

Diagnóstico definitivo de los tumores neuroendocrinos (TNE) mediante PAAF ecodirigida por ultrasonografía endoscópica (USE)

Joan Gornals^{1,2,3}, Modesto Varas³, Isabel Catalá¹, Sandra Maisterra¹, Carlos Pons¹, Domingo Bargalló², Teresa Serrano¹ y Joan Fabregat¹

¹Unidad de Endoscopia del Servicio de Aparato Digestivo, Anatomía Patológica y Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat, Barcelona. ²Unidad de Ecoendoscopia. Centro Médico Delfos. Barcelona. ³Centro Médico Teknon. Barcelona

RESUMEN

Introducción: la localización y diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (TNE) es difícil. La ultrasonografía endoscópica (USE) tiene un papel significativo en la detección de TNE sospechados por la clínica u otras técnicas de imagen, así como en la localización exacta y confirmación citológica mediante USE-PAAF.

Objetivo: valorar la utilidad y precisión de la PAAF-USE en el diagnóstico diferencial y de confirmación de los TNE, en una revisión retrospectiva de la experiencia de nuestro grupo.

Pacientes y métodos: de un total de 55 enfermos con sospecha de TNE a los que se le practicó USE radial o sectorial, se detectaron 42 tumores en 40 casos. En 16 casos con sospecha de TNE funcionantes (trastornos hormonales: 6 casos) y no funcionantes (10 casos), se les practicó USE-PAAF con 22 G. En todos se efectuó Ki 67 o inmunocitoquímica (ICQ).

Hubo confirmación quirúrgica en 9 casos (5 M y 4 V), con una media de edad de 51 años (rango: 41-81 años).

Los tumores se localizaban todos en el páncreas, excepto uno en el mediastino y uno en el recto, con un tamaño medio de 19 mm (rango: 10-40 mm).

Resultados: no hubo complicaciones atribuibles a la PAAF. La sensibilidad fue del 100% (8/8), y la precisión y el VPP fue del 89% (8/9), ya que hubo un falso positivo que en el estudio citológico sugirió el diagnóstico de TNE pero que su resección quirúrgica confirmó el diagnóstico de tumor sólido pseudopapilar del páncreas.

Conclusiones: la USE-PAAF con 22 G de los TNE posee una alta sensibilidad y VPP en la confirmación citológica de estos pacientes, con muy escasas complicaciones.

Palabras clave: Punción aspiración con aguja fina (PAAF) por ultrasonografía endoscópica (USE) o por ecoendoscopia. Tumores neuroendocrinos (TNE). Tumores endocrinos pancreáticos (TEP). Inmunocitoquímica. Inmunohistoquímica. Cromogranina. Sinaptofisina. Citoqueratina 19. Vimentina. Ki 67. CD56.

ABSTRACT

Background: the detection and diagnosis of neuroendocrine tumors (NETs) is challenging. Endoscopic ultrasonography (EUS) has a significant role in the detection of NETs suspected from clinical manifestations or imaging techniques, as well as in their precise localization and cytological confirmation using EUS-Fine-needle aspiration-puncture (FNA).

Objective: to assess the usefulness and precision of EUS-FNAP in the differential diagnosis and confirmation of NETs, in a retrospective review of our experience.

Patients and methods: in a total of 55 patients with suspected NETs who underwent radial or sectorial EUS, 42 tumors were detected in 40 cases. EUS-FNA using a 22G needle was performed for 16 cases with suspected functional (hormonal disorders: 6 cases) and non-functional NETs (10 cases). Ki 67 or immunocytochemistry (ICC) testing was performed for all.

There was confirmation in 9 cases (5 female and 4 male) with a mean age of 51 years (range: 41-81 years).

All tumors were located in the pancreas except for one in the mediastinum and one in the rectum, with a mean size of 19 mm (range: 10-40 mm).

Results: there were no complications attributable to FNA. Sensitivity was 100% and both precision and PPV were 89%, as a false positive result suggested a diagnosis with NET during cytology that surgery finally revealed to be a pancreatic pseudopapillary solid tumor.

Conclusions: EUS-FNA with a 22G needle for NETs has high sensitivity and PPV at cytological confirmation with few complications.

