

# **PRUEBAS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS: ACTUALIZACIÓN DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO.**

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** **Iñaki Rodríguez Lizarbe**, M<sup>a</sup> Del Prado Reyero Lafuente, Tania De Las Heras Carballo, Marta Escribano Perez, Mercedes Mitjavila Casanovas, Concepción Gonzalez Hernando

## **Objetivos Docentes**

Revisar las indicaciones establecidas de las diferentes pruebas de imagen utilizadas en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos

Evaluar los detalles técnicos para optimizar las exploraciones y valorar su utilidad en el espectro de los tumores neuroendocrinos y en su evolución y seguimiento.

Establecer un algoritmo actualizado de diagnóstico y manejo de los TNE.

Valorar la aportación de los nuevos trazadores precursores de aminas en los estudios PET-TC (18F-DOPA; 68GA-DOTA-TOC)

## **Revisión del tema**

### **INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

Los tumores neuroendocrinos de localización gastroenteropancreática derivan de células endodérmicas del tracto digestivo, incluyendo células de islotes de Langerhans en el páncreas y células enteroendocrinas dispersas por todo el epitelio digestivo, y que forman parte del sistema neuroendocrino difuso. En la actualidad, se postula una nueva teoría sobre el posible origen ductal de estas neoplasias a nivel pancreático.

Se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años (incidencia anual ajustada por edad de 5.25 casos por 100.000 habitantes), principalmente debido a la mejoría de las técnicas diagnósticas y a la mejor identificación de los casos. Aunque su incidencia sigue siendo baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia. Así por ejemplo, los tumores neuroendocrinos (TNE) suponen la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto digestivo tras el cáncer colorectal.

## CLASIFICACIÓN

La importancia de clasificar adecuadamente las neoplasias de este origen es esencial para la comprensión de su biología y para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, especialmente teniendo en cuenta las nuevas terapias moleculares.

Existen múltiples **clasificaciones** de tumores neuroendocrinos. Dentro de este grupo de neoplasias se incluyen los **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos** (TNEGEP), los tumores neuroendocrinos de primario desconocido, los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, simpatoblastoma, neuroblastoma), el carcinoma medular de tiroides, los tumores adenohipofisarios, tumores neuroendocrinos pulmonares, carcinomas neuroendocrinos y el tumor de células de Merkel.

En **nuestro estudio** nos centramos en el grupo más frecuente de tumores, los TNEGEP y se deben considerar tres tipos de clasificación:

A) **Localización**: TNE pancreáticos y TNE gastro-entéricos.

B) **Secreción de péptidos/hormonas**: Tumores funcionantes (gastrinoma, glucagonoma, vipoma, insulinoma, somatostinoma, síndrome carcinoide) y no funcionantes.

C) **Grado de diferenciación celular**: G1 (antiguos carcinoideos o tumores NEP bien diferenciados), G2 y G3 (carcinoma neuroendocrino). Se valorará Ki 67/ índice de mitosis. (Fig.1)

## CLÍNICA Y CARACTERÍSTICAS INTRÍNSECAS DE LOS TNEGEP:

Los signos y síntomas de los TNEGEP no son precisos, siendo en ocasiones indeterminados y vagos e incluso diagnosticados de forma incidental. Los primeros síntomas son debidos a una secreción hormonal excesiva, mientras que los síntomas tardíos suelen ser debidos a una diseminación del tumor (dolor, pérdida de peso o incluso sangrados). Se debe considerar que la mayoría de los TNE son no funcionantes (70%) por lo que no secretan hormonas específicas. En este caso, la cromogranina A (CgA) es un marcador que puede ser de utilidad. Es el primer miembro descrito de la familia de proteínas cromogranina-secretogranina. Inicialmente descubierta en los gránulos cromafines de la médula adrenal, presenta una distribución prácticamente universal en los tejidos neuroendocrinos. No obstante, es un marcador no específico y que puede elevarse en múltiples procesos. En los tumores carcinoideos productores de 5-HIAA puede también producirse falsos positivos. Estos parámetros son importantes para monitorizar el tratamiento. (Fig.2).

Otra característica común a los TNE es que expresan receptores de membrana específicos de somatostatina, característica que permite realizar estudios de imagen molecular (Octreoscan/Ga68-DOTATOC-PET) nuevas terapias guiadas sobre esta diana (Fig.3).

## DIAGNÓSTICO

En el momento actual, existe una batería de pruebas que se deben considerar en el diagnóstico inicial de TNE: (Fig.4,5 y 6)

- a) Pruebas biomoleculares. Analítica y estudio hormonal plasma y orina (CgA, 5HIAA, Ki67....)
- b) Imagen molecular (Octreoscan, Ga68-DOTATOC-PET, F18 FDG PET)
- c) Imagen anatómica y funcional (TC, RM, US, DWI RM)
- d) Ecoendoscopia (EUS)

Para establecer un algoritmo diagnóstico se debe reconocer las características técnicas y los estudios que ofrecen mayor rendimiento diagnóstico de las pruebas morfológicas y funcionales, así como sus limitaciones. Asimismo, se debe valorar la introducción de nuevas herramientas funcionales para el diagnóstico y establecer su papel en la detección, estadificación y seguimiento de TNE (Fig 7-12)

A modo de resumen, aunque no es lo que pretende evaluar este estudio, los tumores neuroendocrinos

muestran las siguientes características en imagen:

**EUS (ecoendoscopia):** Lesiones hipoecogénicas bien definidas inespecíficas. (Fig.13)

**Octroscaan/Ga68Dotatoc-PET:** Lesiones hipercaptantes que expresan receptores a los análogos de SS (Fig.14 y 15)

**TC:** Lesiones con realce vascular arterial (hipervasculares), pueden ser sólidas/quísticas, con bordes bien definidos y calcificaciones típicas. (Fig.16,17 y 18)

**RM:** Lesiones hipo/isointensas en secuencias T1, hiperintensas en secuencias T2, con realce precoz tras administración de Gadolinio y retracción en estudio de difusión. (Fig.19,20,21 y 22)

**18F-FDG PET:** Lesiones hipometabólicas con escasa afinidad por la glucosa, dado el crecimiento lento y baja agresividad de las lesiones. En el caso de mayor agresividad y desdiferenciación(G3) pueden ser hipermetabólicas.

**123I-MIBG/ 18F-DOPA PET:** Lesiones hipercaptantes en el caso de TNE productores de catecolaminas. (Fig.23)

Para el estudio de TNE se establece un algoritmo general (Fig.24). Se pretende establecer una **guía práctica y básica en el algoritmo de diagnóstico por imagen** en los siguientes supuestos: Sospecha y diagnóstico inicial de TNEGEP, estadificación tumoral y seguimiento. Se valorará las pruebas de mayor eficiencia en el estudio de respuesta a tratamiento/progresión y valor pronóstico.

#### **A. SOSPECHA DE TNE/DIAGNÓSTICO INICIAL: (Fig.25)**

En el diagnóstico inicial de TNE por pruebas de imagen, se deben establecer dos grupos en función de la sospecha:

A)TNEP: Se realizará siempre ecoendoscopia (más sensible) y RM pancreática (más específica).

Octroscaan y TC con contraste iv son pruebas que han demostrado menor sensibilidad y especificidad, especialmente en el insulinoma. Por tanto, en el diagnóstico inicial sólo se utilizarán en caso de negatividad de otros estudios.

B)TNEGE: Se realizará ecoendoscopia, Octroscaan y TC con contraste iv (en este caso se realiza siempre tanto si la gammagrafía es positiva para correlacionar su localización anatómica como si es negativa para aumentar la sensibilidad diagnóstica).

