



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS. REVISIÓN DE LAS CLASIFICACIONES ACTUALES Y UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN SU MANEJO.

Javier Encinas de la Iglesia¹, Miguel Ángel Corral de la Calle², Óscar
Javier Blanco Núñez³, José María Hernández Bayo¹, Bianca Prieto
Hernández⁴, Ricardo Ruano Pérez⁵, María del Carmen Macià
Fernández¹

¹Servicio de Radiodiagnóstico Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

²Servicio de Radiodiagnóstico Complejo Asistencial de Ávila

³Servicio de Anatomía Patológica Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

⁴Servicio de Radiodiagnóstico Complejo Asistencial de Zamora

⁵ Servicio de Medicina nuclear Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



Objetivo docente

- Conocer las diferentes formas de presentación de los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) en las técnicas de imagen, el papel que juegan en su manejo y su valor pronóstico.
- Revisar los cambios introducidos en las recientes clasificaciones de la OMS y de la 8ª edición TNM.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en el sistema neuroendocrino y pueden aparecer en casi cualquier localización de nuestro cuerpo.

Los más frecuentes: tracto gastrointestinal, páncreas y sistema broncopulmonar.

Otros subtipos menos frecuentes: paraganglioma, feocromocitoma, carcinoma de células de Merkel o el tumor carcinoide tímico.

Características:

- Expresión de biomarcadores específicos (sinaptofisina y cromogranina A)
- Receptores de somatostatina (SS) en la membrana celular
- Capacidad de sintetizar y liberar hormonas a la sangre

Los tumores neuroendocrinos del páncreas (TNEP) son tumores raros que proceden de células pluripotenciales del epitelio ductal (no de células de Langerhans).

Representan el 10% del total de los TNE y el 2% del total de los tumores de páncreas (hasta el 10% en autopsias).

La incidencia es baja (1-5 casos /100000 habitantes), pero se ha duplicado en las últimas dos décadas por una mejora en los métodos diagnósticos.

La prevalencia es significativa al tratarse en muchos casos de tumores de lento crecimiento y larga supervivencia.

No muestra una predilección significativa por sexo, entre la 4ª y 7ª década de la vida. Un número importante de casos aparece en pacientes más jóvenes (tumores funcionantes y síndromes hereditarios).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

CLASIFICACIÓN

1. Capacidad de liberar hormonas metabólicamente activas:

TNEP funcionantes

1/3 del total de los TNEP.

Producen hormonas: insulina, glucagón, gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y somatostatina, que provocan diversos síndromes clínicos.

TUMOR	HORMONA	SÍNTOMAS
Insulinoma	Insulina	Triada de Whipple: síntomas de hipoglucemia (temblor, palpitaciones, coma...); niveles bajos de glucosa en sangre y corrección de los síntomas tras administración de glucosa.
Gastrinoma	Gastrina	Síndrome de Zollinger-Ellison: Úlcera péptica refractaria al tratamiento, reflujo gastroesofágico y diarrea.
VIP-oma	VIP	Síndrome de Verner Morrison: diarrea acuosa y trastornos metabólicos (hipopotasemia, aclorhidria y acidosis metabólica).
Glucagonoma	Glucagón	Eritema cutáneo migratorio (eritema necrolítico migratorio), intolerancia a la glucosa, anemia, diarrea y pérdida de peso.
Somatostatinoma	Somatostatina	Diabetes, colestasis, esteatorrea y pérdida de peso.
ACTH-omas	ACTH	Síndrome de Cushing: obesidad, cara redonda (facies en luna), hirsutismo, hipertensión, hematomas, fatiga, intolerancia a la glucosa

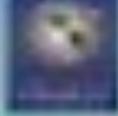
Los más frecuentes:

- *Insulinoma*. Es el más frecuente (60%), ligeramente más prevalente en mujeres, en cualquier lugar de la glándula y habitualmente solitarios.

El 90% son benignos y el 90% son <2cm.

- *Gastrinoma*. El segundo en frecuencia (20%) asienta en el triángulo del gastrinoma (la confluencia del conducto cístico y colédoco; unión de la segunda y tercera porciones del duodeno; y unión del cuello y cuerpo del páncreas), hasta el 65 % de casos son malignos y suelen ser múltiples.

- *El resto de tipos histológicos* (somatostinomas-cabeza-, glucagonomas, VIP-omas-cuerpo y cola- y ACTH-omas). Suponen el 20% restante de casos y son muy infrecuentes. Suelen ser malignos, de mayor tamaño y metastásicos al diagnóstico.



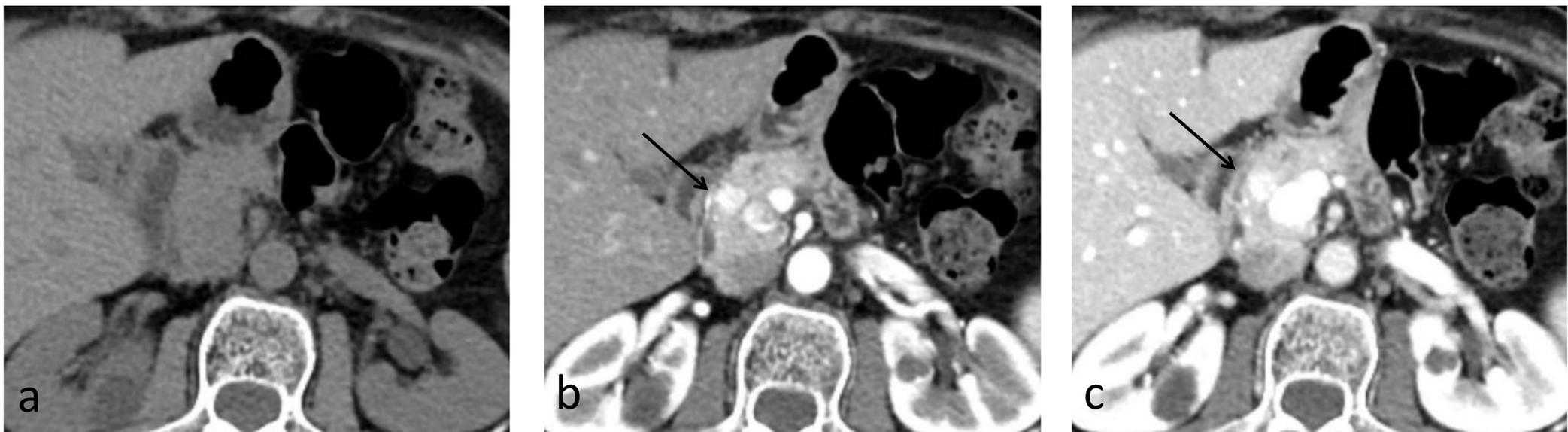
TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

CLASIFICACIÓN

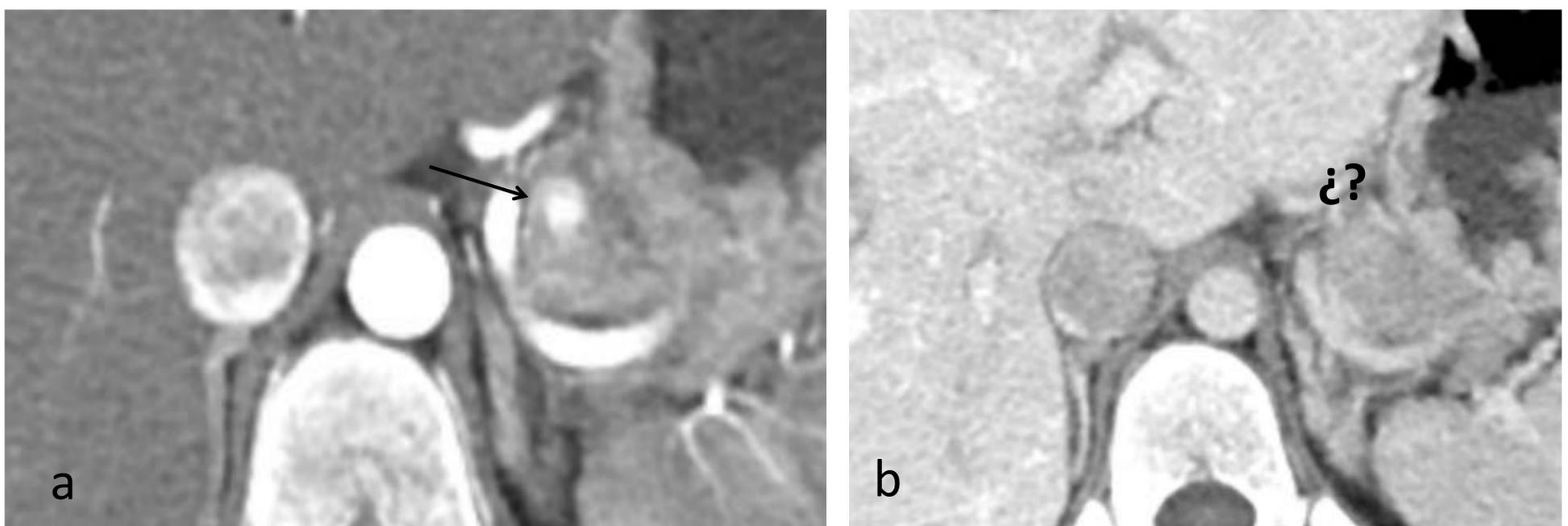
TNEP funcionantes

Se diagnostican precozmente por la presencia de síntomas asociados a la liberación hormonal. Se realizan estudios de imagen con un alto grado de sospecha clínica y el diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio.

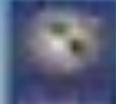
Suelen ser de menor tamaño (<3 cm), pacientes más jóvenes y es infrecuente la presencia de metástasis al diagnóstico, por lo que tienen mejor pronóstico.



Mujer 57 años con sospecha clínica de insulinoma. Se solicita TC para detección de lesión. Imagen típica de tumor neuroendocrino de páncreas funcionante, de pequeño tamaño (en torno a 1 cm en este caso), que no se identifica en el estudio basal sin contraste (a) y presenta hiperrealce homogéneo en fase arterial (b) que se mantiene en fase portal (c). Informe anatomopatológico tras cirugía (enucleación): Insulinoma. Tumor neuroendocrino de bajo grado, bien circunscrito, Cromogranina A (+), Sinaptofisina (+), Insulina (+).



Otro caso de paciente de 19 años con sospecha de insulinoma. En TC de detección se visualiza una lesión de unos 6 mm de tamaño en cuerpo de páncreas que es evidente únicamente en fase arterial (a) y que no se hace isodensa en la fase arterial (b). En caso de no realizar un estudio multifásico adecuado hubiera pasado desapercibido, por lo que es esencial la fase arterial en este escenario clínico.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

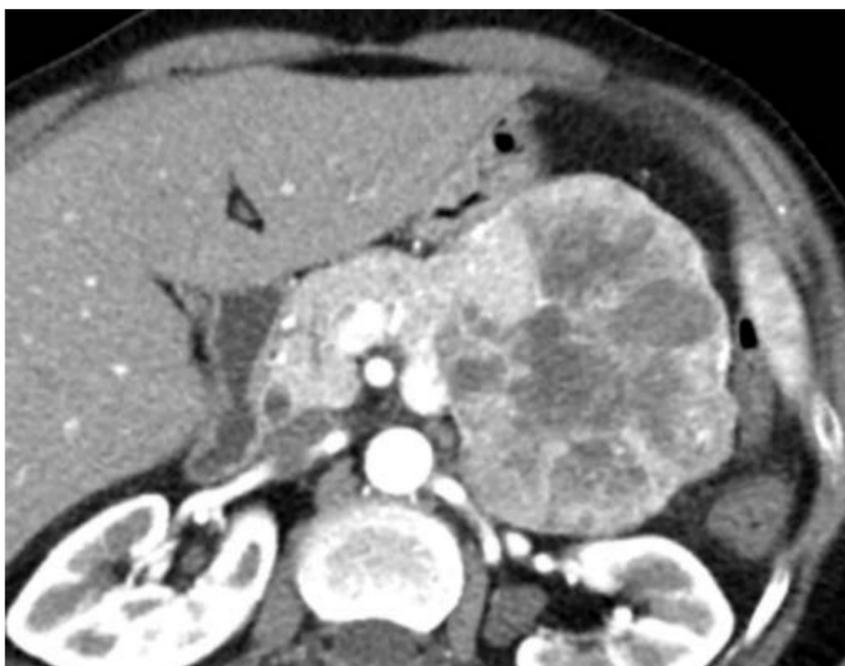
CLASIFICACIÓN

TNEP no funcionantes

2/3 del total de los TNEP.

Aunque también liberan hormonas no lo hacen en cantidad suficiente para provocar un síndrome clínico.

Suelen diagnosticarse de forma incidental en pruebas de imagen o como consecuencia de síntomas inespecíficos como dolor por infiltración retroperitoneal o debido al efecto masa cuando alcanzan cierto tamaño. En comparación con los no funcionantes son habitualmente de mayor tamaño, aspecto heterogéneo, en estadio avanzado y con peor pronóstico.



Paciente de 59 años con dolor abdominal inespecífico de meses de evolución por el que se solicita TC de estudio. Imagen típica de tumor neuroendocrino de páncreas no funcionante situado en el cuerpo-cola de páncreas, voluminoso y de aspecto heterogéneo en este caso con áreas de degeneración quística. Imágenes de corte axial en fase arterial (a) y portal (b) y coronal en fase esta misma fase (c).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

CLASIFICACIÓN

2. Según su origen:

TNEP Esporádicos

La mayoría de los casos, no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos.

TNEP Asociados a síndromes de cáncer hereditario

Suponen el 10-20% de los casos de TNEP que pueden ser funcionantes o no funcionantes.