Key words: Fine-needle aspiration-puncture (FNA) guided by endoscopic ultrasonography (EUS) or echoendoscopy, neuroendocrine tumors (NETs). Pancreatic endocrine tumors (PETs). Immunocytochemistry. Immunohistochemistry. Chromogranin. Synaptophysin. Cytokeratin 19. Vimentin. Ki 67. CD56.

Recibido: 19-07-10.
Aceptado: 30-09-10.

Correspondencia: M. Varas Lorenzo. C. M. Teknon. C/ Marquesa de Vila-Ilonga 12. 08017 Barcelona
e-mail: varas@dr.teknon.es

Gornals Joan, Varas Modesto, Catalá Isabel, Maisterra Sandra, Pons Carlos, Bargalló Domingo, Serrano Teresa, Fabregat Joan. Diagnóstico definitivo de los tumores neuroendocrinos (TNE) mediante PAAF ecodirigida por ultrasonografía endoscópica (USE). Rev Esp Enferm Dig 2011; 103: 123-128.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y la localización exacta preoperatoria de los TNE sobre todo pancreáticos (TNEP) es difícil, y ello es muy importante para la curación definitiva del paciente (1). En el caso de que estos no sean funcionantes, la confirmación mediante estudio citológico se hace más necesaria por el diagnóstico diferencial que puedan plantear.

Los TNEP comparten propiedades histológicas con los carcinoides: se considera que ambos derivan del sistema celular endocrino difuso; inusualmente presentan formas mitóticas (que se puede valorar mediante el índice Ki-67); usualmente presentan gránulos electrodensos que contienen hormonas y diversos péptidos, cromograninas (A, B, C), enolasa neuronal específica (ENE) y sinaptofisina (2,3).

Los TNEP se clasifican clínicamente en no funcionantes y funcionantes (síndrome de Zollinger-Ellison, etc.). El diagnóstico clínico de los funcionantes es relativamente fácil.

La mayoría son benignos (sin metástasis) y de pequeño tamaño, y pueden asociarse a neoplasia endocrina múltiple (NEM). Los no funcionantes suelen ser los más frecuentes de todos los TNEP, con la particularidad de presentar una elevada incidencia de metástasis.

Su localización exacta en el páncreas es difícil. La ecodoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) es una de las técnicas diagnósticas de más reciente introducción, es capaz de diagnosticar tumores menores de 1 cm (hasta 3 mm), localizados en la cabeza y cuerpo pancreático con una sensibilidad mayor del 85% (93% en la serie más amplia), mientras que los situados en la cola serían más difíciles de evaluar (1).

La USE permite realizar una PAAF ecodirigida (4), obteniendo material para citología e histología, con una rentabilidad cercana al 90%. Pero además en las muestras obtenidas se puede realizar inmunocitoquímica (ICQ) e inmunohistoquímica (IHQ) para cromogranina (C-A), sinaptofisina, citoqueratina 19, y diversas hormonas o péptidos, con diagnósticos que pueden llegar al 100% en los TNEP quísticos (5).

Una reciente clasificación propuesta por la OMS (2) asignó tres categorías a los TNE: tumor bien diferenciado, carcinoma bien diferenciado y carcinoma poco diferenciado, en función de la histología, tamaño (límite: 2 cm) e índice de proliferación (Ki-67 = 2%).

También se ha propuesto una clasificación TNM (tumor, nódulo y metástasis) de los TNEP basada en la clasificación de la OMS (3).

OBJETIVO

Valorar la utilidad y precisión de la PAAF-USE en el diagnóstico diferencial y de confirmación de los TNE, en una revisión retrospectiva de la experiencia de nuestro grupo.

PACIENTES Y MÉTODO

De un total de 55 enfermos con sospecha de TNEP a los que se le practicó USE radial o sectorial, se detectaron 42 tumores a 40 pacientes.

Criterios de inclusión para USE-PAAF: pacientes con orientación diagnóstica de TNE por USE, dudosos o no funcionantes.

