

Tumores neuroendocrinos abdominales: un reto diagnóstico

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Alba Maria Novo Amado, María Fraga Sánchez, Jorge González Ramírez, José Manuel Crespo Teijeiro, Clara Miras Castelao, José Manuel Bermúdez Cancelo

Objetivos Docentes

Describir los hallazgos radiológicos y las formas de presentación más frecuentes de los tumores neuroendocrinos (TNE) abdominales.

Conocer la utilidad de las pruebas de imagen y la importancia del radiólogo en el diagnóstico y el seguimiento

Revisión del tema

Entre los tumores neuroendocrinos se incluyen un grupo heterogéneo de neoplasias que comparten su origen en las células endocrinas derivadas de la cresta neural embrionaria, neuroectodermo y endodermo.

Presentan una incidencia menor que los adenocarcinomas o los tumores epidermoides con una incidencia estimada de 1,6-2 casos por 100.000 habitantes al año.

La mejora en las técnicas de imagen y el uso extendido de la endoscopia digestiva como método diagnóstico ha favorecido un aumento de su incidencia en las últimas décadas. Esto se traduce en que, aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores que son de lento crecimiento y larga supervivencia. Así los TNE suponen la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto GI tras el carcinoma colorectal.

Existe una mayor prevalencia en hombres en comparación con las mujeres, con un pico de edad al diagnóstico a los 60 años.

La mayoría de los casos son esporádicos y no presentan causa ni factores de riesgo conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias, como es el caso de las neoplasias endocrinas múltiples (MEN 1 y 2), síndrome de Von Hippel–Lindau, feocromocitoma o paraganglioma familiar y la neurofibromatosis tipo 1. En estos casos el pico de edad al diagnóstico se adelanta, apareciendo de 15 a 20 años antes que en los casos de TNE esporádicos.

Debido a que sus células de origen se encuentran distribuidas en todo el organismo, los TNE presentan múltiples localizaciones anatómicas, siendo los más frecuentes los del tracto digestivo, principalmente en íleon, seguidos del apéndice y del recto.

Todos estos tumores poseen el potencial para producir y secretar hormonas. Son tumores funcionantes aquellos metabólicamente activos que se manifiestan debido a la presencia de un síndrome clínico derivado de la hipersecreción hormonal. Sin embargo lo más frecuente es que sean no funcionantes y clínicamente silentes por lo que se manifiestan en estadios avanzados debido a las complicaciones derivadas de su crecimiento (obstrucción intestinal) o a la presencia de metástasis.

El potencial maligno de los tumores neuroendocrinos es variable. El que más frecuente maligniza es el gastrinoma mientras que el insulinoma es el que menos frecuentemente maligniza.

En los últimos años, la TC ha desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico de este tipo de tumores, obteniendo imágenes de alta resolución que permiten un posterior procesamiento en múltiples planos anatómicos. La mayoría de los TNE no presentan características de imagen específicas. Sin embargo, en ocasiones presentan hallazgos radiológicos peculiares, que valorados en conjunto con el contexto clínico, puede llevar al radiólogo a la sospecha de tumor neuroendocrino. Por lo tanto los TNE suponen un reto diagnóstico en el que el radiólogo juega un papel esencial.

Para su diagnóstico definitivo además es fundamental obtener un diagnóstico histológico compatible mediante biopsia de la lesión primaria o de sus metástasis (de existir éstas) demostrando la presencia de marcadores neuroendocrinos en el tejido tumoral.

- **TNE pancreáticos**

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos se originan a partir de las células de los islotes de Langerhans y representan aproximadamente el 7% de todos los TNE siendo la mayoría de ellos (80%) neoplasias no funcionantes. Dentro de los funcionantes se encuentran el insulinoma que es el más frecuente (32%) seguido del gastrinoma (9%), el VIPoma y el glucagonoma (1%).

A diferencia del adenocarcinoma pancreático, los TNE muestran un comportamiento más indolente y un mejor pronóstico, incluso en aquellos casos de tumores poco diferenciados o metastásicos, es por esto que la cirugía continua siendo el tratamiento de elección en estos pacientes.

La realización de una TC multifase se considera la primera opción para evaluar el páncreas en caso de que se sospechen lesiones. La mayoría de tumores neuroendocrinos son isodensos con respecto a la glándula en fase basal y por lo tanto resultan difícilmente distinguibles. Suelen ser lesiones hipervasculares que se presentan con intenso realce tras la administración de contraste intravenoso en fase arterial tardía.

La RM presenta una mayor sensibilidad que la TC para el diagnóstico de estos tumores. Típicamente presentan baja señal en secuencias potenciadas en T1 e hiperseñal en secuencias potenciadas en T2. Al igual que en la TC estas lesiones presentan un intenso realce tras la administración de gadolinio, debido a su naturaleza hipervascolar. Las lesiones de mayor tamaño suelen presentar necrosis en su interior.

La ecografía transabdominal sin embargo tiene menor sensibilidad con un rango de detección de tan solo un 20% en lesiones de pequeño tamaño, estando limitada por la presencia de artefactos como mala ventana acústica por interposición de gas u obesidad del paciente, siendo también una prueba muy dependiente de la experiencia del operador.

La ecografía endoscópica suele realizarse en paciente con TC o RM no concluyentes o negativas en pacientes que presentan una alta sospecha clínica de TNE. Ésta se considera la prueba más sensible para el diagnóstico además de que permite tomar una muestra de tejido para examen histológico, fundamental para el diagnóstico.

Los TNE pancreáticos no funcionantes tienen un pico de edad diagnóstico a los 60-70 años, con un potencial de malignización alto, de hasta un 80% de los casos. Típicamente son tumores de gran tamaño al diagnóstico que habitualmente se presentan como una masa sólida bien delimitada con realce heterogéneo tras la administración de contraste y anillo hipervascular (*Figura 1*).

Se consideran datos indicativos de mayor agresividad la presencia de una lesión tumoral mayor de 3 cm y la presencia de cambios quísticos y/o calcificaciones intratumorales. La presencia de invasión vascular, dilatación del conducto de Wirsung o presencia de adenopatías peripancreáticas se asocian a tumores malignos con mayor índice de recurrencia. (*Figuras 2,3, 4 y 5*)

Debido a que clínicamente son silentes, en la mayoría de los casos se diagnostican de manera incidental o por el efecto masa que producen en su crecimiento, que puede producir síntomas que simulan pancreatitis: dolor abdominal, ictericia y síndrome general.

Los TNE pancreáticos funcionantes suelen presentar un menor tamaño al diagnóstico. Esto es debido a que estos pacientes suelen debutar con un síndrome clínico derivado de la hipersecreción hormonal por lo que se detectan en estadios más tempranos.

Característicamente en ecografía se presentan como masas hiperecogénicas circunscritas y en TC y RM se presentan como lesiones hipervasculares mejor visualizadas en la fase arterial tardía. Este comportamiento es similar a otras lesiones como metástasis hipervasculares o bazo accesorio intrapancreático. Los tumores de mayor tamaño, como los glucagonomas, pueden presentar densidad heterogénea debido a la presencia de necrosis intratumoral.

Los insulinomas son los más frecuentes representando aproximadamente el 60% de los TNE del páncreas. Derivan de las células B pancreáticas y suelen ser únicos y benignos. Típicamente sólo un 10% de los insulinomas son múltiples, un 10% son malignos y un 10% se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I). (*Figura 6*)

Los gastrinomas son el segundo tipo más frecuente (20%) y habitualmente son lesiones sólidas y bien delimitadas con realce homogéneo o en anillo. Presentan una alta tasa de malignización (60%) y suelen presentarse por la tríada clínica de Zollinger-Ellison: diarrea, hipergastrinemia y úlcera péptica.

Los glucagonomas y VIPomas, que son los tumores menos frecuentes, pueden confundirse mediante TC o RM con neoplasias ductales pancreáticas.

• **TNE gastrointestinales**

Los tumores neuroendocrinos que se originan en el sistema gastrointestinal son los más frecuentes de todos los TNE (67%) siendo su localización más frecuente el íleon (30%), seguido del recto y el apéndice. Otras localizaciones menos frecuentes son el duodeno o yeyuno (3%) y el colon.

Se originan a partir de las células neuroendocrinas de la submucosa y suelen ser tumores de pequeño tamaño, por lo que su diagnóstico mediante técnicas de imagen convencional es difícil.

Los TNE ileales normalmente se localizan en íleon terminal y es frecuente que sean multifocales (20-40%) y que se asocien a otras neoplasias no-carcinoides (30%). La mayoría de los pacientes

presentan síntomas de suboclusión u oclusión intestinal intermitente. Hasta un 20% presentan metástasis hepáticas al diagnóstico, incluso en aquellos casos de tumores primarios de pequeño tamaño. (Figuras 7, 8 y 9).

Los tumores carcinoides producen y segregan serotonina, por lo que pueden producir el clásico síndrome carcinoide hasta en un 30% de los casos, la gran mayoría de ellos cuando se asocian enfermedad hepática metastásica.

En la TC y la RM se manifiestan como pequeñas masas polipoideas hipervasculares o como un engrosamiento parietal del íleon con intenso realce tras la administración de contraste.

Las metástasis hepáticas son las más frecuentes y son característicamente hipervasculares o necróticas. Las metástasis mesentéricas se presentan como una masa heterogénea con bordes espiculados, característica por la reacción desmoplásica local que producen, que puede contener calcificaciones centrales y que normalmente se encuentra localizada en las inmediaciones del TNE primario. Otras metástasis que es posible encontrar son las ganglionares, pulmonares y óseas.

Los TNE gastrointestinales rectales son los segundos en frecuencia (27%), el 80% de ellos están localizados al momento del diagnóstico presentando enfermedad extendida tan sólo en un 2% de los casos. Su incidencia ha aumentado en los últimos años debido al uso extendido de la colonoscopia para el despistaje del carcinoma colorectal con un aumento significativo de los diagnósticos incidentales. Típicamente son de pequeño tamaño y la mayoría se sitúan en recto medio a unos 10 cm del margen anal.

La TC es útil para su diagnóstico y la RM, al igual que ocurre en el adenocarcinoma, evalúa la extensión tumoral y la presencia de adenopatías locorregionales.

El apéndice representa una localización de los TNE-GI en un 20% de los casos y la mayoría de ellos se descubren de manera incidental en apendicetomías realizadas por sospecha de apendicitis aguda. Suelen localizarse en la punta apendicular y casi siempre invaden las capas muscular, mucosa y la grasa mesentérica adyacente. Tienen un pronóstico excelente con un bajo riesgo de recurrencia o metástasis en los casos de tumores pequeños ya que en fases tempranas obstruyen la luz apendicular y producen una apendicitis aguda.

