



Actualización del diagnóstico radiológico, clasificación y manejo de los tumores neuroendocrinos pancreáticos

Laura Cavero Barreras¹, Alicia Espinal Soria², Nahia Lizarraga Oroz³, Paul Lopez Sala⁴, Javier Cuetos Fernández⁵, María Leturia Etxeberria⁶, Josu Badiola Molinuevo⁷, José Burgos Ruiz⁸.

¹Hospital Universitario Donostia, Donostia/ San Sebastián



OBJETIVO DOCENTE

- Conocer la epidemiología, las características radiológicas y el diagnóstico diferencial de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp-s).
- Revisar los tipos de TNEp-s y sus asociaciones.
- Repasar los cambios incluidos en la clasificación histopatológica de 2017 de la OMS y en la octava edición de la estadificación TNM de la AJCC.
- Describir las características radiológicas diferenciales de los diferentes grados histológicos de los TNEp-s.

REVISIÓN DEL TEMA

1.- EPIDEMIOLOGÍA

Los TNEp-s son tumores derivados de células madre pluripotenciales de los ductos pancreáticos que adoptan una diferenciación endocrina. Constituyen un 2-10 % de las neoplasias pancreáticas y tienen una prevalencia aproximada de 1 caso cada 100.000 habitantes. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, son más frecuentes entre la 4ª y 6ª décadas de la vida y son igual de frecuentes en ambos sexos. [1, 2]

Aproximadamente el 80% de estos tumores son no funcionantes y un 10% se asocian a síndromes hereditarios. [1, 2]

2.- TIPOS

2.1.- FUNCIONANTES:

Secretan hormonas metabólicamente activas que producen un síndrome clínico. [1, 2]

2.1.1.- Insulinoma:

Son los TNEp-s funcionantes más frecuentes, apareciendo predominantemente en mujeres entre la 4ª y 5ª décadas de la vida. Normalmente, suelen ser tumores benignos (sólo el 10% son malignos). En ocasiones, se pueden deber a hiperplasia difusa de los islotes pancreáticos, denominado nesidioblastosis.

Los pacientes afectados suelen presentar la **triada de Whipple** debido a la hipersecreción de insulina: síntomas de hipoglucemia (después del ayuno o ejercicio), hipoglucemia analítica y resolución de los síntomas tras la administración de glucosa. Niveles bajos de glucosa y altos de péptido C confirman el diagnóstico.

Suelen ser tumores pequeños (<2 cm) y únicos (aunque un 2-10% pueden ser múltiples, típicamente los relacionados con el MEN1), de localización intrapancreática y aparecen con igual frecuencia en las diferentes porciones pancreáticas. [1]



2.1.2.-Gastrinoma:

Son los segundos tumores funcionantes en frecuencia y aunque la mayoría son esporádicos, son los que más se asocian al síndrome de MEN1. Aparecen mayoritariamente en varones en la 5ª década de la vida y la mayoría son malignos: muchos se encuentran diseminados en el momento del diagnóstico.

Producen el **síndrome de Zollinger-Ellison** debido a la hipersecreción de gastrina (estimuladora de la secreción ácida gástrica): múltiples úlceras, úlceras en localizaciones infrecuentes y esteatorrea. Niveles de gastrina en sangre mayores de 1000pg/ml confirman el diagnóstico.

Suelen aparecer en el **triángulo del gastrinoma**, un área delimitado entre la unión de la segunda y tercera porción duodenal, la cabeza y cuerpo pancreático y la unión del cístico y el colédoco. La mayoría se origina en el duodeno. En ocasiones pueden ser multicéntricos, especialmente los asociados al MEN1. Asimismo, producen un engrosamiento difuso de los pliegues gástricos debido a la hipersecreción de gastrina. [1] **Figura 1.**

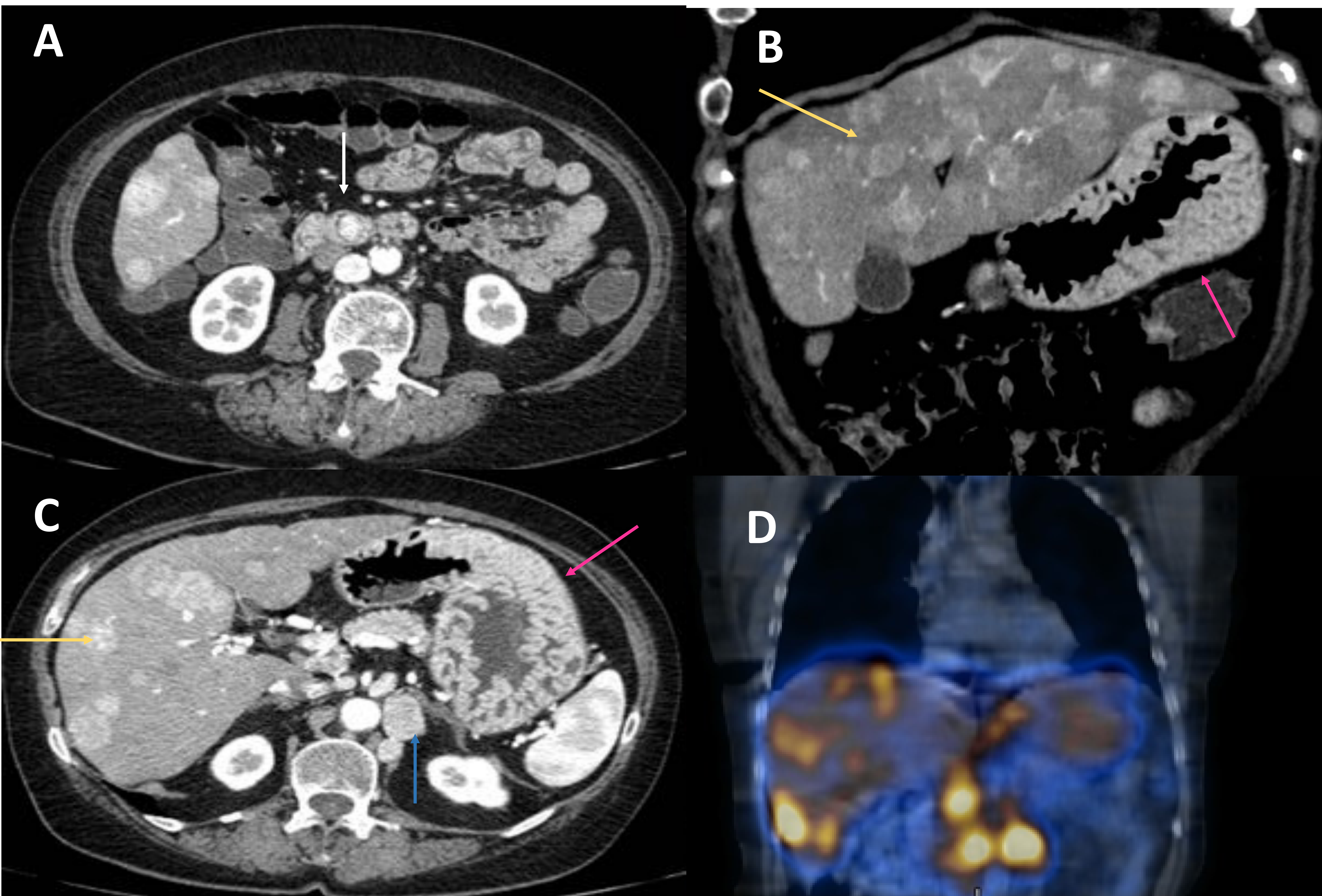


Figura 1: Mujer de 57 años con gastrinoma duodenal. **Imagen A:** Nódulo hipervasculoso localizado en la unión de la segunda y tercera porción duodenal sugestivo de TNEp (*flecha blanca*). **Imágenes B y C:** Múltiples nódulos hepáticos hipervasculares sugestivos de metástasis (*flecha amarilla*) y adenopatías paraaórticas (*flecha azul*). Además, también se observa un engrosamiento difuso de los pliegues gástricos (*flecha rosa*), que en contexto sugiere que el TNEp se trata de un gastrinoma. **Imagen D:** Octreoscan con múltiples captaciones patológicas del radiotrazador, que confirman la existencia de un TNEp con receptores de la somatostatina. Finalmente, la analítica y la biopsia de las metástasis revelaron que se trataba de un gastrinoma bien diferenciado subtipo G2.



2.1.3.- Glucagonoma

Es el tercer TNEp funcional más frecuente, la mayoría son esporádicos y malignos: muchos están diseminados y tienen un gran tamaño en el momento del diagnóstico. Se suelen localizar en el cuerpo y la cola pancreática. Produce el síndrome denominado las **4D**: *dermatitis* (eritema necrolítico migratorio), *diarrea*, *diabetes* y *deep vein thrombosis* (trombosis venosa profunda). Niveles de glucagón 10-20 veces mayores que los niveles normales confirman el diagnóstico. [1]

2.1.4.- Vipoma

Son raros, la mayoría esporádicos y malignos: muchos están diseminados y tienen un gran tamaño en el momento del diagnóstico. Se suelen localizar en el cuerpo y cola pancreática y producen el síndrome de **Verner-Morrison**: diarrea líquida explosiva, hipopotasemia e hipocloremia. Niveles de VIP mayores de 100 pg/ml en sangre confirman el diagnóstico. [1]

2.1.5.- Somatostatina

Al igual que el glucagonoma y el vipoma, se da en la 5ª década de la vida y es igual de frecuente en ambos sexos. Son tumores raros, malignos y los síntomas que produce son inespecíficos. Se suelen originar en la cabeza pancreática o en la región periampular duodenal (éstos últimos están muy ligados a la neurofibromatosis tipo 1). [1]

2.2.- NO FUNCIONANTES

Suponen el 80% de los TNEp-s y son ligeramente más frecuentes en mujeres de la 5ª década de la vida. La mayoría son esporádicos, sin embargo son los más frecuentemente asociados a MEN1 y VHL. Aunque se llaman no funcionantes, suelen secretar hormonas en escasa cuantía o metabólicamente inactivas, por lo que no producen ningún síndrome clínico. Por esta razón, suelen ser de gran tamaño y estar diseminados en el momento del diagnóstico. [1]

3.- ASOCIACIONES

Aunque la mayoría son esporádicos, un 10% pueden estar asociados a distintos síndromes:

3.1.- Síndrome de MEN1

Se trata de un síndrome autosómico dominante causado por la mutación del gen MEN1 (localizado en el cromosoma 11). Se asocian a:

- **Hiperparatiroidismo primario (90%)**: Se trata de la manifestación más frecuente del síndrome y es debida a hiperplasia paratiroidea y menos frecuentemente a adenomas.
- **TNEp (30-80%)**: Suelen ser múltiples, sincrónicos o metacrónicos y típicamente presentan degeneración quística. Los más frecuentes son los no funcionantes, seguidos del gastrinoma e insulinoma. Suponen la causa más frecuente de mortalidad de estos pacientes.
- **Adenomas hipofisarios (20-65%)**
- **Otros**: Tumores carcinoides en diferentes localizaciones, lipomas cutáneos y viscerales y tumores en las glándulas suprarrenales. [1, 2]

Figuras 2 y 3.

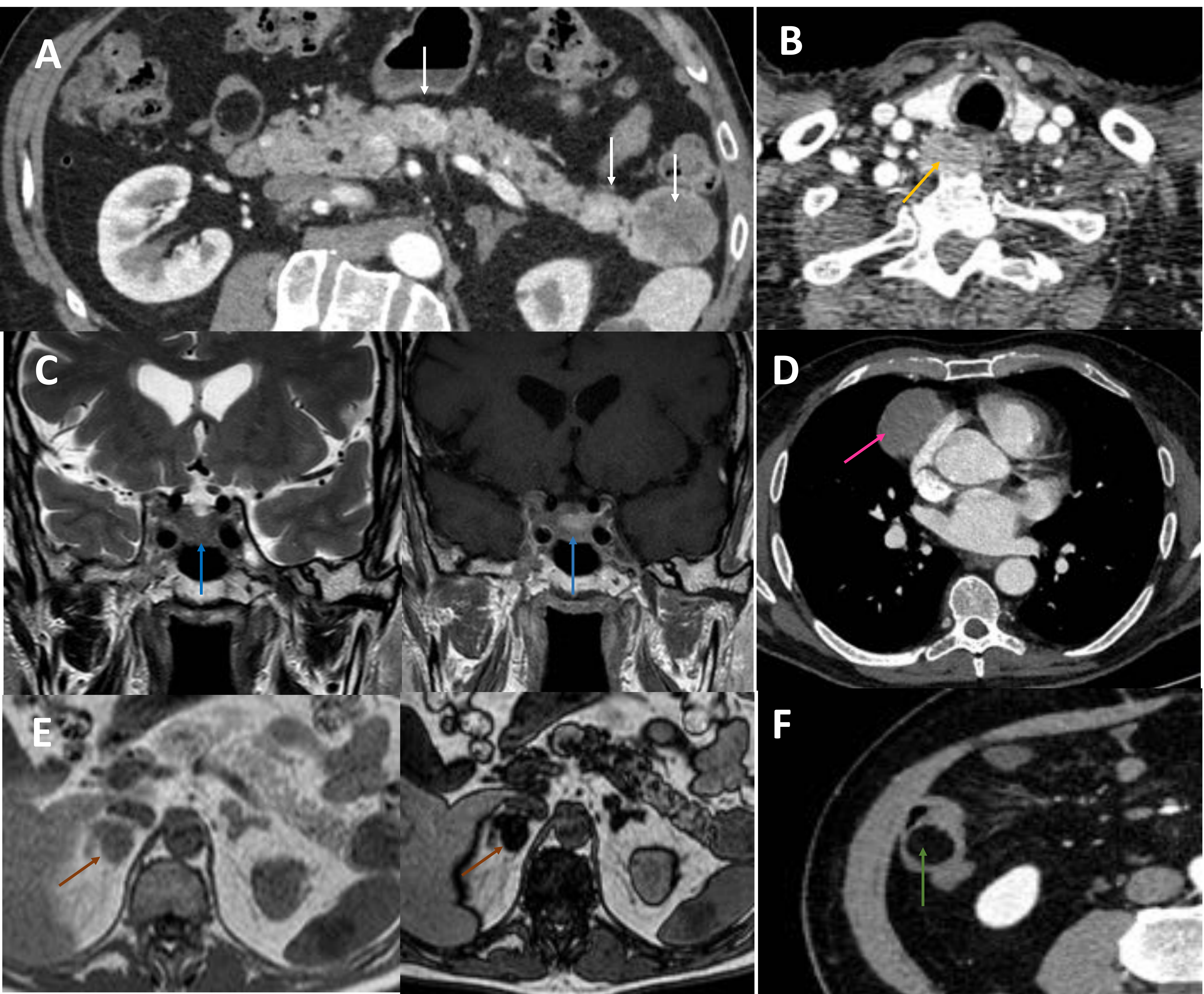


Figura 2: Varón de 61 años con síndrome de MEN1. Imagen A: La TC muestra 3 nódulos hipervasculares bien definidos en páncreas sugestivos de TNEp-s, el mayor de ellos localizado en la cola pancreática y de aspecto más heterogéneo (*flechas blancas*). Resultaron ser TNEp no funcionantes. **Imagen B:** Se observa un nódulo localizado posterior al lóbulo tiroideo derecho, en relación con adenoma paratiroideo (*flecha amarilla*). **Imagen C:** La RM (secuencias T2 y T1 tras administración de gadolinio) muestra un adenoma hipofisario que en la analítica demostró ser un prolactinoma (*flechas azules*). **Imagen D:** Masa paracardiaca derecha, que en la biopsia demostró ser un tumor carcinoide atípico (*flecha rosa*). **Imagen E:** Nódulo suprarenal derecho con caída de señal fuera de fase compatible con adenoma (*flecha marrón*). **Imagen F:** lipoma intestinal (*flecha verde*). Como el paciente presentaba múltiples tumores asociados con el síndrome de MEN1, se le realizó el estudio genético el cual confirmó el diagnóstico.

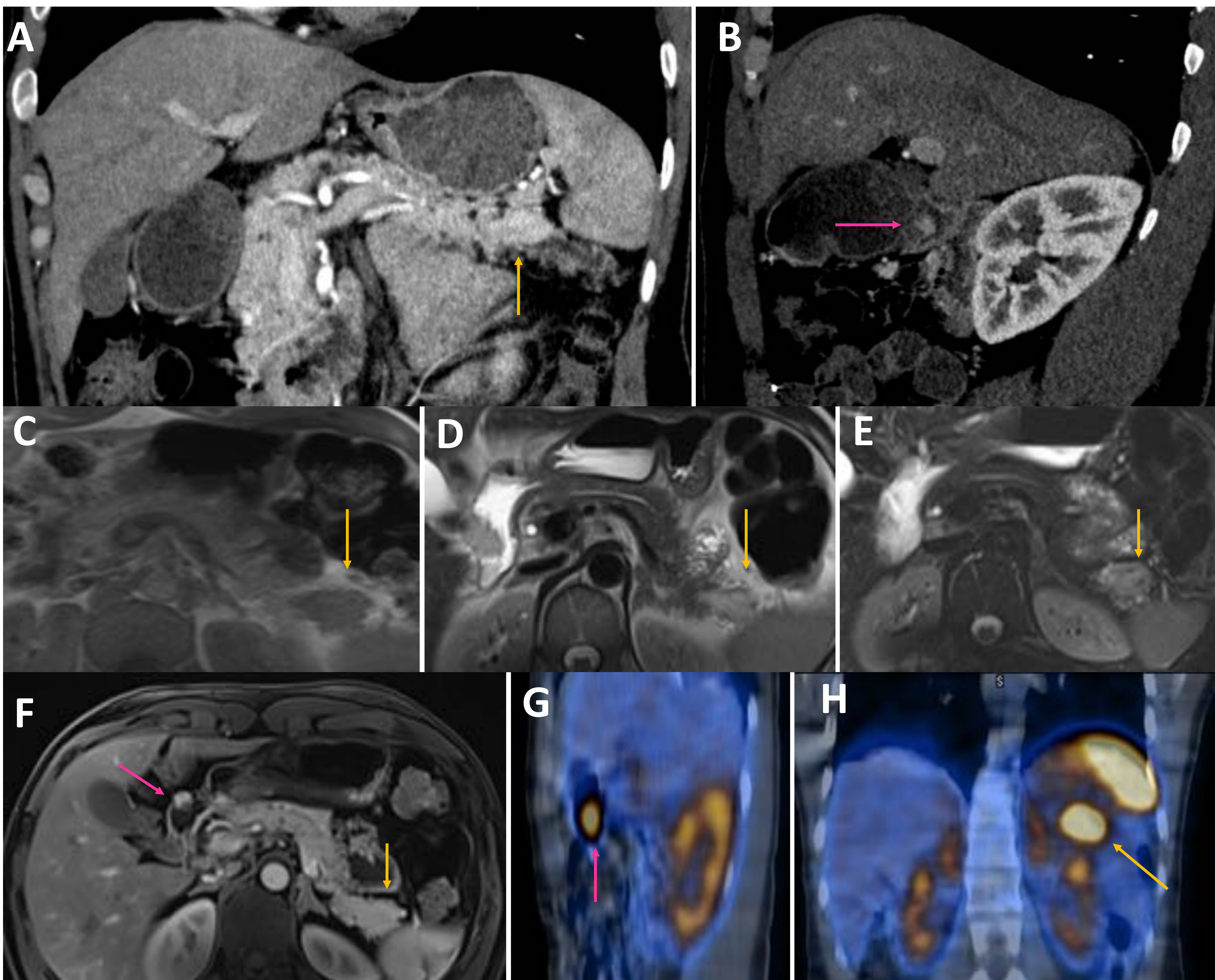


Figura 3: Varón de 29 años con síndrome de MEN 1. La TC muestra un nódulo de márgenes lobulados, homogéneo e hipervascular, que produce dilatación y amputación del conducto pancreático principal y atrofia glandular distal a la masa, sugestivo de TNEp (**imagen A**). Además también se observa otro nódulo milimétrico, bien definido e hipervascular en el bulbo duodenal, sugestivo de otro TNEp sincrónico (**imagen B**). En la RM ambos son homogéneos, hipointensos en T1 (**imagen C**), hiperintensos en T2 (**imagen D**) y STIR (**imagen E**) y presentan captación de contraste (**imagen F**). En el octreoscan, ambos presentan captación del radiotrazador compatible con TNEp-s con receptores de la somatostatina (**imágenes G y H**). Al tener dos TNEp-s sincrónicos y una edad < 30 años, se le realizó el test genético de MEN1, el cual confirmó el diagnóstico. Los TNEp resultaron ser histológicamente bien diferenciados subtipo G2.