En 16 casos (8 mujeres y 8 varones; con una edad media de 56, intervalo: 41-92 a.) con sospecha de tumores funcionantes (6 casos) y no funcionantes (10 casos), en ningún caso quístico, se les practicó USE-PAAF con 22 G (Echotip Ultra, Cook Medical) según técnica convencional. En todos los casos se practicó Ki67 o inmunocitoquímica para cromogranina, sinaptofisina y diversas hormonas o péptidos.

Hubo confirmación quirúrgica (*gold standard*) en 9 casos; en los demás casos se utilizaron las técnicas de imagen y la evolución durante 12 meses (*gold standard*) para llegar al diagnóstico definitivo.

Se seleccionaron pues, de los 16 enfermos, 9 pacientes (5 mujeres y 4 varones) con una edad media de 51 años (intervalo: 41-81 años).

Los tumores se localizaban todos en el páncreas, uno en el mediastino y uno en el recto, con un tamaño medio de 19 mm (intervalo de 10 a 40 mm) (Tabla I).

Los del páncreas, tres estaban localizados en la cabeza, dos en la cola, dos en el cuerpo. Sólo dos pacientes tenían metástasis.

Todas las exploraciones (USE-PAAF) se efectuaron tras consentimiento informado, con pruebas de coagulación previas, y con sedación (propofol) por anestesta.

El citólogo estuvo siempre presente en la sala de exploración donde se realizó la USE-PAAF.

Se analizaron la precisión diagnóstica (P), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) mediante las fórmulas habituales.

RESULTADOS

No hubo complicaciones (hemorragia y perforación) relacionadas con la técnica de PAAF-USE.

En la serie total (16 casos) la S fue del 100% con una E del 67%, P y VPP del 93 y 92%.

En los pacientes con confirmación quirúrgica (9 casos), la sensibilidad (S) fue del 100%, la precisión (P), y el VPP del 89%, ya que hubo un falso positivo en el estudio citológico que después de su extirpación quirúrgica mediante pancreatectomía de cola se diagnosticó de tumor sólido pseudopapilar del páncreas, añadiendo la IHQ.

DISCUSIÓN

Desde hace algo más de 10 años se practica la PAAF-USE en los TNEP. En los primeros trabajos la sensibili-

Tabla I. Casuística

| N.º | Edad/Sexo | Diagnóstico | Tamaño | PAAF | ICQ / IHQ |
|-----|-----------|----------------------------------|--------------|--------|---|
| 1 | 41/V | Insulinoma cuerpo-cola: | 12-15 mm | PAAF + | V + ICQ |
| 2 | 49/V | NF cabeza | 23 por 25 | PAAF + | V + ICQ |
| 3 | 42/M | TEP cola (seudopapilar) | 12 por 14 | PAAF + | F + ICQ e IHQ |
| 4 | 46/V | TEP cola (Ki 67:10%) | 13 por 14 | PAAF + | V + ICQ |
| 5 | 45/V | I-G cabeza páncreas | 40 mm. B | PAAF + | V + |
| 6 | 50/M | Insulinoma cab.-cuerpo | 5.5 por 10.2 | PAAF + | V + |
| 7 | 48/V | NEM-1/Uncinado-cola | 20 mm | PAAF + | V + ICQ + Gastro-duodenales < 10 mm: Biopsias + e ICQ Ki 67 < 5% No Op. |
| 8 | 79/V | NF cabeza (TAC: casual) | 12 por 16 | PAAF + | V + ICQ. No Op. |
| 9 | 41/M | NF cuerpo (NFM en TAC) | 12 por 14 | PAAF + | V + ICQ |
| 10 | 75/M | T. Mediastino (CP) Ki 67 8% | 66-70 B | PAAF + | V + ICQ. No Op. |
| 11 | 68/M | T. Mediastino (CP) | 12-16 | PAAF + | V + IHQ. T4N2 |
| 12 | 81/M | Carcinoide rectal (41,42) | 30 mm B | PAAF + | V + ICQ |
| 13 | 55/V | Gastrinoma pancreático cab | < 10 mm | PAAF - | No Op. |
| 14 | 47/M | TEP-NF US/TAC: cuerpo | 9 mm | PAAF - | V - . No Op. |
| 15 | 45/V | NEM-1/Retro/Ca-Cuerpo 5-10-20-40 | | PAAF + | V + ICQ Gastro-duodenales C-A y Serotonina + No < 5 mm Op. |
| 16 | 92/M | TEP-NF en TAC: cabeza | 23-26 mm | PAAF + | V + ICQ. No Op. |