Los TNE gástricos derivan de las células enterocromafines y corresponden al 6-9% de los tumores gastrointestinales.

Existen tres tipos descritos (I, II y III), los tipos I (los más frecuentes) y II se asocian con hipergastrinemia y en la TC aparecen como lesiones hipervasculares submucosas de tamaño inferior a 2 cm, similar a otros pólipos y al carcinoma gástrico.

Es importante tener en cuenta que para su detección es necesaria una adecuada distensión gástrica con agua ya que con el estómago contraído las lesiones pequeñas pueden pasar desapercibidas.

Los tipo III (20%) son esporádicos y no se asocian a hipergastrinemia. Suelen presentarse como una masa sólida > 2 cm en cuerpo y fundus gástrico presentado alto riesgo de diseminación a ganglios regionales y metástasis hepáticas. Es frecuente que estos pacientes presenten síntomas similares a otro tipo de neoplasias gástricas agresivas como sangrado digestivo alto. (Figuras 10, 11 y 12)

Los TNE dudodenales son muy raros (3%) y suelen detectarse de manera incidental mediante endoscopia, presentándose fundamentalmente en la primera porción duodenal. Son difíciles de diagnosticar con TC y RM debido a su localización intramural o intraluminal y a su pequeño tamaño. Los de mayor tamaño pueden verse como lesiones hipervasculares de aspecto polipoideo y las lesiones periampulares pueden producir obstrucción de la ampolla duodenal y pancreatitis.

A pesar de las múltiples técnicas y a los avances que en los últimos años han surgido para el diagnóstico, éste continúa siendo un reto tanto para el clínico como para el radiólogo y en muchas ocasiones no se consigue identificar la lesión primaria, llegando al diagnóstico a través de la histología de las metástasis.

Como hemos dicho, todos los tumores neuroendocrinos tienen potencial maligno, pero los más indiferenciados presentan un comportamiento más agresivo. La diseminación local y a distancia de la enfermedad se encuentra en un 20-40% de los casos. Los tumores que más frecuentemente diseminan son los no funcionantes de páncreas y los del tracto gastrointestinal.

La localización más frecuente de las metástasis son los ganglios linfáticos y el hígado, seguidos del pulmón, hueso, peritoneo y mesenterio. Menos frecuentemente podemos encontrar metástasis de partes blandas y en la mama.

La presencia de metástasis hepáticas es el factor pronóstico más importante y va a determinar la supervivencia de estos pacientes. El fallo hepático es por tanto la causa de muerte más frecuente, seguido por las complicaciones derivadas de la presencia del tumor y su crecimiento como la obstrucción intestinal y la isquemia (*Figuras 13, 14 y 15*)

En la TC multifase y tras administración de contraste, las metástasis hepáticas suelen presentarse como lesiones hipervasculares en fase arterial con lavado en fase tardía (70%). Menos frecuentemente presentan un patrón hipovascular con llenado progresivo que plantea el diagnóstico diferencial con el hemangioma.

En la RM suelen ser hipointensas en secuencias potenciadas en T1 y moderadamente hiperintensas en T2. Tras la administración de Gadolinio en fase arterial temprana presentan un intenso realce, siendo ésta la técnica más sensible para su detección.

Las metástasis mesentéricas se presentan característicamente como una masa heterogénea y espiculada (debido a la intensa reacción desmoplásica), con o sin calcificaciones centrales, habitualmente próximas al tumor primitivo. (*Figuras 16 y 17*)

El tratamiento de elección de estos tumores, independientemente de su localización, continúa siendo la resección quirúrgica. Que sea radical o conservadora va a depender del tamaño de la lesión, el estadio de la enfermedad al diagnóstico y la presencia de síntomas clínicos.

Las lesiones pequeñas (<2cm) y no invasivas como los pequeños insulinosomas, carcinoides gástricos tipo I y II, lesiones duodenales, rectales y apendiculares son susceptibles de resección local. Incluso cuando existe enfermedad hepática la cirugía sigue siendo curativa con una supervivencia del 60-80% a los cinco años. La resección parcial hepática se realiza en los casos en los que el tumor primario también es reseccable.

Imágenes en esta sección:

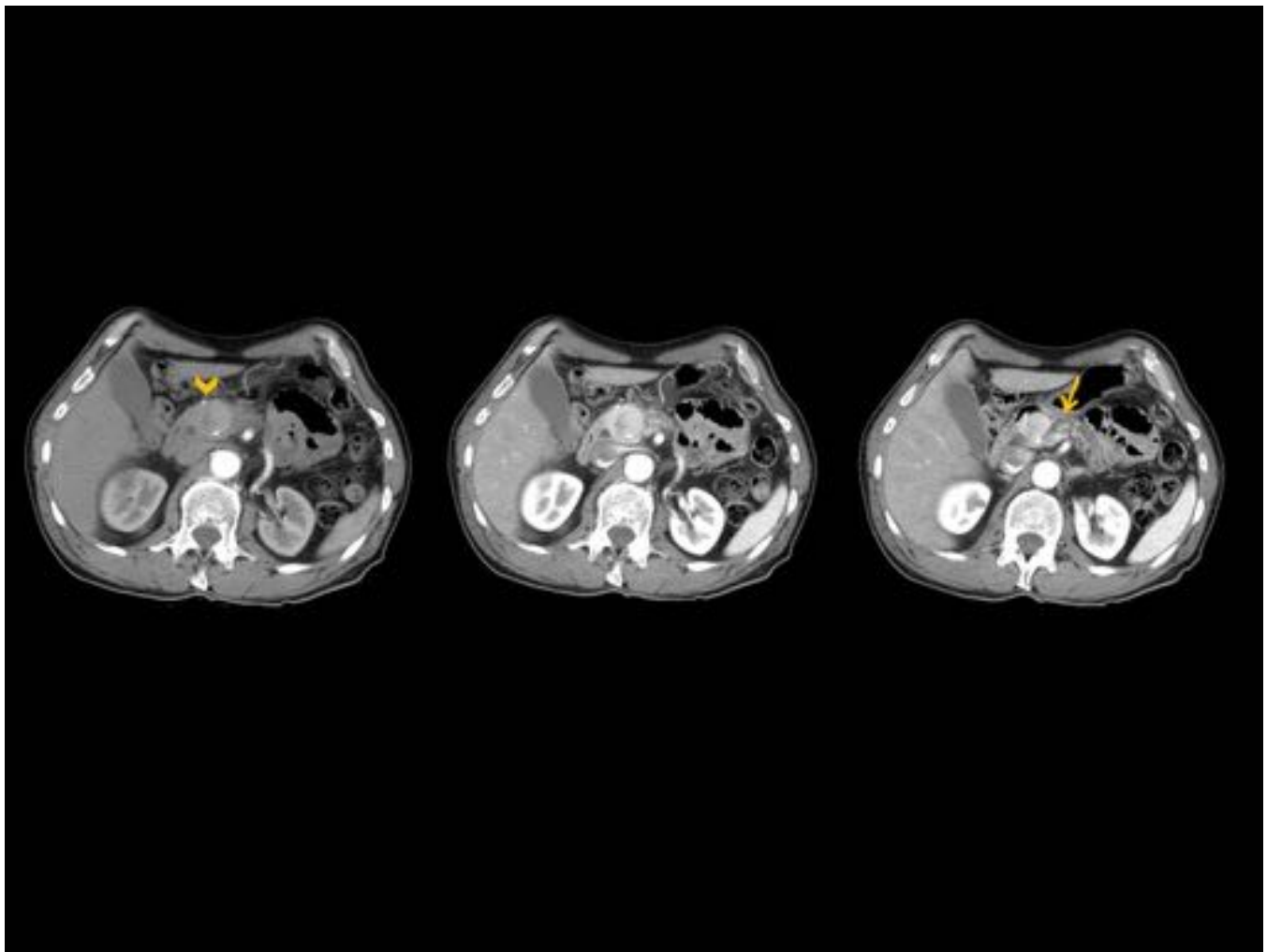


Fig. 1: TNE no funcionante en cabeza del páncreas. Imágenes en plano axial de TC diagnóstico. En la imagen de la izquierda en fase arterial temprana se identifica una lesión sólida con calcificaciones en su interior, discretamente hiperdensa. En fase arterial tardía se produce un intenso realce. Condiciona dilatación retrógrada del conducto de Wirsung (flecha) y leve dilatación del colédoco distal, así como atrofia del resto del páncreas.