En pacientes más jóvenes y pueden ser múltiples más frecuentemente. Entre ellos encontramos el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo I o la esclerosis tuberosa.

Tras el diagnóstico de alguno de estos síndromes es necesario un seguimiento estrecho en una unidad de consejo genético, para diagnosticar precozmente este tipo de tumores.

MEN 1

Es el síndrome genético más frecuentemente asociado a TNEP (10% de todos los casos). Aparecen hasta en el 70% de estos pacientes y suponen la principal causa de muerte en este síndrome. La mayoría corresponden a tumores no funcionantes y hasta un 60% gastrinomas, asociándose con el síndrome de Zollinger-Ellison que provoca engrosamiento marcado de los pliegues gástricos que se puede apreciar en los estudios de imagen. Un TNEP quístico confirmado histológicamente debe hacer pensar en la presencia de este síndrome.

VHL

Dentro de las alteraciones pancreáticas encontramos quistes simples (hasta 70%), cistoadenomas serosos (hasta 12%) y TNEP (hasta 17%), la mayoría no funcionantes y hasta un 15% tienen un comportamiento maligno.

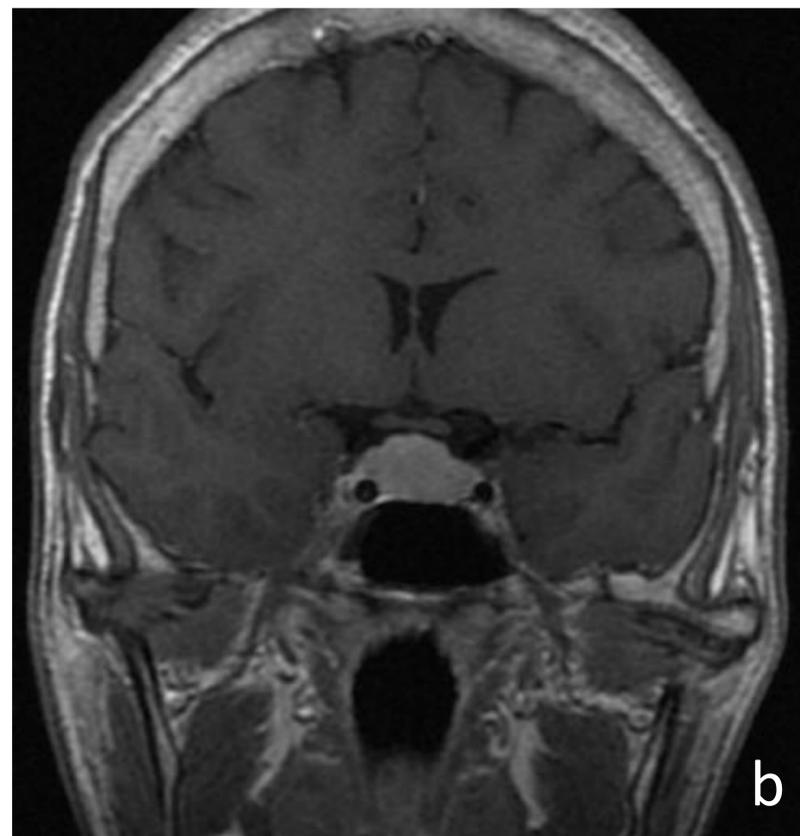
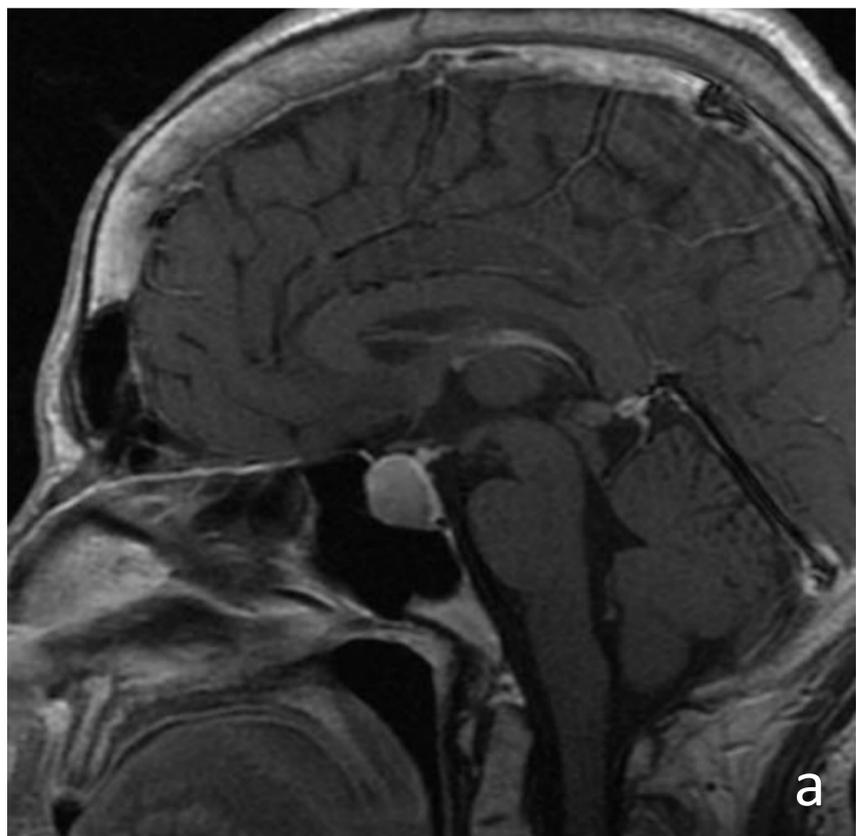


TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

CLASIFICACIÓN

TNEP Asociados a síndromes de cáncer hereditario

MEN 1



Paciente de 27 años con diagnóstico de macroadenoma hipofisario productor de GH que se muestra en imágenes de RM en secuencias T1 tras administración de gadolinio en incidencias axial (a) y coronal (b) en el contexto de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1).

Como estudio de despistaje de otras neoplasias se solicita TC abdominopélvica que muestra dos lesiones hipercaptantes en fase arterial en la cabeza (c) y cola (d) de la glándula que en este contexto son compatibles con tumores neuroendocrinos.

Se realiza tratamiento quirúrgico con duodenopancreatectomía total. En el estudio histológico se identifican 7 tumores neuroendocrinos bien diferenciados (G1) en páncreas y 1 tumor neuroendocrino bien diferenciado (G1) en píloro <0,5 cm. Hay además 2 ganglios locorregionales infiltrados (N1).

La presencia de tumores neuroendocrinos múltiples debe hacer considerar la posibilidad de un síndrome de cáncer hereditario.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

ACTUALIZACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS (2017)

Durante las últimas dos décadas los TNEP han sufrido varios cambios de nomenclatura y clasificación, generando confusión entre patólogos y clínicos. Además se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología y la biología molecular, que han permitido mejorar el diagnóstico y manejo de estos tumores.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE 2010

Establece 3 grupos en función del *índice de mitosis por campo* y el *índice Ki67*, marcadores de proliferación celular.

TNE bien diferenciados: Grado 1 y 2.

Carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados: Grado 3.

Confusión entre dos conceptos:

- *diferenciación celular*, similitud entre las células del tumor y las células de los islotes de Langerhans.
- *grado tumoral*, agresividad del tumor en términos de crecimiento y capacidad de diseminación.

En el grado 3 encontramos un grupo heterogéneo de lesiones de alto grado tumoral pero diferentes en base a su diferenciación celular que tienen respuesta distinta al tratamiento y que difieren en su pronóstico.

CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE 2017

Establece 4 grupos empleando ambos criterios: *diferenciación celular* y *grado tumoral*.

TNE bien diferenciados: Grado 1-2-3

Carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados: Grado 3.

Introduce un **nuevo grupo** que recoge *tumores morfológicamente bien diferenciados pero con un alto índice proliferativo*, denominado *TNE grado 3*, cuya prevalencia se estima en torno al 20% de los casos clasificados previamente como de grado 3 y un 2-3% del total de los TNE.

Además del aspecto morfológico, comparte con el resto de TNE bien diferenciados alteraciones genéticas con mutaciones en los genes MEN1, DAX y ATRX, que son diferentes a las detectadas en los CNE grado 3, que afectan a los genes KRAS, p53 y Rb1. Estas diferencias tienen su correspondencia en la distinta presentación clínica, comportamiento en los estudios de imagen, pronóstico y abordaje terapéutico.

Finalmente se cambia la denominación de carcinoma mixto adeno-neuroendocrino (CMANE) por el término más apropiado de neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina (MiNEN), que son tumores que tienen un componente no neuroendocrino, y que no tiene que ser necesariamente un carcinoma, y otro neuroendocrino, que puede ser bien o pobremente diferenciado, con al menos un 30% de cada uno de ellos.

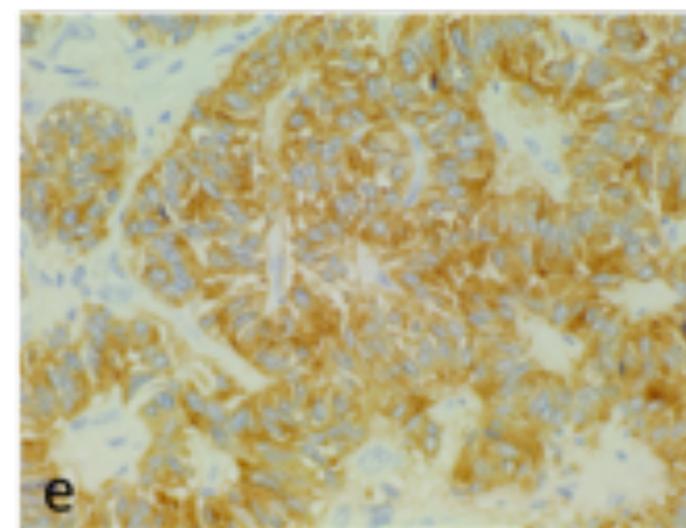
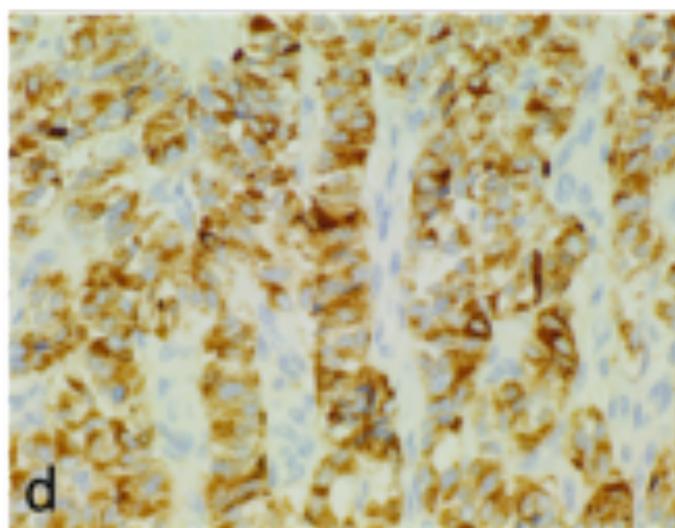
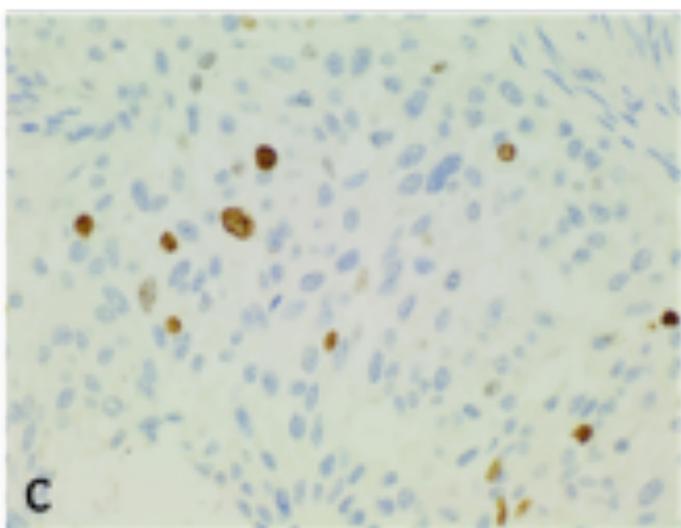
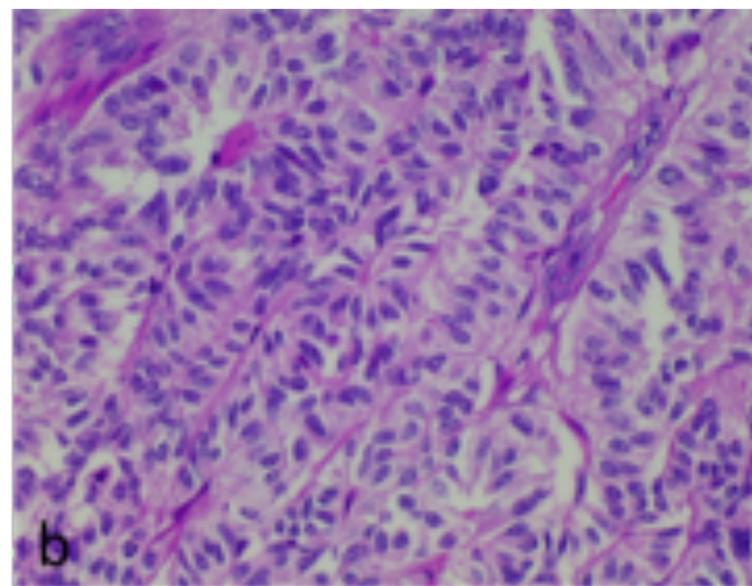
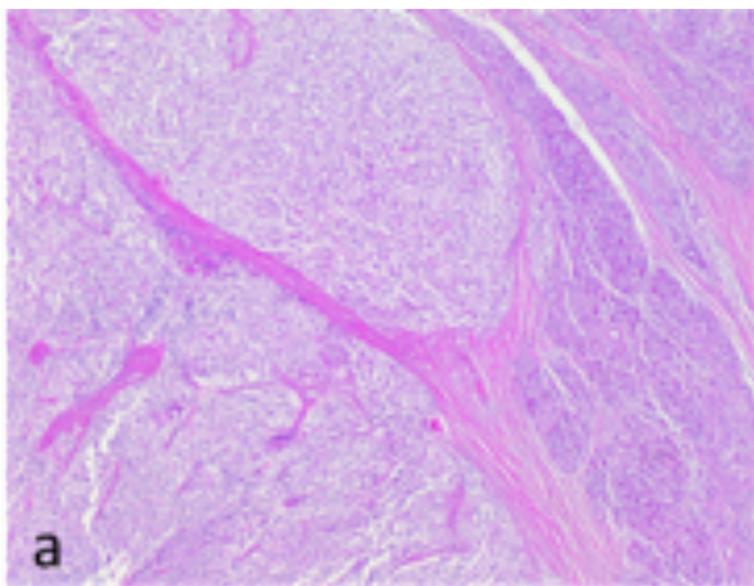


TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

ACTUALIZACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS (2017)

OMS 2010			OMS 2017		
Diferenciación celular	Grado tumoral		Diferenciación celular	Grado tumoral	
	Mitosis/10CGA	Ki 67		Mitosis/10CGA	Ki 67
<i>Bien diferenciado</i>			<i>Bien diferenciado</i>		
TNE grado 1	<2	<3	TNE grado 1	<2	<3
TNE grado 2	2-20	3-20	TNE grado 2	2-20	3-20
			TNE grado 3	>20	>20
<i>Pobremente diferenciado</i>			<i>Pobremente diferenciado</i>		
CNE grado 3 (tipo célula grande o célula pequeña)	>20	>20	CNE grado 3 (tipo célula grande o célula pequeña)	>20	>20
CMANE			MiNEN		

En caso de discordancia entre el índice de mitosis y el Ki 67, se considerará el de mayor grado.



Imágenes de tinción con hematoxilina-eosina a 4x (a) y 40x aumentos (b) de tumor neuroendocrino bien diferenciado de páncreas, grado 2 en base al índice proliferativo Ki67 (c), con arquitectura organoide, patrón trabecular y discreta atipia nuclear con cromatina de punteado fino; mediante técnicas de inmunohistoquímica se demuestra la expresión de cromogranina A (d) y sinaptofisina (e).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

ACTUALIZACIÓN DEL SISTEMA DEL SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN TNM (8ª EDICIÓN)

En su clasificación de 2010, la OMS recomienda la 7ª edición TNM del AJCC para la estadificación de los TNE, que clásicamente había sido la misma que para el adenocarcinoma de páncreas exocrino.

Sin embargo, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos empleaba un sistema de estadificación diferente para los TNE, lo que generaba una cierta *controversia entre autores americanos y europeos*.

En la última revisión, la **8ª edición TNM** ha unificado ambos criterios y actualmente considera un **sistema de estadificación diferente para los TNEP bien diferenciados** (TNE grado 1-3).

Resuelve además la dificultad que suponía en los estudios histológicos determinar la extensión a la grasa peripancreática, por la irregularidad de los lóbulos de la glándula y la frecuente infiltración/degeneración grasa de la misma, consiguiendo una mayor uniformidad en los informes; y que el tamaño tumoral es mejor predictor pronóstico que la infiltración de la grasa periglandular.

Para el **carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado** (CNE grado 3) se mantiene el criterio de utilizar el **mismo** sistema de estadificación que para los **adenocarcinomas de páncreas exocrino**.

Ya hay estudios que demuestran que esta 8ª edición mejora la estratificación del pronóstico entre los distintos estadios en relación a la 7ª edición.

Comparación de la 7ª y 8ª edición TNM de TNE bien diferenciados

7ª edición	TNM	8ª edición
Tumor limitado al páncreas, < o igual a 2cm.	T1	Tumor limitado al páncreas, <2cm.
Tumor limitado al páncreas, >2cm.	T2	Tumor limitado al páncreas, 2-4cm.
Tumor que se extiende más allá del páncreas sin infiltrar el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior.	T3	Tumor limitado al páncreas, >4cm; o tumor que invade el duodeno o el colédoco.
El tumor infiltra el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior.	T4	El tumor infiltra órganos adyacentes o grandes vasos.
No hay infiltración de ganglios locorregionales.	N0	No hay infiltración de ganglios locorregionales.
Hay infiltración de ganglios locorregionales.	N1	Hay infiltración de ganglios locorregionales.
No hay metástasis a distancia.	M0	No hay metástasis a distancia.
Metástasis a distancia.	M1	Metástasis a distancia.
	M1a	Metástasis confinadas al hígado.
	M1b	Metástasis en al menos un lugar fuera del hígado.
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas.

8ª edición TNM de TNE pobremente diferenciados

TNM	8ª edición
T1	Tumor de 2 cm o menor en su diámetro mayor.
T2	Tumor de 2-4 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor > 4 cm en su diámetro mayor.
T4	Tumor que infiltra el tronco celiaco, arteria mesentérica superior y/o la arteria hepática común.
N0	No hay infiltración de ganglios locorregionales.
N1	Infiltración de 1-3 ganglios locorregionales.
N2	Infiltración de 4 o más ganglios locorregionales.
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Debido a la naturaleza de estos tumores, disponemos de algunos biomarcadores que son empleados en el diagnóstico y seguimiento de los TNEP.

El más empleado es la **cromogranina A**, que aparece en los gránulos secretores de las células neuroendocrinas y tiene valores de sensibilidad y especificidad del 73% y 95% respectivamente para el diagnóstico de TNEP.

Su valor se correlaciona además con la carga tumoral y la supervivencia.

En tumores pobremente diferenciados (CNE grado 3), puede no estar presente. En este caso puede recurrirse a la enolasa neuroespecífica, que tiene mayor sensibilidad pero su especificidad es baja.

Recientemente se ha descrito un nuevo biomarcador (NETest) que determina RNA circulante en sangre periférica de varios genes y ha demostrado mayor precisión en el diagnóstico, evaluación de respuesta y seguimiento de estos pacientes que la cromogranina A, si bien aún no está disponible en muchos centros.

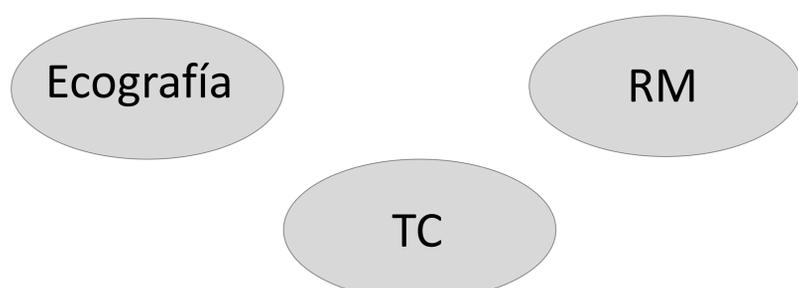
En aquellos casos en que se sospecha un TNEP funcionante, la demostración del exceso de producción hormonal específico, principalmente de insulina y gastrina que son los más frecuentes, permite realizar el diagnóstico.

PRUEBAS DE IMAGEN

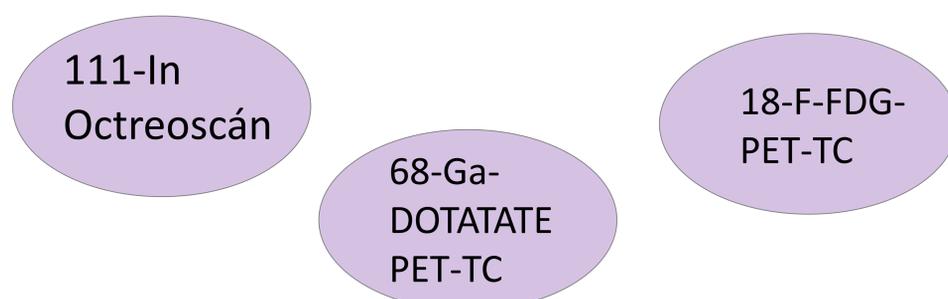
Utilidad:

- Detección, localización y caracterización del tumor primario
- Determinación de la extensión locorregional y a distancia
- Evaluación de la resecabilidad
- Determinación de una posible respuesta a diferentes tratamientos y evaluación de dicha respuesta
- Seguimiento

PRUEBAS DE IMAGEN ANATÓMICAS (Rx)



PRUEBAS DE IMAGEN FUNCIONALES (Med. nuclear)





TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

ANATÓMICAS

ECOGRAFÍA

Su sensibilidad, que depende del tamaño del tumor, es menor que otras técnicas pero con frecuencia es la primera prueba de imagen que se realiza en pacientes con clínica abdominal inespecífica.

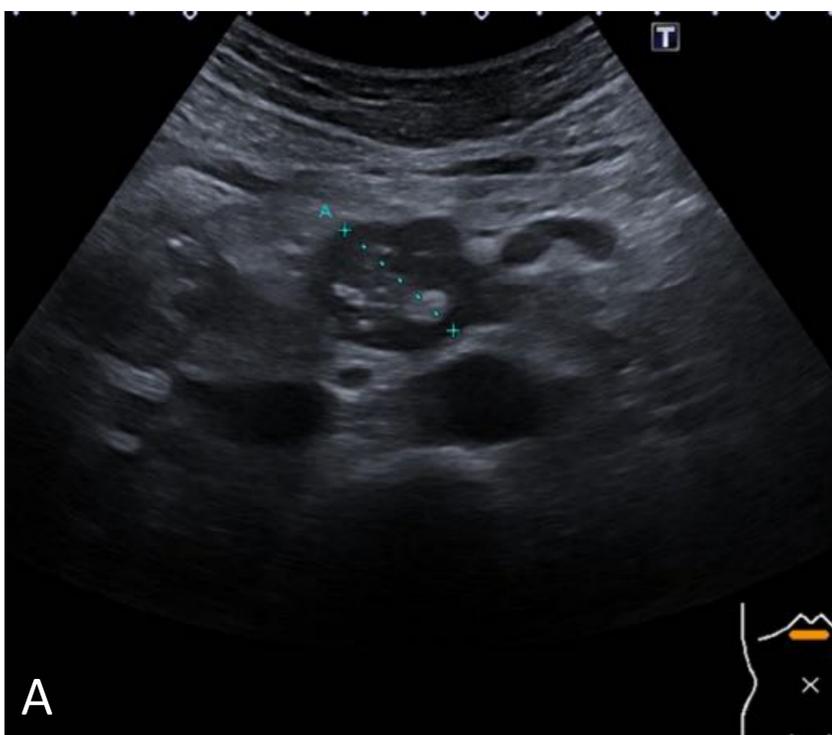
Masa pancreática, hipoecoica y con aumento de la vascularización en el estudio doppler, y con frecuencia identifica metástasis hepáticas, que suelen mostrarse hiperecogénicas, lo que inicia el proceso diagnóstico.

El contraste ecográfico mejora la capacidad diagnóstica de la prueba, en la que la lesión muestra un realce precoz característico, que lo diferencia del adenocarcinoma.

Sirve de guía para la biopsia percutánea, principalmente de la infiltración hepática, que en ocasiones es necesaria para la obtención de una muestra histológica.

La ecografía intraoperatoria es útil en localización de la lesión en el páncreas en caso de dudas entre la enucleación o la pancreatometomía distal como opciones de tratamiento (relación del tumor con el conducto de Wirsung y con los vasos próximos); y en la localización de metástasis hepáticas para resección quirúrgica o tratamiento local con microondas o radiofrecuencia.

Podría tener un papel en el seguimiento evitando radiación ionizante y el empleo de contraste yodado nefrotóxico en pacientes que, por la historia natural de enfermedad, requieren un seguimiento a largo plazo.



Paciente que acude a Urgencias por dolor en epigastrio de dos días de evolución. Se solicita ecografía con sospecha de patología biliar. Se detecta incidentalmente una lesión en la cabeza del páncreas, hipoecoica con focos ecogénicos en su interior de unos 3 cm de tamaño, entre asteriscos (A). En el estudio complementario de TC se identifica dicha lesión (flecha), con focos de calcificación y realce precoz en fase arterial (B), que estableció la sospecha de tumor neuroendocrino que fue confirmada histológicamente. Ver detalle de la calcificación en el estudio basal sin contraste en esquina inferior derecha.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

ANATÓMICAS

ECOENDOSCOPIA

Se considera el estudio de elección en la detección de lesiones ocultas de pequeño tamaño no identificadas mediante técnicas no invasivas.

Su sensibilidad es menor en lesiones de la cola de la glándula, que es menos accesible a esta exploración.

Es especialmente útil en la localización de insulinomas y gastrinomas, para los que el resto de técnicas de imagen tienen una sensibilidad limitada, y en determinar la relación de la tumoración con las estructuras anatómicas vecinas.

Como en el caso de la ecografía abdominal, el patrón de captación si se administra contraste ayuda a su caracterización como TNEP frente al adenocarcinoma.

Permite además la obtención de muestras para su análisis tanto de la lesión primaria, como de una posible afectación ganglionar o de lesiones hepáticas metastásicas y puede servir de guía para un tratamiento local con radiofrecuencia.





TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

ANATÓMICAS

TC

Es la técnica de imagen más habitualmente empleada tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de estos tumores. Sus ventajas son la amplia disponibilidad, la rapidez en la adquisición y la excelente resolución espacial de la técnica que ha ido mejorando con el desarrollo de nuevos equipos.

Protocolo:

Ayuno de alimentos sólidos de 6 horas . 500-750cc de **agua** justo antes de realizar el estudio.

Estudio basal sin contraste para detectar calcificaciones (opcional).

Contraste intravenoso (**CIV**) a un flujo alto de **4-5cc/seg**.

Emplear detección automática del bolo de contraste colocando un ROI en la aorta diafragmática para obtener unas fases vasculares óptimas.

Cobertura anatómica: abdomen y pelvis. Tórax no es necesario de rutina, sólo si sospecha de extensión.

Fase arterial a los 35-45 seg (15seg de la detección del CIV), esencial por el comportamiento hipervasculoso del tumor.

Fase portal a los 65-70 seg (45-50 seg de la detección del CIV) para valoración de los parénquimas del resto de órganos de la cavidad abdominal.

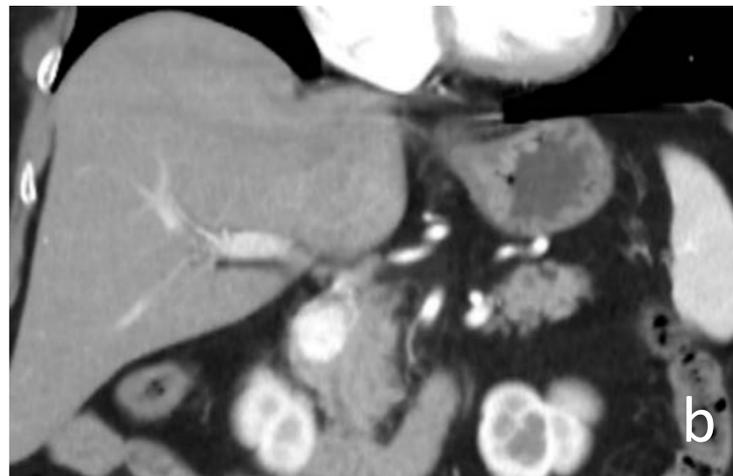
Fase de equilibrio a los 180 seg (150 seg de la detección del CIV), detectar realce progresivo tardío en tumores más fibrosos (opcional).

Hallazgos típicos:

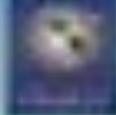
- lesiones pequeñas (<3 cm)
- bien delimitados
- morfología redondeada
- sólidos
- homogéneos y con mayor realce en fase arterial que el resto de la glándula
- sin dilatación del conducto de Wirsung
- sin infiltración vascular.



Tumores funcionantes o no funcionantes bien diferenciados. TNEP grado 1 y grado 2



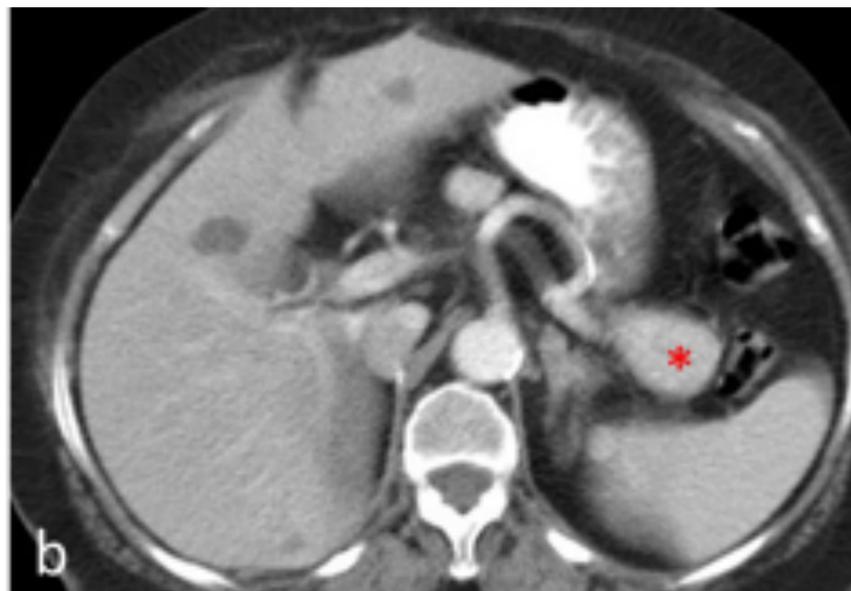
Imágenes de TC en fase arterial corte axial (a) y coronal (b) y en fase portal corte axial (c) que muestra lesión focal en cabeza de páncreas con hallazgos típicos de tumor neuroendocrino. Se describe como signo diferencial entre TNEP grado 1 y grado 2, que los G1 mantienen un mayor realce en fase portal mientras que los G2 aparecen isocaptantes en esta fase.



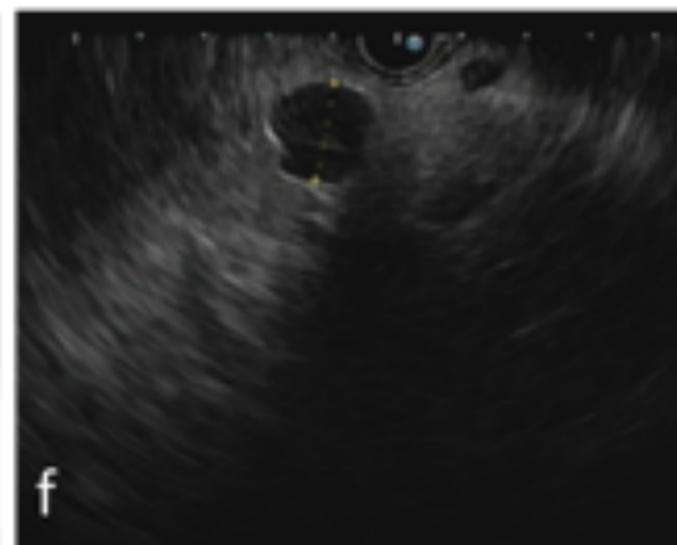
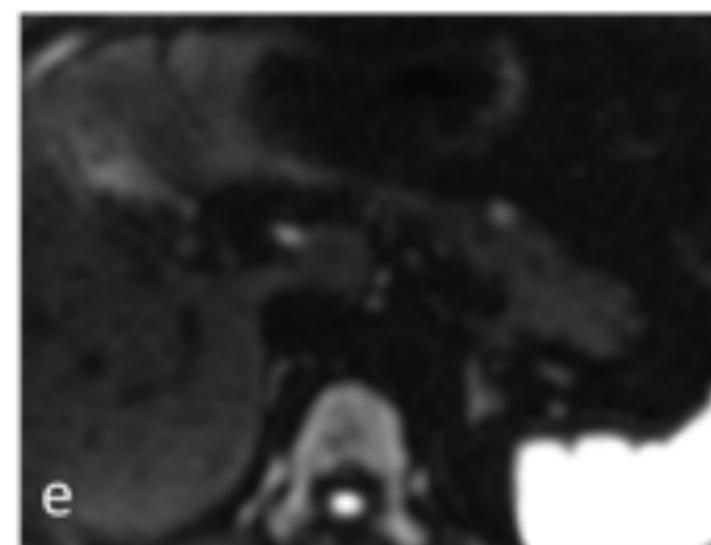
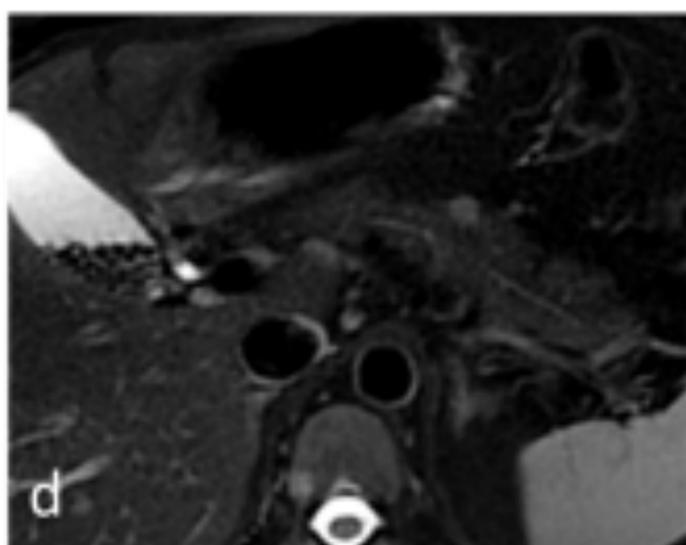
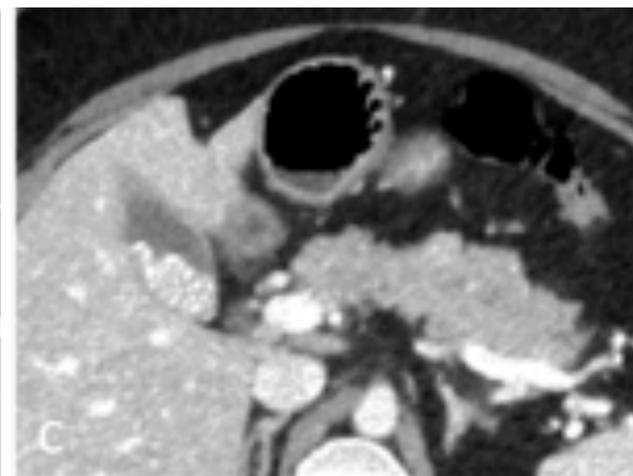
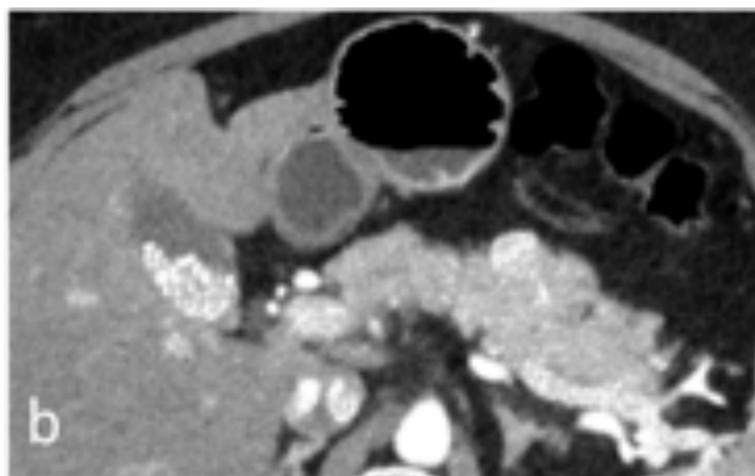
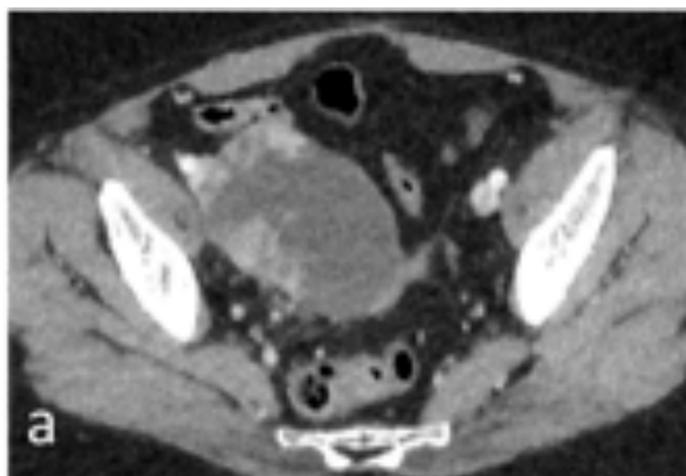
TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial con metástasis de tumores hipervasculares, el más común el carcinoma renal de células claras, pero también de cualquier otro origen.



Paciente con carcinoma renal de células claras que deforma ligeramente el contorno de la cortical en polo superior del riñón izquierdo (a) con metástasis hipervascular en cola de páncreas simulando tumor neuroendocrino (b). La presencia del tumor primario o el antecedente oncológico orienta el diagnóstico. Con mayor frecuencia en este escenario aparecen lesiones múltiples en la glándula .



Paciente de años con antecedentes personales de leiomiocarcinoma uterino intervenido. En estudio de seguimiento oncológico se realiza TC en que se identifica una lesión de densidad heterogénea en cadena iliaca externa derecha sospechosa de recaída ganglionar de su neoplasia uterina (a). Además hay una lesión focal periférica en cuerpo de páncreas que deforma ligeramente el contorno de la glándula, que muestra hiperrealce en fase arterial (b) y es casi isocaptante en fase portal (c), simulando tumor neuroendocrino de páncreas. Se completa estudio con RM que muestra la lesión descrita que se hace más evidente en las secuencias T2 con supresión grasa (d) y difusión (e). En estudio de ecoendoscopia (f) se observa hay una lesión hipocóica de 16 mm de la que se realiza PAAF, informada como metástasis de leiomiocarcinoma.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

TC

Hallazgos atípicos:

- lesiones grandes (>3-4 cm)
- límites imprecisos
- morfología irregular
- **degeneración quística** (hasta 5-10% de casos), que suelen ser tumores no funcionantes y de mayor tamaño, más frecuentemente localizados en cuerpo y cola, habitualmente uniloculares aunque pueden mostrar tabiques, y característicamente asocian una hiperrealce anular periférico en fase arterial que permite orientar el diagnóstico. Considerar siempre en este caso la posibilidad de TNEP asociado a MEN-1. *Diagnóstico diferencial con TMPI, cistoadenoma seroso y cistoadenoma/carcinoma mucinoso.*
- **hipocaptantes** en fase arterial y portal o realce marcadamente heterogéneo, por presencia de necrosis. Casi el 50% de los casos, que traduce la presencia de abundante estroma hialinizado. *Diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma ductal.*
- **dilatación del conducto de Wirsung**, o incluso presencia del “doble conducto dilatado” dependiendo de su localización, menos habitual que en el caso del adenocarcinoma ductal. Los tumores secretores de serotonina pequeños pueden mostrar este hallazgo al tener un estroma altamente fibrótico.
- **infiltración vascular**, más frecuentemente venosa, menos común que en el adenocarcinoma ductal. Característicamente el TNEP puede originar un trombo similar al hepatocarcinoma (muy infrecuente).
- **calcificaciones**, hasta en el 20% de los casos, focales, gruesas, irregulares y de localización central, que no suelen aparecer en el adenocarcinoma ductal.