3.2.- Von Hippel Lindau (VHL)

Se trata de un síndrome autosómico dominante, causado por la mutación del gen VHL (cromosoma 3). Se asocia con los siguientes tumores:

- **Hemangioblastoma retiniano y cerebeloso.**
- **Carcinoma de células claras renales y quistes renales.**
- **Cistoadenomas serosos pancreáticos.**
- **TNEp:** Suelen aparecer en pacientes más jóvenes y ser múltiples. La mayoría son no funcionantes y es rara la diseminación metastásica.
- **Feocromocitomas.** [1, 2]

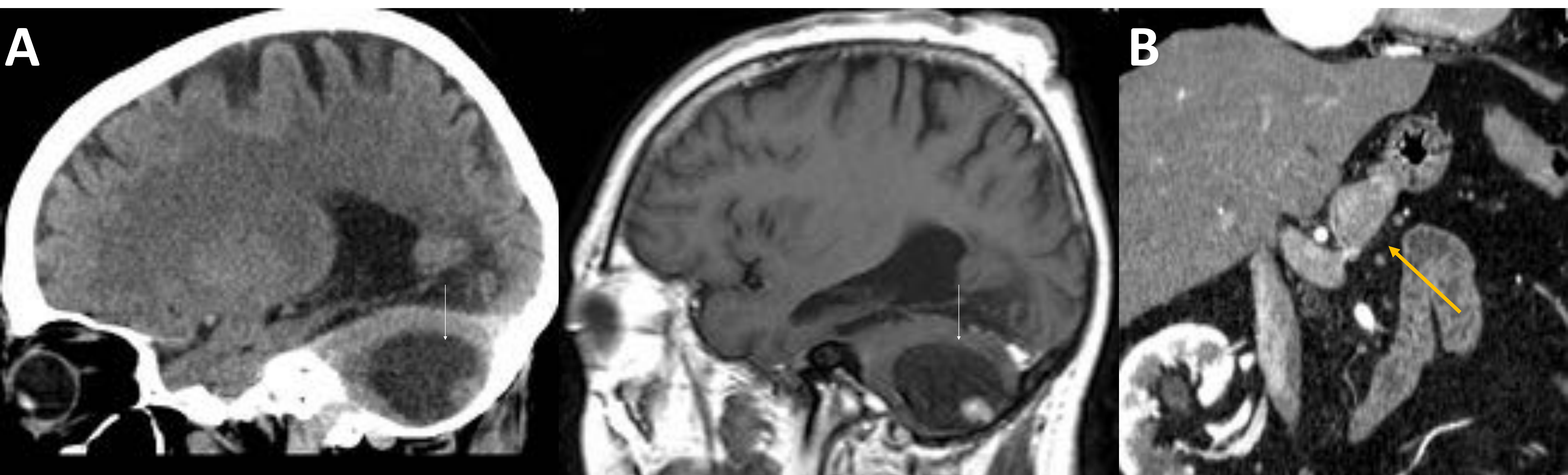


Figura 4: Varón de 32 años con VHL. Imagen A: LOE localizada en hemisferio cerebeloso izquierdo, quística, con un nódulo captante en su interior en relación con hemangioblastoma. (*flecha blanca*) **Imagen B:** Lesión nodular hipervascular localizada en la cuello pancreático en relación con TNEp. (*flecha amarilla*)

3.3.- Otros:

Aunque es menos frecuente, también se pueden asociar a **neurofibromatosis tipo 1** (somatostatonomas periampulares y duodenales) o **esclerosis tuberosa**. [1, 2]

4.- DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

4.1.-PRUEBAS DE IMAGEN ANATÓMICAS

Las pruebas de imagen son esenciales en la detección, caracterización, valoración de signos de agresividad y evaluación de la extensión y resecabilidad de los TNEp-s. [1, 2]

4.1.1- Ecografía

Los TNEp-s se caracterizan por ser lesiones bien definidas, hipoecoicas, con señal Doppler en su interior. Sus metástasis hepáticas, típicamente son hiperecogénicas y bien definidas, aunque pueden ser hipoecogénicas o aparecer con el signo del halo hipoecoico. [1, 2]

4.1.2- Eco-endoscopia

Permite detectar TNEp pequeños, no visualizados por técnicas no invasivas. Asimismo, da la posibilidad de biopsiar los tumores y realizar una estadificación local exhaustiva. [1, 2]



4.1.3.-Tomografía computarizada (TC)

Permite detectar, caracterizar y valorar los signos de agresividad de estos tumores. Asimismo, se trata del “Gold Standard” para realizar la estadificación, valorando de esta manera la resecabilidad.

Su tamaño puede oscilar desde pocos milímetros hasta grandes masas (> 10 cm).

Los tumores bien diferenciados, son típicamente **hipervasculares en fase arterial**, homogenizándose con el parénquima o manteniéndose hiperatenuantes en fases portal y tardía. Por lo tanto, la fase arterial será la más sensible para detectar estos tumores.

Los tumores de pequeño tamaño son **homogéneos** y a medida que aumenta su tamaño suelen adoptar un aspecto **heterogéneo** debido a la necrosis y degeneración **quística**. También es típico que presenten **calcificaciones**.

Los TNEp-s bien diferenciados **no** suelen producir atrofia pancreática distal ni **dilatación y/o amputación de la vía biliar ni del conducto pancreático**, a no ser que tengan un gran tamaño y se localicen en la proximidad de los ductos, sean de alto grado o indiferenciados.

Los tumores desdiferenciados sin embargo, presentan bordes mal definidos, son hipovasculares y pueden producir el signo del doble conducto (dilatación/amputación de la vía biliar ni del conducto pancreático) pudiendo imitar a los adenocarcinomas.

Las metástasis hepáticas, suelen ser hipervasculares en fase arterial con lavado en fase portal. También es típico el realce en anillo. Aunque puede haber excepciones, pudiendo aparecer hipo/isovasculares en fase arterial y iso/hiperatenuantes en fases tardías. [1, 2]

4.1.4.- Resonancia magnética

Se utiliza para la detección y caracterización de estas lesiones.

Los tumores bien diferenciados suelen ser **hipointensos** en secuencias potenciadas en **T1**, **hiperintensos en T2**, **hipervasculares en fase arterial con homogenización en fases portal y tardía**.

El tamaño, los márgenes, el patrón de captación, la invasión vascular y la difusión pueden ayudar a predecir el grado tumoral. Los grados II y III suelen tener valores de ADC menores de $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$.

Las metástasis hepáticas suelen ser muy hiperintensos en T2 (pudiendo imitar quistes y hemangiomas) con captación en fase arterial. Aunque pueden presentar patrones de captación atípicos como se ha mencionado previamente en el apartado de TC. [1, 2]

4.2.- PRUEBAS DE IMAGEN FUNCIONALES

4.2.1.- Octreoscan

También denominado In111-pentotrido SPECT/TC. Los TNEp expresan receptores de la somatostatina. El octreoscan utiliza el pentotrido (análogo de la somatostatina) conjugado con el radiotrazador In111 para poner de manifiesto tumores no detectados mediante otras técnicas, valorar extensión o recidiva y ayudan a predecir respuesta al tratamiento con inhibidores de la somatostatina. Tiene una sensibilidad global de 77%: 80% en TNEp diferenciados y 57% en tumores no diferenciados, ya que al ser indiferenciados muchos pierden los receptores de somatostatina. **El Ga68 DOTATE PET/TC ha mostrado más sensibilidad que el octreoscan.** [1, 2]



4.2.2.- F18-FDG PET/TC

Es muy sensible en la detección de tumores de alto grado e indiferenciados dado que tienen un alto Ki67, y por ende un mayor metabolismo y necesidades de glucosa. [1, 2]

5.- CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE 2017 de la OMS

Antes de que apareciera la clasificación de 2017, los TNEp se clasificaban histológicamente teniendo en cuenta únicamente el índice mitótico y el Ki67. De esta manera, si estos parámetros eran mayores de 20 se clasificaban como carcinomas neuroendocrinos. Sin embargo, mediante diversos estudios se demostró que algunos de los tumores clasificados como carcinomas neuroendocrinos estaban bien diferenciados y tenían mejor pronóstico que aquellos que eran indiferenciados. Por lo tanto, en 2017 la OMS realizó una actualización histopatológica que recogía estas cuestiones. Esta clasificación tiene en cuenta, por lo tanto, el grado de diferenciación celular, el índice mitótico y el Ki 67.

Los tumores bien diferenciados (aquellos con poca atipia celular y necrosis y alta positividad para los marcadores sinaptofisina y cromogranina A) se subdividirán en tres grados en función del Ki67 y el índice mitótico: G1 (Ki 67 e índice mitótico <2), G2 (Ki 67 e índice mitótico 3-20), G3 (Ki 67 e índice mitótico >20). Los indiferenciados, serán aquellos que tienen mucha atipia celular, necrosis, positividad baja de los marcadores sinaptofisina y cromogranina A y altos índices de mitosis.

Por lo tanto, la gran novedad de esta clasificación es la aparición del subtipo histológico bien diferenciado G3.

Clasificación histopatológica de 2017 de la OMS de los TNEp	
	Numero de mitosis/ Ki67
Tumores bien diferenciados	
• G1	<2
• G2	3-20
• G3	>20
Tumores indiferenciados = carcinoma neuroendocrino	>20

Tabla 1: Clasificación histopatológica de 2017 de la OMS de los TNEp [2]

Los tumores diferenciados e indiferenciados diferirán entre sí en presentación clínica, hallazgos radiológicos, mutaciones genéticas, pronóstico y estrategias terapéuticas. [2]

6.- CORRELACIÓN RADIOLÓGICA- HISTOPATOLÓGICA

Aunque será necesario realizar un análisis histológico para definir el grado de diferenciación celular y el índice proliferativo, y por lo tanto determinar el subtipo histológico, en ocasiones las pruebas de imágenes pueden sugerirlo ya que muchas veces existe una correlación radiológica-histopatológica. [2]



6.1.- TNEp bien definidos G1 y G2:

Son típicamente nódulos menores de 3 cm, bien definidos, homogéneos e hipervasculares en fases arterial y portal. En RM suelen ser hipoentensos en T1, hiperintensos en T2, con niveles de ADC altos. Los tumores de grado I suelen tener valores de ADC mayores que 1,03.

No suelen producir amputación del conducto pancreático ni de la vía biliar. Los TNEp bien diferenciados G1/G2 que secretan serotonina son la excepción, ya que podrían producir estenosis fibróticas del conducto pancreático.

La diseminación es menos frecuente en estos tumores que en los tumores de alto grado o en los tumores indiferenciados. [2]

6.2.- TNEp bien diferenciados G3

Suelen ser grandes, >3 cm, de bordes irregulares, heterogéneos (con áreas de necrosis, degeneración quística, calcificaciones) y presentan captación moderada en fase arterial. Pueden producir dilatación ductal o biliar debido a su gran tamaño.

En RM tienen una señal baja/intermedia en T2 y restringen la difusión (suelen tener valores de ADC menores de $1.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sec}$).

Las adenopatías y las metástasis suelen ser frecuentes.

El octreoscan suele ser positivo en el 80-90% de los casos.

El 30% tiene un aumento de metabolismo en el PET/TC. [2]

6.3.-TNEp indiferenciados/ Carcinoma neuroendocrino

Son masas grandes, mal definidas y heterogéneas (con áreas de necrosis, degeneración quística, calcificaciones). No suelen captar contraste en fase arterial, pudiendo presentar una captación tardía y progresiva.

Suelen producir dilatación ductal y/o biliar, infiltran vasos adyacentes y presentan adenopatías y metástasis en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, por imagen pueden imitar a los adenocarcinomas. Sin embargo, la producción de trombos tumorales venosos es más característica de los TNEp-s.

En RM tienen una señal baja/intermedia en T2 y restringen la difusión con valores de ADC muy bajos.

El octreoscan suele ser positivo en el 50% de los casos.

Presentan un aumento de captación en el PET/TC con valores altos del SUV máximo en el 80% de los casos. [2]

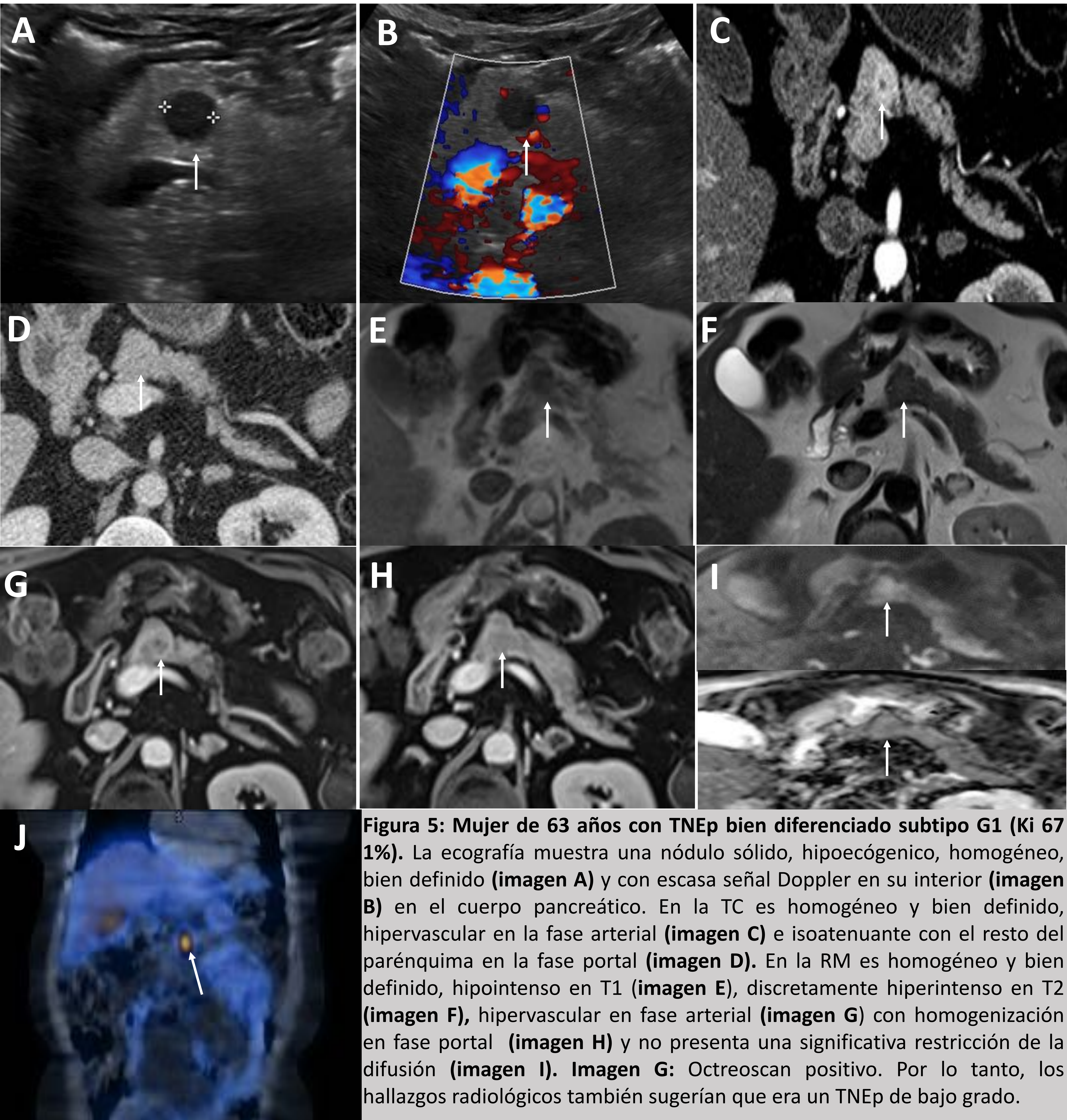


Figura 5: Mujer de 63 años con TNEp bien diferenciado subtipo G1 (Ki 67 1%). La ecografía muestra un nódulo sólido, hipoecogénico, homogéneo, bien definido (**imagen A**) y con escasa señal Doppler en su interior (**imagen B**) en el cuerpo pancreático. En la TC es homogéneo y bien definido, hipervascular en la fase arterial (**imagen C**) e isoatenuante con el resto del parénquima en la fase portal (**imagen D**). En la RM es homogéneo y bien definido, hipointenso en T1 (**imagen E**), discretamente hiperintenso en T2 (**imagen F**), hipervascular en fase arterial (**imagen G**) con homogenización en fase portal (**imagen H**) y no presenta una significativa restricción de la difusión (**imagen I**). **Imagen G:** Octreoscan positivo. Por lo tanto, los hallazgos radiológicos también sugerían que era un TNEp de bajo grado.

