



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Tumores neuroendocrinos no funcionantes de páncreas incidentales de pequeño tamaño: Resultados de una serie con manejo no quirúrgico[☆]



Catalina Uribe Galeano^a, Joan Fabregat Prous^{a,*}, Juli Busquets Barenys^a, Nuria Pelaez Serra^a, Lluís Secanella Medayo^a, Emilio Ramos Rubio^a, Sandra Ruiz Osuna^b y Carlos Villabona Artero^c

^a Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^b Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2016

Aceptado el 15 de diciembre de 2016

On-line el 2 de febrero de 2017

Palabras clave:

Tumor neuroendocrino de páncreas

No funcionante

Incidental

Tamaño tumoral

RESUMEN

Objetivo: La disponibilidad de nuevas técnicas de imagen ha condicionado un incremento en el diagnóstico incidental de pequeños tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes (TNP-NF). El mejor tratamiento de estos tumores es controvertido: algunos autores aconsejan una actitud conservadora en casos seleccionados. Nuestro objetivo es analizar la evolución de TNP-NF incidentales de pequeño tamaño, tratados con seguimiento clínico sin cirugía.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de pacientes diagnosticados incidentalmente de TNP-NF desde noviembre de 2007 hasta septiembre de 2015. Incluimos aquellos con TNP-NF ≤ 2 cm y asintomáticos. El diagnóstico se realizó mediante pruebas de imagen, indicando ecoendoscopia-punción en caso de dudas diagnósticas. El seguimiento se hizo en nuestro centro, con registro de cambios clínicos y radiológicos.

Resultados: Incluimos a 24 pacientes con una mediana de edad de 70 años y distribución similar en cuanto al sexo. El diagnóstico se realizó mediante tomografía computarizada multidetector, resonancia nuclear magnética y gammagrafía con octreótido. Los tumores se localizaban principalmente en cabeza y cuello (46%), con un tamaño medio de $11,5 \pm 3,55$ mm al diagnóstico (5-19 mm). En 2 casos se asoció ecoendoscopia-punción (8%), confirmando el diagnóstico de TNP de bajo grado con Ki67 < 5%. La mediana de seguimiento fue de 39 meses (7-100). El 79% (19) mantuvieron el mismo tamaño. El 21% (5) aumentó su tamaño con una media de $2,6 \pm 2$ mm (1-6). En ningún caso hubo progresión de enfermedad.

[☆] Este trabajo se presentó como comunicación oral en el X Congrés Català de Cirurgia, celebrado el 15 y el 16 de octubre de 2015 en Barcelona (España), con referencia VPV184905838128, y como póster en el XXV Congrés de la Societat Catalana de Digestologia, celebrado del 28 al 30 de enero de 2016 en Reus (España).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfabregat@bellvitgehospital.cat (J. Fabregat Prous).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.12.006>

0009-739X/© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: En pacientes seleccionados, el manejo no quirúrgico de TNP-NF, asintomáticos y ≤ 2 cm es una opción a tener en cuenta. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y un seguimiento mayor para validar esta opción conservadora.

© 2016 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nonfunctioning, small, incidental pancreatic neuroendocrine tumors: Results of a nonoperative approach cohort

A B S T R A C T

Keywords:

Pancreatic neuroendocrine tumors

Non-functional

Incidental

Tumor size

Objective: The availability of new imaging techniques has conditioned an increase in the incidental diagnosis of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (PNET-NF). The best treatment is controversial, some authors advise a conservative approach in selected cases. Our aim is to analyze the evolution of incidental, small size PNET-NF, treated with clinical follow-up without surgery.

Methods: We performed a retrospective analysis of a prospective database of patients diagnosed incidentally with PNET-NF since November 2007 to September 2015. We include those with PNET-NF ≤ 2 cm and asymptomatic. The diagnosis was performed using imaging tests indicating endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in case of doubts in the diagnosis. The follow-up was performed at our center, registering clinical and/or radiological changes.

Results: We included 24 patients with a median age of 70 years, and a similar distribution in terms of sex. The diagnosis was made through computed tomography multidetector or magnetic resonance imaging and octreotide scan. The tumors were located mainly in the head and neck (46%), with a mean size of $11,5 \pm 3,55$ mm at diagnosis (5-19 mm). In 2 cases endoscopic ultrasound fine needle aspiration was used (8%), confirming the diagnosis of low-grade PNET with Ki67 $< 5\%$. The median follow-up was 39 months (7-100). In 19 patients (79%) they remained the same size, 21% (5) increased its size with a mean of $2,6 \pm 2$ mm (1-6). No cases had progression of disease.