ANATÓMICAS

Mayor agresividad tumoral y menor grado de diferenciación celular (peor pronóstico).
TNEP grado 3 o CNE grado 3.

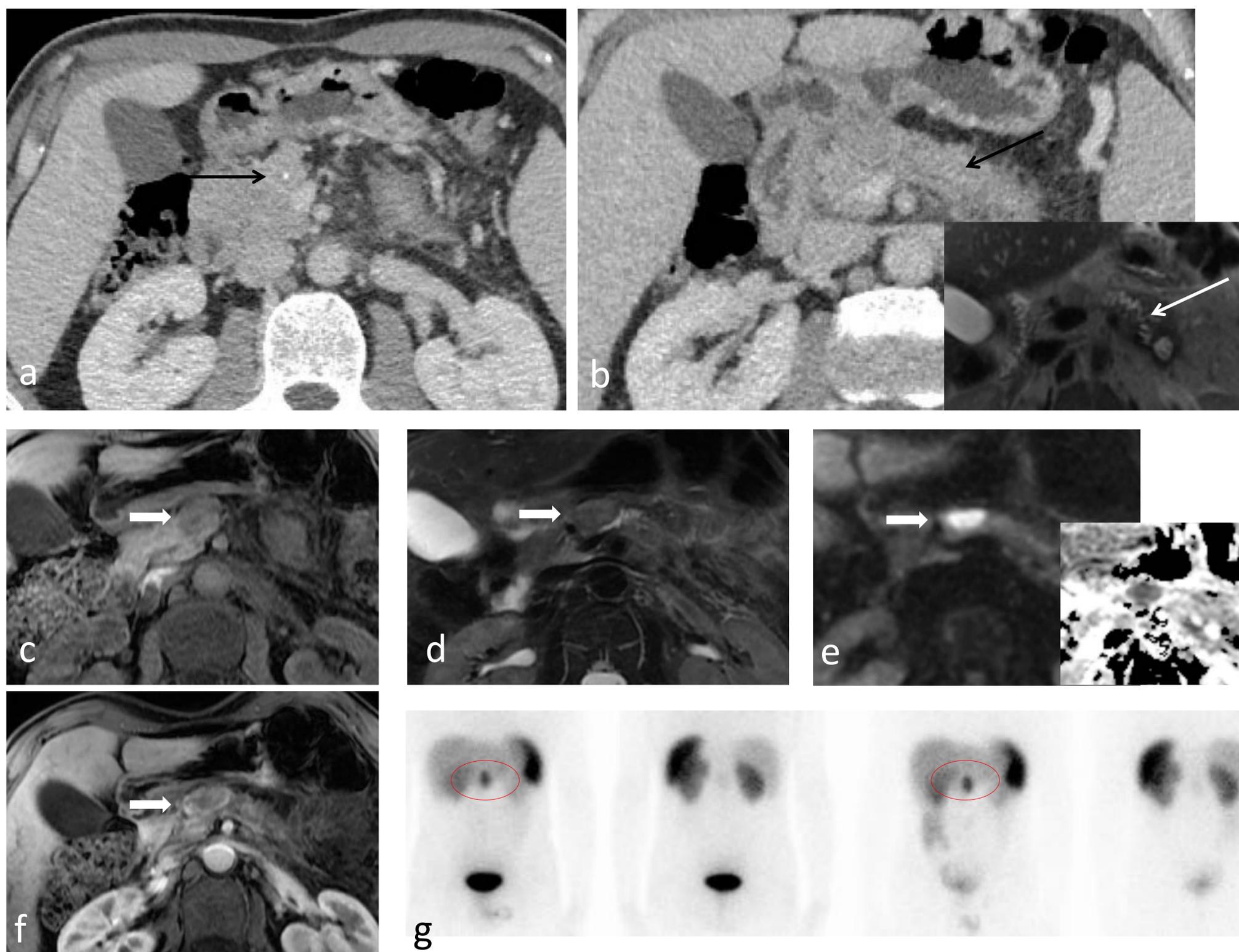


Estudio de TC en fase arterial (a) y portal (b) visualizando una tumoración en cuerpo –cola de páncreas hipocaptante en ambas fases, con signos de extensión extraglandular e infiltración de la vena esplénica, que aparece completamente rodeada por el lesión. En segmento VIII hepático lesión focal hipovascular en fase portal (c) sin realce en fase arterial (ver detalle en margen inferior izquierdo) sugestiva de metástasis. Se informa como tumoración primaria de páncreas sospechosa de adenocarcinoma ductal. Para confirmación histológica se realiza biopsia con aguja gruesa con control ecográfico de lesión hepática (no mostrada) con el resultado de tejido infiltrado por carcinoma neuroendocrino Ki67 70%. Ejemplo de comportamiento atípico por imagen con lesión hipovascular e infiltración vascular indistinguible del adenocarcinoma por imagen y que suele corresponder a lesiones más agresivas).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

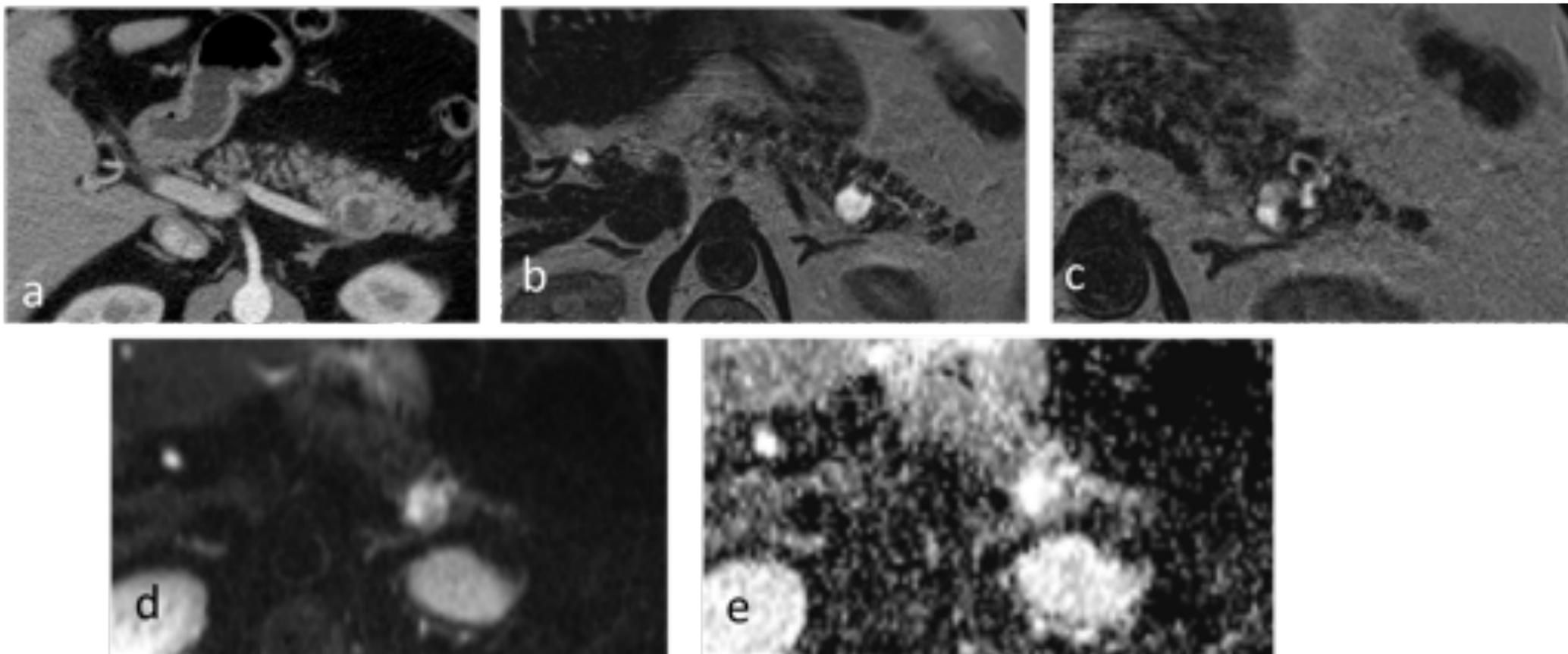
DIAGNÓSTICO



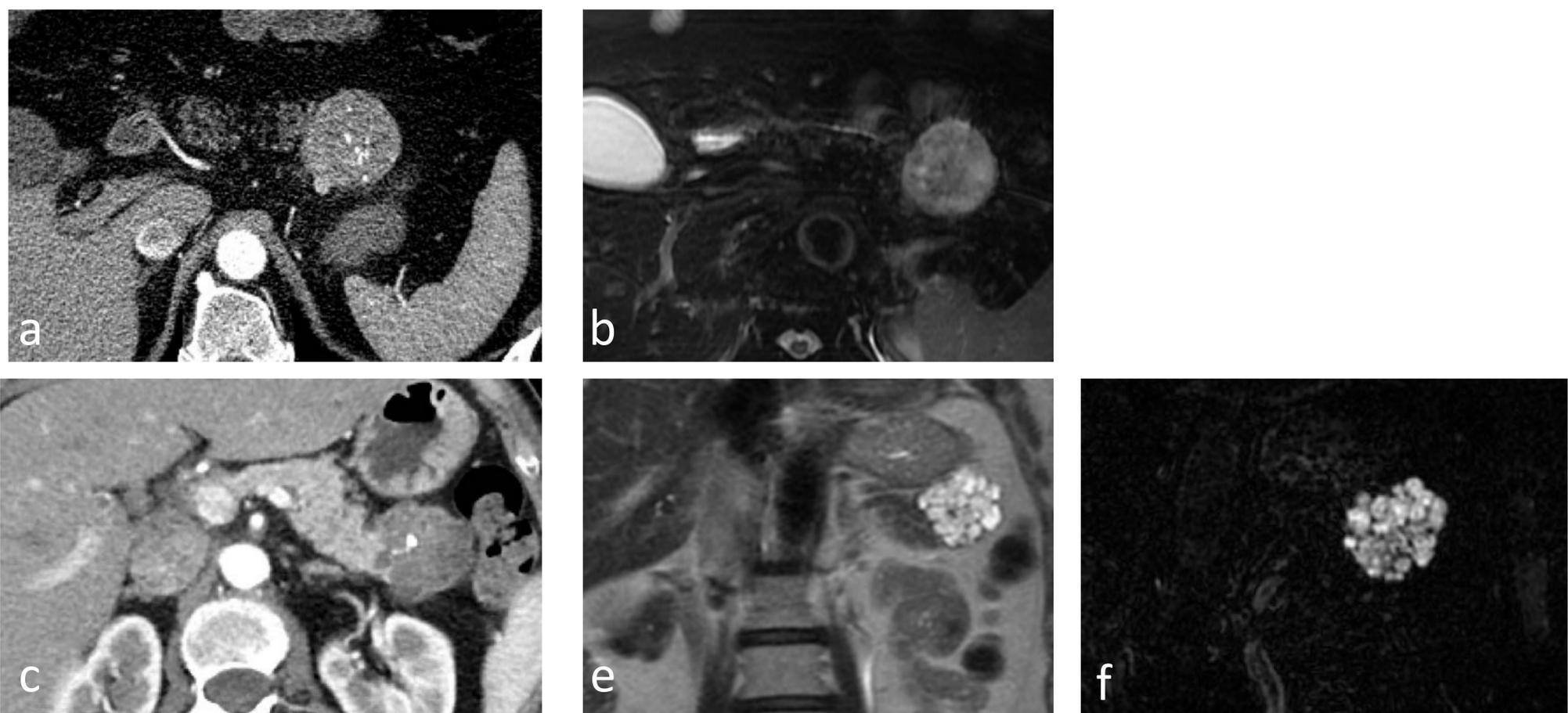
Paciente ingresado por sospecha de pancreatitis en el que se realiza ecoendoscopia que identifica una dudosa lesión focal en páncreas. Se completa estudio con TC en el que con dificultad se intuye una lesión en cuerpo de páncreas con una calcificación puntiforme (a) que condiciona discreta dilatación del conducto de Wirsung (b), ambos hallazgos atípicos para tumor neuroendocrino. Se completa la valoración con RM donde se demuestra la mayor resolución de contraste tisular de la técnica mostrando claramente la tumoración hipointensa en secuencia T1(c) y levemente hiperintensa en la secuencia T2(d) y especialmente evidente en difusión (e)(restricción demostrada en el mapa de coeficiente de difusión aparente) y la dilatación ductal distal. En el estudio dinámico con contraste muestra ligero hiperrealce en relación al resto de la glándula en fase arterial (f). Tiene un tamaño inferior a 4 cm y aparece confinada a la glándula. Los hallazgos en conjunto orientan a esta estirpe tumoral y se realiza estudio con Octreoscan que confirma la presencia de receptores de somatostatina (g). El estudio histológico confirma diagnóstico de TNEP grado 2 con estadificación T2N0 (concordante con la evaluación prequirúrgica).