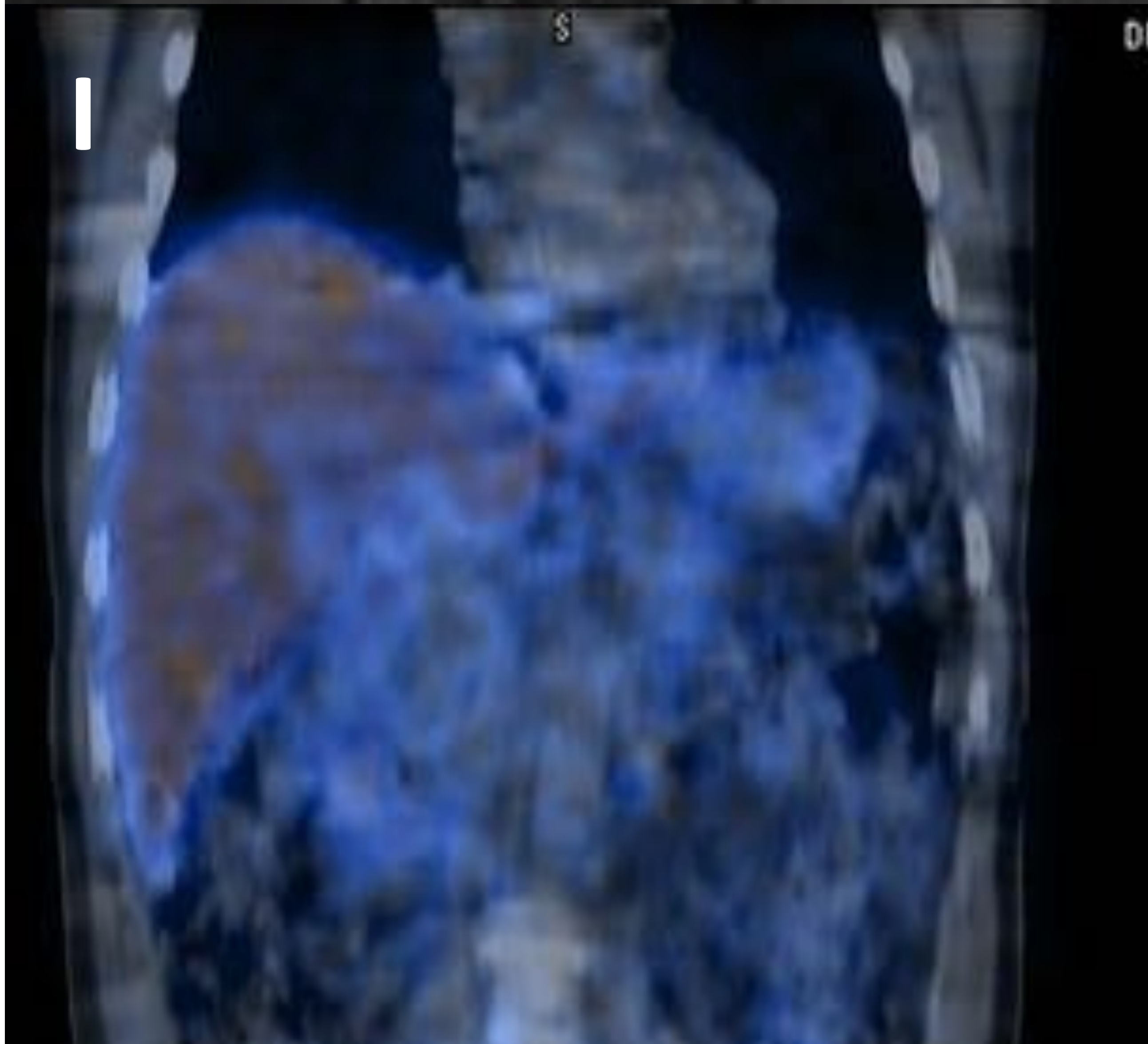
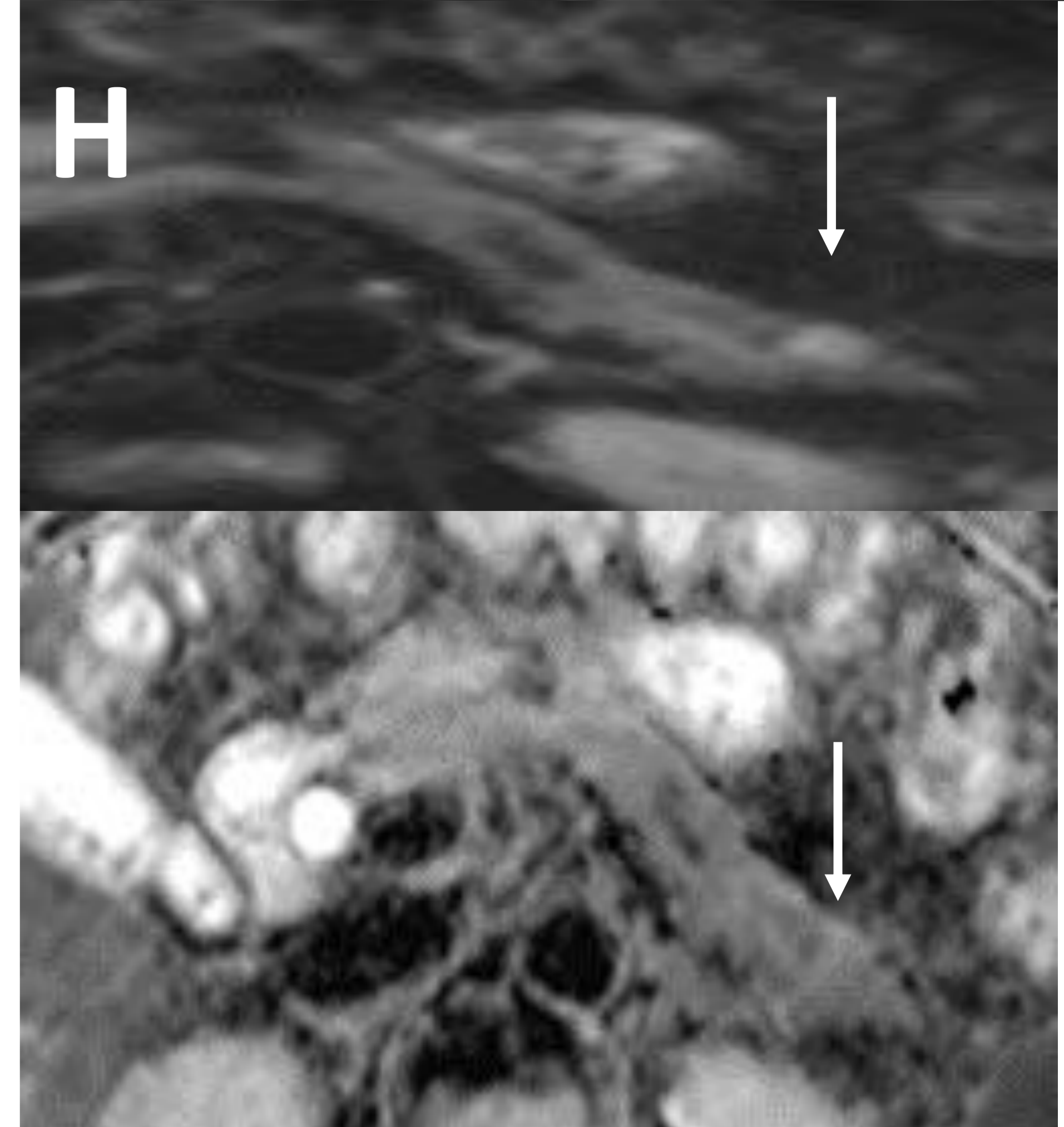
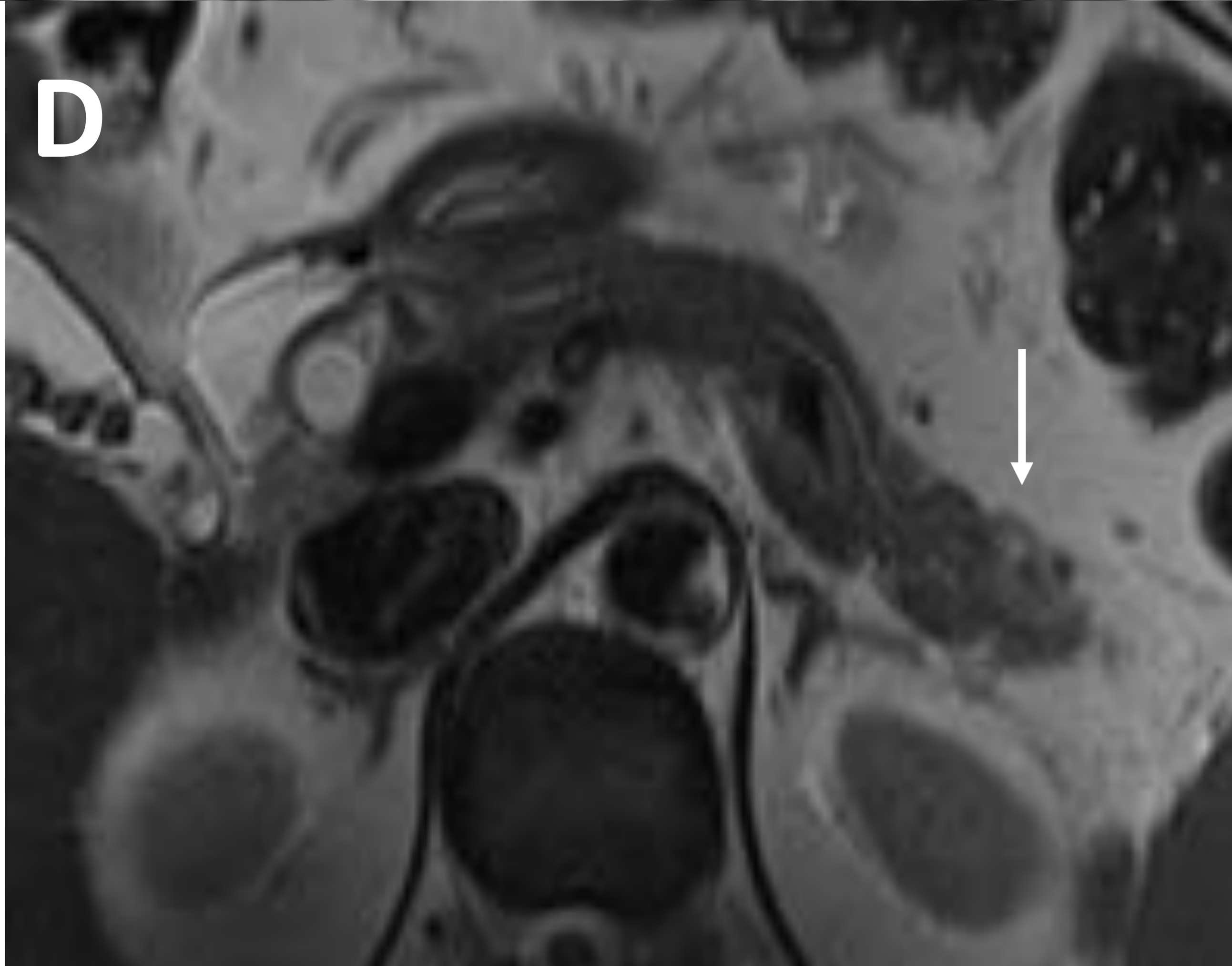
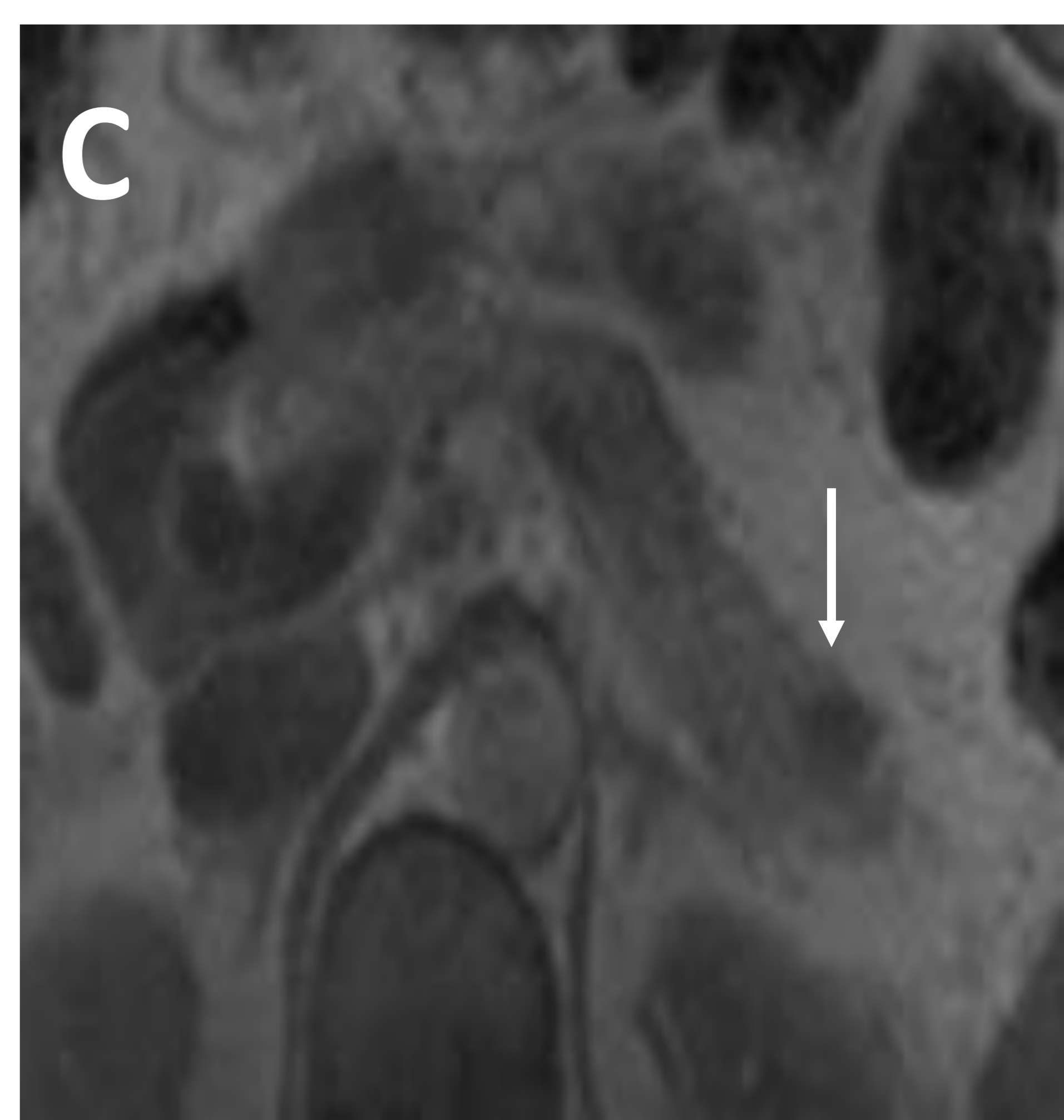
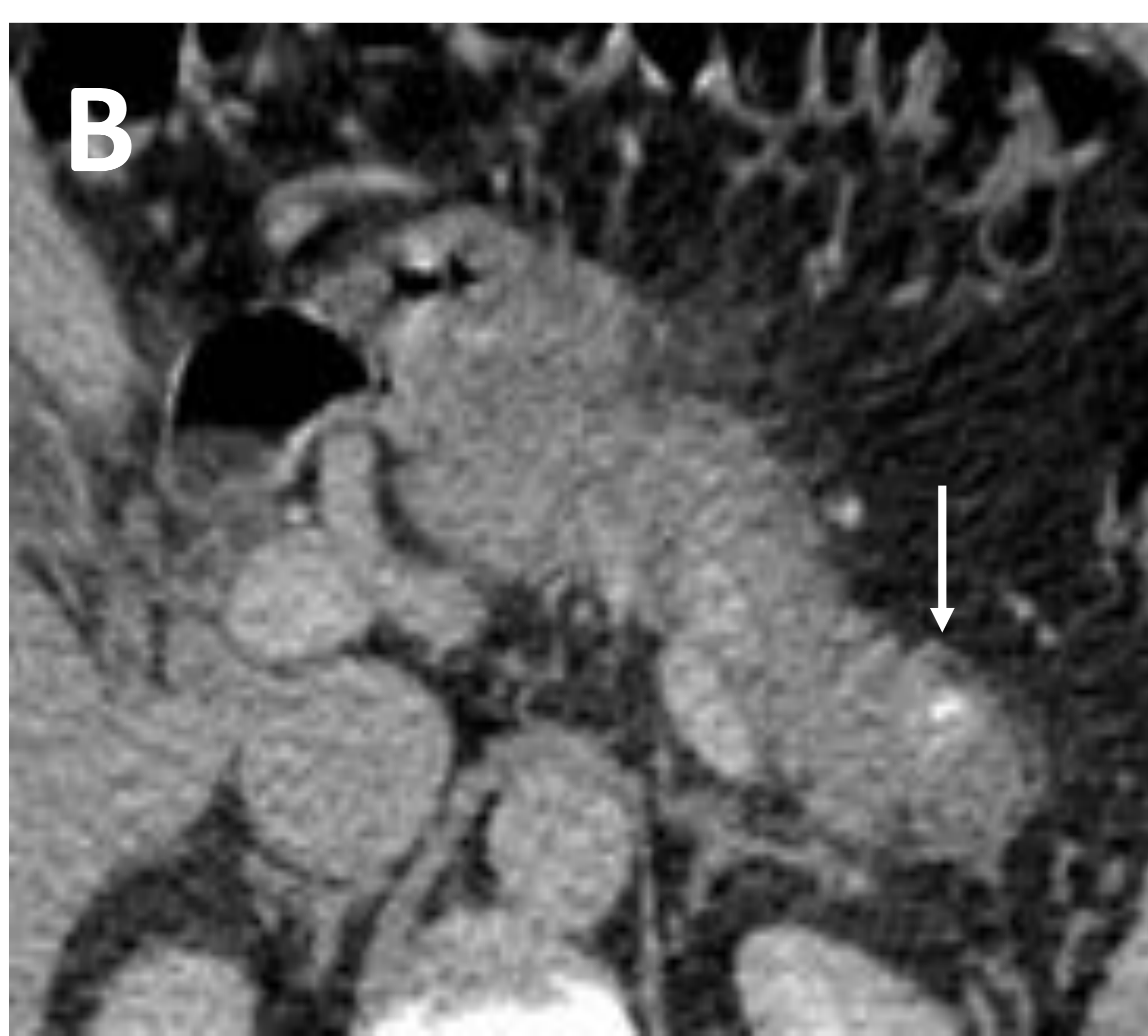


Figura 6: Varón de 52 años con TNE bien diferenciado subtipo G1. En contexto de una pancreatitis aguda la TC mostró como hallazgo casual un nódulo infracentimétrico bien definido, homogéneo, hipervascular y con una calcificación puntiforme en la cola pancreática sugestivo de TNEp (**imagen A y imagen B**). En la RM dicho nódulo era homogéneo, bien definido, hipointenso en T1 (**imagen C**), hiperintenso en T2 (**imagen D**), hipervascular (**imagen E**) y no presentaba una significativa restricción de la difusión (**imagen F**). En el octreoscan no presentó captación de contraste, indicando que la lesión no presentaba receptores de la somatostatina. Los hallazgos radiológicos, eran sugestivos de TNEp de bajo grado.