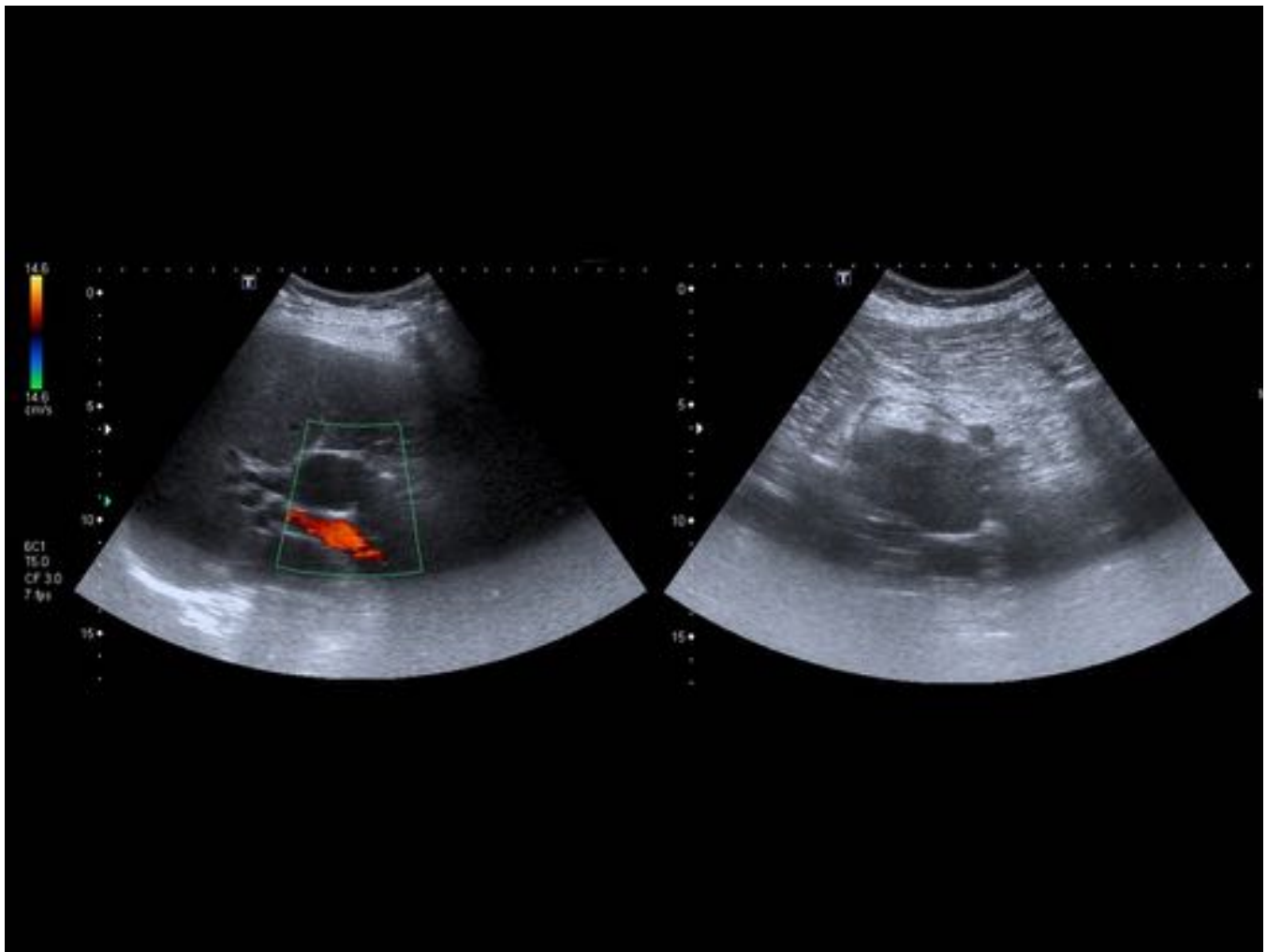


Fig. 2: TNE no funcionante pancreático. Paciente que acude por ictericia y dolor cólico abdominal. En la ecografía transabdominal se identifica una severa dilatación de la vía biliar intrahepática y del colédoco. En la imagen de la derecha se identifica una masa hipodensa en la cabeza de páncreas como causa de la obstrucción.

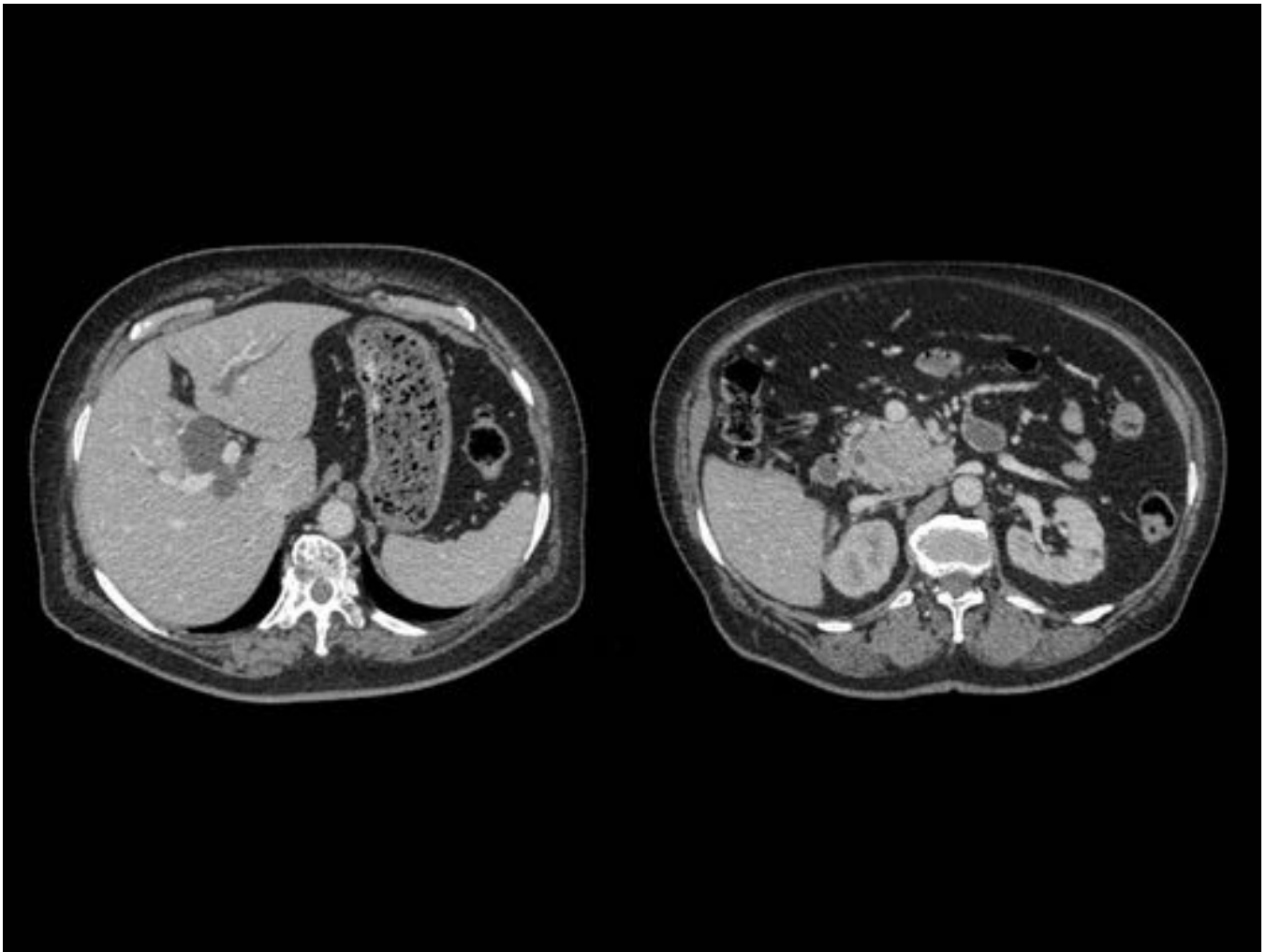


Fig. 3: Mismo paciente de Fig.1. Imágenes en plano axial de TC abdominal, adquisición en fase portal. Severa dilatación del colédoco y de la vía biliar intrahepática. En la cabeza pancreática se identifica una masa sólida y heterogénea que invade el marco duodenal y se encuentra en íntimo contacto con arteria y vena mesentéricas superiores así como con la vena renal derecha y la vena cava.

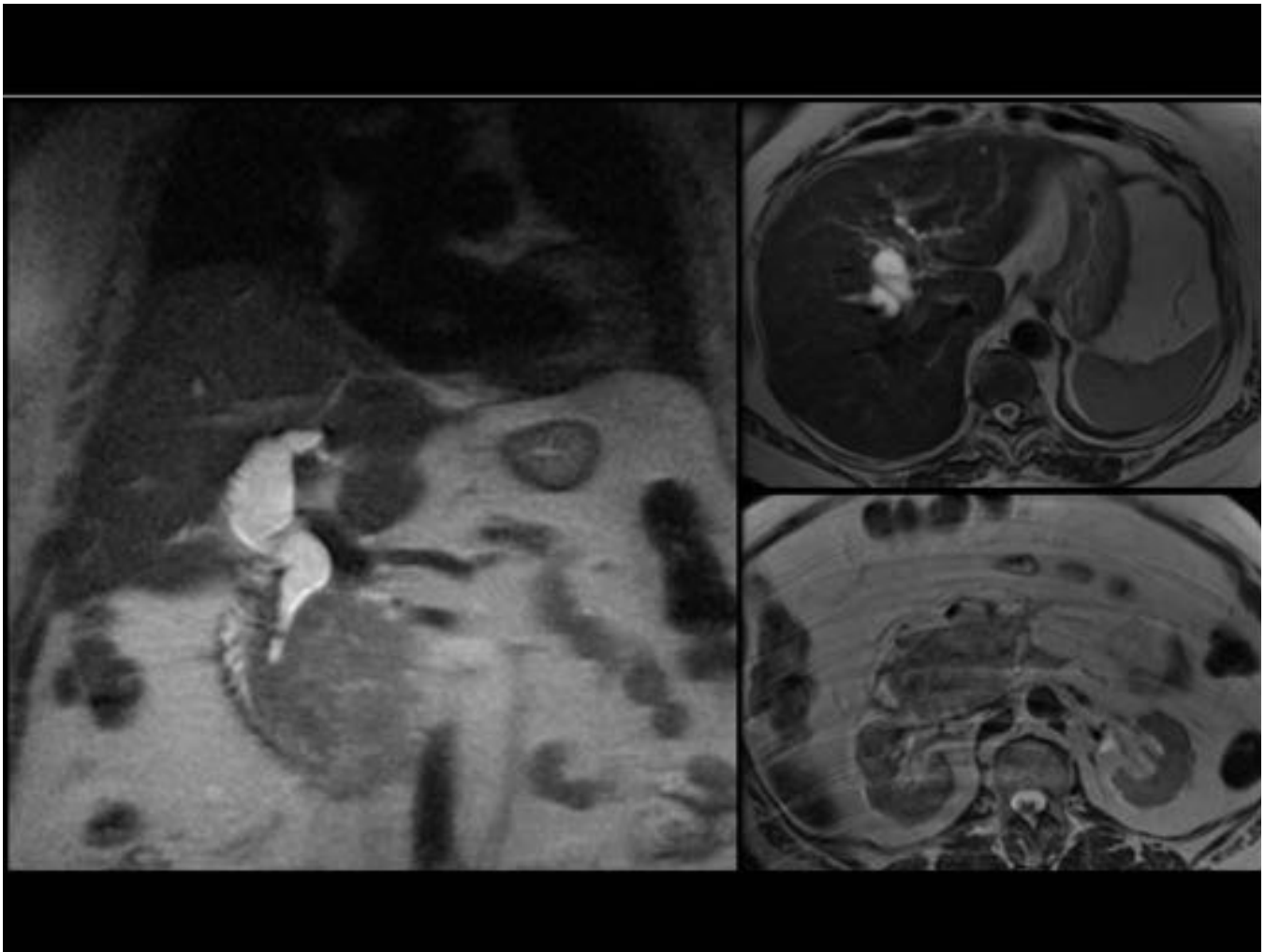


Fig. 4: Mismo paciente de las Fig. 2 y 3. RM abdominal, secuencias potenciadas en T1, reconstrucción en planos coronal y axial. Se confirma la importante dilatación del colédoco que se estenosa por la presencia de una masa con hiposeñal, de bordes mal delimitados y que invade estructuras vecinas.