Conclusion: In selected patients, non-surgical management of PNET-NF is an option to consider, when they are asymptomatic and ≤ 2 cm. Larger studies with more patients and more time of follow-up are needed to validate this non-operative approach.

© 2016 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNP) son un tipo de tumor poco frecuente, con una incidencia de 2,62 casos por millón de habitantes¹, lo que representa el 2% de todas las neoplasias pancreáticas². Los TNP son un grupo heterogéneo de neoplasias que pueden producir diferentes síndromes clínicos según el tipo de secreción hormonal (funcionantes) o no producir síndromes clínicos y manifestarse clínicamente por compresión local e invasión a órganos adyacentes o a distancia (no funcionantes). Con el amplio uso de nuevas y mejores técnicas diagnósticas por imagen, la prevalencia de los TNP-NF no funcionantes ≤ 2 cm ha aumentado más del 700% en los últimos 20 años, según la base de datos del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer de EE. UU. (NHI)³⁻⁵. Cerca del 90% de los TNP son no funcionantes². Se pueden manifestar a cualquier edad, con un aumento de su incidencia en mayores de 45 años, un pico de presentación entre los 70-80 años y con ligera predominancia del sexo

masculino⁵. La mayoría son esporádicos o pueden estar asociados a síndromes hereditarios⁶.

Los TNP son clasificados histológicamente según las guías del 2010 de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), en 3 grados: G1, G2 y G3. G1 y G2 son neoplasias bien diferenciadas y G3, el carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado⁷.

La mayoría de los TNP-NF diagnosticados de forma incidental son bien diferenciados, y específicamente en los ≤ 2 cm, solo el 6% son malignos⁸. Este grupo de pacientes tienen mejor supervivencia a largo plazo que aquellos pacientes sintomáticos⁹.

El tratamiento de elección de los TNP-NF es la resección quirúrgica: es el único tratamiento curativo en la mayoría de los casos, con un impacto significativo en términos de supervivencia^{10,11}. Un estudio del Hospital General de Massachussets reporta que incluso TNP-NF de pequeño tamaño pueden a veces mostrar comportamiento agresivo y deben ser resecados¹²; sin embargo, no está clara la historia natural de los TNP-NF incidentales. Por el contrario, otro estudio encuentra que hay una estricta correlación entre el tamaño

tumoral y el riesgo de malignidad⁸, y la conocida morbilidad sustancial de las pancreatomectomías podría favorecer un tratamiento menos agresivo, incluso el seguimiento clínico radiológico¹³.

Debido al aumento en la incidencia de los TNP-NF <2 cm de diagnóstico incidental, existe controversia en cuanto al tratamiento óptimo en estos pacientes. Pocos estudios han enfocado el manejo en estos casos, y no hay alto nivel de evidencia que demuestre el efecto positivo de la cirugía en cuanto a supervivencia. Algunos estudios proponen un seguimiento clínico y radiológico, como alternativa en casos seleccionados con tumores de pequeño tamaño asintomáticos, debido a su bajo potencial de malignidad y progresión^{8,13-16}.

El objetivo de este estudio es analizar la evolución de TNP-NF diagnosticados de forma incidental, de pequeño tamaño, sometidos a seguimiento clínico sin cirugía, en términos de supervivencia, progresión o aparición de metástasis.

Métodos

Realizamos un análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva de pacientes diagnosticados de forma incidental de TNP-NF desde noviembre de 2007 hasta septiembre de 2015, en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Universitario de Bellvitge. El diagnóstico fue hecho por medio de tomografía computarizada multidetector (TCMD) o resonancia magnética nuclear (RMN). Característicamente son lesiones bien circunscritas, que muestran hipercaptación del contraste en fase arterial o venosa en el TCMD; hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 con captación de contraste en fases arterial o portal, de forma homogénea en la RMN^{17,18}. Se realizó gammagrafía con octreótide para su confirmación, y se reservó la ecoendoscopia con punción para casos de dudas diagnósticas.

Todos los pacientes diagnosticados de TNP fueron evaluados en conjunto por miembros de la Unidad de Cirugía y Radiología Hepatobiliopancreática. Por último, todos los pacientes fueron valorados por un endocrinólogo de nuestro centro, con descarte de funcionalismo tras la anamnesis y determinación de niveles hormonales.

Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico incidental de TNP; 2) tumores no funcionantes, es decir, con ausencia de síntomas por hipersecreción hormonal; 3) tumores <2 cm al diagnóstico; 4) esporádicos; 5) pacientes que aceptaban actitud conservadora.