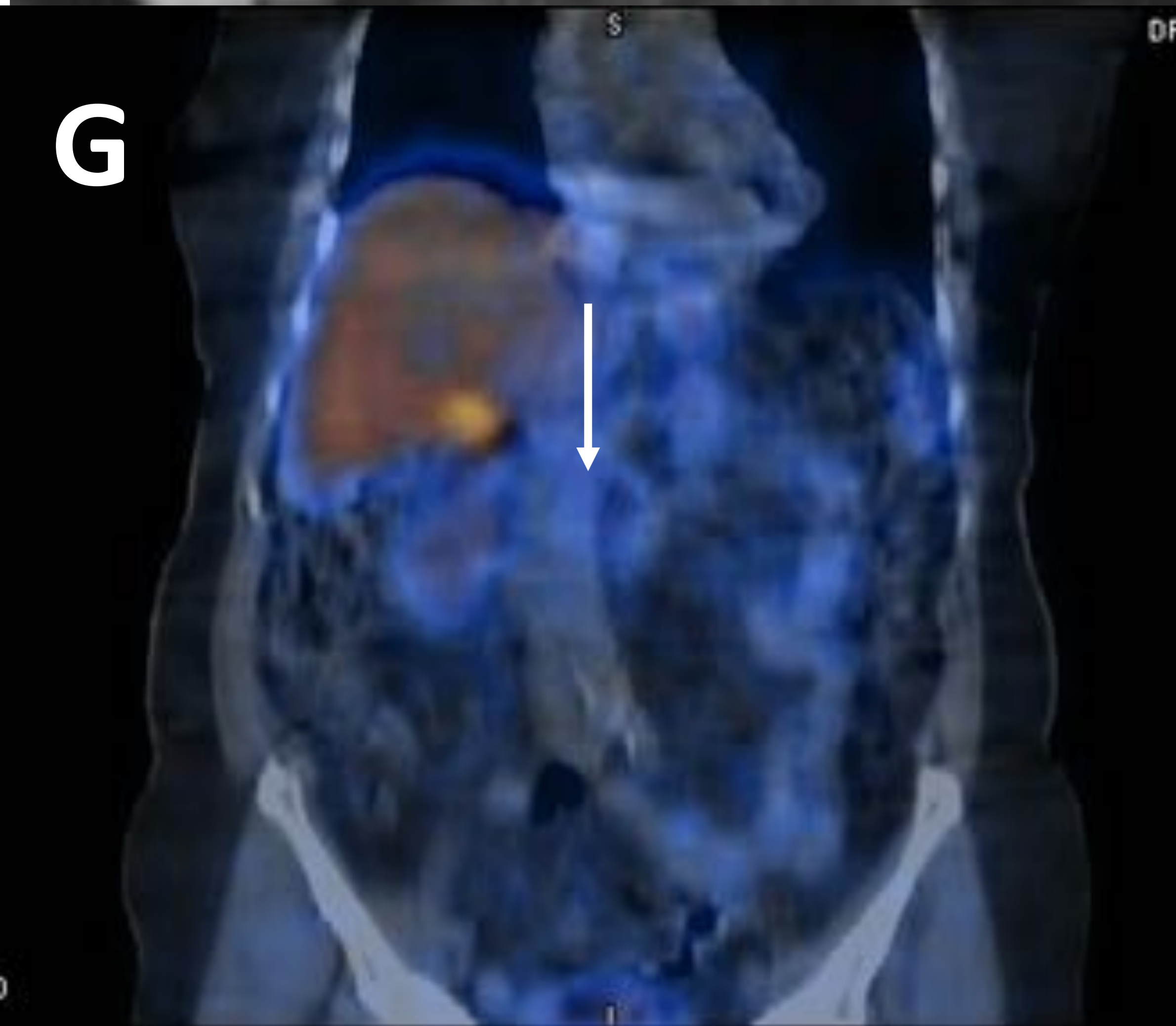
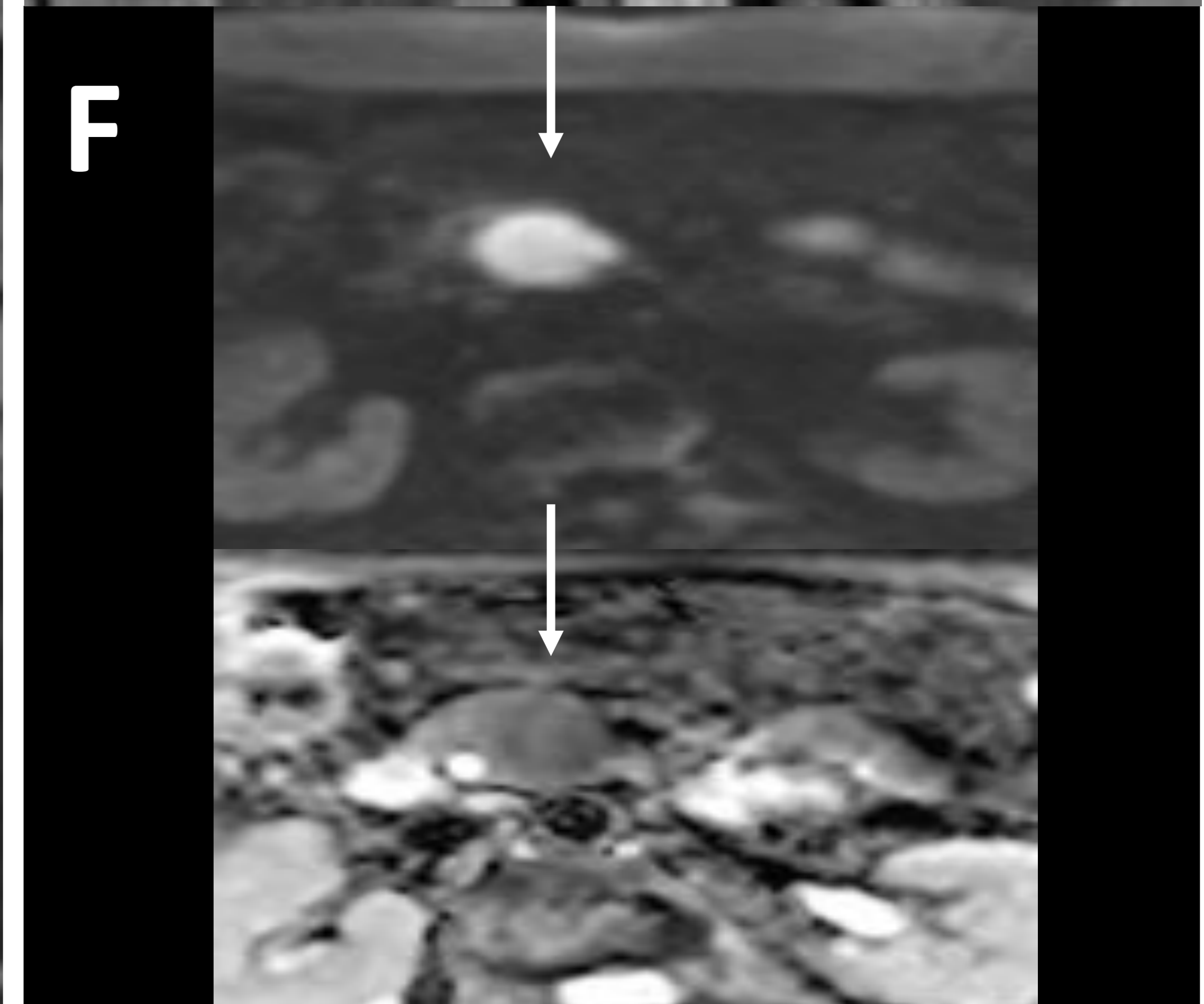
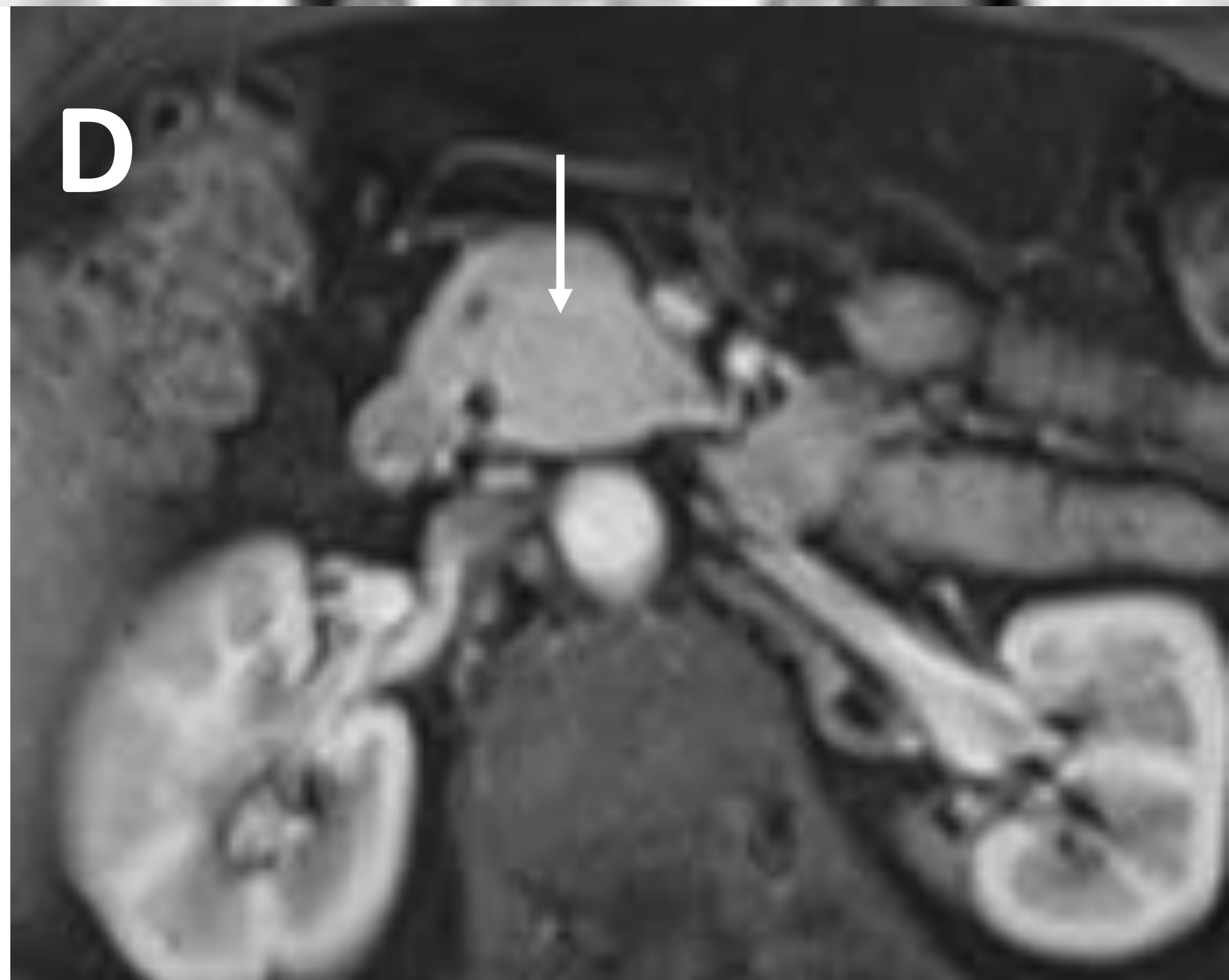
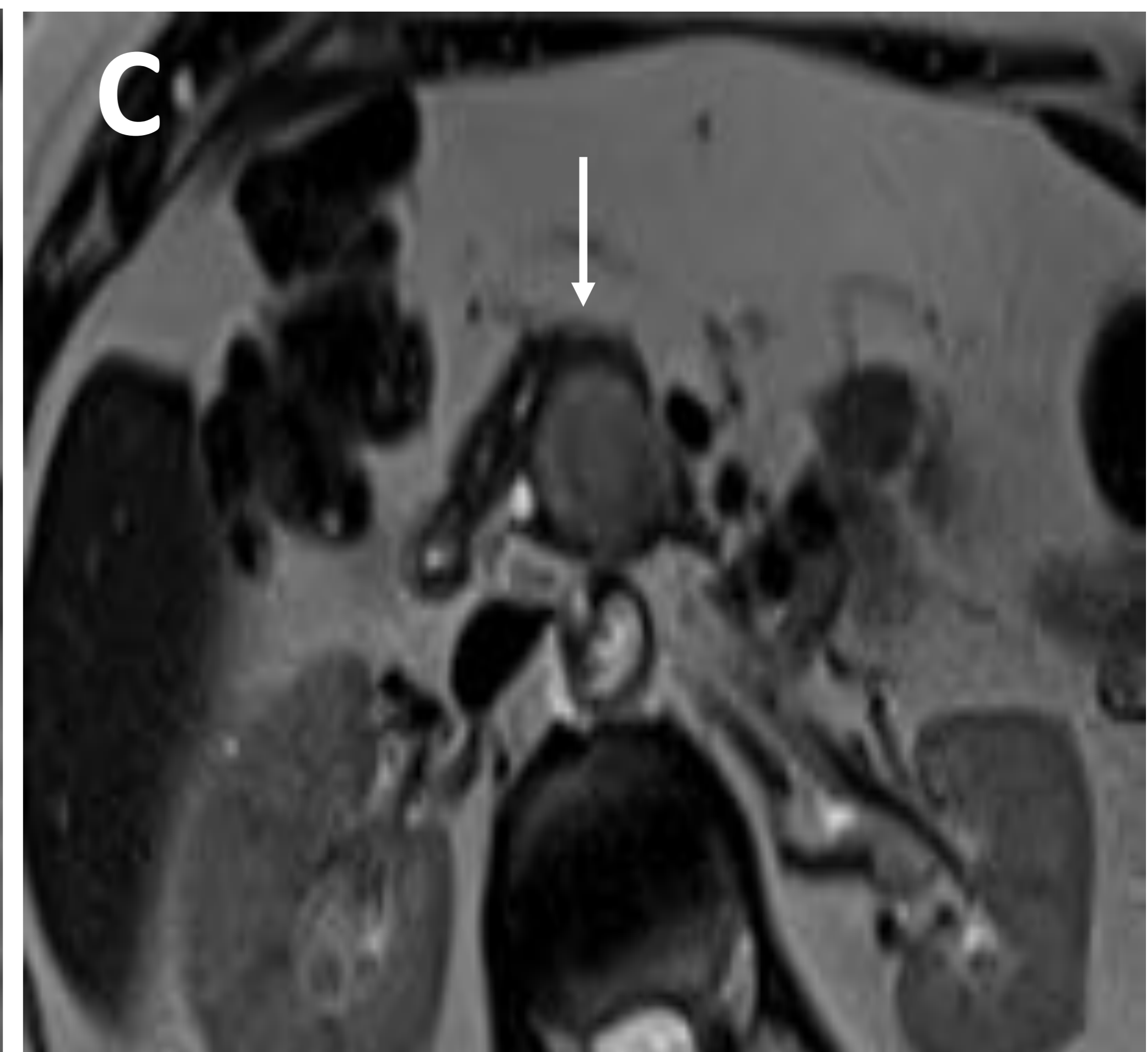
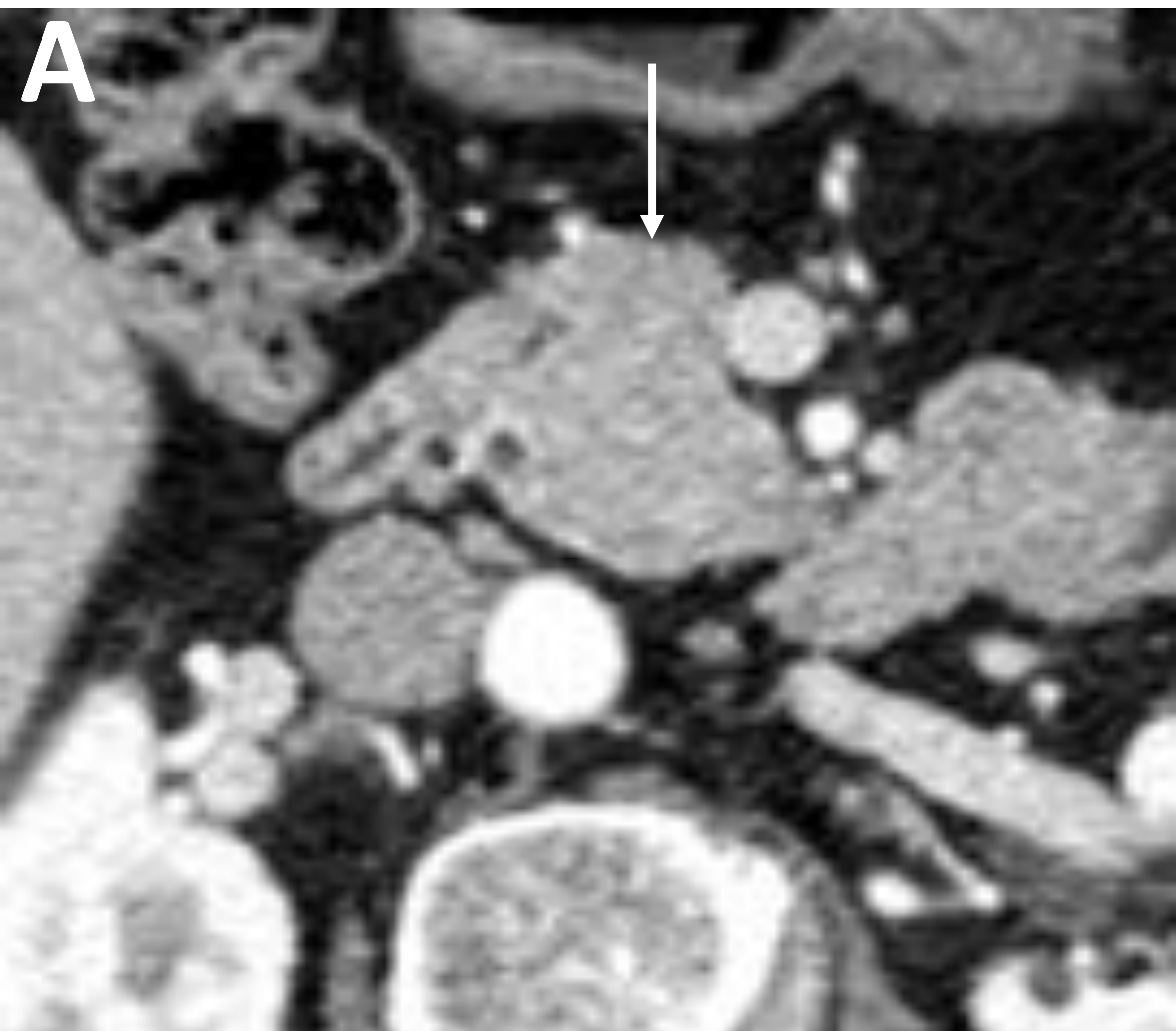


Figura 7: Mujer de 79 años con TNEp bien diferenciado G2. En la TC se observa una sensación de masa en la cabeza pancreática (**Imagen A**). La RM confirma la existencia de masa, la cual es bien definida y homogénea, hipointensa en T1 (**imagen B**), hiperintensa en T2 (**imagen C**), hipervascular en fase arterial (**imagen C**) con homogenización en fase portal (**imagen D**) y restringe la difusión (**imagen F**). Además, aunque se trata de una masa de un tamaño considerable, no dilata ni amputa el conducto pancreático, sino que lo desplaza. Todo ello sugiere que se trata de un TNEp de bajo grado. El octreoscan fue negativo indicando que la lesión no presentaba receptores de la somatostatina (**imagen F**). El estudio histológico confirmó que se trataba de un TNEp de bajo grado.

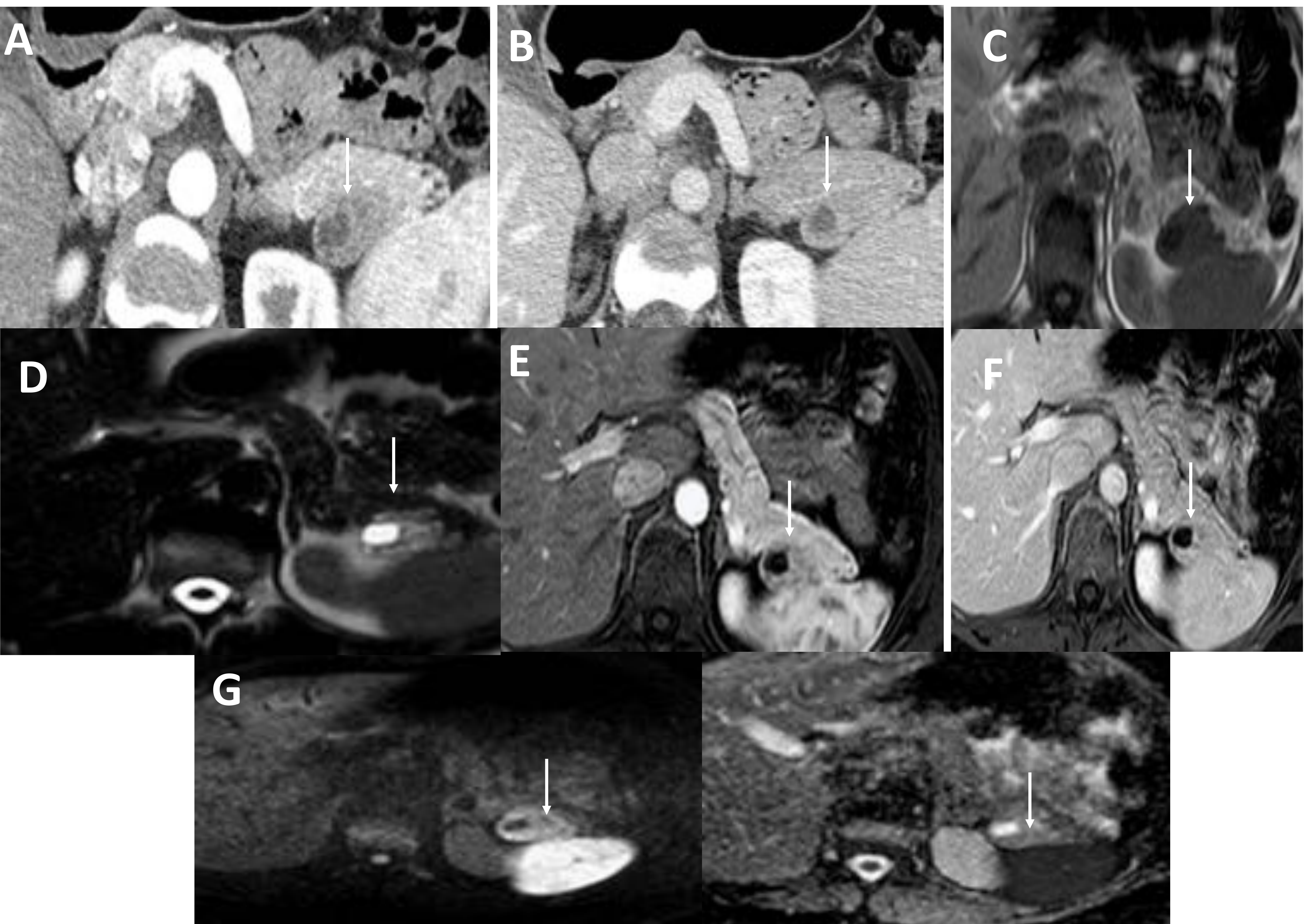


Figura 8: Mujer de 40 años con TNE pancreático bien diferenciado G1 (Ki67 2%). La Tc muestra un tumor retropancreático hipovascular en fase arterial y con homogenización respecto al parénquima en fase portal, con degeneración quística en su interior sugestivo de TNEp. La RM confirma la degeneración quística del tumor (área hipointensa en T1, muy hiperintensa en T2, y ausencia de captación de contraste ni restricción de la difusión). El componente sólido tumoral es hipointenso en T1 (**imagen C**), hiperintenso en T2 (**imagen D**), isocaptante al parénquima (**imágenes E y F**) y restringe la difusión (**imagen G**).

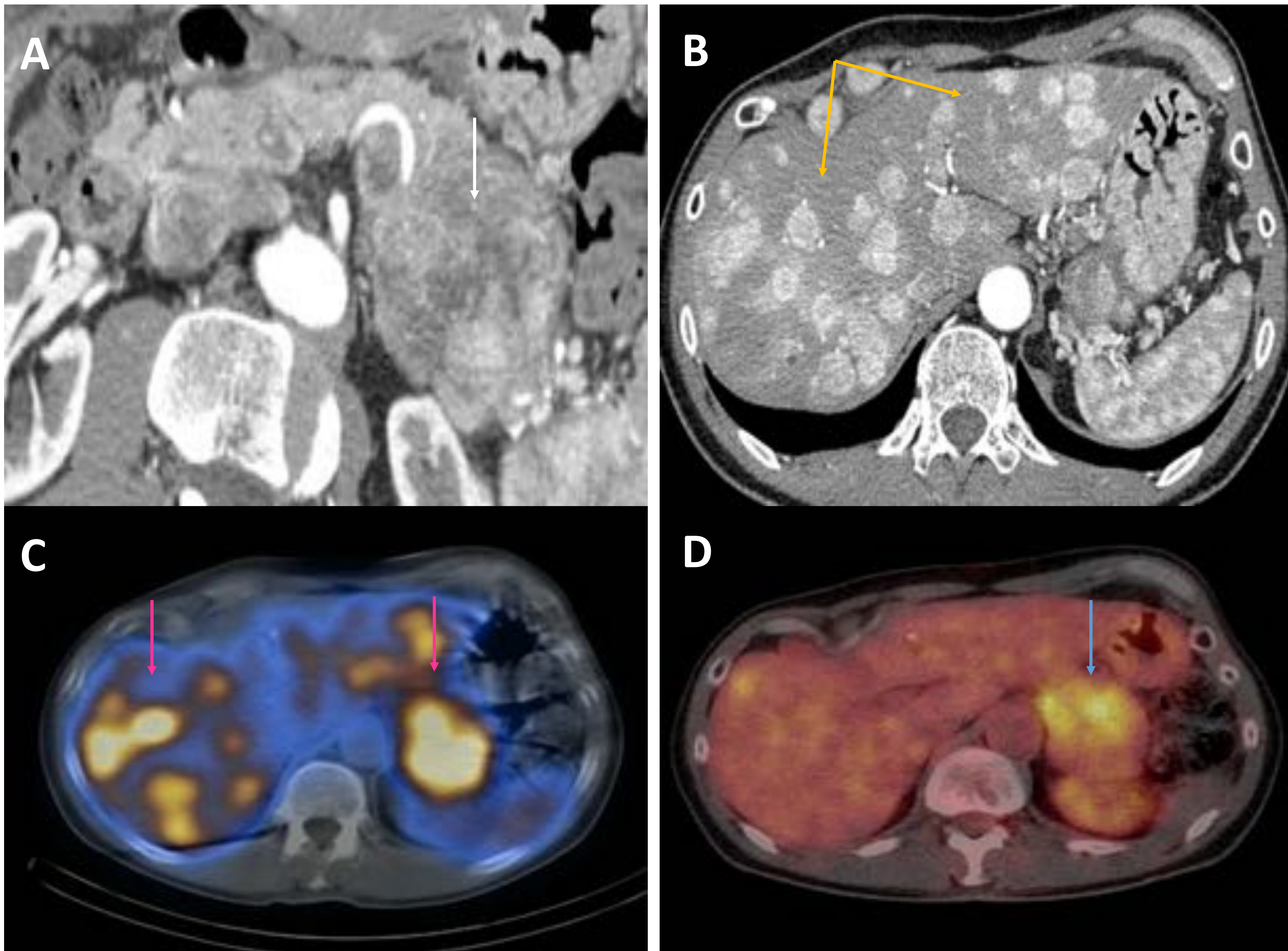


Figura 9: Varón de 56 años con TNEp diseminado, bien diferenciado subtipo G3 (Ki 67 70%). **Imagen A:** la TC muestra una masa de 4 x 4,5 x 7 cm, de márgenes imprecisos y con captación heterogénea de contraste sugestiva de TNEp de alto grado. **Imagen B:** Múltiples LOES hepáticas hipervasculares sugestivas de metástasis hepáticas. **Imagen C:** En el octreoscan tanto el tumor primario como las metástasis hepáticas presentan captación del radiotrazador confirmando la existencia de TNEp con receptores de la somatostatina. **Imagen D:** En la PET la masa tiene un SUV máximo de 9,8 compatible con una tumoración de alto metabolismo. Radiológicamente es sugestivo de un TNEp de alto grado.