#### **B. ESTADIFICACIÓN: (Fig.26)**

Cuando existe un diagnóstico anatomopatológico definitivo, para el estadiaje tumoral, siempre se debe utilizar Octroscaan, TC con contraste iv y RM hepática. Se realizarán las tres pruebas diagnósticas para obtener una sensibilidad cercana al 95%. La RM y la RM funcional (difusión) ha demostrado una sensibilidad superior en la detección de MTTs hepáticas y óseas, por lo que se considera indicado la realización siempre en la fase de estadificación.

Respecto a los estudios de imagen molecular, se debe considerar que la PET-TC 68Ga-DOTATOC ha demostrado una sensibilidad mayor para detección y estadificación de la enfermedad, por lo que es una herramienta que en el futuro pudiere sustituir a la gammagrafía convencional con análogos de Somatostatina.

#### **C. SEGUIMIENTO (Fig.27)**

Tras la confirmación diagnóstica, estadificación y tratamiento de la enfermedad, el seguimiento por imagen de estos tumores va a depender de nuevo de la localización tumoral:

a) En los tumores de origen pancreático el seguimiento se realizará con RM pancreática y TC con contraste iv.

b) En los tumores de origen intestinal el seguimiento siempre se realizará con TC con contraste iv y octroscaan.

Para los tumores G1 y G2 es necesario seguimiento cada 6 meses hasta los dos años.

Para los tumores G3 se aconseja seguimiento cada 3 meses hasta los dos años.

Las pruebas morfológicas (TC y RM) se realizan siempre en estos periodos, mientras que la gammagrafía se realizará anualmente.

#### **D. SEGUIMIENTO: ANÁLISIS DE PROGRESIÓN/CRITERIOS DE RESPUESTA**

El tratamiento de los TNEGEP ha experimentado un avance significativo en las últimas décadas. No obstante, básicamente existen dos grupos de tratamiento.

a) Enfermedad localizada y diseminada únicamente a hígado con tumor primario reseccable: Cirugía

b) Enfermedad diseminada. Existen cuatro grupos de tratamiento.

1. Terapias biológicas con análogos de Somatostatina.

2. Quimioterapia.

3. Fármacos de nueva generación (diana molecular y antiangiogénicos). Everolimus, sunitinib en fase III de ensayos clínicos.

4. Terapias metabólicas. (Lutecio177-análogos de Somatostatina).

Estos avances en el tratamiento han modificado la actitud radiológica en la valoración de respuesta a tratamiento. Actualmente, los criterios de respuesta a tratamiento valoran parámetros de tamaño y volumen tumoral según criterios RECIST o actividad metabólica según criterios PERCIST. La aparición de nuevas terapias (especialmente terapias metabólicas y fármacos diana molecular) modifica los tejidos tumorales produciendo áreas de necrosis, hemorragia o licuefacción, lo que claramente modifica los criterios de respuesta por imagen. Se están estableciendo nuevos criterios modificados para valorar la respuesta, incluyendo densidad (HU) del tejido, bordes de la lesión y otros parámetros (criterios CHOI) para unificar criterios y valorar respuesta por TC con contraste iv. Resulta por tanto imprescindible la realización de TC con contraste iv en el seguimiento de estos pacientes.

#### **E. VALOR PRONÓSTICO (Fig.28)**

PET-TC 18F-FDG y Ga68-DOTANOC han demostrado valor pronóstico y cambio en el manejo terapéutico de los pacientes hasta en un 30-60% de los mismos. En este sentido, se observa que aquéllos pacientes con SUV elevado en estudio PET con GA68-DOTATOC y SUV disminuido en estudio con 18F-FDG tienen mejores tasas de supervivencia y viceversa. Este hecho es establecido por la baja afinidad de los TNEGEP por la 18F-FDG y el mayor rendimiento de esta prueba en tumores desdiferenciados. (Fig.29 y 31)

La RM funcional/difusión ha demostrado valor en el pronóstico de TNEGEP. En este sentido, los tumores que muestran valores de ADC elevados (>1,2) muestran mejores tasas de supervivencia. Valores ADC bajos se correlacionan con peor pronóstico. (Fig.30)

Por último, respecto a la TC no existen estudios respecto a su valor real en el pronóstico, aunque se postula que tumores con densidad elevada e hipovasculares pueden tener peor pronóstico.

#### **F. OTRAS CONSIDERACIONES Y FUTURO**

El avance en la terapia de los TNEGEP y en las nuevas técnicas de imagen supone un reto en el manejo adecuado de pacientes con esta enfermedad y en la actualidad y en el futuro. Por tanto, de forma resumida y básica se debe considerar:

- **Ecoendoscopia** es la técnica más sensible en el diagnóstico inicial por lo que se debe realizar a todos los pacientes.

- **PET-TC 18F-FDG** no debe utilizarse sistemáticamente en el diagnóstico, estadificación ni seguimiento de TNEGEP. Sí que añade valor en el pronóstico y en el grado de diferenciación celular, siendo de utilidad en los tumores grado G3 (desdiferenciación) y demostrando cambio en el manejo terapéutico en los mismos.

- **PET-TC 68Ga-DOTATOC** ha demostrado utilidad y mayor sensibilidad en el diagnóstico y

estadificación de TNEGEP, así como valor en el pronóstico de la enfermedad. La no disponibilidad de esta prueba en España no permite su utilización ni su entrada en el algoritmo diagnóstico. No obstante, en el algoritmo diagnóstico podría sustituir en el futuro a la gammagrafía Octreoscan.

- **RM difusión** ha mejorado la sensibilidad diagnóstica en TNE de origen pancreático y la detección de MTTs hepáticas y óseas en la estadificación, por lo que siempre se debe utilizar en la estadificación.

Además ha demostrado valor pronóstico.

- **TC con contraste iv** es la prueba de elección en el seguimiento.

- Las nuevas **terapias metabólicas y fármacos diana molecular (lutecio177-DOTATOC y everolimus)** modifican los criterios radiológicos y funcionales en la respuesta a tratamiento. Se deben unificar por tanto los criterios RECIST y PERCIST y establecer nuevos criterios para valorar respuesta radiológica por TC (CHOI). Por tanto, en el seguimiento se deben utilizar pruebas morfológicas y funcionales si se dispone de las mismas (Fig.32) .

### Imágenes en esta sección:

Fig.1: Grado de diferenciación de TNE

	Criterios
Bajo grado TNE G1	Mitosis < 2/10 CGA y/o índice Ki-67 ≤ 2 %
Grado intermedio TNE G2	Mitosis 2-20/10 CGA y/o índice Ki-67 3-20 %
Alto grado TNE G3	Mitosis > 20/10 CGA y/o índice Ki-67 > 20 %

Fig. 1: CLASIFICACIÓN DE TNE

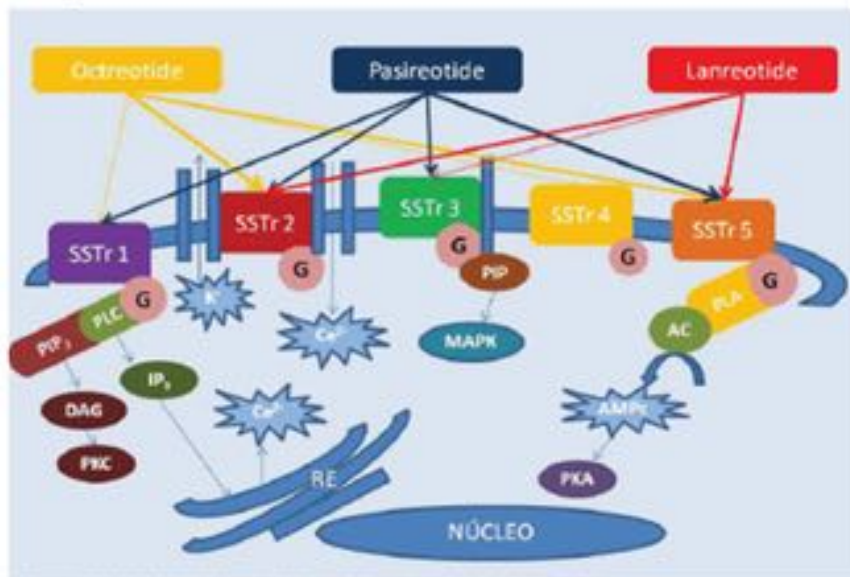
## Marcadores clásicos de TNEGEP

### Marcadores de TNE

Carcinoides	5-HIAA orina Cromogranina A
Pan NET	Cromogranina A
Gastrinoma	Gastrina
Insulinoma	Proinsulina Cociente Insulina/Glucosa Péptido C
VIPoma	VIP
Glucagonoma	Glucagón Glucosa CBC
Otros tumores pancreáticos	Somatostatina Polipéptido pancreático Calcitonina PTH péptido relacionada