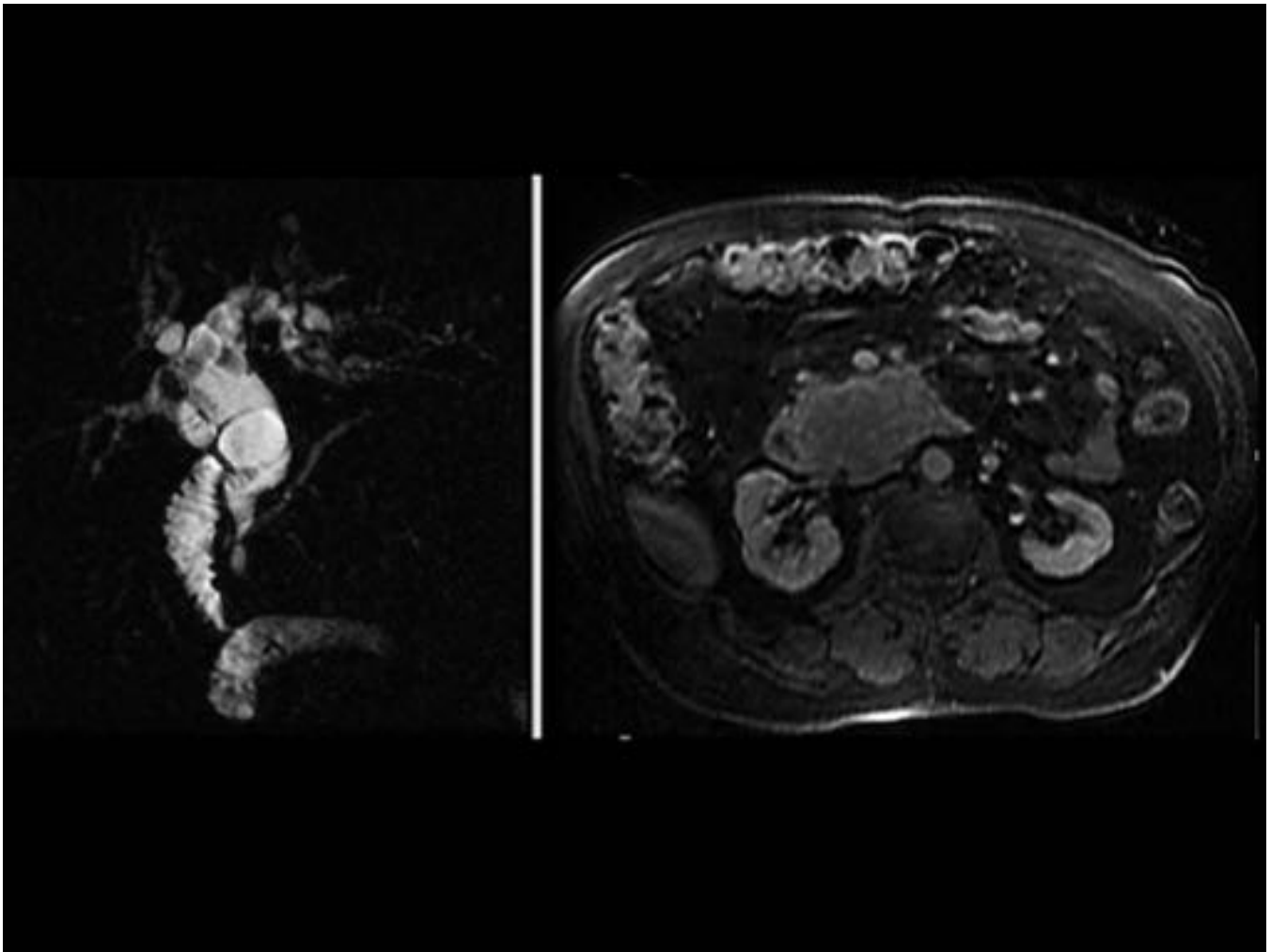


Fig. 5: ColangioRM. Dilatación de la vía biliar intrahepática y del colédoco que alcanza un diámetro de 25 mm. RM secuencia potenciada en T1 tras administración de gadolinio, demostrándose realce heterogéneo de la masa pancreática.

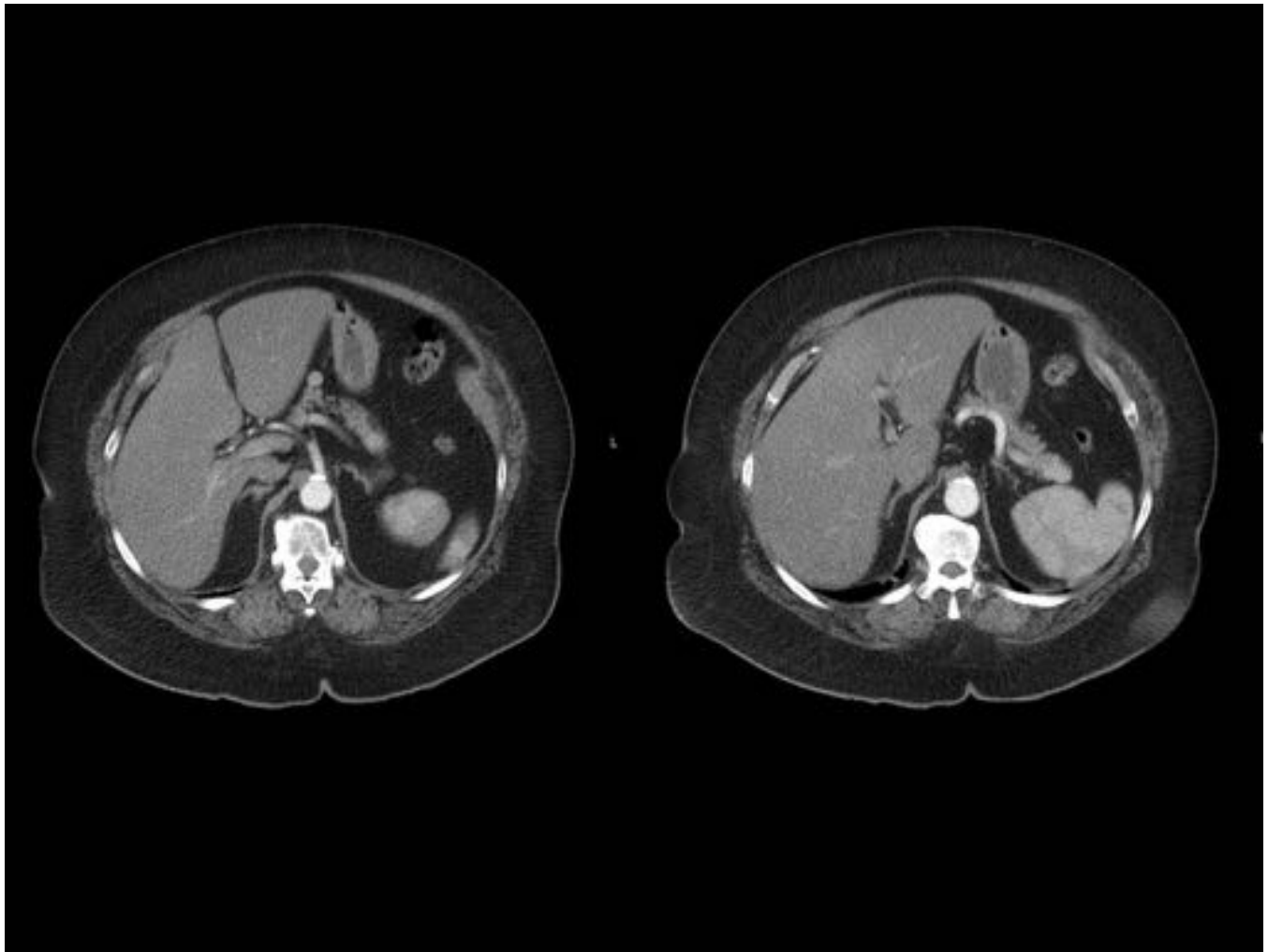


Fig. 6: Insulinoma. Paciente con obesidad mórbida a estudio por hipoglucemias sintomáticas recurrentes. En la TC tras administración de contraste en fase arterial precoz, se identifican tres focos hipercaptantes en la unión cabeza-cuerpo, cuerpo y en la cola del páncreas, ninguno de ellos superior de 2 cm de diámetro.