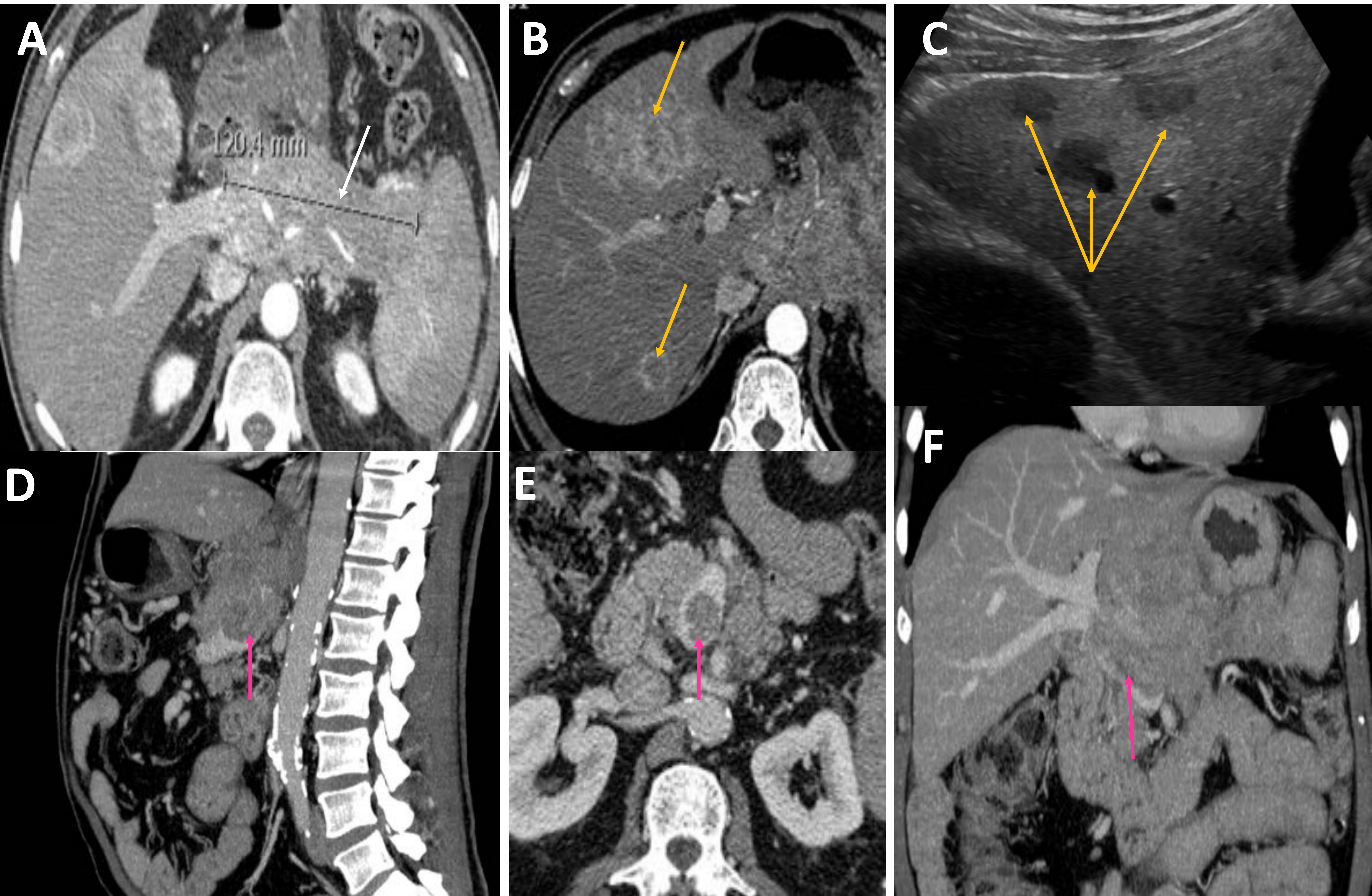


Figura 10: Varón de 68 años con TNEp bien diferenciado subtipo G3 (Ki67 30%) diseminado y con trombo tumoral. La TC muestra una gran masa (12 cm) mal definida, hipervascular y heterogénea localizada en cuerpo y cola pancreática, sugestiva de TNEp de alto grado (**Imagen A**). Dicho tumor se encuentra diseminado con múltiples metástasis hepáticas hipervasculares (**Imagen B**) que tienen un aspecto hipoecogénico en la ecografía (**Imagen C**). Además, se puede observar un trombo tumoral ocupando la luz de las venas porta y mesentérica superior (**Imágenes D, E y F**).

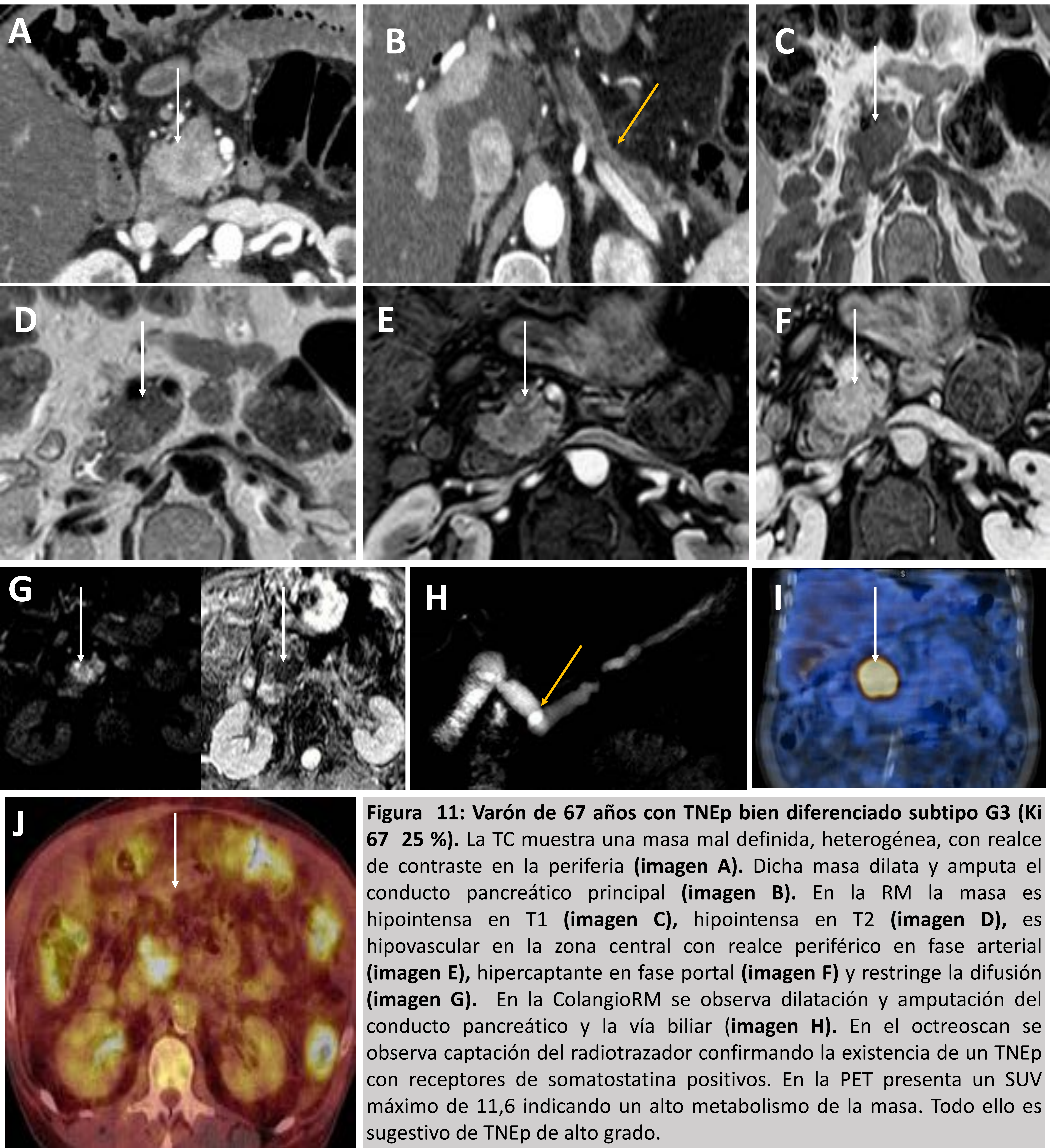


Figura 11: Varón de 67 años con TNEp bien diferenciado subtipo G3 (Ki 67 25 %). La TC muestra una masa mal definida, heterogénea, con realce de contraste en la periferia (**imagen A**). Dicha masa dilata y amputa el conducto pancreático principal (**imagen B**). En la RM la masa es hipointensa en T1 (**imagen C**), hipointensa en T2 (**imagen D**), es hipovascular en la zona central con realce periférico en fase arterial (**imagen E**), hipercaptante en fase portal (**imagen F**) y restringe la difusión (**imagen G**). En la ColangioRM se observa dilatación y amputación del conducto pancreático y la vía biliar (**imagen H**). En el octreoscan se observa captación del radiotrazador confirmando la existencia de un TNEp con receptores de somatostatina positivos. En la PET presenta un SUV máximo de 11,6 indicando un alto metabolismo de la masa. Todo ello es sugestivo de TNEp de alto grado.

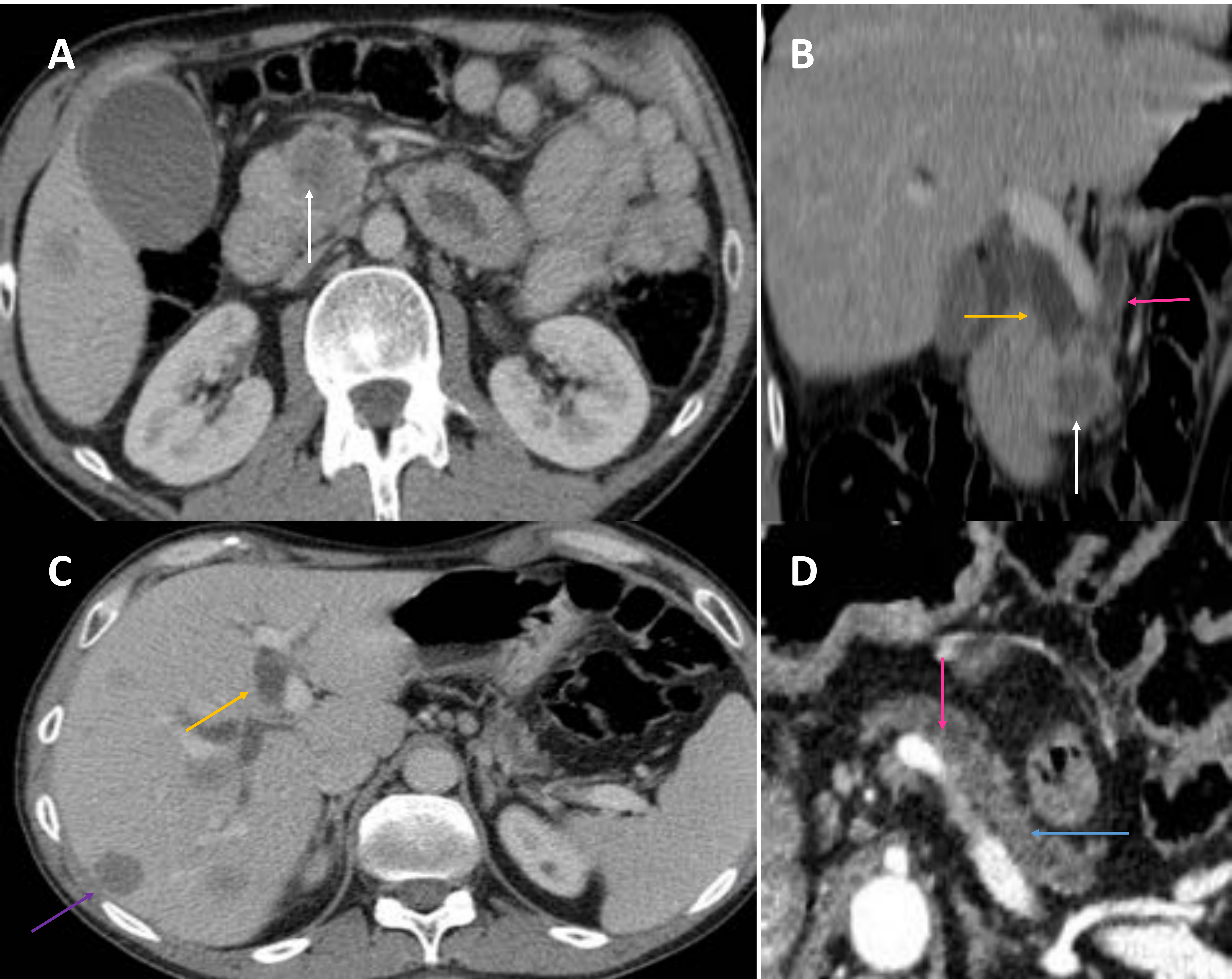


Figura 12: Mujer de 46 años con un TNEp indiferenciado (carcinoma neuroendocrino). La TC muestra una masa de bordes imprecisos e hipovascular en la cabeza pancreática (flecha blanca en imágenes A y B), que produce dilatación y amputación de la vía biliar (flecha amarilla en imágenes B y C) y del conducto pancreático (flecha rosa en imágenes B y D), con atrofia pancreática distal (flecha azul en imagen D) y metástasis hepáticas hipovasculares (flecha morada en imagen C). Aunque radiológicamente simula la apariencia de un adenocarcinoma, la biopsia de las metástasis hepáticas reveló que se trataba de un carcinoma neuroendocrino.



7.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

7.1.- LESIONES HIPERVASCULARES PANCREÁTICAS O PERIPANCREÁTICAS.

Los TNEp bien diferenciados suelen captar contraste en fase arterial, por lo tanto es necesario diferenciarlos de otras lesiones hipervasculares pancreáticas o peripancreáticas. [2,3]

7.1.1.- Bazo intrapancreático

Se suelen localizar en la cola pancreática y presentan el mismo comportamiento que el bazo: patrón de captación similar (“captación atigrada” en fase arterial) y presenta la misma intensidad de señal en todas las secuencias de la RM. La gammagrafía con eritrocitos marcados desnaturalizados conjugados con Tc-99 confirma el diagnóstico. [2,3]



Figura 13 : Varón de 52 años con bazo intrapancreático. Imagen A: La TC muestra un nódulo bien definido en la cola pancreática con una comportamiento similar al parénquima esplénico tanto en fase arterial (se observa el mismo patrón de captación “atigrada” que en parénquima esplénico) como portal, sugestivo de bazo intrapancreático. Ante dicha posibilidad, se realizó una gammagrafía con eritrocitos marcados desnaturalizados conjugados con Tc-99 (**imagen B**) donde se observó que el nódulo presentaba captación del radiotrazador, lo cual confirmó el diagnóstico.

7.1.2.- Lobulación pancreática prominente

Se comportan igual que el páncreas en diferentes pruebas de imagen. [2,3]

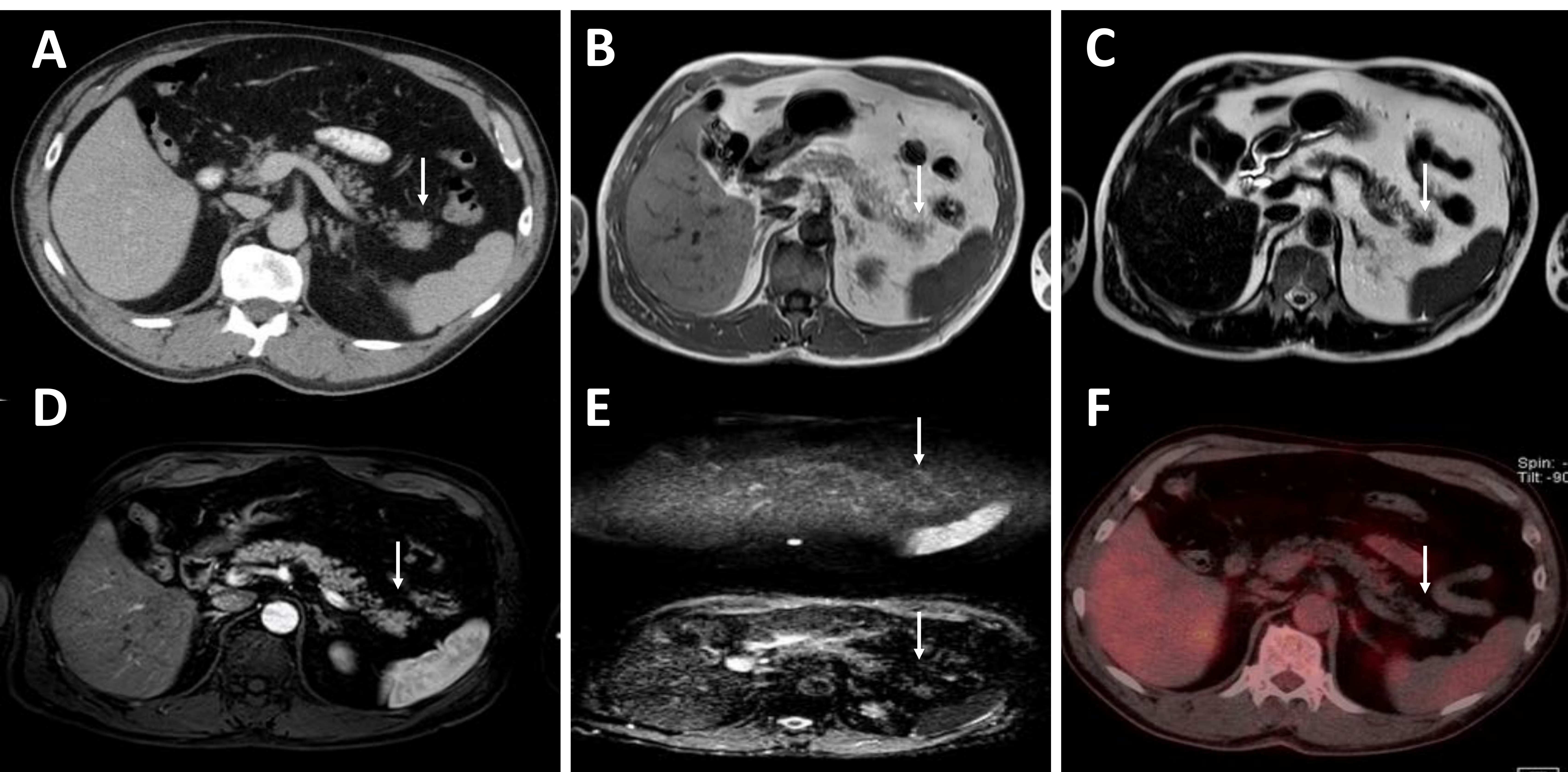


Figura 14: Varón de 63 años con **hipertrofia acinar en la cola pancreática**. **Imagen A:** La TC muestra una mayor densidad de acinos en la cola pancreática, adoptando una morfología nodular y suscitando la sospecha de estar ante un posible TNEp. En la RM se observa que dicha zona tiene la misma intensidad de señal que el resto de la glándula tanto en secuencias T1 (**imagen B**) como T2 (**imagen C**), la misma captación de contraste (**imagen D**) y ausencia de restricción de la difusión (**imagen E**). Todo ello era sugestivo de hipertrofia acinar pancreática (descartando la posibilidad de bazo intrapancreático al no comportarse igual que el parénquima esplénico en todas las secuencias). Finalmente, en la PET (**imagen f**) no se observa una captación patológica del radiotrazador, apoyando el diagnóstico de hipertrofia acinar.

7.1.3.-Tumor sólido pseudopapilar

Supone un 1% de los tumores pancreáticos y típicamente aparece en mujeres jóvenes en la 2ª década de la vida. Se trata de un tumor con bajo potencial maligno, siendo las metástasis infrecuentes.

Suelen ser tumores grandes y **encapsulados**. La presencia de **hemorragia** es un dato muy característico, ya que tienen vasos sanguíneos frágiles. Pueden presentar calcificaciones periféricas.

En cuanto al patrón de captación, presentan una captación periférica en fase arterial, con captación progresiva y centrípeta en fases tardías. [3]

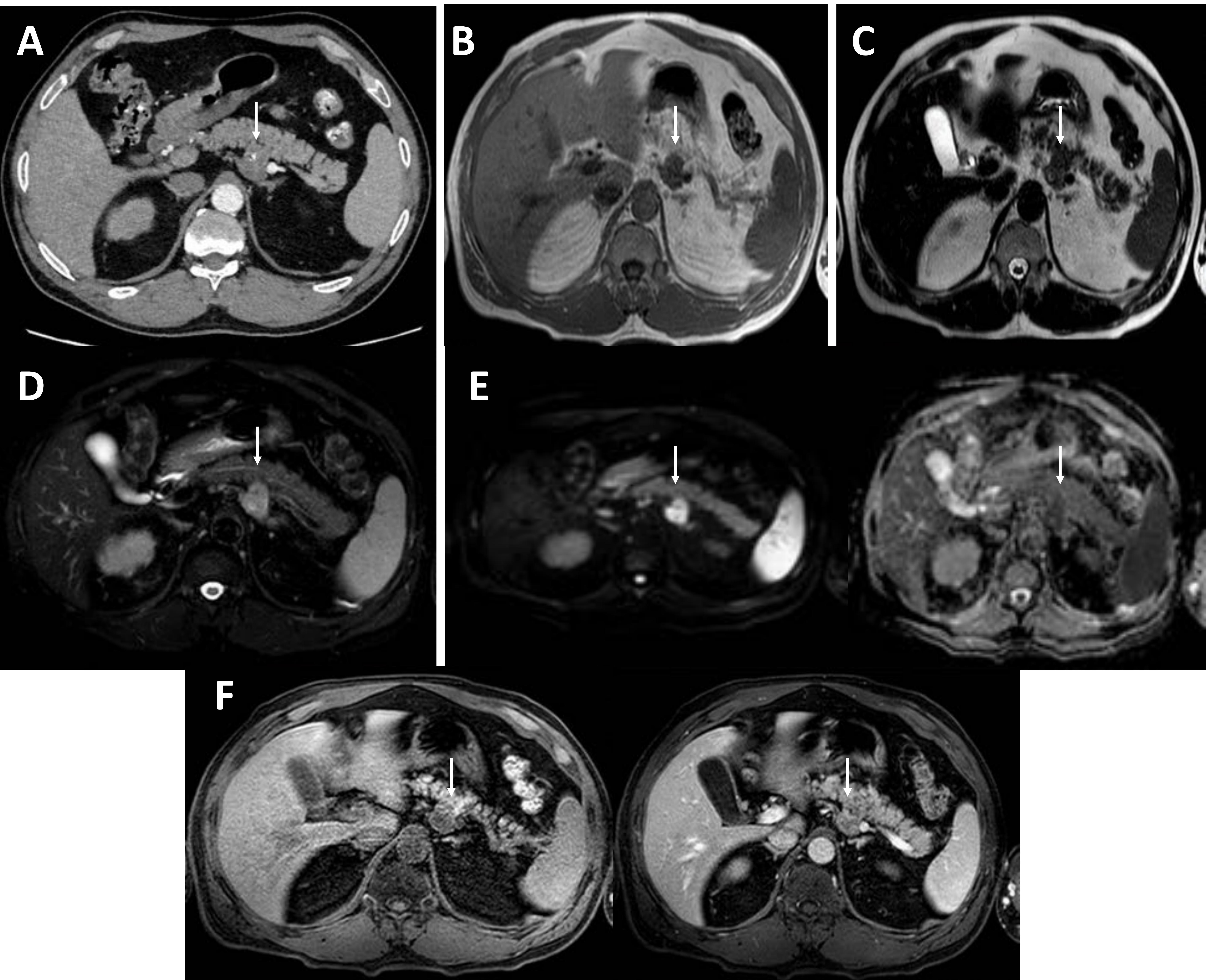


Figura 15: Varón de 52 años con **tumor sólido pseudopapilar**. **Imagen A:** La TC muestra un nódulo retropancreático bien definido, isocaptante respecto al parénquima pancreático y con una calcificación puntiforme en la periferia. En la RM tiene el siguiente comportamiento en las diferentes secuencias: hipointenso en T1 (**imagen B**), isointenso en T2 (**imagen C**), hiperintenso en STIR (**imagen D**), restricción de la difusión (**imagen E**) y captación de contraste en el estudio dinámico siendo isocaptante respecto al parénquima en fase portal (**imagen F**). El estudio histológico de la lesión reveló que se trataba de un tumor sólido pseudopapilar.