**Fig. 2:** MARCADORES FUNCIONALES TNEGEP

### Receptores de Somatostatina de TNE



**Fig. 3:** RECEPTORES DE SOMATOSTATINA



FIG.5. Diagrama de modalidades en la identificación de TNE.

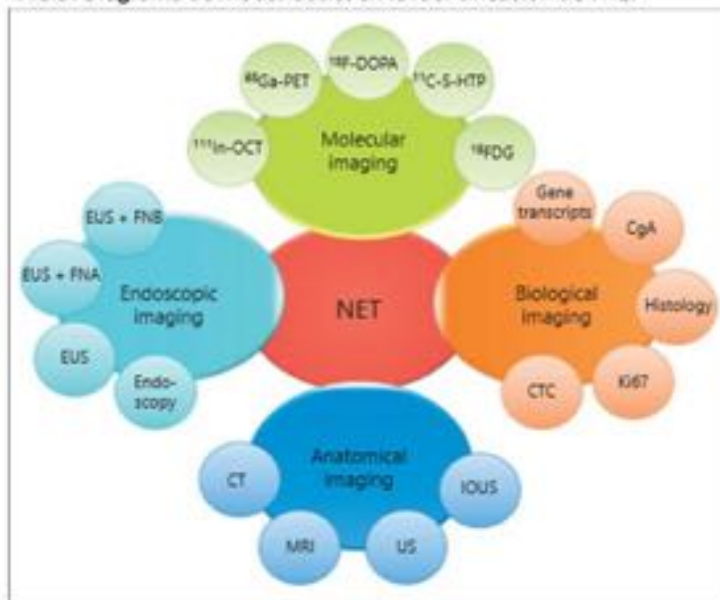


Fig. 4: DIAGNÓSTICO MULTIDISCIPLINAR

Evolución de las pruebas de imagen en el tiempo.

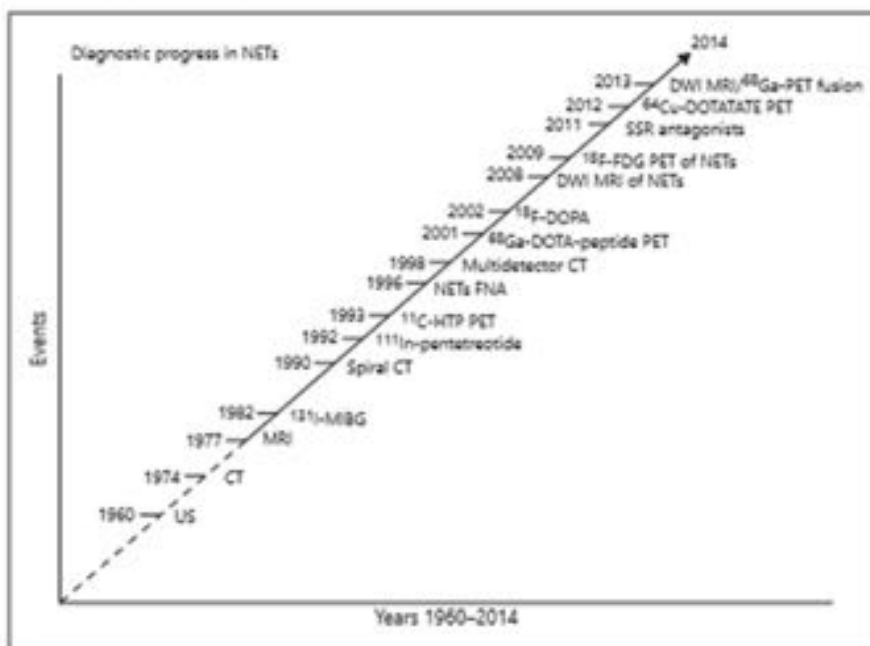


Fig. 5: EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DEL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

FIG. 6. Sensibilidad y especificidad. Métodos para identificación de tumor primario y metástasis de TNE

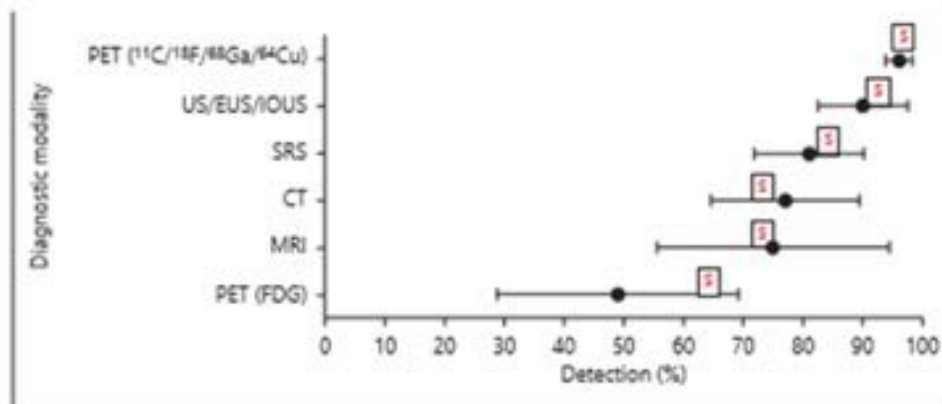


Fig. 6: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

FIG.7. Rol de las pruebas de imagen en los TNE

	Primary	Localization	Staging	Restaging	Therapy selection	Modification of management
GEP	Pancreas (functional)*	SRI [11, 47, 114, 115] EUS [1, 8] CT/MRI [8, 104] 11C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI, SSA, PRRT [46] CT/MRI surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
	Pancreas (nonfunctional)	EUS [1, 8] SRI [17, 21, 115, 117] CT/MRI [8, 104]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI, SSA, PRRT [46] CT/MRI surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
Diarrhoea		SRI [11, 114, 115] EUS [1]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI, SSA, PRRT [46] CT/MRI surgery [1]	SRI [47, 57] FDG [29]
	Small bowel	SRI [15, 117, 119] DB endoscopy [120] CT [8]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI + CT/MRI [5, 4] 11C-5-HTP [26]	SRI, SSA, PRRT [46] CT/MRI surgery [1]	SRI [117] FDG [29]
Gastric		EUS [9] SRI [121] CT [121]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI, SSA, PRRT [46] Endoscopy, resection [121]	SRI [107] FDG [29]
Colonic		EUS [9] SRI [121] CT [121]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI + CT/MRI [5, 4]	Endoscopy, resection [121] SRI, SSA, PRRT [46] CT, surgery [1]	SRI [107] FDG [29]
Rectal		EUS [9] SRI [121] CT/MRI	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI, SSA, PRRT [46] CT, surgery [1] Endoscopy, resection [1]	SRI [107] FDG [29]
Rectal/ Bristle		Endoscopy [120] SRI [121]	SRI [121] CT [121] FDG [120]	SRI [121] CT [121] FDG [120]	Endoscopy, resection [120] CT (MRI) surgery [121] SRI, SSA, PRRT [46]	SRI [107] FDG [29]
Unknown		SRI [125]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI + CT/MRI [5, 4]	SRI, SSA, PRRT [46] CT, surgery, locally directed ablative therapies [125]	SRI [107] FDG [29]

GEP = Gastroenteropancreatic; SRI = somatostatin receptor imaging with either 111In-pentetreotide or PET/CT with 68Ga-DOXA SSA; DB endoscopy = double-balloon enteroscopy; \* Except for insulinoma.