TEP-NF: tumor endocrino pancreático no funcionante. CP: carcinoma de pulmón. No Op.: no operado. ICQ/IHQ:

1. C-A: cromogranina +
2. Cromogranina +
3. Vimentina +
4. Ki 67 10%
5. Cromogranina, insulina y glucagón +
6. Insulina +
7. Ki 67 < 5%, cromogranina, sinaptofisina y gastrina +
8. Sinaptofisina, cromogranina, CD 56 y CAM 5-2 +
9. CD 56, sinaptofisina y cromogranina +
10. Cromogranina +, Ki 67 8%
11. Cromogranina +
12. Cromogranina +
15. Cromogranina y serotonina +
16. Sinaptofisina, CD56, cromogranina y expresión CEA y queratina 5D3.

dad y la precisión eran bajas con una especificidad del 100% (6), aunque fueron aumentando paulatinamente colocándose la sensibilidad alrededor del 90% (94% en la serie más amplia de la literatura) (6-22) (Tabla II).

Nuestros resultados coinciden con los de la literatura (S: 100%).

Los hallazgos típicos en la USE son la observación de nódulos o lesiones pancreáticas homogéneas, hipocogénicas, sólidas, hipervascularizadas, encapsuladas con borde bien definido (1,22,29), incluso los no funcionantes que son la mayoría (22). Los TEPNF son los de mayor tamaño y más avanzados (Fig. 1).

La realización de técnicas de ICQ (cromogranina, sinaptofisina, etc.) (citoqueratina 19) (23) mejora sustancialmente la sensibilidad en el material citológico (Fig. 2).

También se ha valorado en las muestras el índice mitótico Ki 67 (24-26) y la inestabilidad de los microsátélites (27,28) para evaluar la benignidad o malignidad de los tumores, y por lo tanto su pronóstico.

El algoritmo ante un TNEP es similar al del cáncer de páncreas (CP) (4,29) (Fig. 3).

Cuando un tumor es reseccable por TAC más USE, si la clínica y las características morfológicas son compatibles se puede ir directamente a la cirugía laparoscópica o abierta. Cuando hay dudas o el tumor no es funcionante se puede practicar PAAF-USE para confirmar la sospecha diagnóstica.

A veces el diagnóstico diferencial histológico es difícil entre los tumores pancreáticos endocrinos, el tumor sólido pseudopapilar, los carcinomas de células acinares y los tumores mucinosos, y el linfoma/plasmocitoma. Se han descrito en los últimos años varios casos de tumor sólido pseudopapilar en que la ICQ en las muestras obtenidas por PAAF-USE, efectuó el diagnóstico correcto (30-33): la mayoría eran vimentina y citoqueratina +, mientras que cromogranina y ENE eran negativas, aunque pueden ser focalmente positivas (34).

En este estudio multicéntrico sobre 28 pacientes con tumores pseudopapilares (34), el diagnóstico preoperatorio