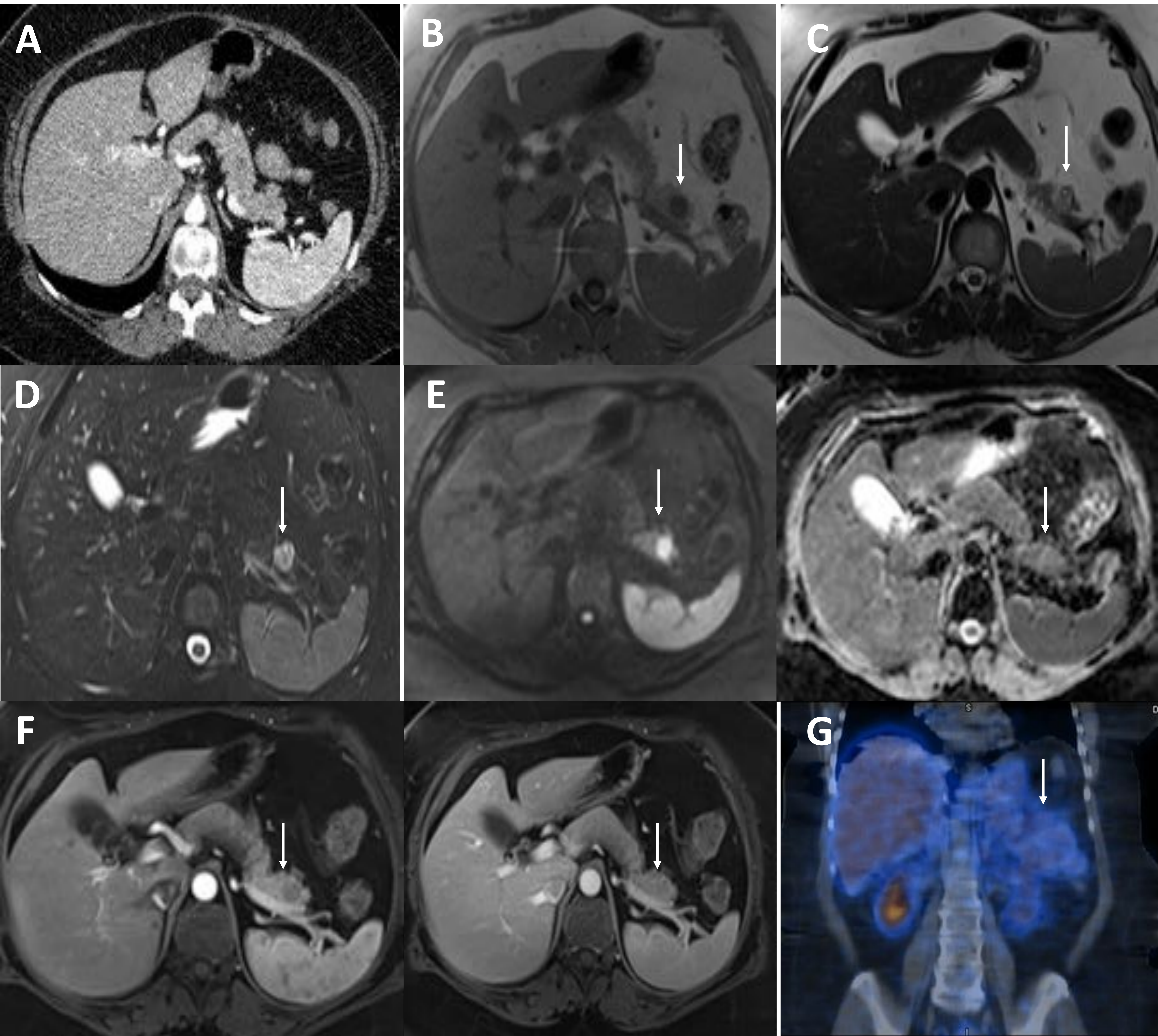


Figura 16: Mujer de 56 años con un **tumor sólido pseudopapilar**. En la TC no se identifica nódulo (**imagen A**). En la RM el nódulo tiene las siguientes características: hipointenso en T1 (**imagen B**), hiperintenso en T2 (**imagen C**) y STIR (**imagen D**), restricción de la difusión (**imagen E**) y en la secuencias dinámicas con contraste es hipovascular en fase arterial volviéndose isointenso al parénquima pancreático en fase portal (**imagen F**). **Imagen G:** Octreoscan negativo.

El análisis histológico reveló que se trataba de un tumor sólido pseudopapilar.

7.1.4.- Metástasis pancreáticas

El carcinoma renal de células claras, el cáncer de tiroides y el melanoma son los tumores primarios que típicamente dan metástasis hipervasculares pancreáticas. Frecuentemente las metástasis pancreáticas suelen aparecer en los 3 primeros años del diagnóstico del tumor primario, sin embargo, es muy característico que el carcinoma renal provoque metástasis tardíamente (con una latencia de unos 6-12 años del diagnóstico). Los posibles patrones son: metástasis única, múltiples metástasis y afectación difusa. [2,3]

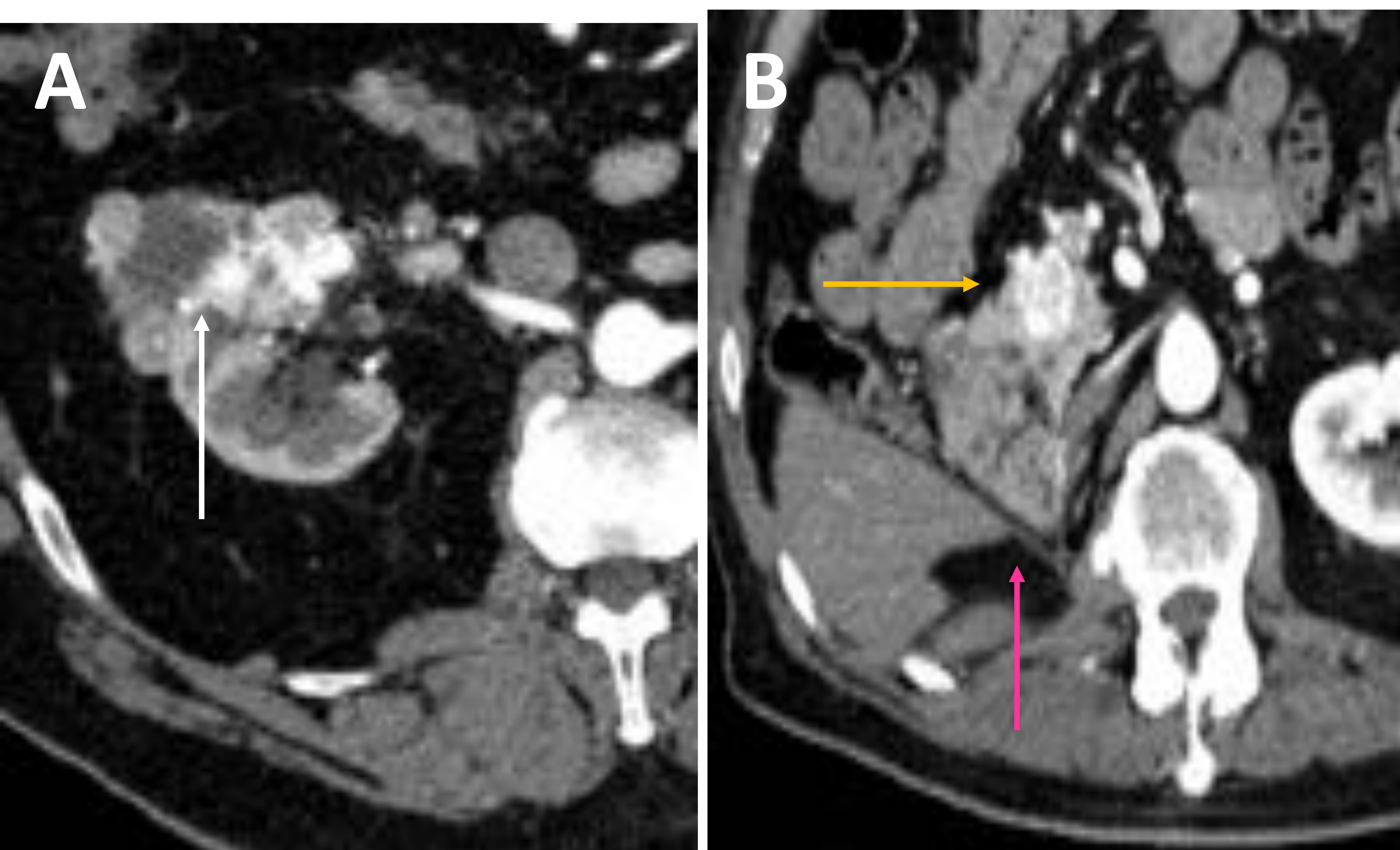


Figura 17: Mujer de 67 años con metástasis pancreática de un carcinoma renal de células claras. Paciente con antecedentes de carcinoma renal de células claras (**imagen A**). A los 10 años presentó un nódulo hipervascular y bien definido en la cabeza pancreática (**flecha amarilla en imagen B**). También se observan los cambios postquirúrgicos de la nefrectomía (**flecha rosa en B**). Teniendo en cuenta los antecedentes de la paciente, se planteó diagnóstico diferencial entre metástasis y TNEp. Finalmente, la biopsia confirmó que se trataba de una metástasis pancreática.

7.1.5.- GIST

Es necesario diferenciar los TNEPs de los GIST duodenales (sobre todo aquellos localizados en el bulbo y segunda porción duodenal). Se trata de tumores mesenquimales submucosos e hipervasculares. [2,3]

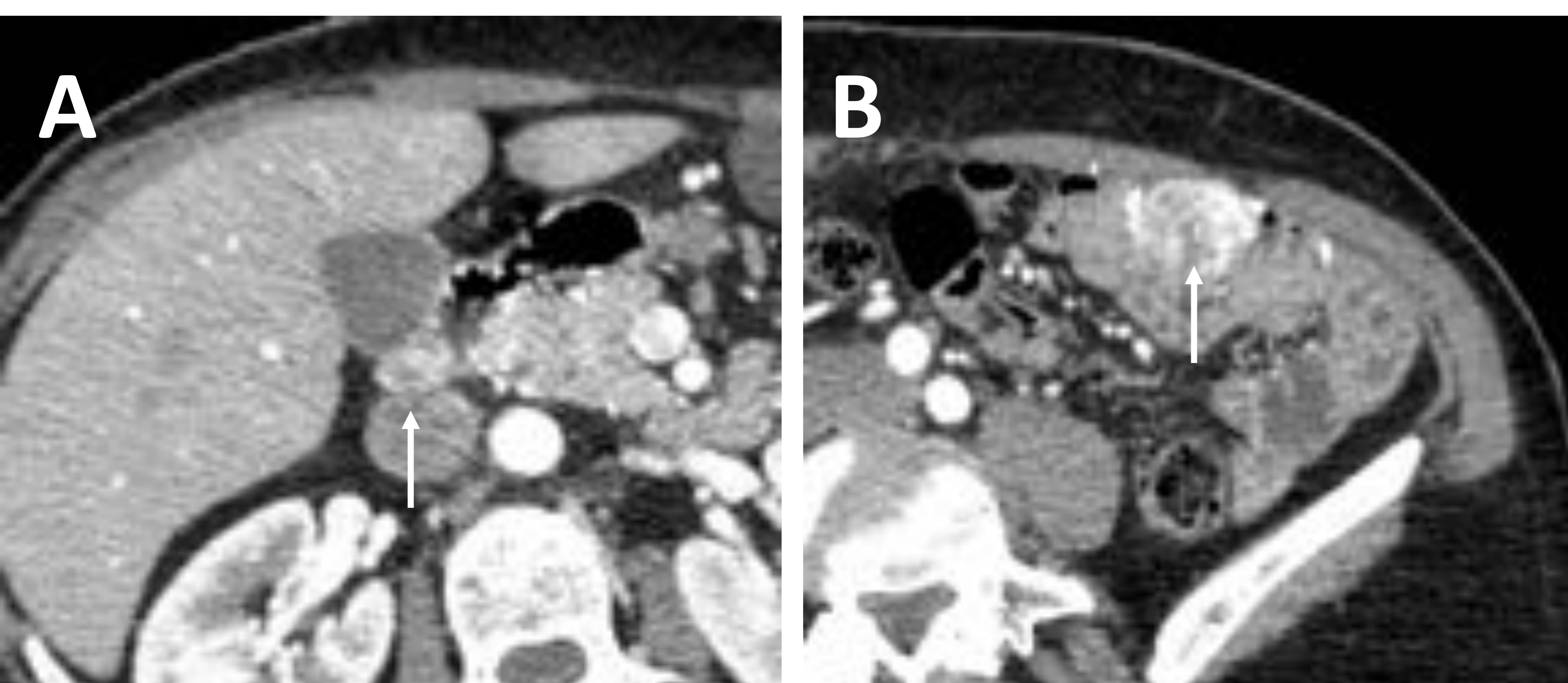


Figura 18: Mujer de 46 años con GIST duodenal y yeyunal. Se observan dos lesiones nodulares, bien definidas, heterogéneas e hipervasculares dependientes de la pared duodenal (**imagen A**) y yeyunal (**imagen B**). Radiológicamente, plantean diagnóstico diferencial entre tumores neuroendocrinos/ carcinoides y GIST. Se resecaron y el análisis histológico mostró que se trataban de GIST.

7.1.6.- Paraganglioma duodenal

Es un tumor raro, hipervasculoso y que suele aparecer en la segunda porción duodenal. Puede ser intraluminal, intramural o exofítico. [2]

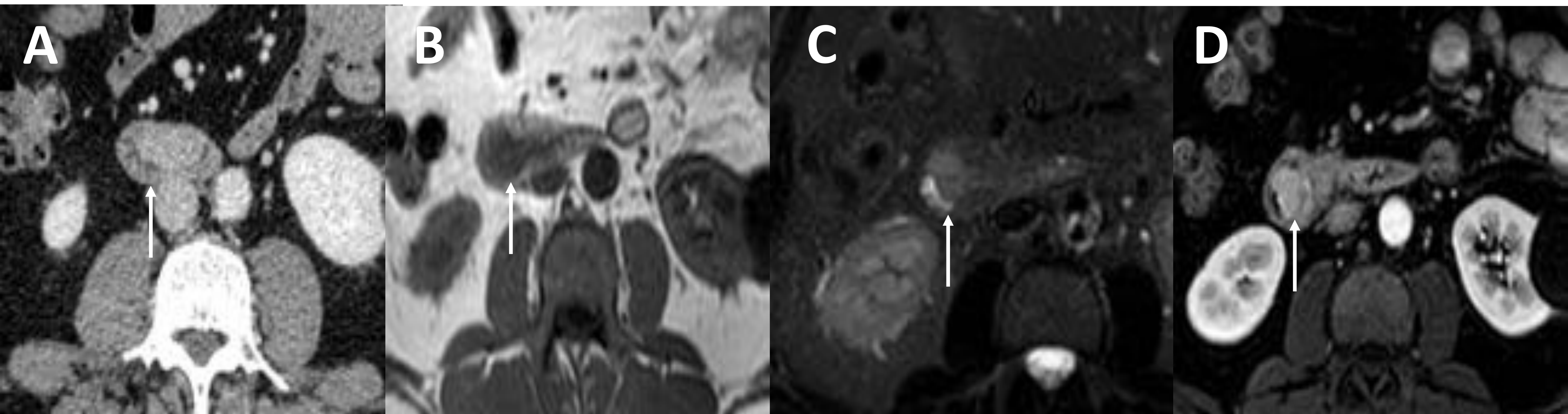


Figura 19: Varón de 53 años con paraganglioma duodenal. Imagen A: La TC muestra una ocupación de la luz duodenal por un nódulo homogéneo, bien definido e hipervasculoso. En la RM el nódulo es homogéneo, bien definido, hipointenso en T1 (**imagen B**), hiperintenso en T2 (**imagen C**) y hipervasculoso en fase arterial (**imagen D**). Aunque radiológicamente imita a un TNEp, el análisis histológico reveló que se trataba de un paraganglioma.

7.1.7.- Aneurismas de la arteria esplénica

Los aneurismas de la arteria esplénica pueden simular TNEp-s, ya que son hipervasculares y aparecen en la proximidad del cuerpo y cola pancreática. Sin embargo, comunican con la arteria esplénica y tienen una densidad idéntica a la misma tanto en fase arterial como portal. En ocasiones, pueden aparecer trombosados o calcificados. [2, 3]

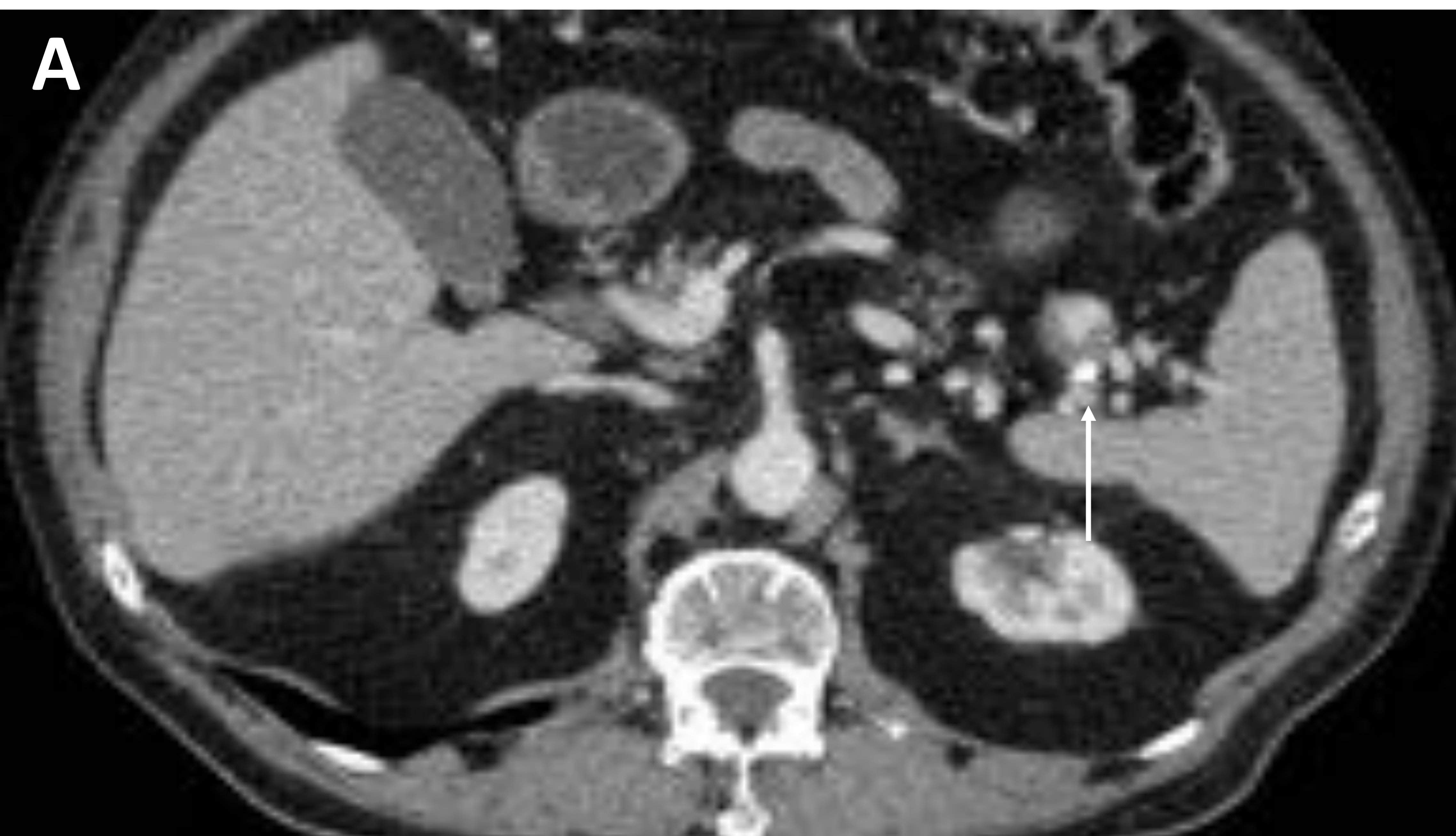


Figura 20: Mujer de 77 años con aneurisma parcialmente trombosado dependiente de la arteria esplénica.

Se observa una lesión de aspecto nodular de comportamiento hipervasculoso adyacente a la cola pancreática que podría imitar a un TNEp. Sin embargo, el nódulo era isodenso y presentaba comunicación con la arteria esplénica confirmando el diagnóstico de aneurisma. Además, se puede apreciar un halo hipodenso periférico compatible con trombosis parcial del aneurisma.