Fig. 7: ROL DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN



### Características de las pruebas morfológicas en la valoración de TNE.

#### a Anatomic imaging

	MIDCT	MRI	US techniques
Technical points	High spatial resolution (2–4 mm or below)	High spatial resolution (2–4 mm)	Absence of radiation exposure
	Multiplanar imaging	High soft-tissue contrast	
	Volume rendering	Multiplanar imaging	
	High sensitivity for small-bowel lesions (CT enterography)	Volume rendering	
		Absence of radiation exposure	
Clinical points	Initial assessment, localization, staging, restaging and definition of margins for operability	Localization, staging, restaging, definition of margins for operability and problem-solving technique	Abdominal US: biopsy guidance for liver/abdominal lesions
	High sensitivity for pulmonary, hepatic and brain lesions	High sensitivity for pancreatic and hepatic lesions	CEUS: possible characterization of dubious lesions at CT/MRI
	Availability, rapidity and reproducibility	Reproducibility	EUS: high sensitivity for pancreatic NETs, guidance for biopsy
	Independency of body habitus and extent of disease	Visualization of the biliary and pancreatic ducts (cholangiopancreatic MRI)	FOUS: delineation of liver and pancreatic lesions before resection
	Biopsy guidance for thoracic lesions	Use of organ-specific contrast media	

**Fig. 8: CARACTERÍSTICAS DE PRUEBAS MORFOLÓGICAS**

### Características de técnicas funcionales moleculares en la valoración de TNE

#### b Molecular imaging

	<sup>111</sup> In-pentetreotide	<sup>67</sup> Ga-peptides	<sup>125</sup> I-DOPA	<sup>13</sup> C-5-HTP	<sup>18</sup> F-DG
Technical points	Whole-body technique	Whole-body technique	Whole-body technique	Whole-body technique	Whole-body technique
	Multiplanar imaging	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)	High spatial resolution (4–6 mm)
	Possibility of coregistration with high-resolution CT	Multiplanar imaging and coregistration with CT	Multiplanar imaging and coregistration with CT	Multiplanar imaging and coregistration with CT	Multiplanar imaging and coregistration with CT
	Approved radiopharmaceutical for NET imaging	Single-day procedure	Single-day procedure	Single-day procedure	Single-day procedure
	Semiquantification of uptake (SUV)	Semiquantification of uptake (SUV)	Semiquantification of uptake (SUV)	Semiquantification of uptake (SUV)	
Clinical points	Localization, staging, restaging and therapeutic indications	Localization, staging, restaging and therapeutic indications	Localization, staging, restaging and study of neuroendocrine metabolism	Localization, staging, restaging and study of neuroendocrine metabolism	Prognostic evaluation
	High sensitivity for lesions >1 cm, including difficult or unexpected sites	High sensitivity, including difficult or unexpected sites	High sensitivity, especially for carcinoids	High sensitivity, especially for pancreatic NETs	Imaging of high G2 and G3 tumors
		Possibility of labeling the same peptide used for PRRT	Alternative or a problem-solving tool when SRI is negative	Alternative or a problem-solving tool when SRI is negative	

**Fig. 9: CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES**

## Limitaciones de pruebas funcionales

**b Molecular imaging**

	<sup>111</sup> In-pentetreotide	<sup>67</sup> Ga-PET	<sup>18</sup> F-DOPA	<sup>125</sup> I-5-HTP	<sup>18</sup> F-FDG
Technical points	Radiation exposure	Radiation exposure	Radiation exposure	Radiation exposure	Radiation exposure
	Low spatial resolution	Lack of full validation	Lack of full validation	Lack of full validation	
	Long procedure (2-4 days)	Lack of registration		Lack of registration	
Clinical points	Low sensitivity for insulinomas	Possible interference from cold analogues	Lack of therapeutic indications	Available only in specialized centers	Not validated for prognostication on large series
		Possible interference from cold analogues	Sensitivity seems inferior to receptor PET	Lack of therapeutic indications	

GEP = Gastroenteropancreatic.

**Fig. 10: LIMITACIONES DE PRUEBAS FUNCIONALES**

## Limitaciones de pruebas anatómicas

**a Anatomic imaging**

	MIMCT	MRI	US techniques
Technical points	Radiation exposure	Cost	US techniques operator dependency
	Use of iodinated contrast media may cause renal impairment and other adverse effects	Lack of wide availability	EUS: specialized expertise required, lack of wide availability
	Strict dependency on the exact contrast phase and dosage for comparability of especially hypervascular lesions	Long examination procedure	ERUS: operator dependency
Clinical points	Difficult (re)assessment of small-volume disease (e.g. small lymph nodes)	Extensive patient cooperation required	Abdominal US and CEUS: low sensitivity for GEP NETs, suboptimal assessment of pancreas and retroperitoneal lesions due to overlying abdominal structures
	Difficult (re)assessment of large-volume disease (colicancer)	Difficult (re)assessment of small-volume disease (e.g. small lymph nodes)	Difficult (re)assessment of large-volume disease, especially in the liver (poor demarcation, colicancer)
		Difficult assessment of small thoracic lesions	Thorax cannot be examined
	Difficulty in capturing modifications in slow-growing tumors	Difficult (re)assessment of large-volume disease (poor demarcation, colicancer)	
	Difficulty in defining response (e.g. RECIST) if necrosis/fibrosis/hemorrhage occurs without a marked decrease in tumor size	Difficulty in capturing modifications in slow-growing tumors	
		Difficulty in defining response (e.g. RECIST) if necrosis/fibrosis/hemorrhage occurs without a marked decrease in tumor size	

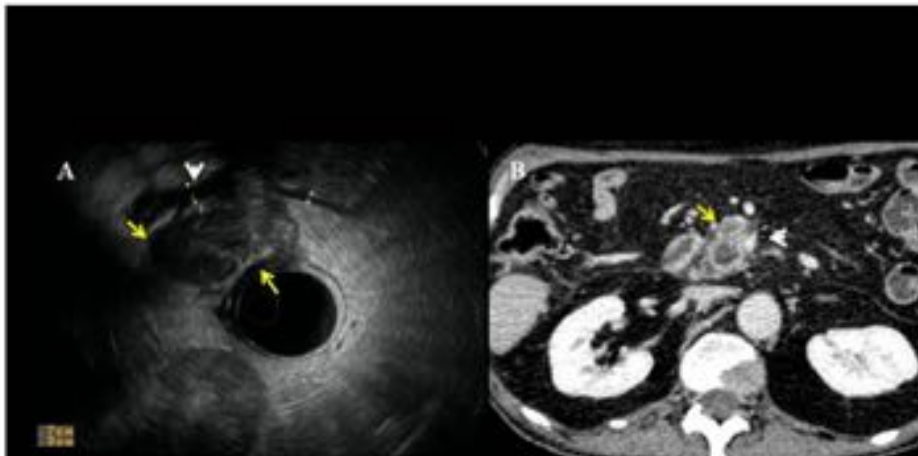
**Fig. 11: LIMITACIONES DE LAS PRUEBAS MORFOLÓGICAS**