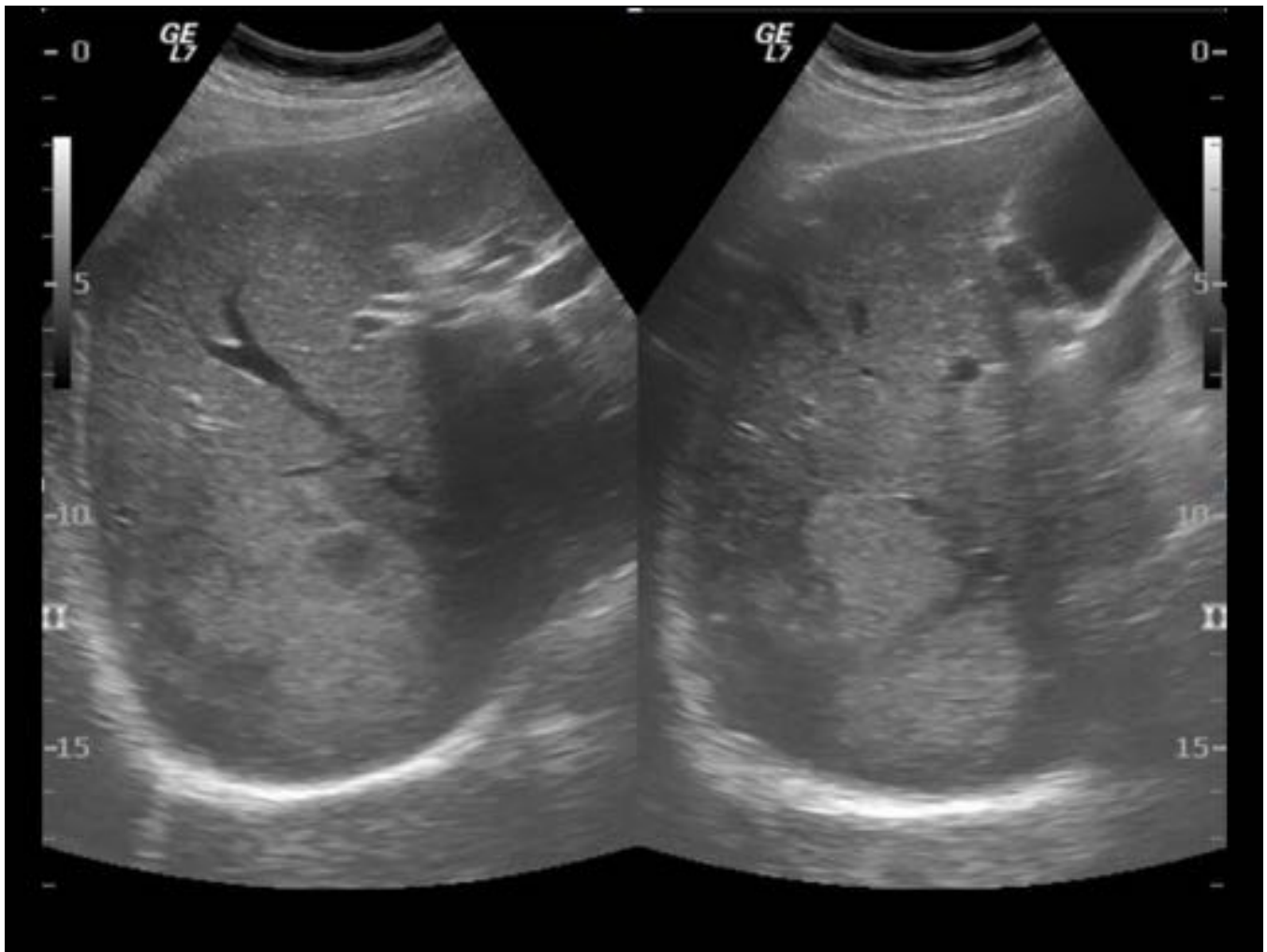


Fig. 7: Paciente a estudio por síndrome general. Ecografía transabdominal en la que se identifican múltiples lesiones focales hepáticas mal delimitadas e hiperecogénicas, sospechosas de metástasis.

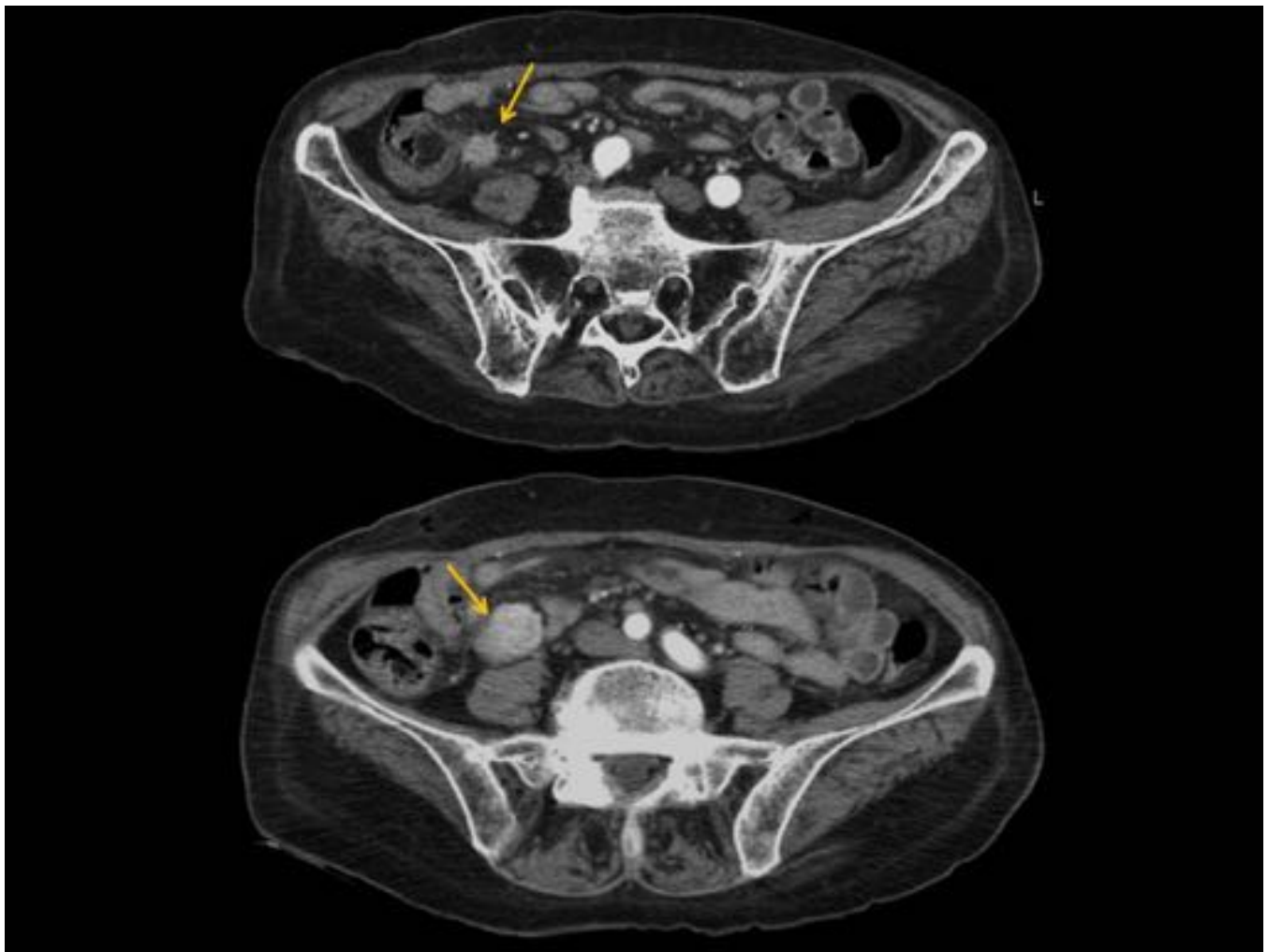


Fig. 8: Mismo paciente de la Fig 7. Imágenes en plano axial de TC en fase arterial. Presencia de una masa de bordes espiculados en íleon proximal que presenta intenso realce. En las inmediaciones de la misma se identifica otra lesión de similares características en relación a metástasis ganglionar.

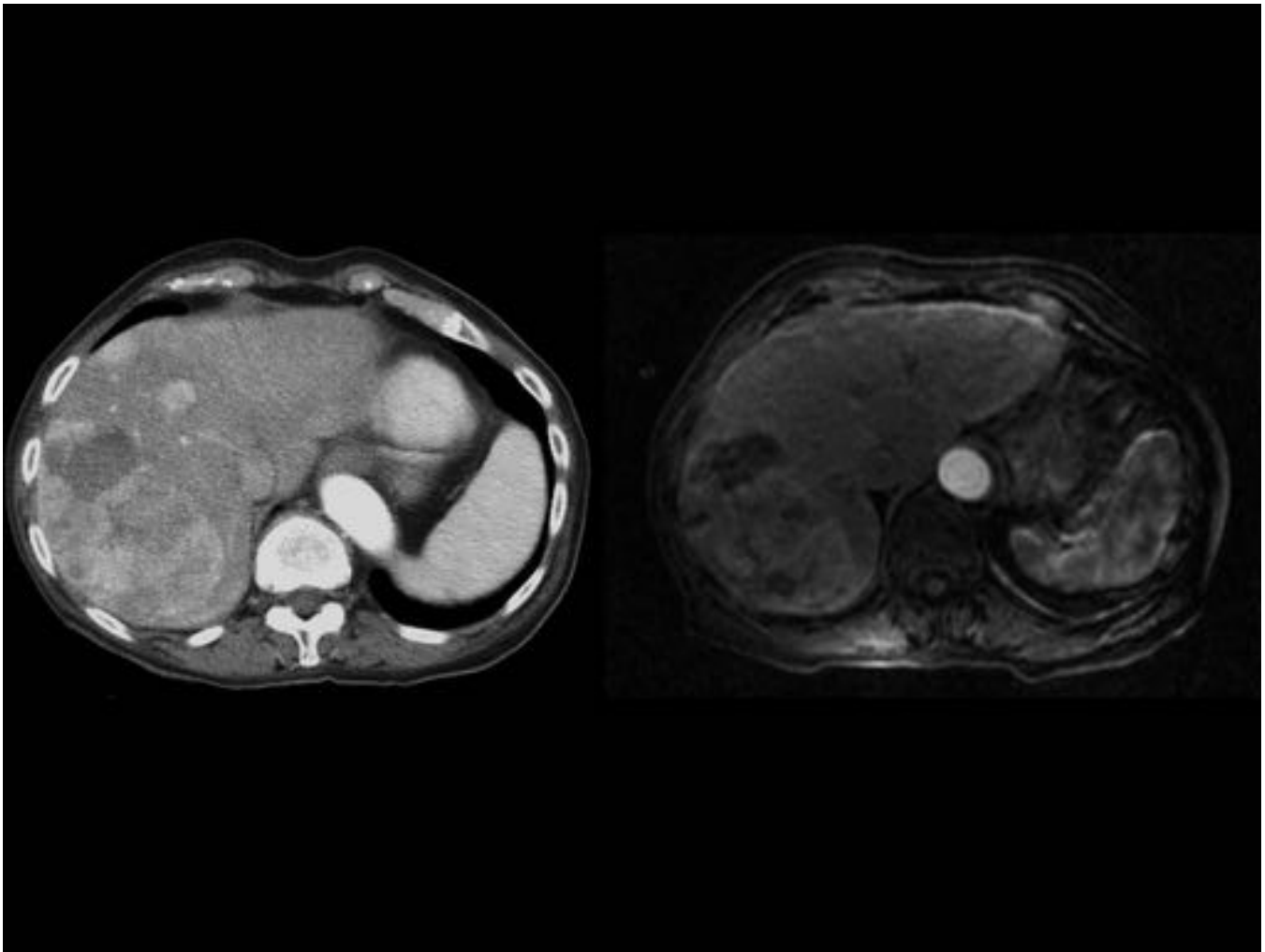


Fig. 9: Mismo paciente de las Fig. 7 y 8. Comparación de las imágenes en axial de TC y RM de las metástasis de TNE ileal. Presentan un comportamiento hipervascular en fase arterial precoz y aspecto heterogéneo por la presencia de necrosis tumoral.