7.2.- LESIONES HIPOVASCULARES PANCREÁTICAS

Los carcinomas neuroendocrinos suelen ser indiferenciados, mal definidos, hipovasculares, infiltrativos y pueden producir el signo del doble conducto. Sería necesario realizar un diagnóstico diferencial con entidades que pueden imitar estas características radiológicamente: el adenocarcinoma, pancreatitis focales (tanto las masas fibro-inflamatorias de la pancreatitis crónica como la pancreatitis autoinmune focal), las metástasis hipovasculares y el linfoma. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente el mayor "pitfall" será el adenocarcinoma pancreático, que además supone más del 90% de las neoplasias pancreáticas. [3]

7.2.1.- Adenocarcinoma pancreático

Muchas veces no es posible diferenciar los TNEp-s (sobre todo los de alto grado e indiferenciados) de los adenocarcinomas. Este punto es bastante importante, ya que los adenocarcinomas suelen ser más agresivos y tienen peor pronóstico. Los siguientes signos pueden en ocasiones ayudar a diferenciar radiológicamente entre estas dos entidades:

- **Patrón de captación en RM.** Los siguientes patrones de captación hacen más probable que estemos ante un TNEp hipovascular (no captantes en fase arterial): **a)** hiperatenuante respecto al parénquima en fase portal o **b)** isoatenuante respecto al parénquima en todas las fases (aunque existe un porcentaje de adenocarcinomas que pueden ser isoatenuantes). Por otro lado, los siguientes patrones de captación indican que es más probable que estemos ante un adenocarcinoma: **c)** hipocaptación respecto al parénquima en todas las fases o **d)** captación tardía y progresiva en fases tardías. [4]
- La presencia de márgenes bien definidos va a favor de los TNEp-s. [4]
- Atrofia pancreática distal. Mientras que es más típico que los adenocarcinomas produzcan una atrofia pancreática distal significativa (diámetro menor de 10 mm), los TNEp-s presentan más frecuentemente un diámetro pancreático mayor de 10 mm. [4]
- Tanto los adenocarcinomas como los TNEp-s (de alto grado o indiferenciados) pueden ser infiltrativos, invadir vasos adyacentes o producir dilatación y amputación biliar y ductal. [4]
- Es más frecuente que los TNEp-s produzcan trombos venosos tumorales que los adenocarcinomas. [2]

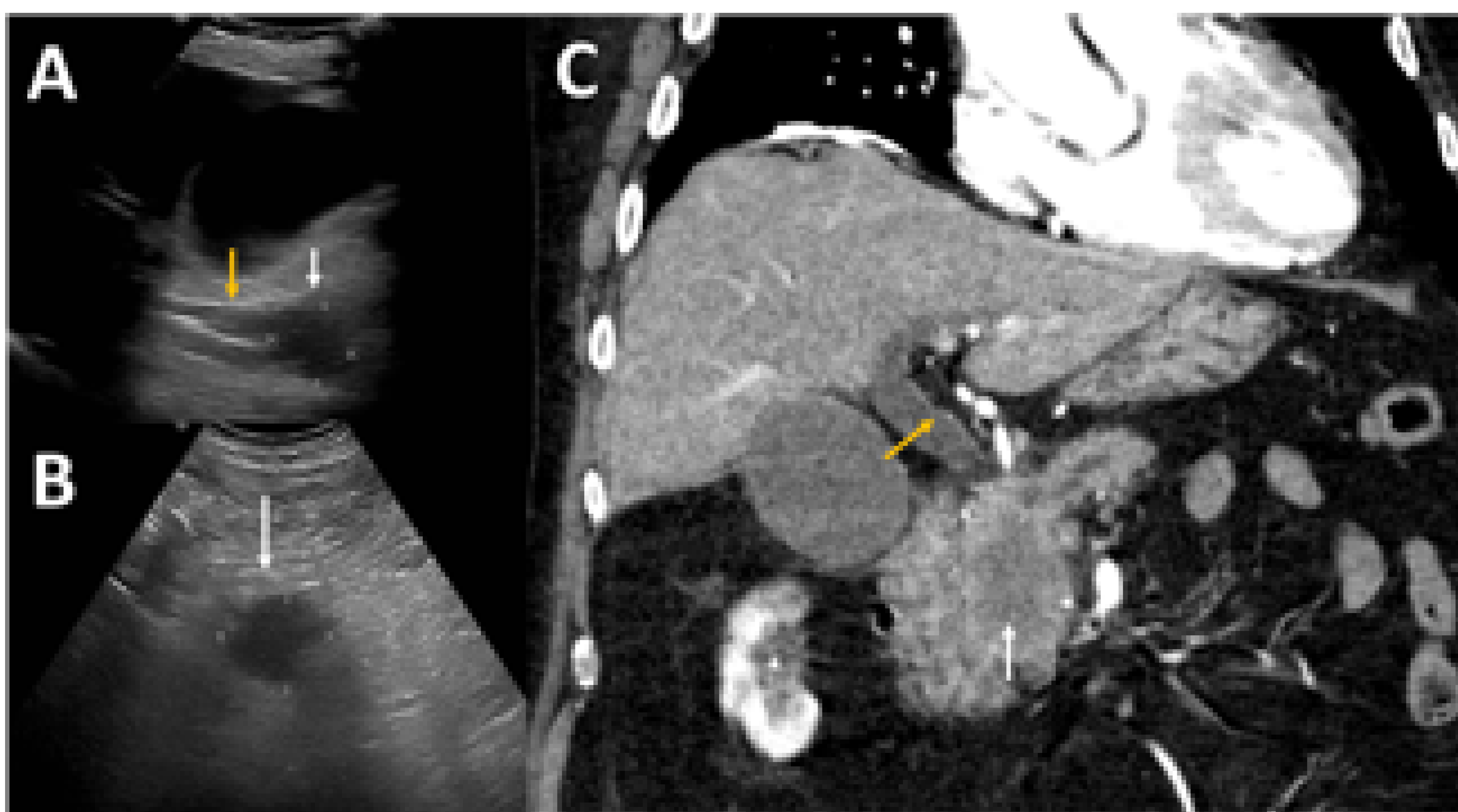


Figura 21 :Varón de 82 años con adenocarcinoma en cabeza de páncreas. Imagen A: Corte sagital en el ligamento hepatoduodenal, donde se observa dilatación y amputación de la vía biliar extrahepática (flecha amarilla) secundaria a una masa en la cabeza pancreática (flecha blanca). Imagen B: La masa es hipocogénica y de bordes imprecisos. Imagen C: Masa mal definida e hipovascular en cabeza pancreática que produce el signo del doble conducto, sugestiva radiológicamente de adenocarcinoma.

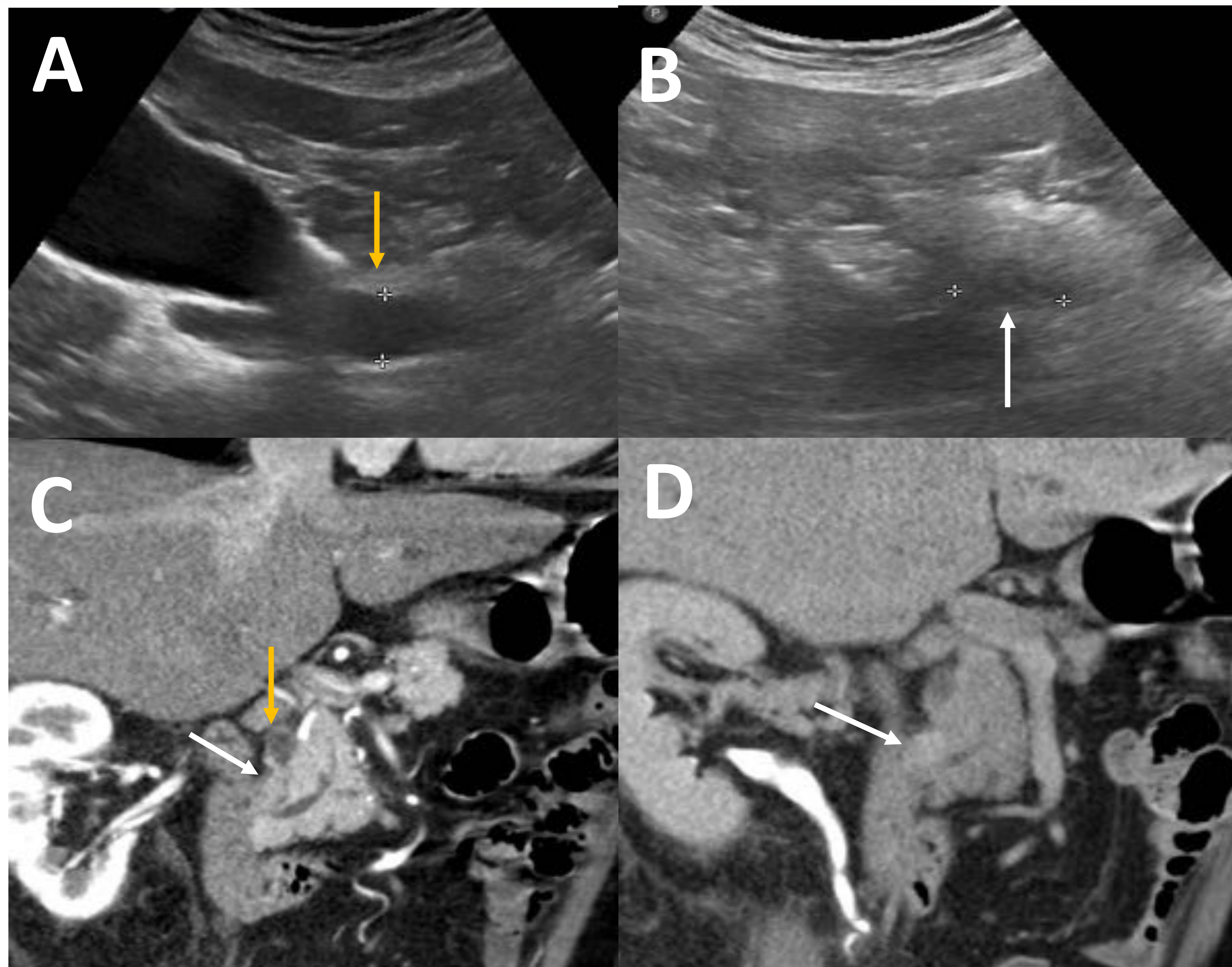


Figura 22: Varón de 79 años con adenocarcinoma de páncreas. Imagen A: Dilatación de vía biliar (*flecha amarilla*). Imagen B: Nódulo mal definido e hipoeocogénico en cabeza pancreática (*flecha blanca*). Imagen C y D: Nódulo mal definido, hipovascular en fase arterial y con captación en fase tardía que amputa la vía biliar en relación con adenocarcinoma.

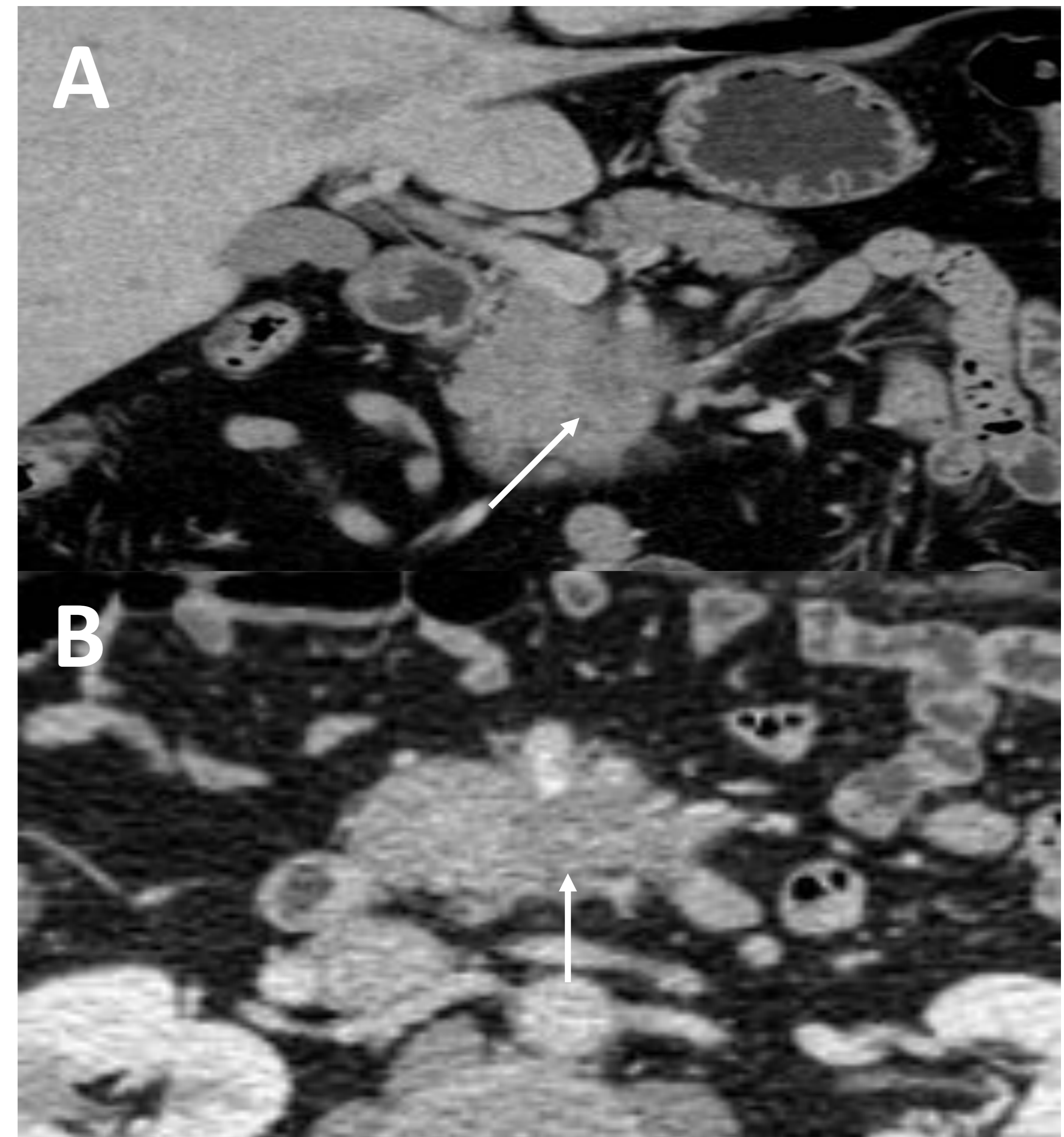


Figura 23: Varón de 85 años con adenocarcinoma en proceso uncinado. Se observa una masa hipovascular, de bordes imprecisos con ausencia de plano graso de separación con vasos mesentéricos superiores en $>180^\circ$ sugestivo de infiltración.

7.3.- LESIONES QUÍSTICAS PANCREÁTICAS

La degeneración quística es una característica típica y relativamente frecuente de los TNEp-s (**Figura 8**). Por lo tanto, entran dentro del diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas inflamatorias (coleciones secundarias a pancreatitis) y sobre todo, de las neoplasias quísticas (cistoadenomas serosos, cistoadenomas mucinosos o tumores mucinosos papilares intraductales). Es usual que asocien paredes gruesas de tejido sólido tumoral viable. [2]

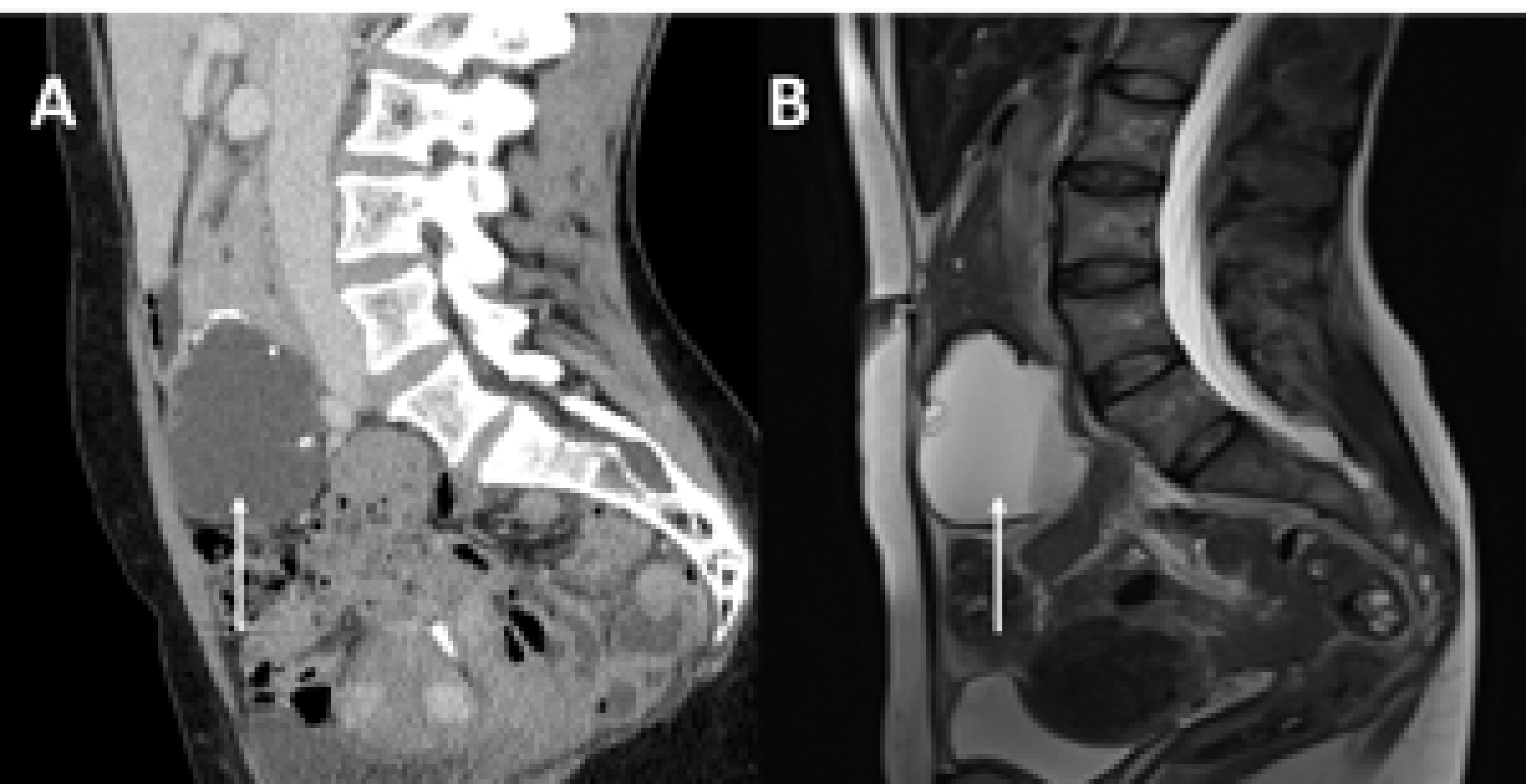


Figura 24: Mujer de 51 años con cistoadenoma mucinoso del proceso uncinado. Se observa una lesión quística dependiente del proceso uncinado (ángulos agudos) en un paciente sin antecedentes de pancreatitis. Dicha masa, no presenta comunicación con el conducto pancreático principal, es unilocular y tiene calcificaciones periféricas. Además en la RM se observa un nivel líquido-líquido en su interior y no se aprecian polos sólidos. Todo ello es sugestivo de cistoadenoma mucinoso.

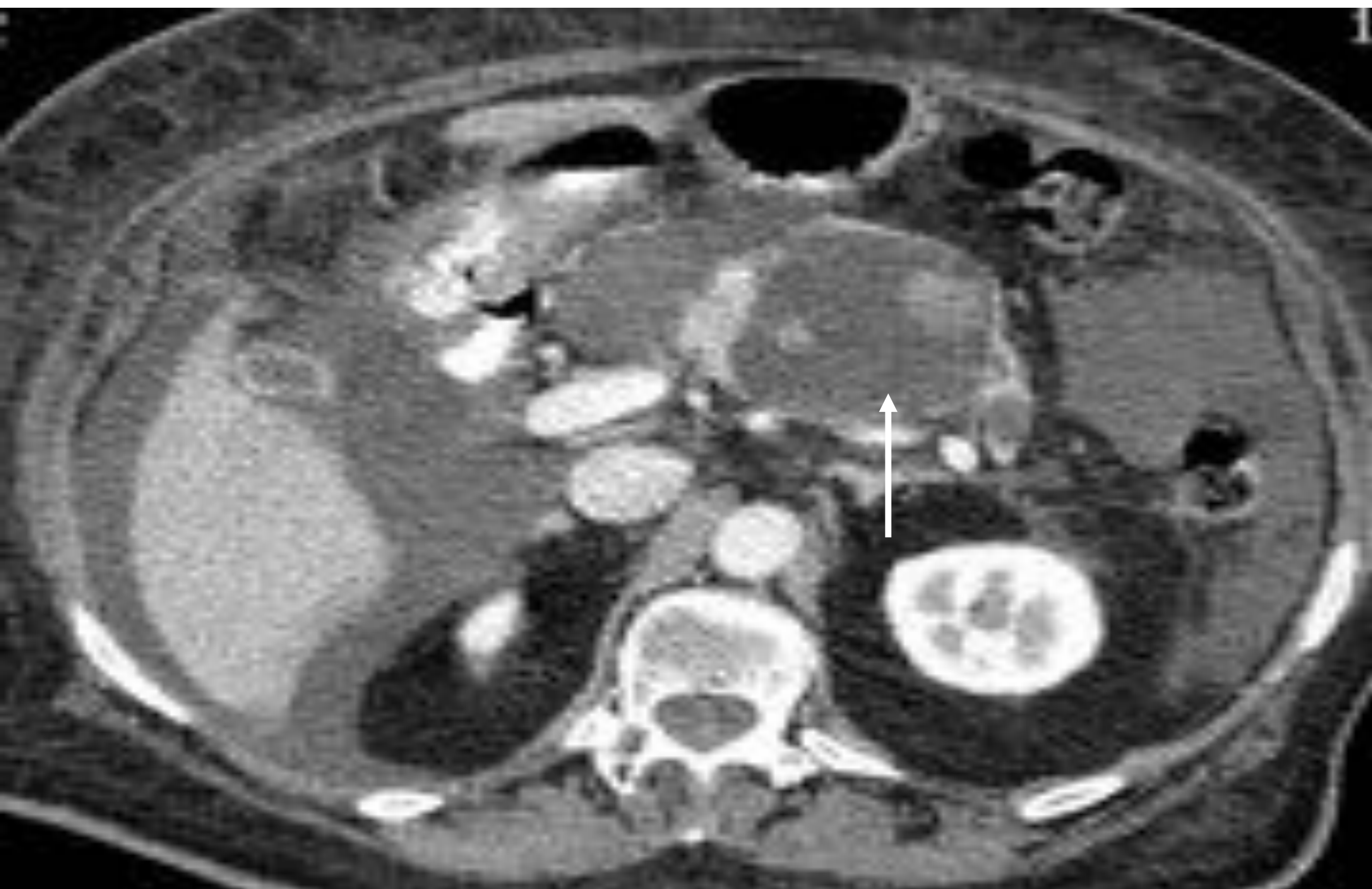


Figura 25: Varón de 70 años con TMPI de rama primaria malignizado.