## Avances y nuevas estrategias en el seguimiento de TNE

	Advance in current techniques	Novel techniques and strategies	
Anatomic imaging	Validation of Choi criteria for CT-based therapy monitoring	DWI techniques (ADC maps, pore diffusion parameters)	
	Integration of molecular imaging in RECIST criteria (e.g. PERCIST) for therapy monitoring	DCI protocols for MRI, CT and US	
	Integration of functional MRI parameters in RECIST criteria (e.g. vascularization, necrosis)	Validation of high-power magnetic fields (>3 T)	
	Validation of scanning protocols for multiphase imaging (CT and MRI)		
Molecular imaging	<sup>67</sup> Ga-SSA-PET validation (preferred peptide, peptide dose, preparation, quantification)	<sup>67</sup> Ga-DOTA peptides	
	<sup>18</sup> F-DG validation	<sup>67</sup> Ga-SSA-PET/MRI	
	<sup>125</sup> I-DOPA validation for therapy monitoring	Impact of <sup>67</sup> Ga-DOTA-SSA peptide mass	
	Comparison of neuroendocrine metabolic and receptor PET tracers in large series	SSR antagonists	
		GLP-1 receptor peptides	
		Gastrin peptides	
		Bombesin peptides	
		Inhibitors of peripheral peptide degradations (e.g. phosphoramidon)	
	Merging biologic information to amplify accuracy	Validation of criteria arbitrarily merging biochemical, anatomic and molecular information	Scores merging imaging information with liquid biopsy (e.g. CEA, NET test)
			Scores merging imaging information with multi-analyte assessment (NET test)
		Prognostic nomograms (CgA, MRI, CT, Ga-PET, etc.)	

**Fig. 12: ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO**

## Eco-endoscopia y TC con contraste iv. TNEGEP



**Fig. 13: ECOENDOSCOPIA**

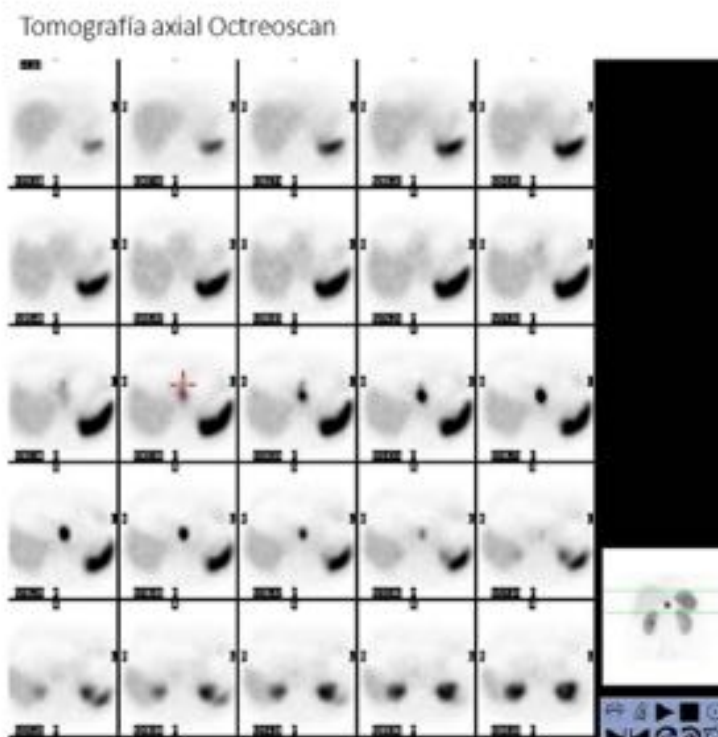


Fig. 14: OCTREOSCAN

OCTREOSCAN Y SPECT-TC. CAPTACIÓN PATOLÓGICA EN TRIÁNGULO DE GASTRINOMA

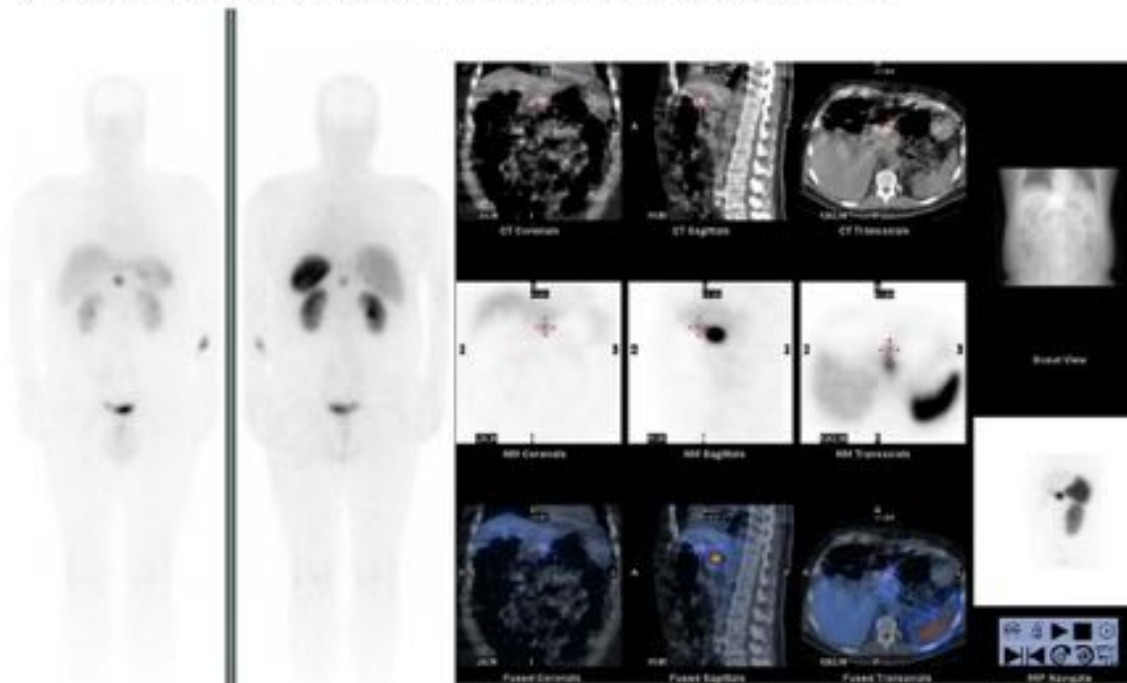
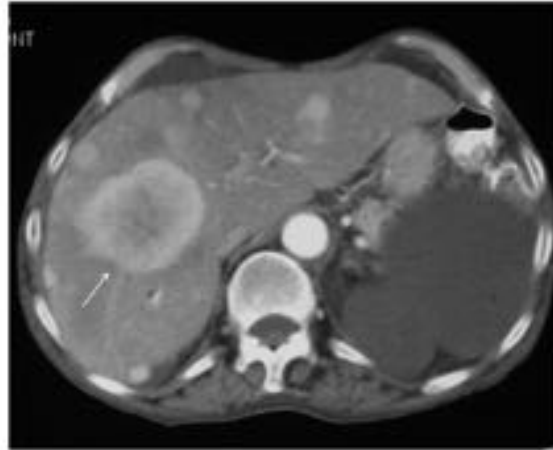


Fig. 15: OCTRESCAN. SPECT/TC

TC con contraste iv. Lesiones hipervasculares en relación con MTTs hepáticas de TNE.



**Fig. 16:** METÁSTASIS HEPÁTICA

TC con contraste iv. TNE en ciego. Realce arterial y calcificaciones centrales.