Tabla. II. Resumen de la literatura

| | | |
|---------------------|---|--|
| Ciaccia 1998 (6) | 19 c. TNE | S: 84% ? 0% F + (E: 100%) |
| Voss 2000 | 15 c. de 99 pacientes (15%) | P: 46.7% TNE vs. 81% Adenoca. |
| Gress 2002 | 1 c. Insulinoma tatuado | |
| Jhala 2002 | 9 c. Citología e ICQ + | S: 100% (2/2) |
| Ginès 2002 | 10 c. con 14 TNE | P: y S: 90% E: 100% 7 c. confirmación quirúrgica |
| Santo 2002 | 76 c. (47 F) | P: 94% S: 96% |
| Ardengh 2004 | 30 c. con 33 TNE | P y S: 83% E: 85.7% |
| Gu 2005 | 30 c. IHQ (C-A) en todos + | 100% |
| Chang 2006 | 9 c. PAAF e ICQ | 89% (8/9) |
| Baker 2007-8 | 13 c./ 9 Q con ICQ (C-A y sinaptofisina) | 9/9 100% |
| Pais 2007 | 76 c. PAAF | S: 86% |
| Jani 2008 | 41 c. en 4 a. PAAF: 8% Q, 15% F y 85% NF | |
| Chatzipantelis-08 | 48 c. (40/48 ICQ: 83%) | 83% 7% inadecuado |
| Kongkam 2008 | 9 c. Quísticos (9%) PAAF e ICQ + C y S: | 100% |
| Alsohaibani 2008 | 14 c. USE: 100% | PAAF: 90% (9/10) |
| Charfi 2009 | 6 c. Q con ICQ + en todos | 100% (6/6) |
| Figueiredo 2009 | 86 c./ 77 c. (90%) PAAF y ICQ. 9% Q y 14% F 100% (10c.) | |
| Piani 2008 | 18 c. PAAF y Ki 67 < 2%: 89% | |
| Alesiev 2009 | 15 c. ICQ y Ki 67 | |
| Chatzipantelis-09 | 35 c. Ki 67: marcador pronóstico | |
| Fasanella 2009 (28) | 29 c. Microsatélites. FAL < 0.2 benignos | |
| Gornals 2010 | 16 c (9 con confirmación quirúrgica) VPP: 89% S: 100% (9c.) | |
| Resumen: | > 500 c | P: 81% S: 94% E: 95% |

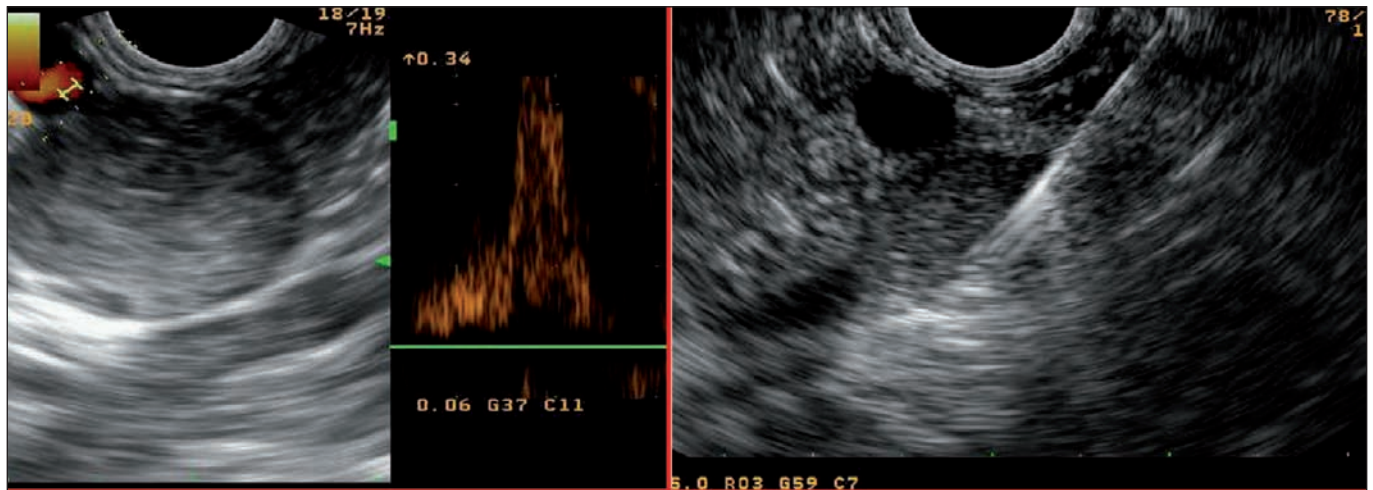


Fig. 1. USE y USE-PAAF de TEP.

se hizo en 21 casos (75%), la vimentina, alfa antitripsina, CD10 y beta-catenina fueron positivos en todos los casos en que se realizó, mientras que la cromogranina solo en 1/20 (5%) y la sinaptofisina en 10/17 (59%); pero el marcador que mejor diferencia a los tumores endocrinos del tumor sólido pseudopapilar fue E-Caderina/B-Catenina/CD10 según un último estudio (35).

