente es sometido a una colonoscopia por cualquier motivo. Se suelen presentar como un nódulo submucoso, de pequeño tamaño, o también como un engrosamiento parietal localizado. En algunos casos se diagnostican por producir rectorragia.

Los 2 factores pronósticos más importantes de estas lesiones son el tamaño de la lesión y la infiltración de las capas profundas (muscular propia y serosa). Como ocurre a nivel gástrico, en los carcinoides de

recto mayorres de 10 mm, la USE introducida por vía rectal nos permitirá diferenciar si la lesión invade la muscular. En caso de no invadirla se puede plantear su resección endoscópica o vía transanal¹⁷. La USE permite, como en el resto de las neoplasias rectales, valorar la presencia de adenopatías perirrectales sospechosas de malignidad, e incluso la PAAF de éstas si fuera necesario.

En el resto del colon, la localización más frecuente es el ciego^{3,18}, a veces incluso por crecimiento o extensión de un carcinóide apendicular. No suelen secretar hormonas. Endoscópicamente, en ocasiones, son imposibles de diferenciar de otras neoplasias de colon y llegan a formar verdaderas masas estenosantes. Puede producir dolor abdominal, cambio del hábito intestinal y/o anemia ferropénica. La colonoscopia nos permite su localización, la toma de biopsia y, en algunos casos, la resección endoscópica.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

La incidencia de estos tumores en series de autopsia es del 1%. Los NET del páncreas (PET) se clasifican en tumores funcionantes y no funcionantes. Los tumores no funcionantes son hormonalmente silentes. Constituyen el grupo más frecuente (aproximadamente el 50%). Los PET funcionantes se clasifican de acuerdo con la hormona secretada. Los más frecuentes son los insulinoomas (25% de todos los PET) y los gastrinomas (15%). El 10-15% restante son glucagonomas, VIPomas, somatostatinoomas y NET productores de serotonina¹⁹⁻²¹.

La USE es la exploración de elección para detectar estos tumores. Permite aproximarnos al páncreas y estudiarlo de forma precisa con frecuencias que oscilan entre los 5 y 12 MHz desde el duodeno y la cavidad gástrica. En general, con el ecoendoscopio radial, al situar la punta del endoscopio con el transductor en la segunda porción duodenal se observa la zona del proceso uncinado, y la región ventral y dorsal de la cabeza. Según se va retirando el endoscopio hacia la cavidad gástrica se explora desde diferentes planos la cabeza del páncreas por completo. El istmo, el cuerpo y la cola del páncreas se visualizan en general con el transductor situado en el estómago. Para el estudio del páncreas, se puede utilizar el ecoendoscopio radial o lineal. La elección dependerá de la experiencia del explorador con cada aparato, y de la necesidad de tomar una muestra de citología. Entonces es necesaria la utilización del ecoendoscopio lineal para la realización de la PAAF.

Además, esta técnica permite estudiar los tumores de la pared duodenal y la presencia de adenopatías regionales (peripancreáticas, hilio hepático, tronco celíaco y/o espacio interaortocava) que puedan ser de origen metastásico. La USE presentó una sensibilidad del 58% para estas lesiones, únicamente inferior a los resultados obtenidos mediante la escintigrafía con receptores de somatostatina²².



Fig. 3. Ultrasonografía endoscópica con ecoendoscopia radial de lesión hipocóica de 12,9 mm de diámetro en cabeza de páncreas.

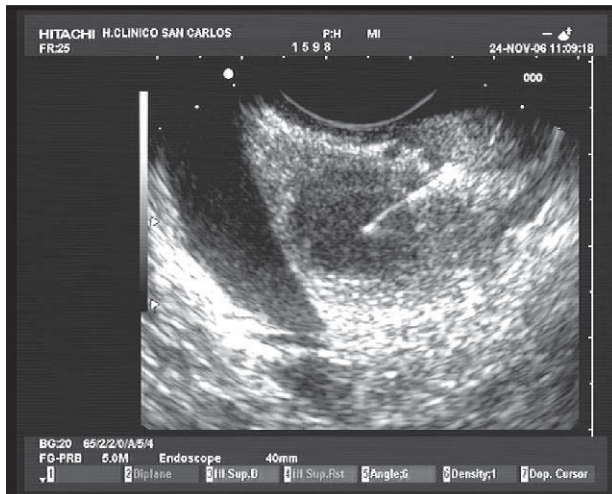


Fig. 4. Punción aspiración con aguja fina guiada con ultrasonografía endoscópica (USE) lineal de la lesión de cabeza de páncreas vista con la USE radial en la figura 3. La citología confirma el diagnóstico de tumor neuroendocrino.