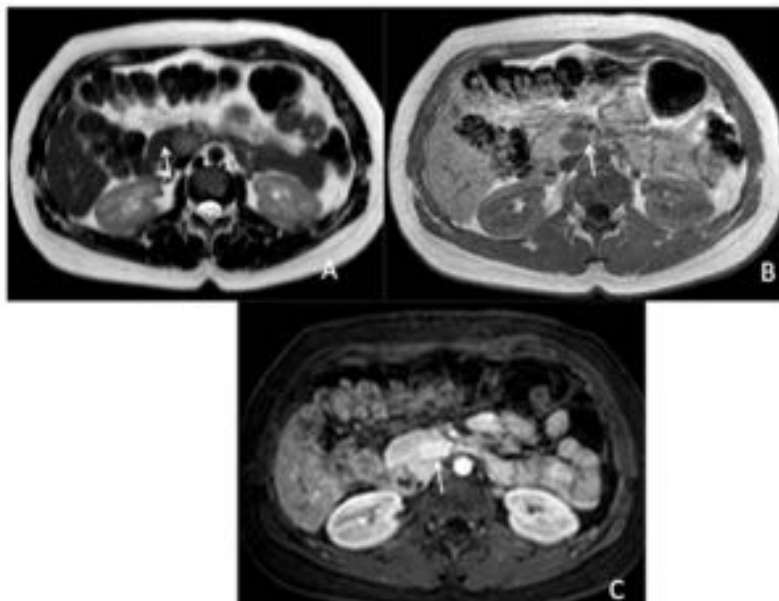
**Fig. 17:** TUMOR CARCIONIDE

TC con contraste iv: Realce arterial precoz, reacción desmoplásica y calcificaciones típicas. TNE intestinal



**Fig. 18:** TUMOR CARCINOIDE

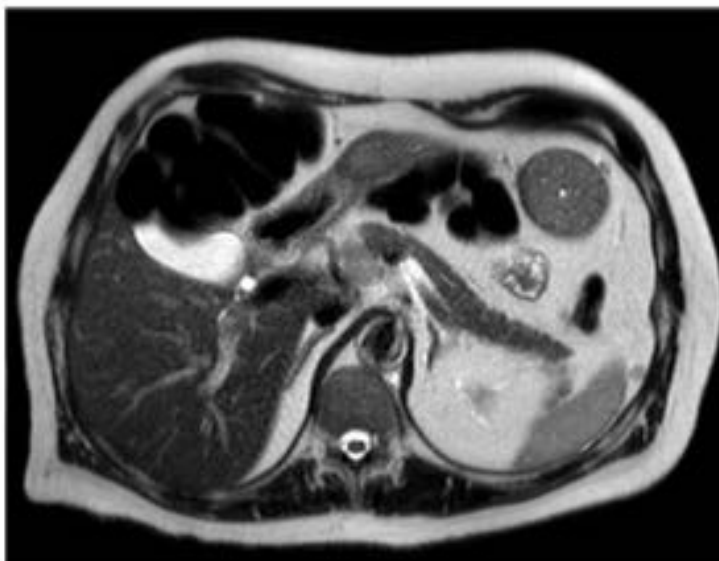
RM insulinooma. Lesión bien definida en cabeza pancreática, hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y con realce vascular arterial precoz.



**Fig. 19:** RM PANCREÁTICA. INSULINOMA

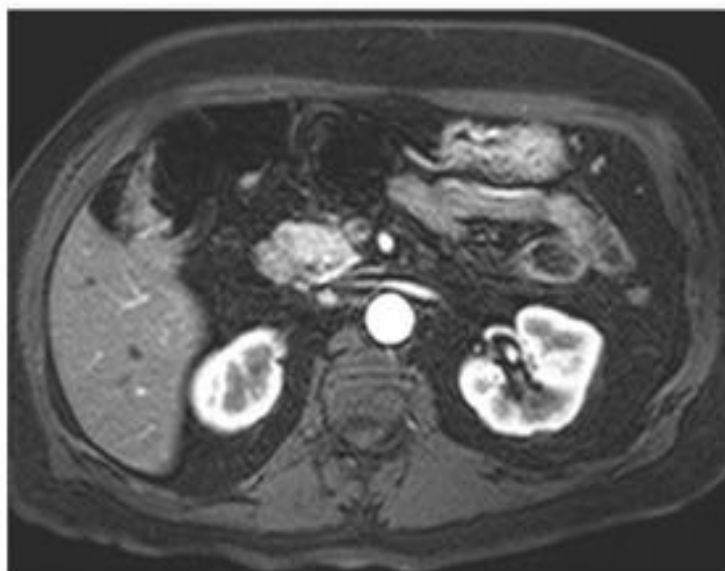


RM. TSE potenciada en T2. Imagen hiperintensa bien definida en cabeza pancreática en relación con gastrinoma.



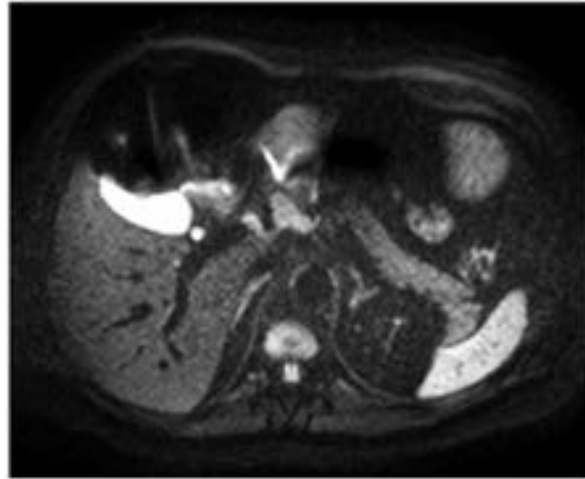
**Fig. 20:** RM GASTRINOMA

RM secuencia eco de gradiente con supresión grasa potenciada en T1 con contraste iv. Lesión en cabeza pancreática que realza en fase arterial tras administración de gadolinio. Diagnóstico de TNE



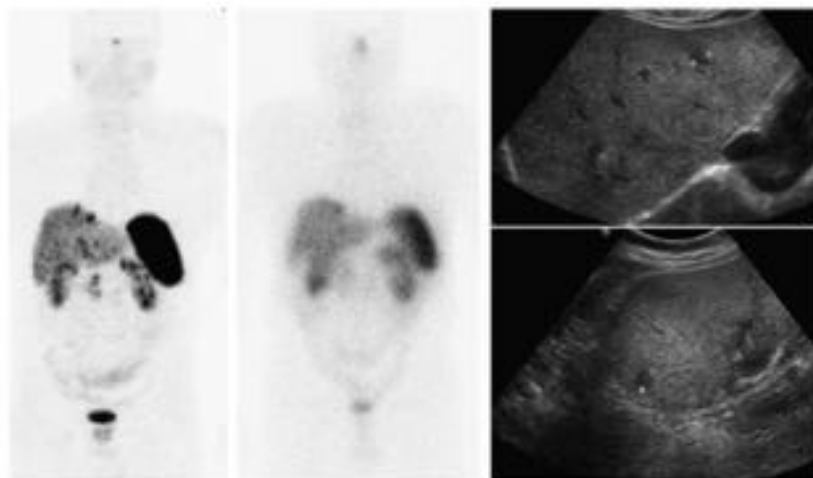
**Fig. 21:** RM TUMOR NEUROENDOCRINO HIPERVASCULAR PANCREÁTICO

Secuencia RM difusión; Imagen que restringe la difusión con valores ADC < 1,2, con diagnóstico de gastrinoma.



**Fig. 22:** RM DIFUSIÓN.

PET Ga68-DOTATOC. Múltiples lesiones hepáticas metastásicas en paciente con TNE pancreático. Lesiones hipocogénicas en ecografía hepática de difícil visualización.



**Fig. 23:** PET-TC 68GA-DOTATOC

Algoritmo diagnóstico clásico propuesto de TNEGER.