Criterios de exclusión: se descartaron pacientes con tumores que presentaban cualquiera de los siguientes: 1) signos de invasión local como obstrucción ductal, invasión vascular y estructuras adyacentes; 2) presencia de metástasis a distancia; 3) tumores mal diferenciados en los casos en los que se realizó ecoendoscopia con punción; 4) dudas diagnósticas.

Se realizó seguimiento a todos los pacientes con la misma prueba de imagen cada 6 meses durante 2 años, y posteriormente cada año^{19,20}. Se registraron cambios clínicos, en el tamaño tumoral, signos de invasión local o a distancia en una base de datos con Microsoft Office Access® y Microsoft Office Excel®. Los datos del seguimiento fueron calculados según

Tabla 1 – Características de los pacientes

Número de pacientes	24
Edad media en años	69 (43-89)
Sexo n (%)	
Hombres	11 (46)
Mujeres	13 (54)
Tamaño inicial en mm, media (rango)	11,5 ± 3,55 (5-19)
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (rango)	39 (7-100)
Tamaño final en mm, media (rango)	10,8 ± 4,7 (5-25)
Aumento de tamaño n (%)	5 (20)
Media del aumento en mm (rango)	2,6 ± 2 (0-6)
Igual o menor tamaño n (%)	19 (80)

fecha de última prueba de imagen o valoración clínica en consultas externas. El seguimiento se cerró en abril del 2016. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los resultados.

Resultados

Se incluyó a un total de 24 pacientes que reunían los criterios de inclusión y aceptaban el seguimiento clínico-radiológico tras recibir información de los riesgos de la resección quirúrgica y sobre el riesgo de malignidad.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 70 años (rango 43-89 años). El 54% (13 pacientes) fueron mujeres. La mayoría de los tumores se localizaban en cabeza y cuello (n = 11, 46%). La media del tamaño del tumor al diagnóstico fue de 11,5 ± 3,55 mm (rango: 5-19) en la mayoría (87,5%) el tamaño tumoral era menor de 15 mm; en 3 pacientes (12,5%) el tamaño era de 17, 18 y 19 mm (tabla 1).

Todos los tumores fueron diagnosticados de forma incidental, con confirmación del diagnóstico mediante TC (fig. 1), RNM o gammagrafía con octreótide. Se realizó ecoendoscopia con punción en 2 pacientes (8%) por dudas diagnósticas, y en ambos se confirmó el diagnóstico de TNP, con bajo grado histológico y un Ki67 < 5%.

La mediana de seguimiento fue de 39 meses (7-100). En 5 pacientes (20%), el tumor aumentó de tamaño, con una media



Figura 1 – Lesión sólida, de 16 × 19 mm en el istmo del páncreas (flecha), marcadamente hipervascular en fase arterial, compatible con tumor neuroendocrino.

de aumento de $2,6 \pm 2$ mm. Se estimó una media de crecimiento por año de 0,58 mm. En el 80% restante (19 pacientes), el tumor no aumentó de tamaño.

Al final del seguimiento, la media del tamaño tumoral era de $10,8 \pm 4,77$ mm (rango: 5-25): el tumor con tamaño de 25 mm fue el de mayor aumento (tabla 1). Durante el seguimiento ningún paciente presentó progresión de enfermedad, invasión local ni a distancia y todos permanecieron asintomáticos, por lo que se decidió no realizar resección quirúrgica en ningún caso. En el caso del paciente con mayor aumento tumoral (de 19 a 25 mm), se desestimó el tratamiento quirúrgico por múltiples comorbilidades.

Discusión

En una de las primeras series sobre este tipo de tumores, Bettini et al.⁸ demostraron una estricta correlación entre el tamaño del tumor y su malignidad en pacientes con TNP-NF resecaados. En una serie de 177 pacientes resecaados, encontraron que entre los 51 pacientes con tumores diagnosticados incidentalmente y con <2 cm de diámetro, solo el 6% fueron malignos y ningún paciente murió por la enfermedad. Los autores valoran que el riesgo de muerte relacionado con el tumor es comparable al riesgo de mortalidad de la resección pancreática. La indicación quirúrgica debe ser equilibrada con las complicaciones postoperatorias y a largo plazo de las resecciones pancreáticas. Aún en centros de excelencia, las resecciones pancreáticas se asocian en el postoperatorio con una elevada morbilidad y una mortalidad que oscila entre el 0 y el 5%^{14,16,21,22}. La insuficiencia endocrina y exocrina secundaria a la resección y otras complicaciones a largo plazo (estenosis hepaticoyeyunostomía, hernias incisionales, diarrea, etc.) impactan en la calidad de vida de estos pacientes^{21,22}.