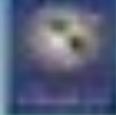
TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS DIAGNÓSTICO



Paciente con dolor epigástrico inespecífico. En TC lesión en cola pancreática con centro hipodenso y realce periférico anular en fase arterial (a). Se completa estudio con RM que permite una mejor caracterización de los componentes de la tumoración. Secuencia T2 de cortes finos que muestra el área central quística muy próxima al conducto pancreático principal (b) y con dos ductos secundarios que parecen comunicar con la lesión (c). Muestra hiperseñal en difusión (d) pero sin restricción en el mapa ADC por efecto T2 (e). Ejemplo típico de tumor neuroendocrino quístico (hallazgo atípico) con realce periférico característico. Se consideró la posibilidad de tumor mucinoso papilar intraductal de rama por la dudosa comunicación de la lesión con el conducto pancreático. Diagnóstico histológico definitivo tras resección quirúrgica: tumor neuroendocrino grado 1, cromogranina +, sinaptofisina +.



En la fila superior tumor de aspecto sólido con calcificaciones centrales en la cola pancreática, que simula en estudio de TC tumor seroso microquístico (a). Se confirma naturaleza sólida en RM (b). Diagnóstico histológico: Tumor neuroendocrino bien diferenciado (G1) con degeneración quística focal. En fila inferior tumor seroso microquístico con imagen similar en TC (c) pero claramente quístico en RM en secuencias T2 (e) y colangiográficas (f).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

TC

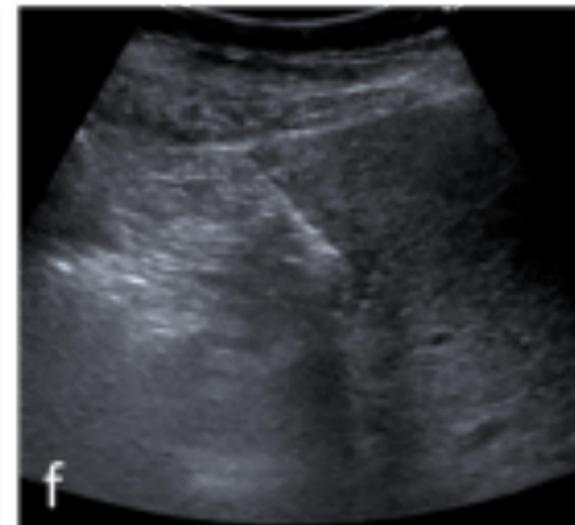
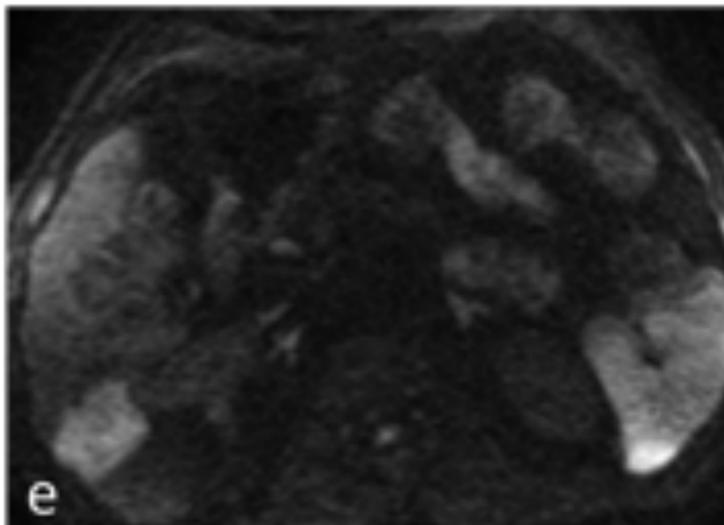
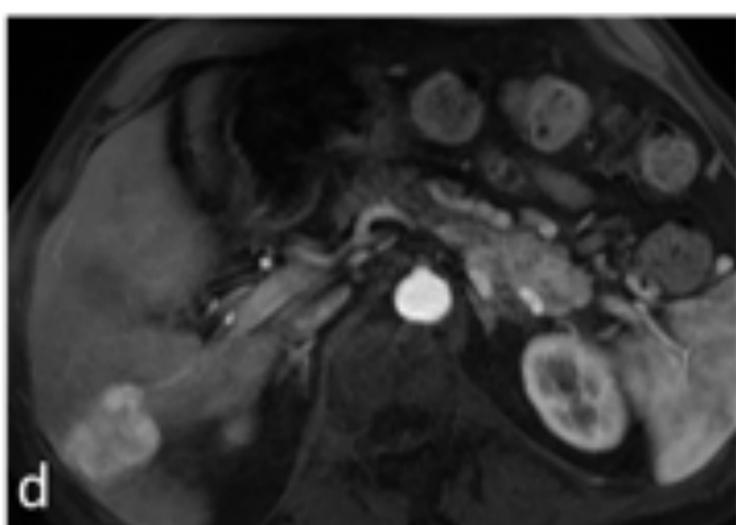
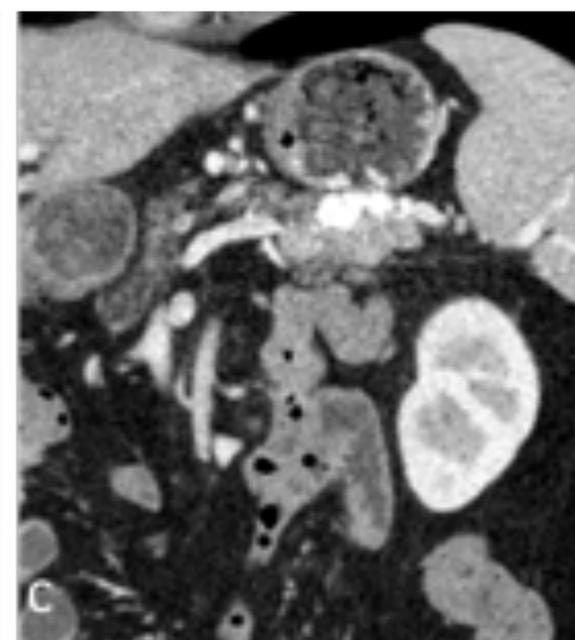
Resecabilidad:

- Infiltración de estructuras vecinas
- Invasión vascular. Criterios de irresecabilidad menos estrictos que en adenocarcinoma. Considerar exploración quirúrgica.

Extensión tumoral locorregional y a distancia

- Ganglios locorregionales
- Hígado, reproducen característicamente el patrón de captación del tumor primario. Principal factor pronóstico (reducción de la supervivencia a 5 años del 70-80% al 50%) y principal causa de muerte.
- Hueso, metástasis blásticas o líticas (peor pronóstico).

ANATÓMICAS



Corte axial de TC en fase arterial (a) donde se muestra una lesión en cola del páncreas, de unos 5 cm de tamaño, que presenta hiperrealce en fase arterial, lo que orienta a tumor neuroendocrino, con focos de calcificación gruesa como hallazgo atípico. En las imágenes se identifican dos metástasis en lóbulo hepático derecho igualmente hipercaptantes en fase arterial, y la de localización más caudal (b) también con pequeños focos de calcificación, reproduciendo característicamente la misma apariencia del tumor primario. En un corte coronal oblicuo (c) se evidencia infiltración tumoral de la vena esplénica con obliteración del segmento distal, sin afectación de otras estructuras vasculares. En el estudio de RM complementario se visualizan la lesión pancreática y la afectación metastásica hepática que se hacen evidentes en la fase arterial del estudio dinámico con contraste (d) y en la secuencia de difusión (e). Para diagnóstico histológico definitivo se obtiene una muestra mediante BAG ecoguiada de una de las metástasis hepáticas (f). El estudio de imagen establece una estadificación radiológica T3N0M1a. Tanto el tumor primario como las metástasis hepáticas son resecables por lo que el tratamiento indicado es la cirugía.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

ANATÓMICAS

RM

Protocolo:

Ayuno de 4-6 horas.

Doble eco T1 en fase y fase opuesta axial / T2 axial y coronal / **T2 con saturación grasa axial**

Difusión y mapa coeficiente difusión aparente. Secuencias colangiográficas.

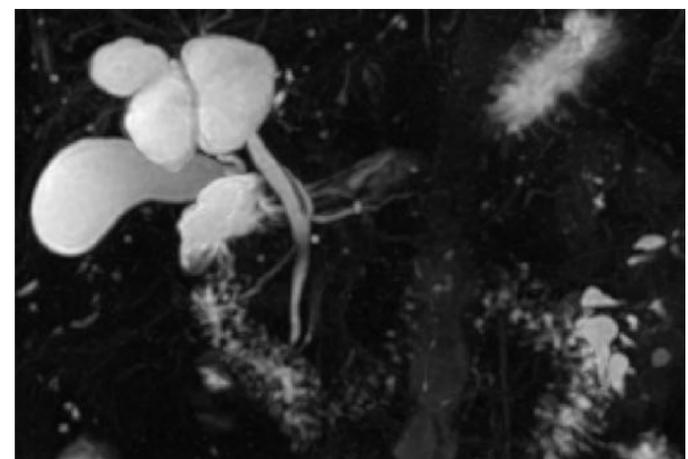
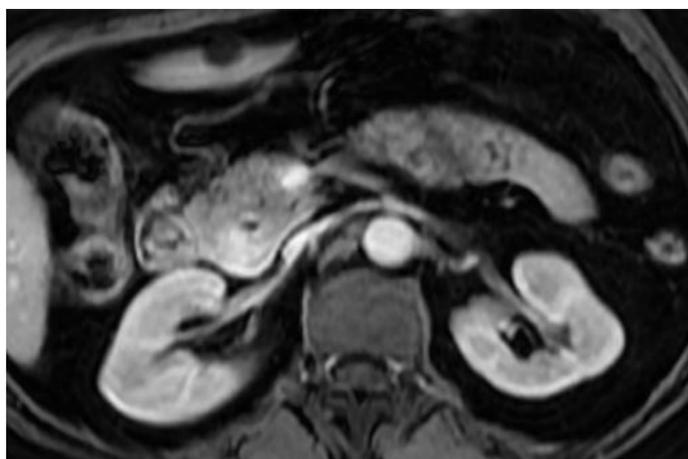
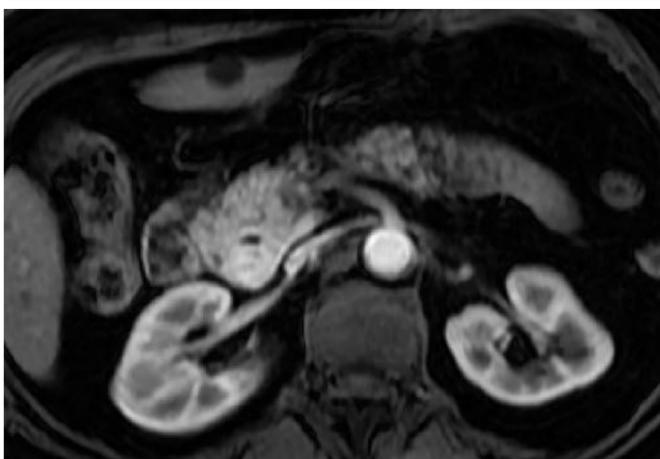
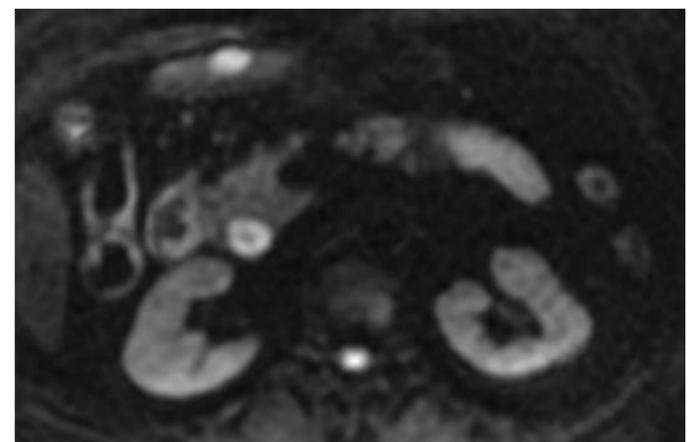
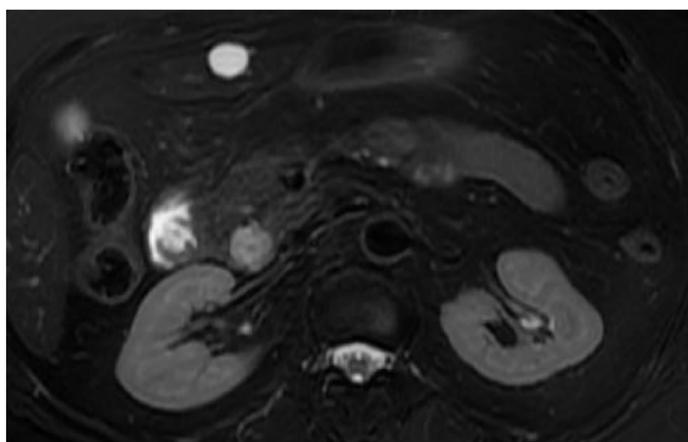
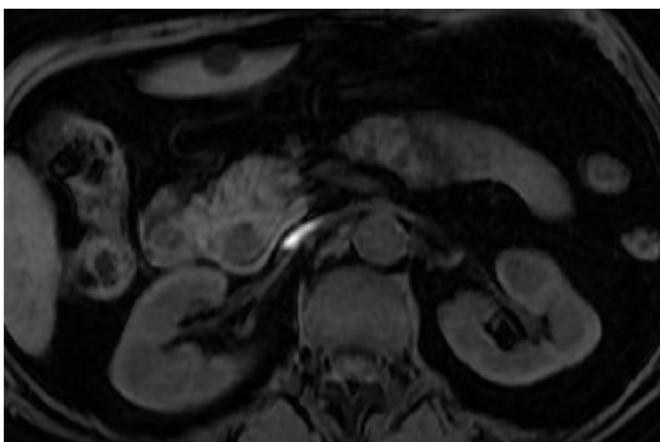
Estudio dinámico con contraste (0,1 cc/kg gadolino a 2 cc/s): precontraste, **arterial (35s)**, **portal (70s)** y equilibrio (180s)

Característicamente se muestran hipointensos en secuencias T1 sin contraste e hiperintensos en secuencias T2 en relación resto de la glándula, y de forma similar a lo descrito para la TC, puede mostrar una apariencia típica o atípica en las secuencias morfológicas y el estudio con contraste.