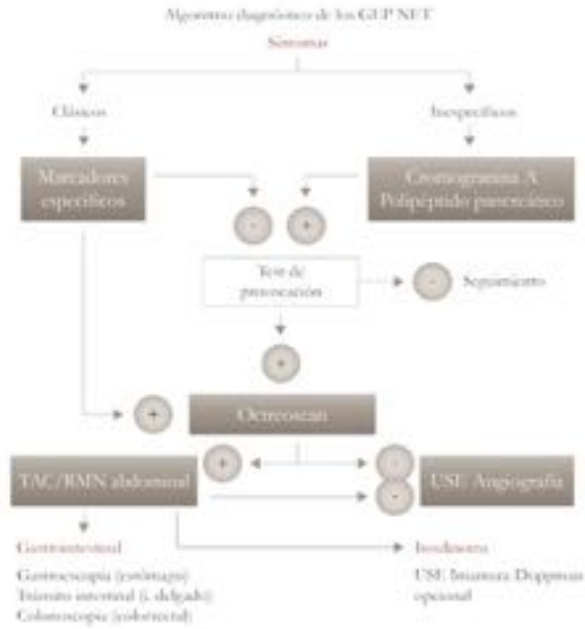


Fig. 24: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO TNEGER

ALGORITMO PROPUESTO EN DIAGNÓSTICO INICIAL DE TNEGER.

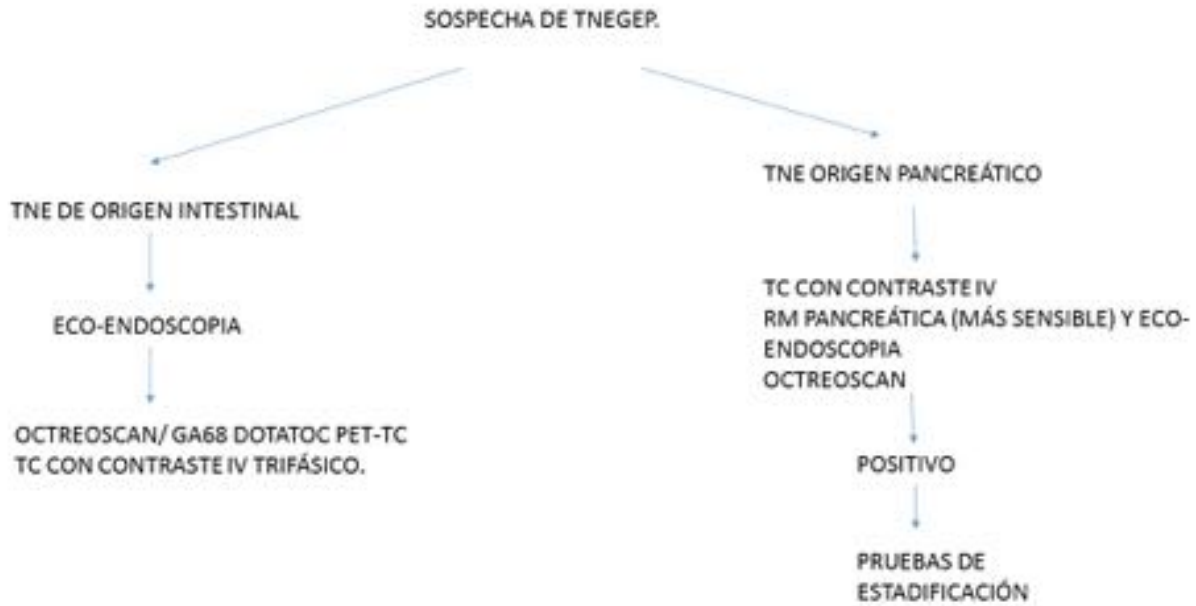


Fig. 25: ALGORITMO EN IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO INICIAL

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO ESTADIFICACIÓN

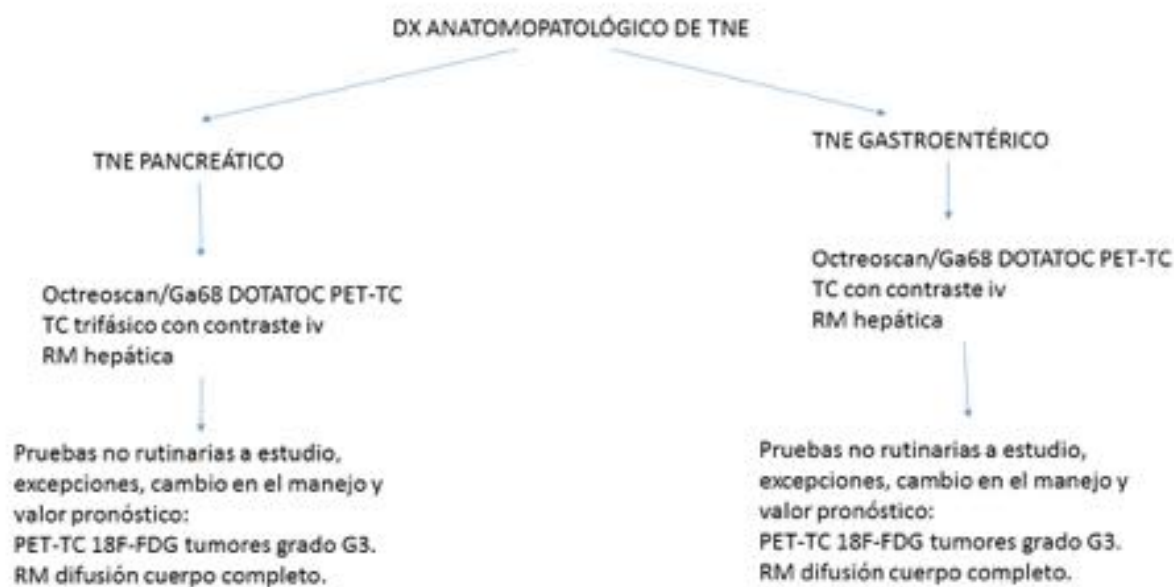


Fig. 26: ALGORITMO PRÁCTICO EN LA ESTADIFICACIÓN DE TNEGEP

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO SEGUIMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO VS TTO BIOLÓGICO, QT, METABÓLICO, MOLECULAR DIANA.  
CORRECTA VALORACIÓN CON NUEVOS CRITERIOS UNIFICADOS PERCIST, RECIST Y CHOI.



Fig. 27: ALGORITMO DE SEGUIMIENTO TNEGEP

## VALOR PRONÓSTICO Y CAMBIO EN EL MANEJO

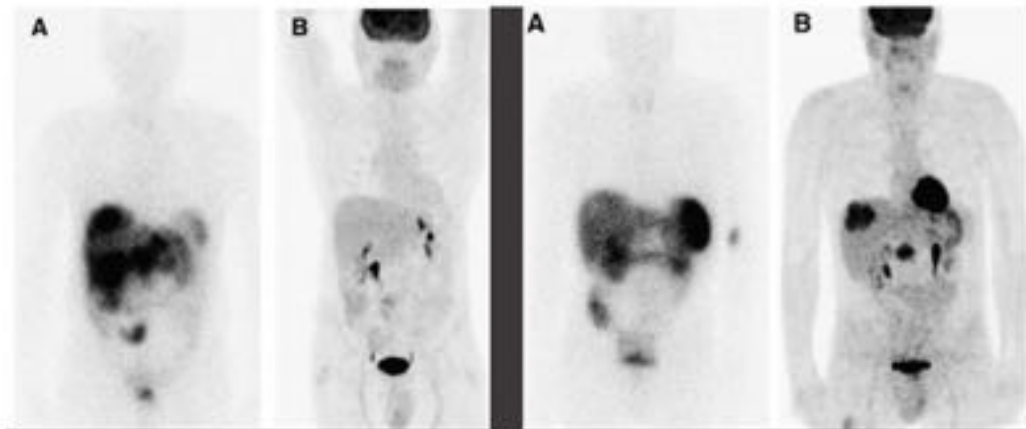
- PET-TC Ga68 DOTATOC: Aumento de sensibilidad en la detección precoz y estadificación. Indica probable diferenciación celular G1-G2.
- PET-TC 18F-FDG: Valor pronóstico, indica probable dediferenciación (G3). Mejora la sensibilidad diagnóstica en la estadificación.
- RM pancreática: Mejora la sensibilidad en la localización precoz de TNE de origen pancreático.
- RM hepática y RM difusión cuerpo completo: Valor pronóstico (ADC bajos mayor grado de dediferenciación celular). Mejora sensibilidad diagnóstica en la estadificación cambiando el manejo terapéutico por detección de enfermedad hepática y ósea.