Diferentes estudios han demostrado que los TNP son usualmente de crecimiento lento, lo cual conlleva un mejor pronóstico^{10,23,24}. El tratamiento mediante resección quirúrgica ha sido el tratamiento estándar¹⁰; sin embargo, el tratamiento es controvertido en los TNP-NF diagnosticados de forma incidental y de pequeño tamaño^{4,8,25}. La conducta expectante en los TNP-NF ha sido el tratamiento recomendado en aquellos pacientes con síndromes hereditarios tales como MEN-1, von Hippel-Lindau y neurofibromatosis. La experiencia nos muestra las bajas tasas de progresión o de metástasis en diferentes series de pacientes con MEN-1 y tumores pancreáticos <2 cm de diámetro y con el síndrome de von Hippel-Lindau y tumores pancreáticos <3 cm de diámetro^{7,26,27}.

Estudios recientes en TNP-NF esporádicos también apoyan una actitud expectante en casos seleccionados, aunque el umbral de tamaño para indicar la resección es controvertido^{8,16,19,28-31}. Algunos estudios han evidenciado que, en pacientes con TNP-NF resecaados, el tamaño <2 cm se asocia a una muy baja probabilidad de metástasis ganglionares y de presentar un carcinoma neuroendocrino G3^{8,14,24,25}. En una serie reciente, Lee et al.¹⁴ de la Clínica Mayo, retrospectivamente analizaron a 77 pacientes diagnosticados de TNP-NF inferiores a 4 cm de diámetro, esporádicos, asintomáticos y sin ningún signo radiológico de invasión local o metástasis y que

siguieron una conducta expectante no quirúrgica. Con un diámetro mediano del tumor de 1,0 cm (0,3-3,2) y un seguimiento medio de 45 meses (3-153), no se objetivó ningún cambio significativo en el tamaño del tumor ni tampoco progresión de la enfermedad o mortalidad relacionada. Gaujoux et al.¹⁶, también en un estudio observacional sobre la historia natural de TNP-NF <2 cm, esporádicos y asintomáticos, con un seguimiento mediano de 34 meses (24-52) no observaron metástasis linfáticas ni a distancia de la enfermedad en ninguno de los 46 pacientes controlados. Solo en 6 pacientes (13%) se observó un crecimiento del 20% de su tamaño inicial. Finalmente fueron intervenidos 8 pacientes (17%) tras un seguimiento mediano de 41 meses y los tumores resecaados fueron grado 1, estadios T1 (7 pacientes), T2 (un paciente) de la ENETS⁷, sin evidenciarse metástasis ganglionar, ni invasión vascular, ni peripancréatica en ningún caso. El presente estudio nos muestra, de la misma manera, que de los 24 pacientes con TNP-NF asintomáticos y <2 cm, con un seguimiento mediano de 39 meses, ninguno presentó progresión significativa de la enfermedad ni mortalidad relacionada con el tumor.

Contrariamente, diferentes estudios han demostrado un comportamiento agresivo, y con metástasis ganglionares en TNP-NF de <2 cm, en un 5% de los casos^{3,28}. Si bien en estos trabajos no se informa de la presencia o ausencia de sintomatología, aun siendo este un factor pronóstico importante⁴. Además del tamaño, el grado tumoral y la diferenciación son otras variables que se asocian al comportamiento biológico y la supervivencia de los TNP. Por ello, la práctica de una punción con aguja fina guiada por ecoendoscopia permitirá una evaluación citológica de la diferenciación celular y del índice de Ki67 del tumor que nos ayudará en la selección de los candidatos³².

Hay varias limitaciones en nuestro estudio. La muestra de 24 pacientes es pequeña y se realiza un seguimiento prospectivo corto sin grupo de comparación. Otra de las limitaciones es la falta de confirmación histológica, que si bien no es mandatoria en todos los pacientes, ayudaría en la selección de los pacientes que se beneficiarían de seguimiento clínico sin cirugía. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes, multicéntricos y con un seguimiento mayor para validar esta opción conservadora.