Ventajas en relación con la TC:

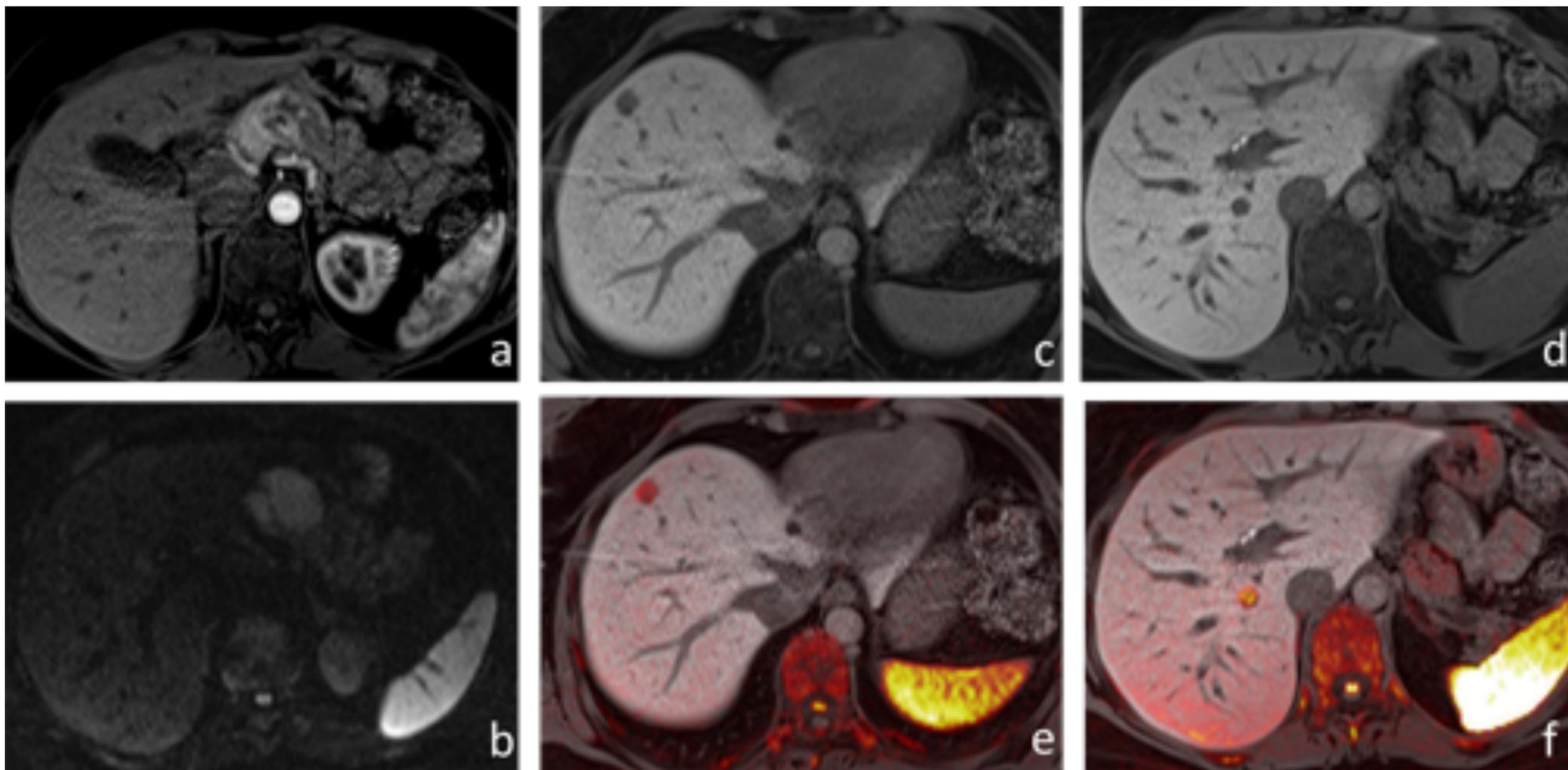
- No emplea radiación ionizante, relevante al afectar con frecuencia a pacientes jóvenes y con una larga supervivencia, que precisan controles evolutivos a largo plazo.
- Mejor resolución de contraste tisular, siendo capaz de detectar lesiones de menor tamaño en el páncreas y una mejor caracterización de los componentes de la lesión.
- Mayor sensibilidad en la detección de metástasis hepáticas. Las guías recomiendan su uso antes de la cirugía para descartar para descartarlas (considerar contraste hepatoespecífico).
- El mapa ADC es un factor pronóstico (relación inversa con el Ki67).
- La secuencia de difusión es útil en la valoración de respuesta tras quimio o radioembolización y el tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos.

Inconvenientes: mayor coste y menor disponibilidad de la técnica.



Imágenes de RM mostrando el protocolo habitual y hallazgos típico de tumor neuroendocrino en las diferentes secuencias según se explica en el texto. De izquierda a derecha y de arriba a abajo, secuencia T1, secuencia T2 con saturación grasa, secuencia de difusión, fases arterial y portal del estudio dinámico tras contraste y reconstrucción volumétrica de secuencia colangiográfica.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS DIAGNÓSTICO



Tumor neuroendocrino del cuerpo del páncreas con diseminación hepática. Estudio de RM para planificación quirúrgica que se realiza con contraste hepatoespecífico para determinar el número exacto y la localización de las metástasis hepáticas. Secuencia T1 dinámica con contraste en fase arterial (a) donde se identifica la lesión primaria que muestra típicamente mayor realce en esta fase que el resto de la glándula. Debajo la correspondencia con la secuencia de difusión (b). En la fase hepatobiliar hay dos lesiones hipocaptantes en LHD (c) y (d) que corresponden a metástasis y que también aparecen evidentes en la secuencia de difusión. Ambas secuencias han demostrado ser las de mayor utilidad en la valoración precisa de la afectación metastásica del hígado. Se muestra la fusión de imágenes de la fase hepatobiliar y la secuencias de difusión para mostrar las lesiones (e) y (f).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

FUNCIONALES

Disponemos de técnicas de imagen que emplean sustancias marcadas con radionúclidos que se unen específicamente a los receptores de SS que expresan los TNEP y nos permiten detectarlos. Hay 5 subtipos de receptores, siendo el tipo 2 el que se expresa predominantemente en estos tumores, especialmente en los tumores bien diferenciados en comparación con los pobremente diferenciados, lo que condicionará la utilidad de cada una de estas pruebas según el grado de diferenciación tumoral en cada caso.

Se emplean en el diagnóstico inicial, estudio prequirúrgico y en la reevaluación tras tratamiento.

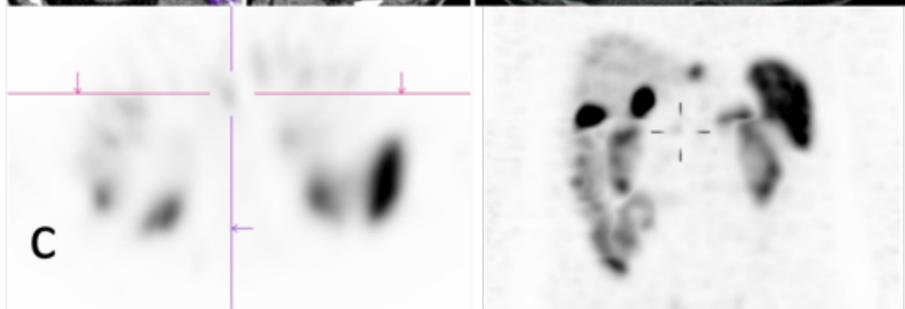
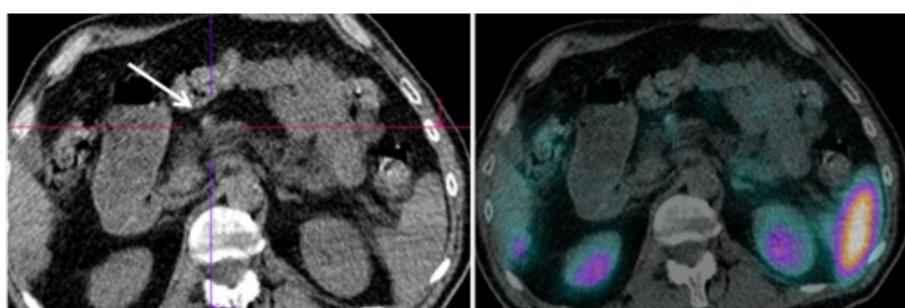
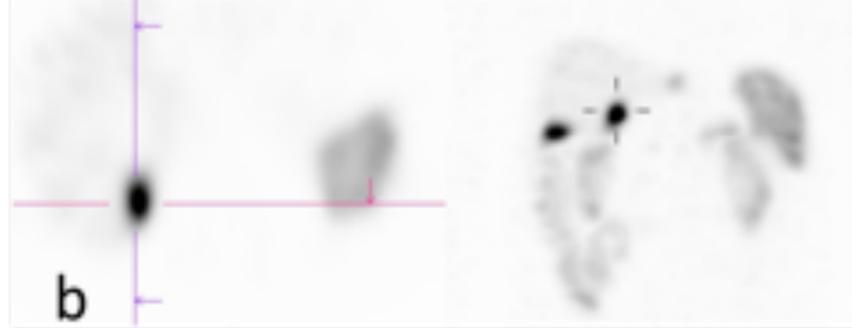
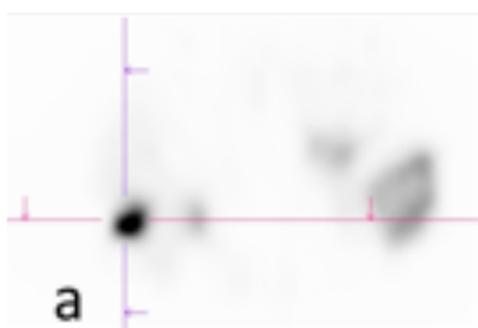
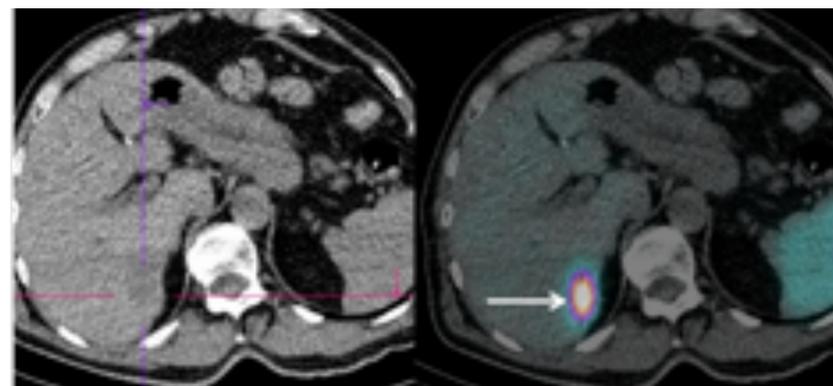
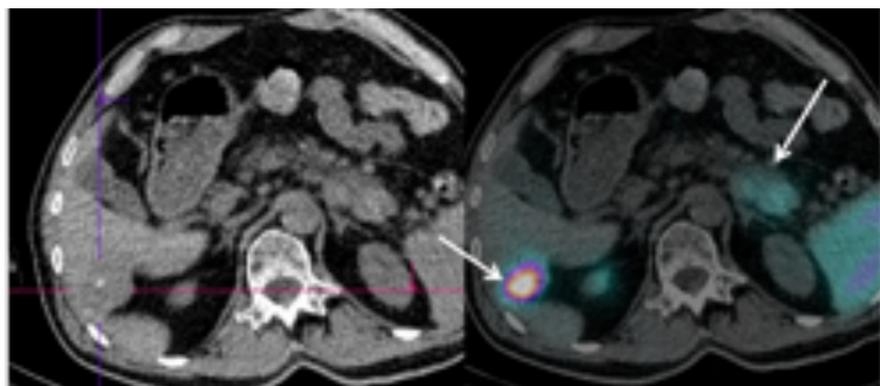
OCTREOSCAN

Utilizado clásicamente en la valoración de estos tumores, emplea un radiofármaco marcado con indio-111 que emite radiación gamma y se detecta mediante un equipo de SPECT.

Sensibilidad global del 77% (80% TNE bien diferenciados; 57% TNE pobremente diferenciados).

Menor sensibilidad en insulinomas por ausencia o menor expresión de receptores.

Lesiones benignas y otros tumores pueden expresar receptores de SS y originar falsos positivos.