**Fig. 28:** OTRAS POSIBILIDADES EN IMAGEN DE TNE

Comparativa PET-TC 18F-FDG vs Ga68-DOTANOC. VALOR PRONÓSTICO

Imagen izquierda. (A.Ga68. B. 18F-FDG) Paciente con TNE bien diferenciado. Múltiples lesiones MTTs hepáticas. PET 18F-FDG captación ausente. Datos a favor de mejor respuesta y supervivencia.

Imagen derecha. TNE dediferenciado G3. MTTs hepáticas de TNE pancreático. No se observan captaciones en estudio GA68, Valor pronóstico negativo.



**Fig. 29:** PET-TC 18F-FDG VS 68GA-DOTATOC

VALOR PRONÓSTICO. Comparativa RM difusión vs PET-TC Ga68-DOTATOC.  
 A y B. TNE pancreático con MTTs hepáticas. Captación en estudio funcional y fusión.  
 C y D: Lesiones hipervasculares en TC y RM dinámicas con contraste iv.  
 E. RM difusión: Valores de ADC bajos. Disminución de la supervivencia.

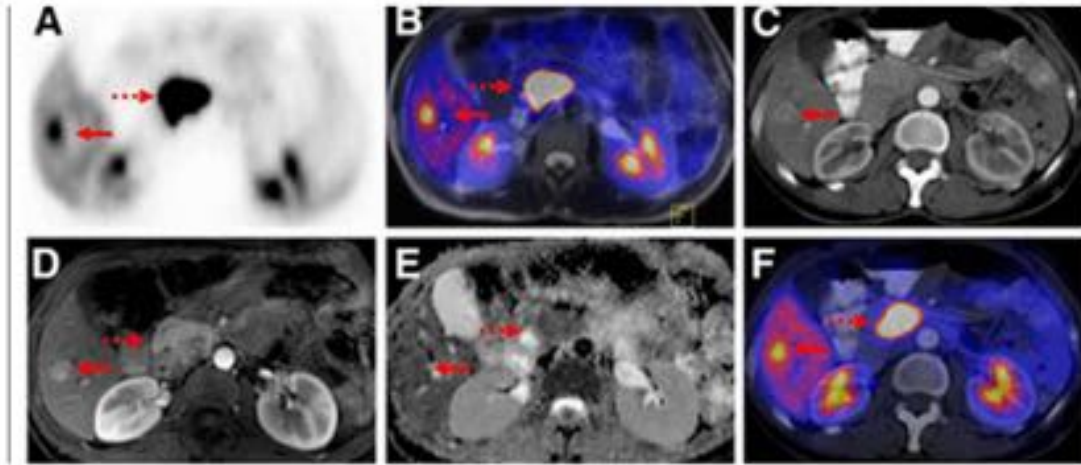


Fig. 30: PET-TC; RM, DWI, TC

NUEVAS TERAPIAS. CRITERIOS DE RESPUESTA PERCIST. PET-TC GA68-DOTATOC

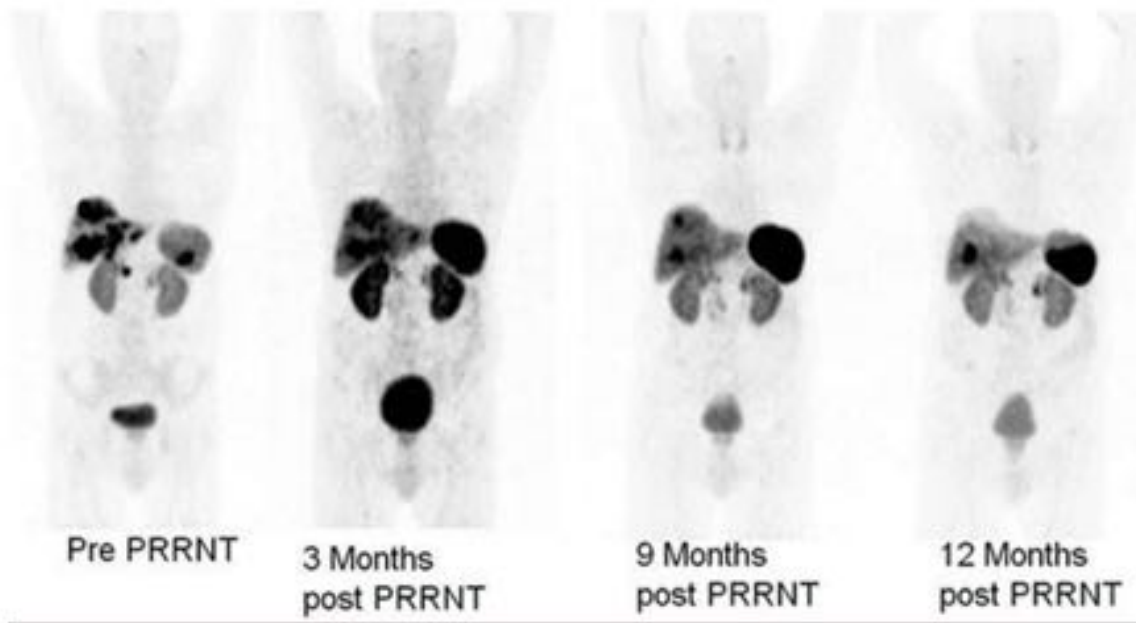


Fig. 31: MONITORIZACIÓN AL TRATAMIENTO



## Conclusiones

Los TNE son un grupo heterogéneo de neoplasias con características histopatológicas comunes, que resultan de difícil caracterización radiológica.

Existe un amplio espectro de pruebas de imagen para su diagnóstico (radiológicas y nuevas herramientas funcionales moleculares). El conocimiento de las indicaciones de cada una de ellas es imprescindible para la optimización de las mismas.

Establecer un algoritmo en el manejo de las pruebas de imagen en cada fase de la enfermedad es de utilidad para el correcto diagnóstico, estadificación, manejo terapéutico y monitorización de los pacientes.

## Bibliografía / Referencias

- The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? Lisa Bodei, Anders Sundin, Mark Kidd, Vikas Prasad, Irvin M. Modlin. *Neuroendocrinology* 2015;101:1–17
- Manual de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos segunda edición 2013. Grupo español de tumores neuroendocrinos.
- Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al: Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68 Ga-DOTA-conjugated peptides: Ga-DOTA-TOC, 68 Ga-DOTA-NOC, 68 Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2004–2010.
- Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al: SPECT/CT hybrid imaging with 111 In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 565–573.
- Sahani DV, Bonaffini PA, Fernandez-Del Castillo C, et al: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266: 38–61.
- Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, et al: Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 2003; 68: 80–85.
- Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al: ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–183.
- Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al: Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 70–78.
- Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al: Molecular imaging with 68Ga a-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1659–1668.
- Ambrosini V, Campana D, Nanni C, et al: 68Ga a-DOTA-NOC PET/CT indicated in patients with clinical, biochemical or radiological suspicion of neuroendocrine tumour? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*

2012; 3 9: 1278–1283.