Sin embargo, la USE es quizá la técnica endoscópica más difícil y su uso no está muy extendido. Los resultados de esta técnica tienen una alta dependencia del operador. En un estudio multicéntrico de Rosch et al²³, realizado en pacientes con sospecha de PET, con ecografía de abdomen y tomografía computarizada (TC) negativos, la USE detectó la presencia de PET con una sensibilidad del 82% y especificidad del 95% (fig. 3). Cuando se trata de PET funcionantes, estas lesiones se suelen presentar como nódulos hipocóicos de tamaño menor de 20 mm de diámetro, en general bien diferenciados del resto del parénquima pancreático circundante. Cuando son tumores no funcionantes, suelen ser lesiones de mayor tamaño en el momento del diagnóstico, ya que los síntomas están motivados exclusiva-

mente por su crecimiento. Suelen ser lesiones sólidas, más hipocóicas que el resto del parénquima y de mayor tamaño. En algún caso se han descrito como lesiones quísticas con un contenido anecoico. Estas lesiones no son, en general, verdaderos quistes, sino que su centro anecoico está motivado por la necrosis del tumor, con la consiguiente licuefacción debida a un rápido crecimiento de dicha lesión.

Además, la USE permite la toma de citología de dichas lesiones con la punción (USE-PAAF)²⁴ (fig. 4). En el estudio de Gines et al²⁵ se evidenciaron 14 lesiones en 10 pacientes con sospecha de PET por alteraciones hormonales en los que en todos, excepto en 1, la TC no detectó el tumor o visualizó menos lesiones de las que realmente había. Se pudo realizar una PAAF en 11 de estas lesiones, obteniendo un diagnóstico citológico y evidenciando una sensibilidad del 90%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 0%.

La localización, incluso intraoperatoria, de estas lesiones es muy difícil para el cirujano. En un estudio publicado²⁶, la USE permitió la tinción de la lesión mediante la inyección a través de la aguja de punción de tinta china preesterilizada, facilitando así su localización en el quirófano. Recientemente, se ha publicado un caso en el que se ha realizado la inyección guiada por USE de 2 PET con etanol al 40% en una paciente con neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 que había rechazado la cirugía evidenciando la desaparición de los tumores en revisiones posteriores²⁷.

Por todo ello, la USE se ha convertido en la herramienta fundamental para el estudio de los PET.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newton JN, Swerdlow AJ, Dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates P, et al. The epidemiology of carcinoid tumors in England and Scotland. *Brit J Cancer*. 1994;70:939-42.
2. Berge T, Linell F. Carcinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1976;84:322-30.
3. Modlim IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-59.
4. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:491-505.
5. Rindi G, Bordi C, Rappel S, Larosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg*. 1996;20:168-72.
6. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*. 1999;116:532-42.
7. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathological study. *Gastroenterology*. 1993;104:994-1006.
8. Lehy T, Cadiot G, Mignon M, Ruzsiewicz P, Bonfils S. Influence of multiple endocrine neoplasia type 1 on gastric endo-

- crine cells in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*. 1992;33:1275-9.
9. Ruszniewski P, Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, et al. Well-differentiated Gastric Tumors/Carcinomas. ENETS guidelines. *Neuroendocrinology*. 2006;84:158-64.
 10. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shaphiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005;128:1717-51.
 11. Gabos S, Berkel J, Robson D, Whittaker H. Small bowel cancer in Western Canada. *Int J Epidemiol*. 1993;22:198-206.
 12. Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors: report of 12 cases with pathological characteristics, polypeptide content and relation to MEN-I syndrome and von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis). *Virchow Arch A*. 1986;408:475-89.
 13. Burke AP, Federspiel BH, Sobin LH, Shekita KM, Helwig EB. Carcinoids of the duodenum: a histologic and immunohistochemical study of 65 tumors. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:828-37.
 14. Coates SW Jr, De Marco DC. Metastatic carcinoid tumor discovered by capsule endoscopy and not detected by esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci*. 2004;49:639-41.
 15. Yamamoto H. Total small bowel enteroscopy. From diagnosis to therapy. 2nd International Conference on capsule endoscopy. Berlin: Ed. Given Imaging; 2003.
 16. Akerman PA, Agrawal D, Cantero D, Pangtay J. Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. *Endoscopy*. 2008;40:974-8.
 17. Okamoto Y, Fujii M, Fateiwa S, Sakai T, Ochi F, Sugano M, et al. Treatment of multiple rectal carcinoids by endoscopic mucosal resection using a device for esophageal variceal ligation. *Endoscopy*. 2004;36:469-70.
 18. Spread C, Berkel H, Jewell L, Jenkins H, Yakimets W. Colon carcinoid tumors: a population based study. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:482-91.
 19. Metz DC. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Seminars in Gastrointestinal Disease*. 1995;6:67-78.
 20. Skogseid B, Oberg K, Erikson B, Juhlin C, Granberg D, Akers-tröm G, et al. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 1996;20:827-77.
 21. Grand CS. Gastrointestinal endocrine tumors. Insulinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1996;10:645-71.
 22. Cadiot G, Lebtahi R, Sorda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, et al. Prospective detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic nodes by somatostatin receptors scintigraphy. *Gastroenterology*. 1996;111:845.
 23. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med*. 1992;326:1721-6.
 24. Ardengh JC, Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:378-84.
 25. Gines A, Vázquez-Sequeiros E, Soria M, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:291-6.
 26. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grenda JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:594-7.
 27. Muscatiello N, Salcuni A, Macarini L, Cignarelli M, Prencipe S, Di Maso M, et al. Treatment of a pancreatic endocrine tumor by ethanol injection guided by endoscopic ultrasound. *Endoscopy*. 2008;40:E258-9.