En nuestro caso de tumor sólido pseudopapilar del páncreas la IHQ fue fundamental para hacer el diagnóstico definitivo.

En otras series se han descrito casos falsos positivos (12,18).

En un reciente estudio japonés (36) se revisan 455 PAAF pancreáticas: 28 eran tumores pancreáticos raros (no adenocarcinomas ductales). La PAAF-USE con la citología, *cell-block*, y la inmunocitoquímica hizo correctamente el diagnóstico del tipo de neoplasia en 19 (68%).

Para la distinción entre tumor benigno y maligno tuvo una sensibilidad del 69%, una especificidad del 100%, VPP del 100%, VPN del 79%, y precisión del 86%. Nin-

gundo de sus tres tumores endocrinos pancreáticos malignos fue diagnosticado como tal. La PAAF-USE cambio el diagnóstico de presunción en 11 casos (39%).

Recientemente se han publicado cuatro casos (37) en los que coincidían tumores neuroendocrinos pancreáticos pequeños (8-16 mm) no funcionantes con neoplasias mucinosas papilares intraductales. Los TNEP no fueron detectados por las técnicas habituales de imagen (TAC y RM), 3/4 mediante USE, y solo 1/3 se diagnosticó mediante USE-PAAF.

En definitiva, la ICQ realizada en las muestras citológicas obtenidas por USE-PAAF es fundamental para el diagnóstico definitivo de los TNEP. Nuestro estudio (S: 100%) (VPP: 89%) confirma lo reseñado en la literatura (sensibilidad media del 94%, especificidad media 95%) (Tabla II).

No obstante, el panel diagnóstico es cada vez mayor, surgiendo nuevos marcadores como SERPINB8 (38), que es tan sensible como la C-A y la sinaptofisina, o CDX-2, PDX-1, NESP-55 y TTF-1 que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre carcinoides gastrointestinales, pulmonares y tumores endocrinos pancreáticos (39), siendo la CK 19 un factor pronóstico independiente para los TNEP, especialmente los no insulinomas según una reciente revisión (40). Aunque los marcadores fundamentales desde

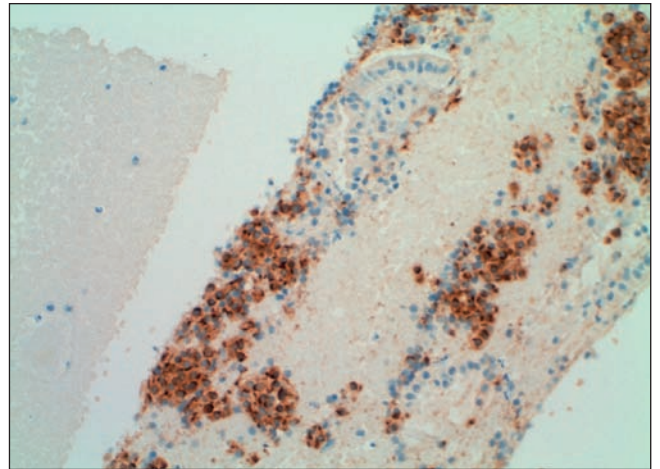


Fig. 2. ICQ con cromogranina A+.

hace muchos años (43) hasta la actualidad (44) siguen siendo la cromogranina y la sinaptofisina (44).

En conclusión, creemos que la ICQ es necesaria para alcanzar un diagnóstico definitivo en los TNE (45), aseveración no totalmente compartida por otros grupos (44).