Se observa una dilatación generalizada del conducto pancreático principal, más marcada en cuerpo pancreático, formando una lesión quística. Dicha lesión presenta nódulos sólidos en su interior. Los hallazgos eran compatibles con TMPI de rama principal malignizado.

Los TNEp-s, también pueden presentar una degeneración quística, pero no presentan comunicación con el conducto pancreático principal y típicamente presentan paredes gruesas de tejido sólido viable tumoral.

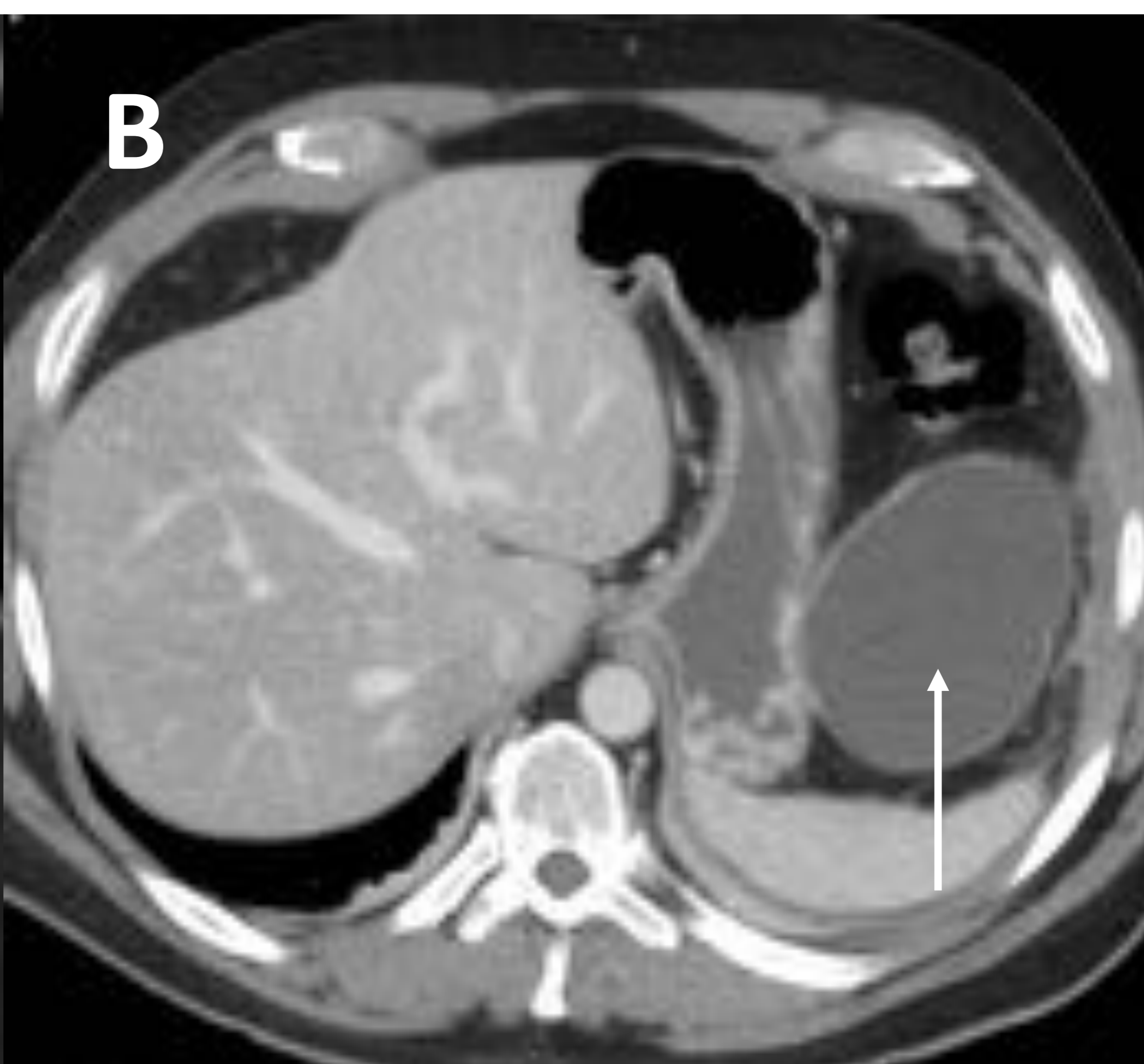


Figura 26: Paciente de 56 años con pseudoquiste pancreático.

Se observa una colección líquida encapsulada y de paredes finas en un paciente con antecedentes de pancreatitis aguda un mes antes (*flechas blancas en imágenes A y B*). Los hallazgos son compatibles con pseudoquiste pancreático.

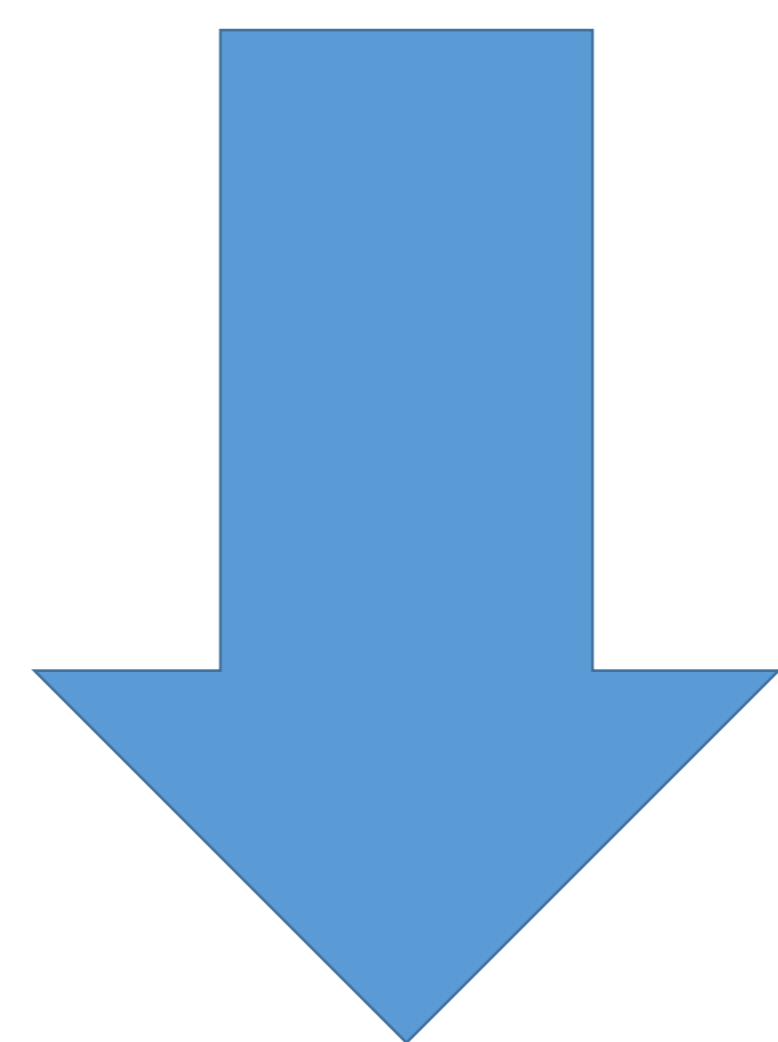
8.- ESTADIAJE Y OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC

La clasificación TNM es el sistema de estadificación más comúnmente utilizado para predecir el pronóstico y mortalidad de los pacientes teniendo en cuenta la extensión anatómica de los tumores.

En 2018, salió a la luz la octava edición de la clasificación TNM de la AJCC. La mayor novedad de esta actualización es que los TNEp-s bien diferenciados (G1, G2 y G3) se estadifican siguiendo su propia clasificación, sin embargo, los carcinomas neuroendocrinos o TNEp-s indiferenciados, se clasifican según la clasificación TNM de los adenocarcinomas. [2,5]

El tamaño tumoral es el factor más importante a la hora de asignar la variable T de estos tumores y la invasión del tejido peripancreático ha sido excluida de la clasificación. La invasión del duodeno y vía biliar sugiere un T3 y la invasión de órganos adyacentes (estómago, colon, bazo y suprarrenales) así como de grandes vasos (tronco celiaco y arteria mesentérica superior) sugieren un T4. Finalmente, la M1 se ha subdividido en tres apartados en función de la localización de las metástasis. **Tabla 2** [2,5,]

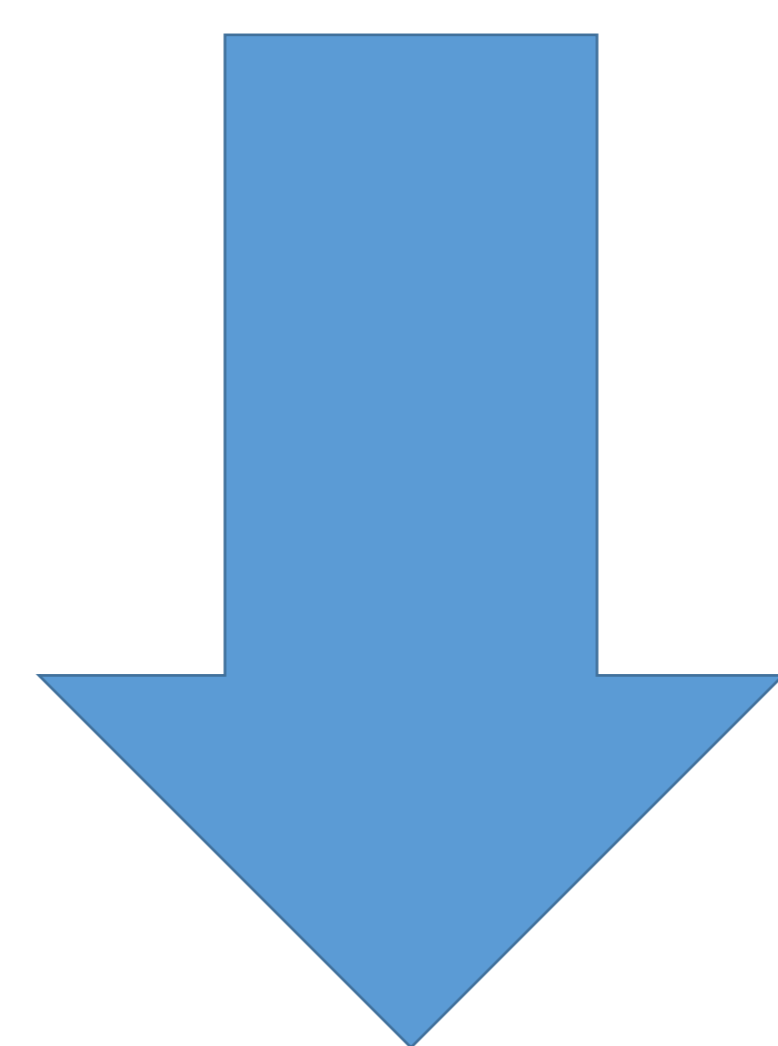
OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC DE LOS TNEp-s BIEN DIFERENCIADOS	
T1	Tumor limitado al páncreas <2 cm
T2	Tumor limitado al páncreas 2-4 cm
T3	Tumor limitado al páncreas >4 cm o invasión de duodeno / vía biliar
T4	Tumor que invade órganos adyacentes (estomago, colon, bazo, suprarrenales) o grandes vasos (tronco celiaco o arteria mesentérica superior).
N0	No adenopatías patológicas
N1	Adenopatías patológicas
M0	No metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas en el hígado
M1b	Metástasis en al menos una localización extrahepática
M1 c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas



OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC DE LOS TNEp-s BIEN DIFERENCIADOS	
I	T1 N0 M0
II	T2-T3 N0 M0
III	T4 N0 M0 T cualquiera N1 M0
IV	T cualquiera N cualquiera M1

Tabla 2: Octava edición de la clasificación TNM de la AJCC de los TNEp-s bien diferenciados [2,5]

TNM	OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC DEL ADENOCARCINOMA DUCTAL Y TNEp-s INDIFERENCIADOS/ CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < 2 cm
T1a	Tumor 0,5 cm
T1b	Tumor 0,5-1 cm
T1c	Tumor 1-2 cm
T2	Tumor 2-4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4	Afectación de tronco celiaco, arteria mesentérica superior o arteria hepática común.
N0	No adenopatías patológicas.
N1	1-3 adenopatías regionales patológicas
N2	4 o más adenopatías regionales patológicas
M0	No metástasis
M1	Metástasis



Estadio	OCTAVA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC DEL ADENOCARCINOMA DUCTAL Y TNEp-s INDIFERENCIADOS/ CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T1-3 N2 M0 T4 N cualquiera M0
IV	T cualquiera N cualquiera M1

Tabla 3: Octava edición de la clasificación TNM de la AJCC de los TNEp-s indiferenciados y adenocarcinomas [6]

9.-MANEJO DE LOS TNEp-s

La clasificación histopatológica de la OMS y la octava clasificación TNM de la AJCC son los factores más relevantes para realizar un adecuado tratamiento de los TNEp-s. Asimismo, también se tendrán en cuenta si son funcionantes o no y el estado basal del paciente.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección de los TNEp-s bien diferenciados G1/G2 en estadios precoces. Mientras que la vigilancia activa es una opción terapéutica posible en tumores de bajo grado, pequeños (<1,5 cm) y no funcionantes, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los tumores funcionantes o no funcionantes de mayor tamaño, siempre que ésta sea posible teniendo en cuenta su extensión.

En pacientes muy sintomáticos, con tumores funcionantes diseminados, también es posible la cirugía citorrreductora.

En caso de pacientes con tumores funcionantes que presentan captación en el octreoscan, se pueden utilizar análogos de la somatostatina para disminuir la sintomatología.

Los inhibidores de la mTOR (everolimus) y los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib) aumentan la supervivencia libre de progresión en pacientes con TNEp-s bien diferenciados G3 metastásicos.

Por último, la quimioterapia basada en cisplatino es de elección en TNEp-s indiferenciados. [2]

Clasificación histopatológica y estadiaje TNEp-s

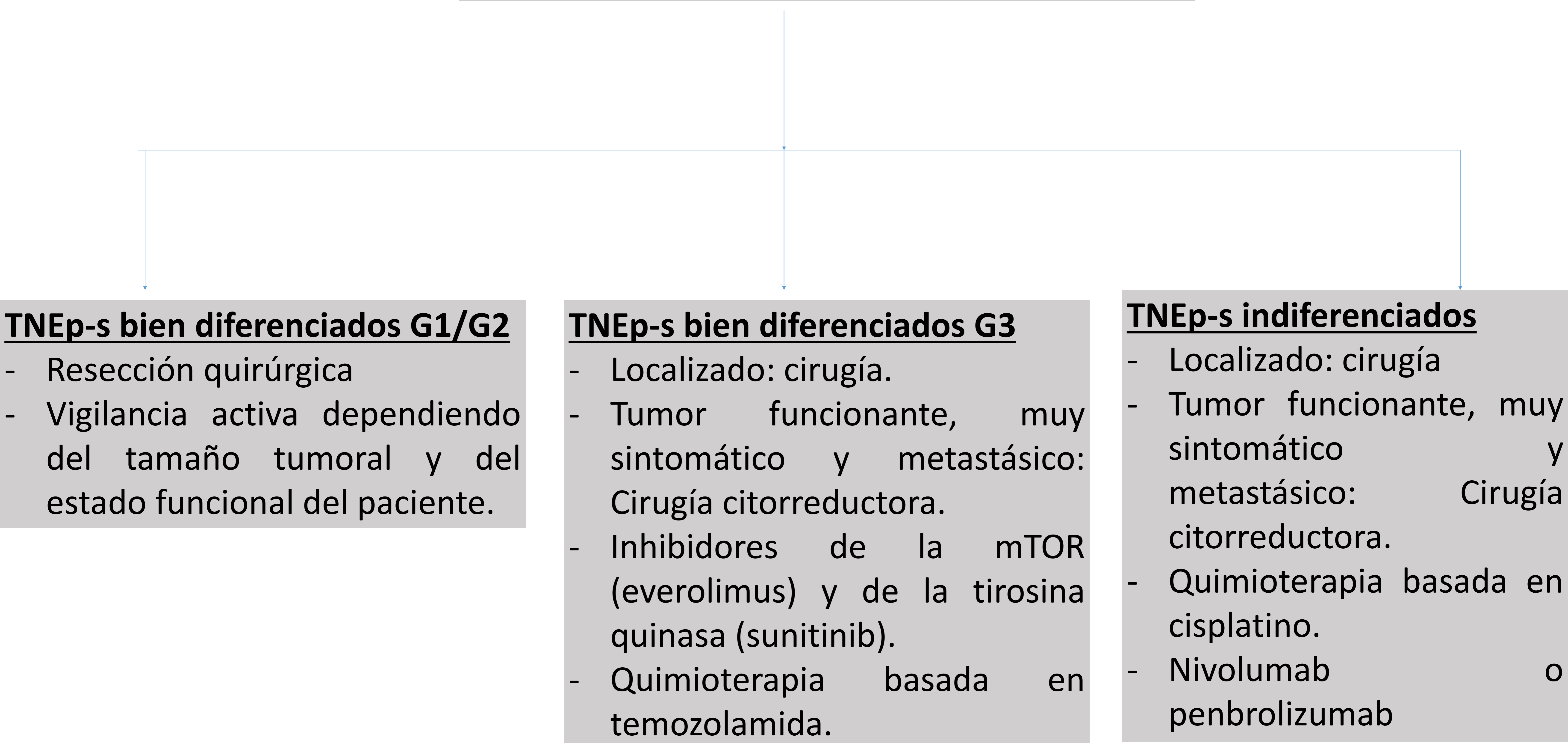


Figura 27: Esquema del manejo de los TNEp-s . [2]



10.- PRONÓSTICO

Incluso los pacientes con TNEp-s en estadíos avanzados presentan mejor pronóstico que los afectos de adenocarcinoma.

Los factores pronósticos más importantes serán el grado histológico según la clasificación histopatológica de la OMS y su estadío en función de la octava edición de la clasificación de la AJCC. [2]

CONCLUSIONES

- Los TNEp-s suponen el 2-10% de las neoplasias pancreáticas. Pueden ser funcionantes o no funcionantes y ser esporádicos o estar asociados a diferentes síndromes hereditarios.
- Suelen ser nódulos bien definidos, hipervasculares en fase arterial y a medida que aumentan de tamaño pueden presentar un aspecto heterogéneo con áreas de necrosis, degeneración quística o calcificaciones. Los tumores indiferenciados pueden ser radiológicamente indistinguibles de los adenocarcinomas.
- La clasificación histopatológica de 2017 de la OMS tiene en cuenta el grado de diferenciación celular además del índice mitótico y el Ki67 de estos tumores, diferenciando de esta manera los TNEp-s diferenciados (G1, G2 y G3) e indiferenciados. Como novedad de esta clasificación surge el concepto de los TNEp-s bien diferenciados de alto grado o G3.
- Los hallazgos radiológicos, en ocasiones, pueden predecir y se correlacionan con el subtipo histológico.
- Dentro del diagnóstico diferencial de estos tumores tendremos en cuenta otras lesiones hipervasculares pancreáticas tumorales y no tumorales, lesiones hipovasculares como el adenocarcinoma y las lesiones quísticas pancreáticas.
- La octava edición de la clasificación TNM de la AJCC separa por primera vez los TNEp-s diferenciados e indiferenciados; Los TNEp-s diferenciados se estadificarán siguiendo su propia clasificación y los indiferenciados siguiendo la clasificación de los adenocarcinomas.
- La clasificación histopatológica y el TNM son los factores más determinantes en la elección del tratamiento de estos pacientes, además de ser factores pronósticos independientes.



REFERENCIAS

- 1.- Lewis RB, Lattin GE, Paal E. Pancreatic endocrine tumors: Radiologic-clinicopathologic correlation. Radiographics. 2010; 30: 1445-1465.
- 2.- Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: 2020 update on pathologic and imaging findings and classification. Radiographics. 2020; 40: 1240-1262.
- 3.- Low G, Panu A, Millo N. Multimodality imaging of neoplastic and non-neoplastic solid lesions of the pancreas. Radiographics. 2011; 31: 993-1015.
- 4.- Jeon SK, Lee JM, Joo I. Nonhypervascular pancreatic neuroendocrine tumors: differential diagnosis from pancreatic ductal adenocarcinomas at MR imaging- Retrospective cross-sectional study. Radiology. 2017; 284 (1): 77- 87.
- 5.- Min Y, Lin Z, Wen-Quing Y. A comprehensive validation of the novel 8th edition of American Joint Committee on cancer staging manual for the long term survivals of patients with non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms. Medicine. 2020; 99 (46)
- 6.-Shin DW, Kim J. The America Joint Committee on cancer 8th edition staging system for the pancreatic ductal adenocarcinoma: is better that the 7th edition?. Hepatobiliary Surg Nutr: 2020: 9 (1): 98-100.