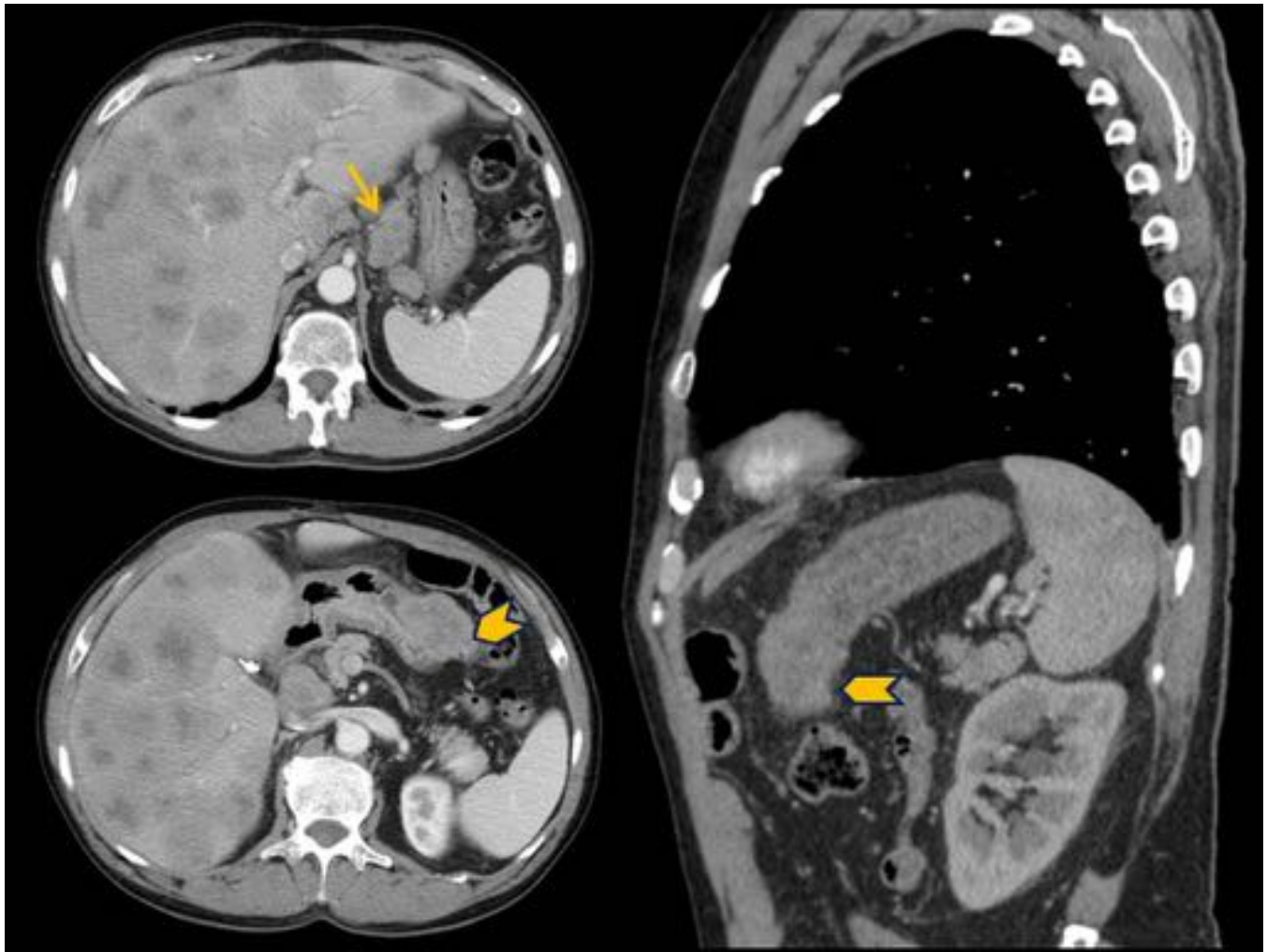


Fig. 10: TNE gástrico. TC abdominal con adquisición en fase arterial tardía, reconstrucciones en plano axial y sagital. Engrosamiento irregular a nivel de fundus y cuerpo gástrico, con bordes irregulares y realce heterogéneo (punta de flecha.) Adenopatías patológicas en ligamento gastrohepático (flecha) y extensa infiltración hepática por metástasis.

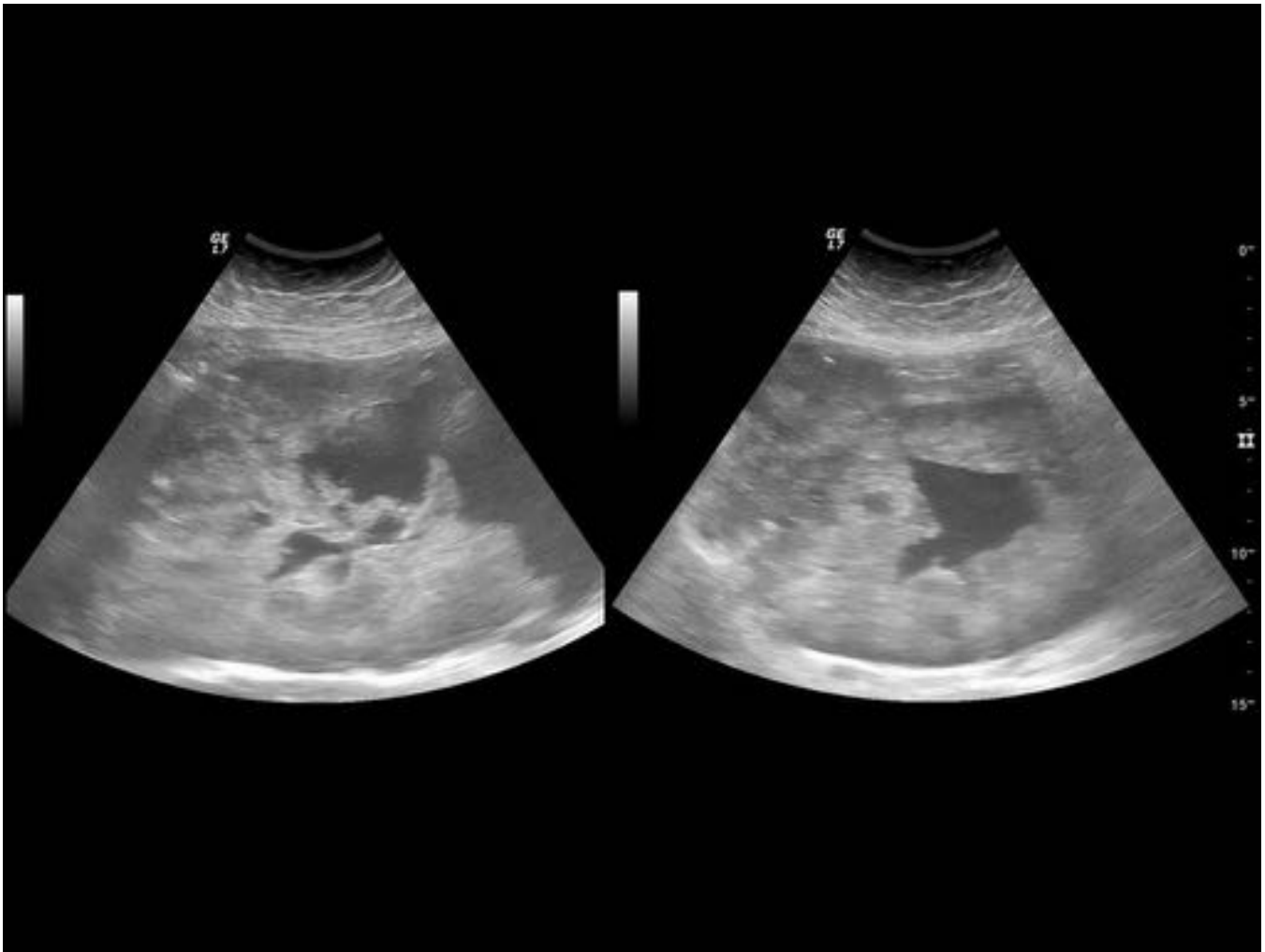


Fig. 11: Paciente que acude a urgencias por masa abdominal y síndrome general de varios meses de evolución. Ecografía transabdominal. Masa epigástrica heterogénea con amplias áreas de necrosis central. Debido a su gran tamaño, no se puede determinar su origen mediante ecografía.

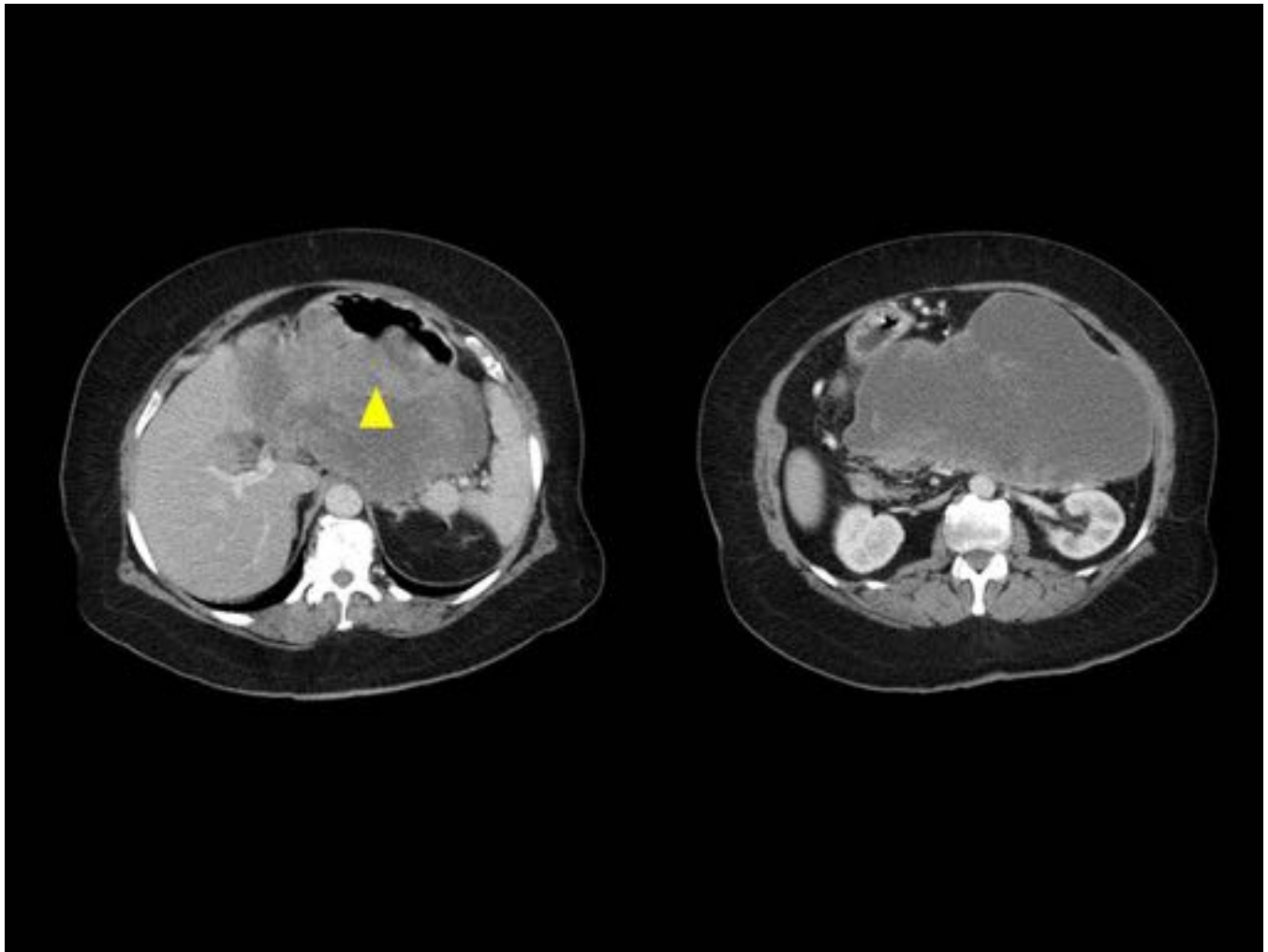


Fig. 12: Mismo paciente de la Fig.11. TC abdominal en fase arterial tardía. Se confirma la presencia de una gran masa abdominal de bordes bien delimitados que depende de la curvatura menor gástrica (punta de flecha). Presenta realce periférico y amplia necrosis central. Tras la cirugía se confirma GIST gástrico.