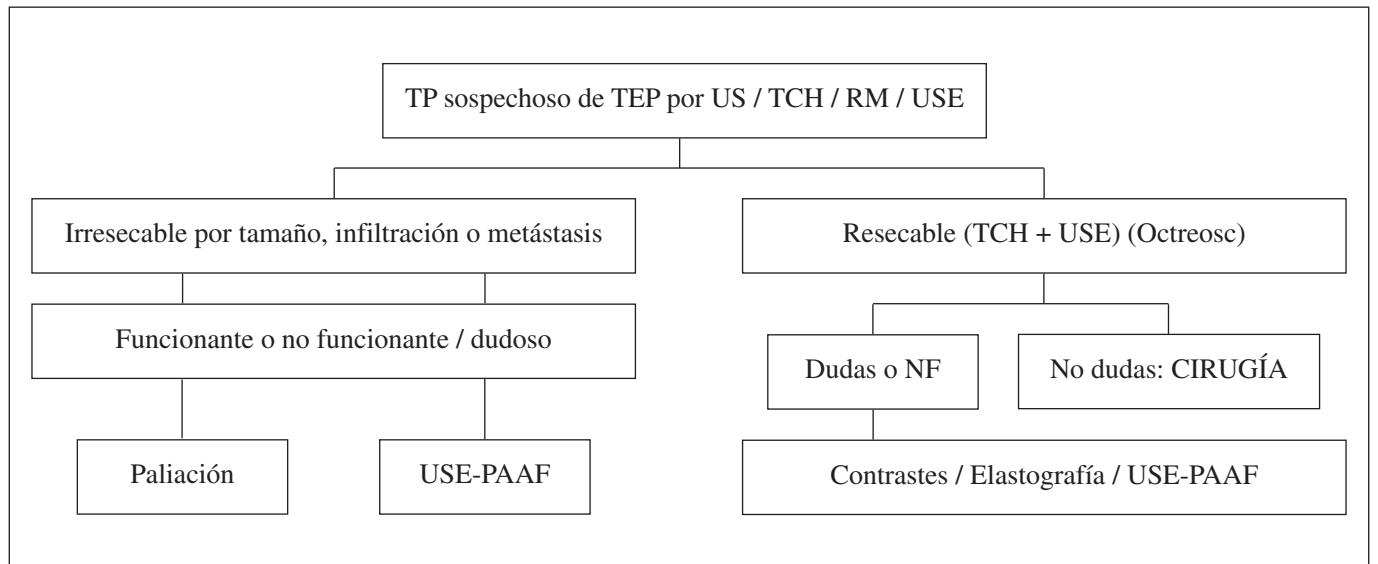


Fig. 3. Algoritmo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Varas MJ, Miquel JM, Maluenda MD, et al. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:828-36.
2. Kloppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:15-31.
3. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-92.
4. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localization of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:177-93.
5. Varas MJ. Neuroendocrine tumors –fascination and infrequency. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:195-208.
6. Ciaccia D, Harada N, Wiersema MJ, et al. Preoperative localization and diagnosis of pancreatic and pancreatic islet cell tumors using endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 1997;45:AB170.
7. Voss M, Hammel P, Molas G, et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000;46:244-9.
8. Gress PG, Barawi M, Kim D, et al. Preoperative localization of a neuroendocrine tumors of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 2002;55:594-7.
9. Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, et al. Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:106-12.
10. Ginès A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, et al. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56:291-6.
11. Santo E, Kariv R, Monges G, et al. The role of linear array endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and preoperative evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors –experience with 76 cases. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S118.
12. 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.
13. Gu M, Ghafari S, Lin F, et al. Cytological diagnosis of endocrine tumors of the pancreas by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2005;32:204-10.
14. Chang F, Vu C, Chandra A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours: cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Diagn Cytopathol* 2006;17:10-7.
15. Baker MS, Knuth JL, DeWitt J, et al. Pancreatic cystic neuroendocrine tumors: preoperative diagnosis with endoscopic ultrasound and fine-needle immunocytology. *J Gastrointestinal Surg* 2008;12:450-6.
16. Pais SA, McGreevy K, Leblanc JK, et al. Utility of EUS-FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors: correlation with histopathology in 76 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB304.
17. Jani N, Khalid A, Kaushik N, et al. EUS-guided FNA diagnosis of pancreatic endocrine tumors: new trends identified. *Gastrointest Endosc* 2008;67:44-50.
18. Chatzipantelis P, Salla C, Kostantinou P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer* 2008;114:255-62.
19. Kongham P, Al-Haddad M, Attasaranya S, et al. EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2008;40:602-5.
20. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, et al. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Can J Gastroenterol* 2008;22:817-20.
21. Charfi S, Marcy M, Bories E, et al. Cystic pancreatic endocrine tumors: an endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy study with histologic correlation. *Cancer Cytopathol* 2009;117:203-10.
22. Figueiredo F, Giovannini M, Monges G, et al. EUS-FNA predicts 5-year survival in pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;70:907-14.
23. La Rosa S, Rigoli E, Uccella S, et al. Prognostic and biological significance of cytokeratin 19 in pancreatic endocrine tumours. *Histopathology* 2007;50:597-606.
24. Piani C, Franchi GM, Cappelletti Ch, et al. Cytological Ki 67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading. *Endocrine-related. Cancer* 2008;15:175-81.