En conclusión, nuestro estudio muestra que, en casos seleccionados, el manejo no quirúrgico de TNP-NF, asintomáticos y <2 cm es una opción segura para valorar como estrategia terapéutica. La historia natural de estas lesiones ha sido poco estudiada y, si se puede demostrar un comportamiento no agresivo a largo plazo, deberá considerarse el balance riesgo-beneficio del manejo no operatorio²⁹. Diferentes guías clínicas de consenso muy actualizadas (NCCN, ENETS, Canadian National Expert Group)^{27,33,34} incorporan en su algoritmo terapéutico la posibilidad de una actitud expectante en TNP-NF <2 cm y asintomáticos. Otros factores importantes que valorar son la edad, la opinión y las comorbilidades del paciente, así como la localización del tumor. Algunos grupos recomiendan indicar intervención quirúrgica durante el seguimiento cuando el aumento en el tamaño tumoral es relevante ($>20\%$ o >5 mm)^{16,20}. Se recomienda un seguimiento inicial mediante técnicas de imagen cada 6 meses a fin de valorar la estabilidad de la lesión

y, una vez confirmada la estabilidad de la lesión, realizar un seguimiento anual³⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: Incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:541-8.
2. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19:1727-33.
3. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:2815-21.
4. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: An analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2932-6.
5. Zhou C, Zhang J, Zheng Y, Zhu Z. Pancreatic neuroendocrine tumors: A comprehensive review. *Int J Cancer*. 2012;131:1013-22.
6. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135:1469-92.
7. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95:120-34.
8. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150:75-82.
9. Birnbaum DJ, Gaujoux S, Cherif R, Dokmak S, Fuks D, Couvelard A, et al. Sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Prognostic significance of incidental diagnosis. *Surgery*. 2014;155:13-21.
10. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009;115:741-51.
11. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014;11:3514-21.
12. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: Short-term and long-term patient outcomes. *Arch Surg*. 2011;146:534-8.
13. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, Do RK, Gonen M, D'Angelica MI, et al. Observation versus resection for small asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: A matched case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1361-70.
14. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Role for nonoperative management. *Surgery*. 2012;152:965-74.
15. Rosenberg AM, Friedmann P, del Rivero J, Libutti SK, Laird AM. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016;159:302-9.
16. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4784-9.
17. Lewis RB, Lattin GE, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: Radiologic-clinicopathologic correlation. *RadioGraphics*. 2010;30:1445-64.
18. Worhunsky DJ, Krampitz GW, Poullos PD, Visser BC, Kunz PL, Fisher GA, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: Hypoenhancement on arterial phase computed tomography predicts biological aggressiveness. *HPB*. 2014;16:304-11.
19. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, Cardinali L, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *BJS*. 2016.
20. Jung JG, Lee KT, Woo YS, Lee JK, Lee KH, Jang KT, et al. Behavior of small, asymptomatic, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PNETs). *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e983.
21. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg*. 2008;95:85-91.
22. Smith JK, Chau Ng S, Hill JS, Simons JP, Arous EJ, Shah SA, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: A national study. *J Surg Res*. 2010;163:63-8.
23. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, McGrath DJ, Lauwers GY, Thayer SP, et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: The Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg*. 2007;142:347-54.
24. Toste PA, Kandra BE, Tatishchev SF, Dawson DW, Clerkin BM, Muthusamy R, et al. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors < 2 cm on preoperative imaging are associated with a low incidence of nodal metastasis and an excellent overall survival. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:2105-13.
25. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, Scarpa A, Tamburrino D, Bassi C, et al. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery*. 2014;155:145-53.
26. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006;30:654-62.
27. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153-171.
28. Cherenfant J, Stocker SJ, Gage MK, Du H, Thurow TA, Odeleye M, et al. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2013;154:785-93.
29. Zhang IY, Zhao J, Fernandez-del Castillo C, Braun Y, Razmdjou S, Warshaw AL. Operative versus nonoperative management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:277-83.
30. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Treatment strategy for non-functional pancreatic

- neuroendocrine tumors on tumor size. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2882-8.
31. Sallinen V, Haglund C, Seppänen H. Outcomes of resected nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Do size and symptoms matter? *Surgery*. 2015;158:1556-63.
 32. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver*. 2012;6:405-10.
 33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practical guidelines in oncology. Neuroendocrine tumors. Versión 2.2016. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
 34. Singh S, Dey C, Kennecke H, Kocha W, Maroun J, Metrakos P, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumors: Guidelines from a Canadian national expert group. *Ann Surg Oncol*. 2015;22: 2685-269.
 35. Uribe C, Fabregat J, Busquets J, Pelaez N, Secanella L, Ramos E, et al. Tumores neuroendocrinos no funcionantes de páncreas incidentales de pequeño tamaño: Resultados de una serie con manejo no quirúrgico, Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona: X Congrés Català de Cirurgia; 2015. Referencia: VPV184905838128.