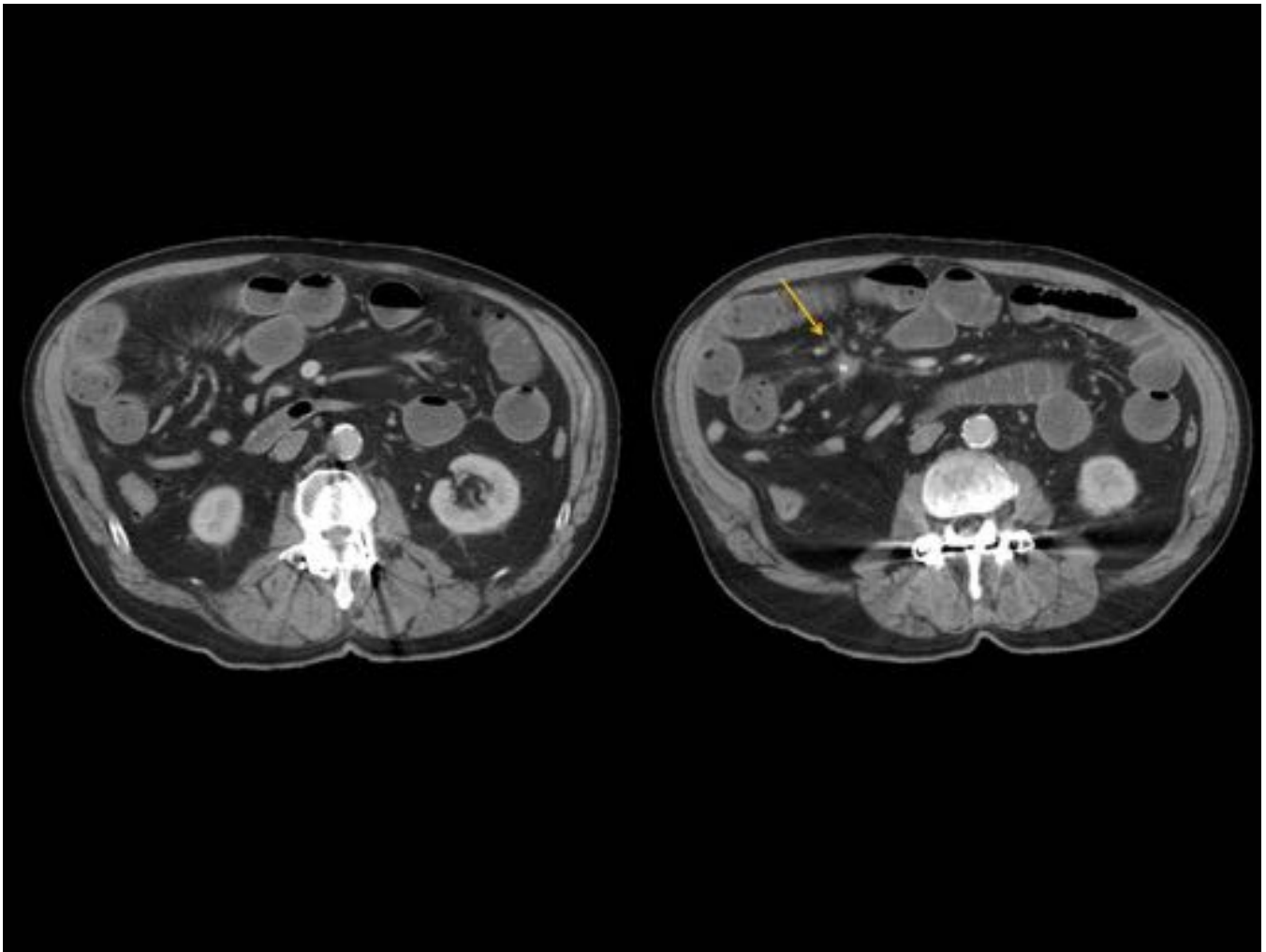


Fig. 13: Paciente con dolor abdominal de semanas de evolución y sospecha de obstrucción intestinal. La TC abdominal confirma obstrucción de intestino delgado y se identifica en la raíz mesentérica un nódulo espiculado y con calcificación que se acompaña de importante reacción desmoplásica de la grasa mesentérica.

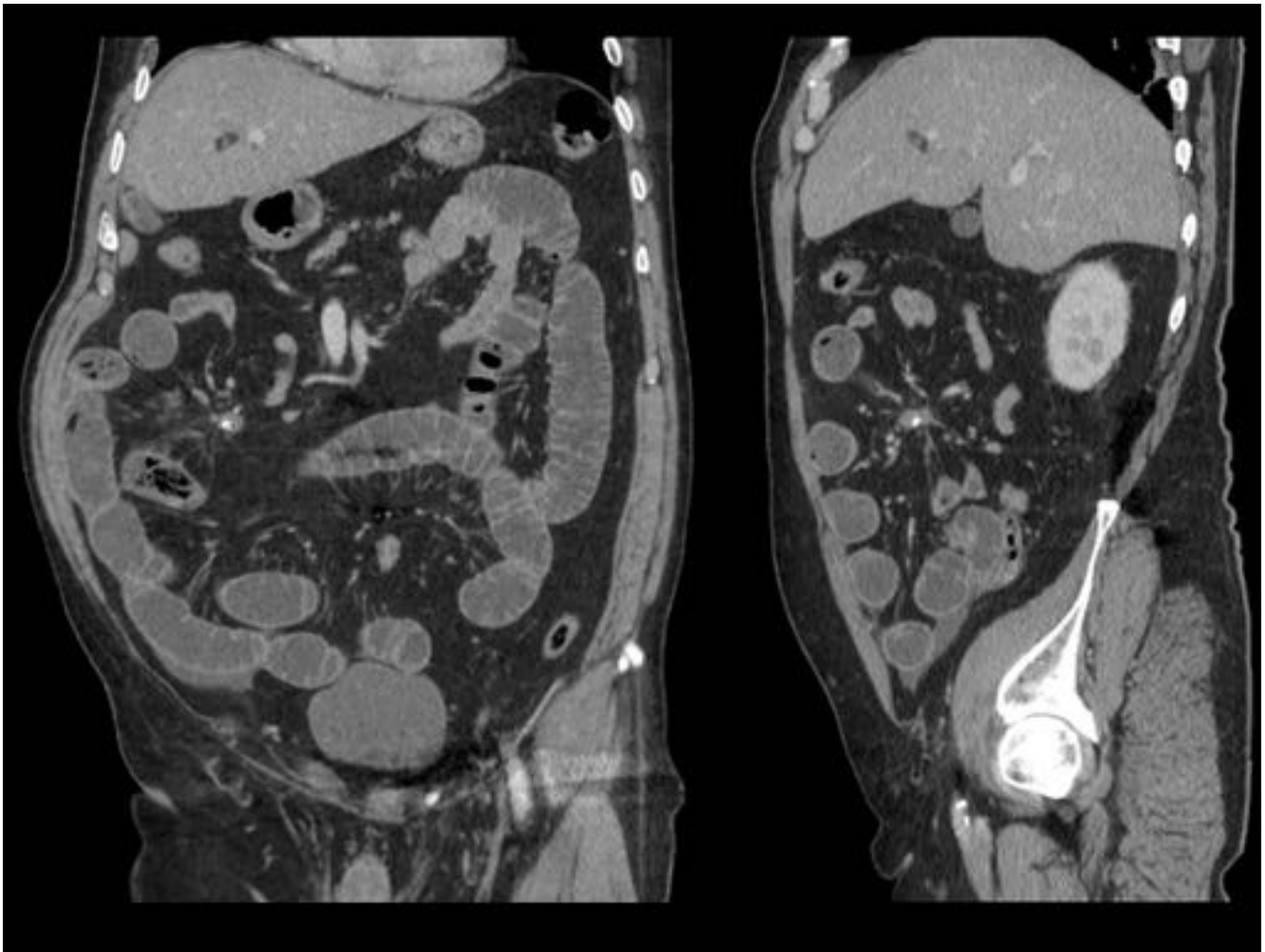


Fig. 14: Mismo paciente de la Fig.13. Reconstrucciones en plano coronal y sagital que evidencian la importante retracción del mesenterio y la reacción desmoplásica responsable de la obstrucción.