25. Alesiev BA, Darwin PE, Goloubeva O, et al. Proliferative rate in endoscopic ultrasound fine-needle aspiration on pancreatic endocrine tumors: correlation with clinical behavior. *Cancer Cytopathol* 2009; 117:40-5.
26. Chatzipantelis P, Konstantinou P, Kaklamanos M, et al. The role of cytomorphology and proliferative activity in predicting biologic behavior of pancreatic neuroendocrine tumors: a study by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol* 2009;117:211-6.
27. Nodit L, McGrath KM, Zahid M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirate microsatellite loss analysis and pancreatic endocrine tumor outcome. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2006;4: 1474-8.
28. Fasanella KE, McGrath KM, Sanders M, et al. Pancreatic endocrine tumor EUS-guided FNA DNA microsatellite loss and mortality. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1074-80.
29. Varas MJ. Ultrasonografía endoscópica. Aplicaciones diagnósticas y terapéuticas. Madrid: Ed. Medica Panamericana; 2008.
30. Mergener K, Detweller SE, Traverso LW. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2003;35:1083-4.
31. Master SS, Savides TJ. Diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 965-8.
32. Bardales RH, Centeno B, Mallery JS, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. A rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorphologic features. *Am J Clin Pathol* 2004;121: 654-62.
33. Salla C, Chatzipantelis P, Konstantinou P, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2007;13:5158-63.
34. Jani N, Dewitt J, Eloubeidi M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a multicenter experience. *Endoscopy* 2008;40:200-3.
35. Burford H, Baloch Z, Liu X, et al. E-cadherin/(beta)-Catenin and CD10: A limited immunohistochemical panel to distinguish pancreatic endocrine neoplasm from solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas on endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 2009;132:831-9.
36. Imaoka H, Yamao K, Bhatia V, et al. Rare pancreatic neoplasms: the utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration –a large single center study. *J Gastroenterol* 2009;44:146-53.
37. Gill KRS, Scimeca D, Stauffer J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors among patients with intraductal papillary mucinous neoplasms: real association or just a coincidence? *J Pancreas (on line)* 2009; 10(5): 515-7.
38. De Koning PJ, Bovenschen N, Broekhuizen R, et al. Serine protease inhibitor 8 is a novel immunohistochemical marker for neuroendocrine tumors of the pancreas. *Pancreas* 2009;38:461-7.
39. Srivastava A, Hornick JL. Immunohistochemical staining for CDX-2, PDX-1, NESP-55, and TTF-1 can help distinguish gastrointestinal carcinoid tumors from pancreatic endocrine and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:626-32.
40. Jain R, Fischer S, Serra S, et al. The use of Cytokeratin (CK 19) immunohistochemistry in lesions of the pancreas, gastrointestinal tract, and liver. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010;18:9-15.
41. Varas MJ, Muñoz F, Espinós JC, et al. Tumores carcinoides digestivos. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:533-7.
42. Varas MJ, Gornals JB, Pons C, et al. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica (USE) para seleccionar tumores carcinoides como candidatos a una resección endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102:577-82.
43. Lam KY, Lo CY. Pancreatic endocrine tumor: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:36-42.
44. Pais SA, Al-Haddad M, Mohamadnejad M, et al. EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. *Gastrointest Endosc* 2010;71:1185-93.
45. Hosoda W, Takagi T, Mizuno N, et al. Diagnostic approach to pancreatic tumors with the specimens of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Pathol Int* 2010; 60: 358-64.