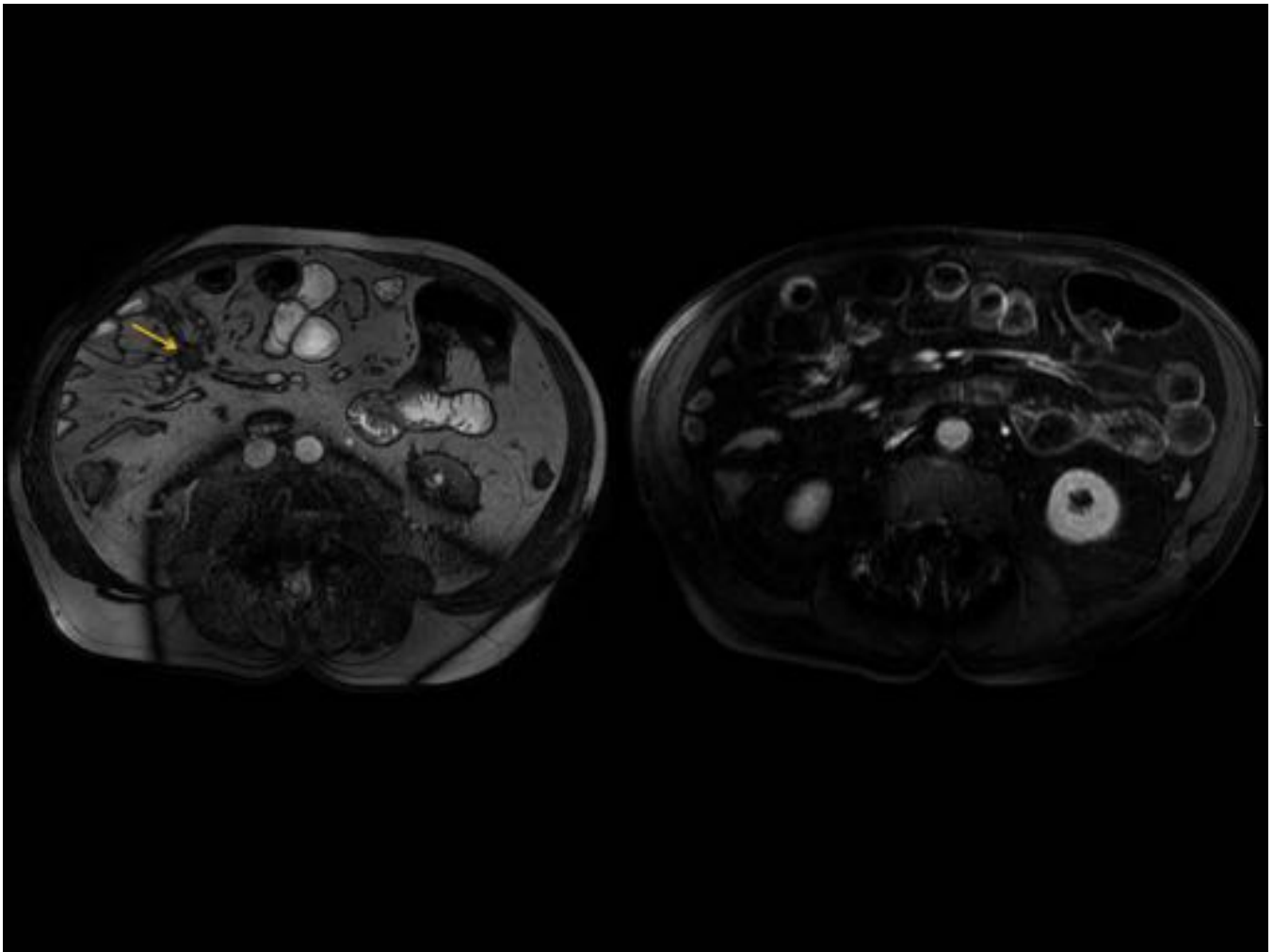


Fig. 15: Mismo paciente de las Fig.13 y 14. RM abdominal tras administración de Gadolinio, confirma el nódulo mesentérico de bordes espiculados sugestivo de metástasis de tumor carcinoide con reacción desmoplásica asociada.



Fig. 16: Masa mesentérica con calcificaciones en su interior y realce tras la administración de contraste. Presenta reacción desmoplásica de la grasa y los vasos circundantes. Metástasis mesentérica de TNE ileal.

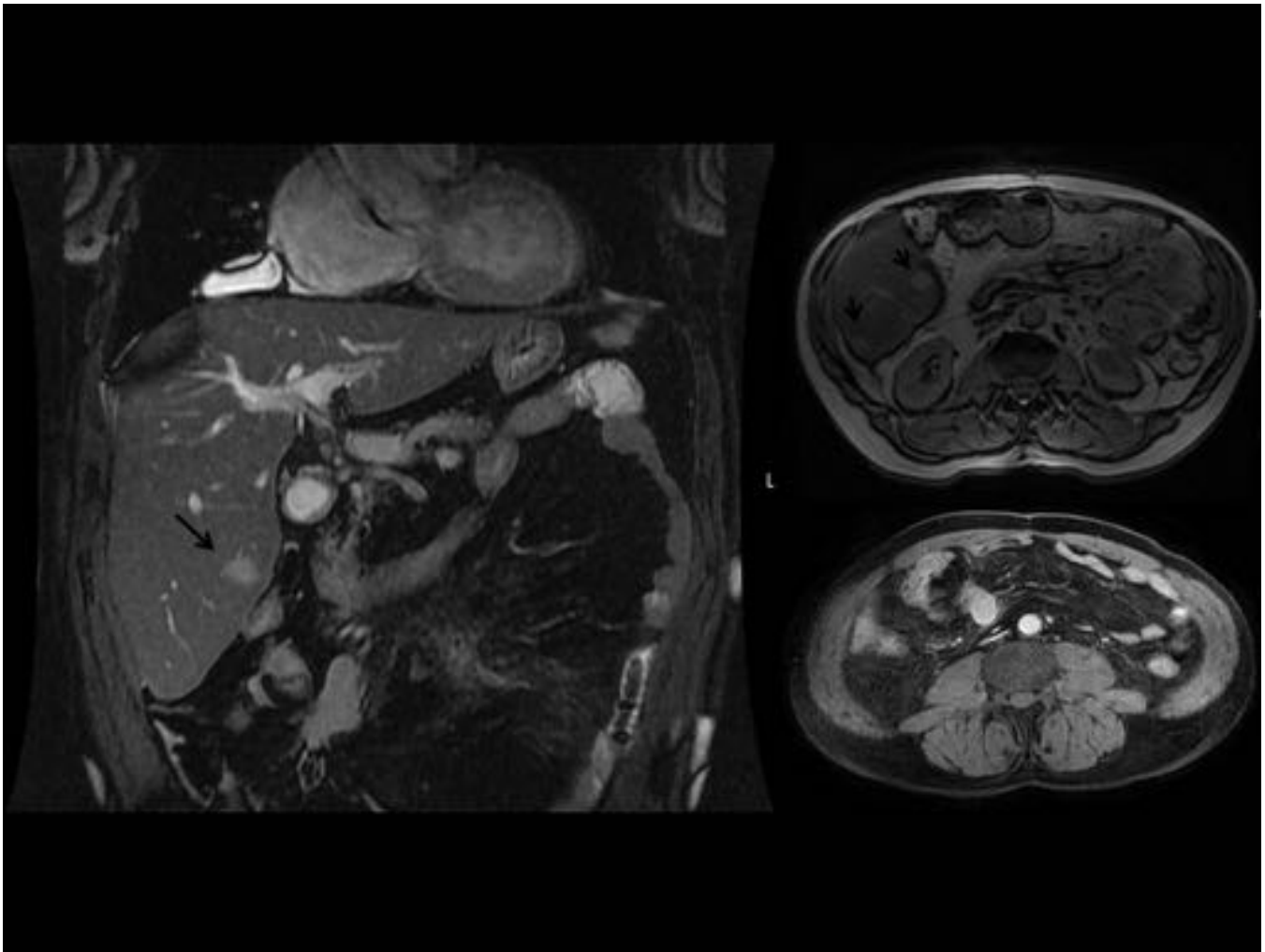


Fig. 17: Mismo paciente de la Fig 16. La RM demuestra pequeñas lesiones focales hepáticas discretamente hiperintensas en secuencias T2 y con ávido realce tras la administración de gadolinio. Incidentalmente quiste pleuropericárdico adyacente a la aurícula derecha.

Conclusiones

La TC continúa siendo la prueba de elección para el estudio de las masas abdominales, sospecha de carcinoma oculto y de las complicaciones derivadas de la presencia del tumor. Además la obtención de reconstrucciones multiplanares permite una mayor exactitud en la planificación quirúrgica en estos pacientes.

Conocer los hallazgos radiológicos típicos de los TNE es fundamental para plantear un diagnóstico de sospecha y un adecuado diagnóstico diferencial con el resto de tumores abdominales.

El radiólogo juega un papel fundamental en la sospecha diagnóstica, ya que muchos de estos tumores no presentan un síndrome clínico característico y su diagnóstico precoz supone un significativo aumento en la supervivencia de estos pacientes.

Bibliografía / Referencias

1. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. Dushyant V. Sahani, Pietro A. Bonaffini, Carlos Fernández-Del Castillo, Michael A. Blake. *Radiology*: Volume 266: Number 1—January 2013
2. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom, A. Perren. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012.
3. Carcinoid tumours: predicting the location of the primary neoplasm based on the sites of metastases. Bhosale P, Shah A, Wei W, Varadhachary G, Johnson V, Shah V and V. *Eur Radiol* 2013; 23: 400-407.
4. Neuroendocrine tumors of the pancreas. Milan SA, Yeo CJ. *Curr Opin Oncol*. 24(1):46-55, 2012.
5. Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT: Satomi Kawamoto, Pamela T. Johnson, Chanjuan Shi, Aatur D. Singhi, Ralph H. Hruban, Christopher L. Wolfgang, Barish H. Edil, Elliot K. Fishman. *AJR* 2013; 200:W283–W290
6. Incidental neuroendocrine tumors of the pancreas: MDCT findings and features of malignancy. Anna Gallotti, Rocio Perez Johnston, Pietro A. Bonaffini, Thun Ingkakul, Vikram Deshpande, Carlos Fernández-del Castillo, Dushyant V. Sahani. *AJR* 2013; 200:355–362
7. Imaging of neuroendocrine tumours. Matthew T. Heller, Amar B. Shah. *Radiol Clin N Am* 49 (2011) 529–548
8. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Eik Hock Tan, Cher Heng Tan *World J Clin Oncol* 2011 January 10; 2(1): 28-43
9. CT/MRI of neuroendocrine tumors. Reznik, R. *Cancer Imaging*. 2006; 6(Spec No A): S163–S177
10. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Classification, Pathologic Basis, and Imaging Features. Samuel Chang, MD. *RadioGraphics* 2007; 27:1667.1679
11. CT/MRI of neuroendocrine tumours. Rodney H Reznik. *Cancer Imaging* (2006) 6, S163–S177
12. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors. Irvin M. Modlin, Kevin D. Lye, Mark Kidd. *Cancer* 2003;97: 934–59
13. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. Frilling F, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. *HPB* 2010,12, 361-379.
14. Imaging of neuroendocrine tumors. Leung D, Schwartz L. *Semin Oncol*, 2013;109-119.
15. CT and enhanced CT in diagnosis of gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. Wang D, Zhang GB, Yan L, Wei XE, Zhang YZ, Li WB. *Abd. Imaging* 2012; 37/5: 738-745.