Lesión en cola del páncreas con diagnóstico histológico de tumor neuroendocrino grado 2. Se completa la valoración previa al tratamiento mediante SPECT-TC con análogos de somatostatina (Octreoscan). Se confirma depósito de trazador en cola del páncreas (a), hígado (a) y (b) y ganglio peripancreático (c), compatible con tumoración que expresa receptores de somatostatina. Es concordante con el grado tumoral (tumor bien diferenciado grado 2). Dicha positividad permite considerar entre las opciones de tratamiento tanto los análogos de somatostatina como los péptidos marcados con radionúclidos.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN

FUNCIONALES

PET-TC 68-Ga-DOTATATE

En los últimos 5 años, estudios de PET-TC un nuevo trazador marcado con galio-68 (68-Ga-Dotatate) con mayor afinidad por los receptores de SS y la mayor resolución espacial de la técnica, han demostrado una mayor sensibilidad con menor dosis de radiación que la técnica tradicional para la detección de estos tumores, especialmente de lesiones primarias ocultas y metástasis de pequeño tamaño.

Varios metaanálisis demuestran cambios en el manejo en 37-81% de estos pacientes en base a los resultados de esta exploración, ya incluida en las guías clínicas de estos tumores.

Igual que el octreoscan, su sensibilidad es menor en TNE pobremente.

Antes de plantear un tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos, debe demostrarse la expresión de receptores de somatostatina mediante una de estas exploraciones.

El mayor coste y la corta vida media del radiofármaco limitan el uso rutinario de la técnica.

PET-TC 18-F-FDG

Empleado habitualmente en imagen oncológica, se basa en el aumento del consumo de glucosa por el metabolismo tumoral.

Utilidad limitada en los TNE bien diferenciados (nivel de metabolismo de glucosa casi normal), pero es útil en la valoración de los **TNE pobremente diferenciados**.

La positividad en esta prueba es un marcador pronóstico que indica el grado de diferenciación celular y se correlaciona con menor supervivencia, recaída precoz y peor respuesta a tratamiento con péptidos marcados.

PET-TC 68-Ga-DOTATATE + 18-F-FDG

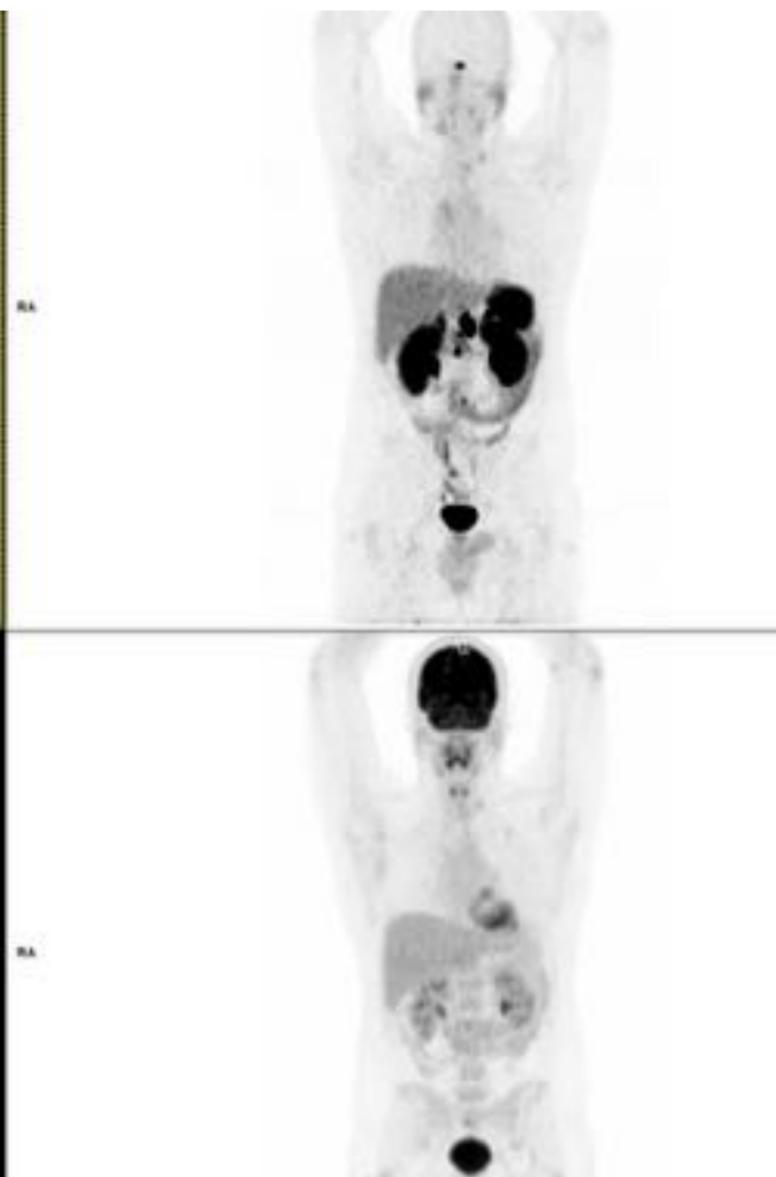
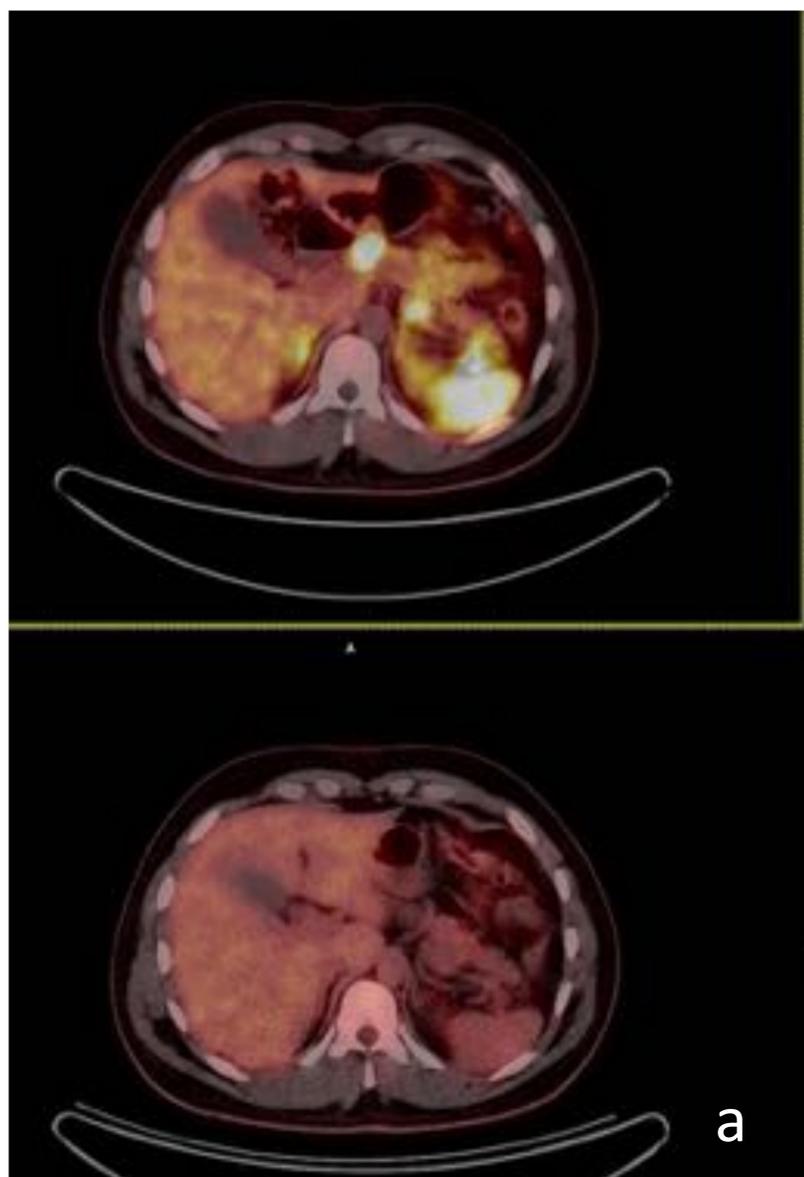
Dada la heterogeneidad de estas lesiones, incluso dentro del mismo tumor, el uso combinado de ambos trazadores aporta información complementaria de cara al pronóstico y abordaje terapéutico en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

Se recomienda su utilización en **TNEP G3** (valorar en casos de **G2 de alto grado**), **CNE**, en casos con **lesiones anatómicas sin depósito** de trazador en PET-TC con **Ga-DOTATATE** y en casos de **progresión rápida** independientemente del grado tumoral, que traduciría una progresión del tumor a un mayor grado tumoral con menor diferenciación celular.

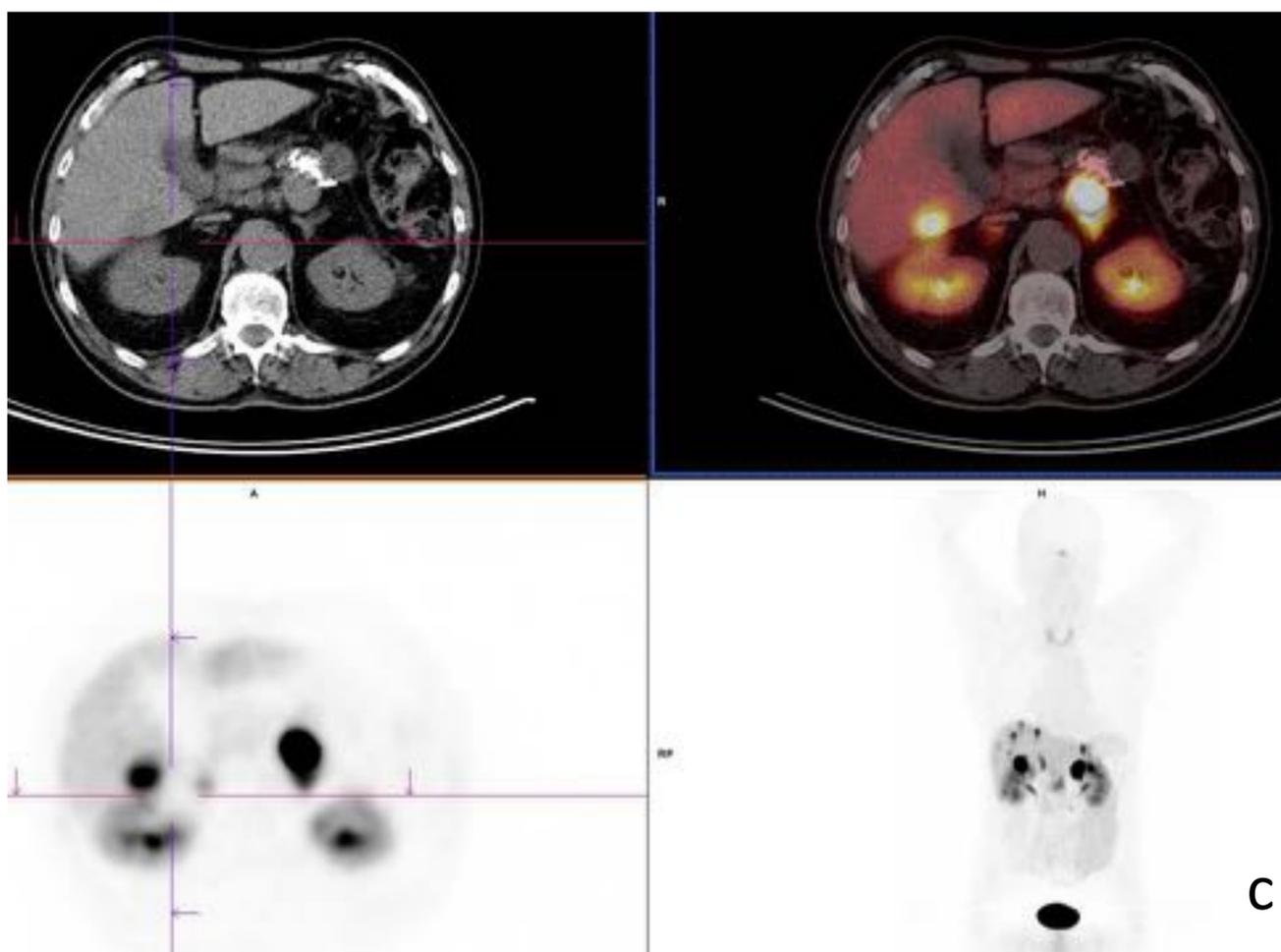
TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE IMAGEN



FUNCIONALES



Imágenes funcionales. Estudio de PET-TC con Ga-DOTATATE (a) que muestra un depósito de trazador en el cuello del páncreas en relación con tumor que expresa receptores de somatostatina. Se confirmó en estudio histológico tumor neuroendocrino de páncreas. Se completó estudio con PET-TC con FDG (b) que no muestra depósito patológico de trazador lo que indica tumor bien diferenciado.

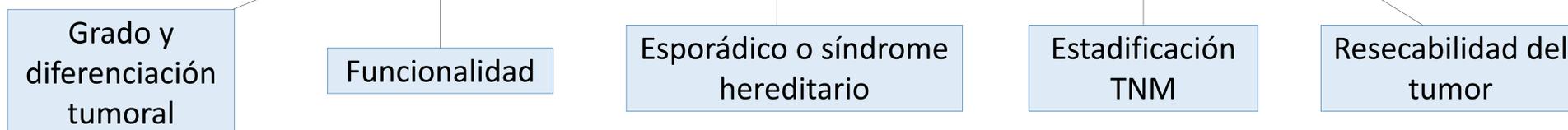
En las imágenes inferiores se muestra imagen de l estudio PET-TC con Ga-DOTATATE (c) donde se aprecia depósito patológico del trazador en lóbulo hepático izquierdo en relación con metástasis hepática.

Imágenes cortesía de la Dra. Mercedes Mitjavila (H.U. Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid).

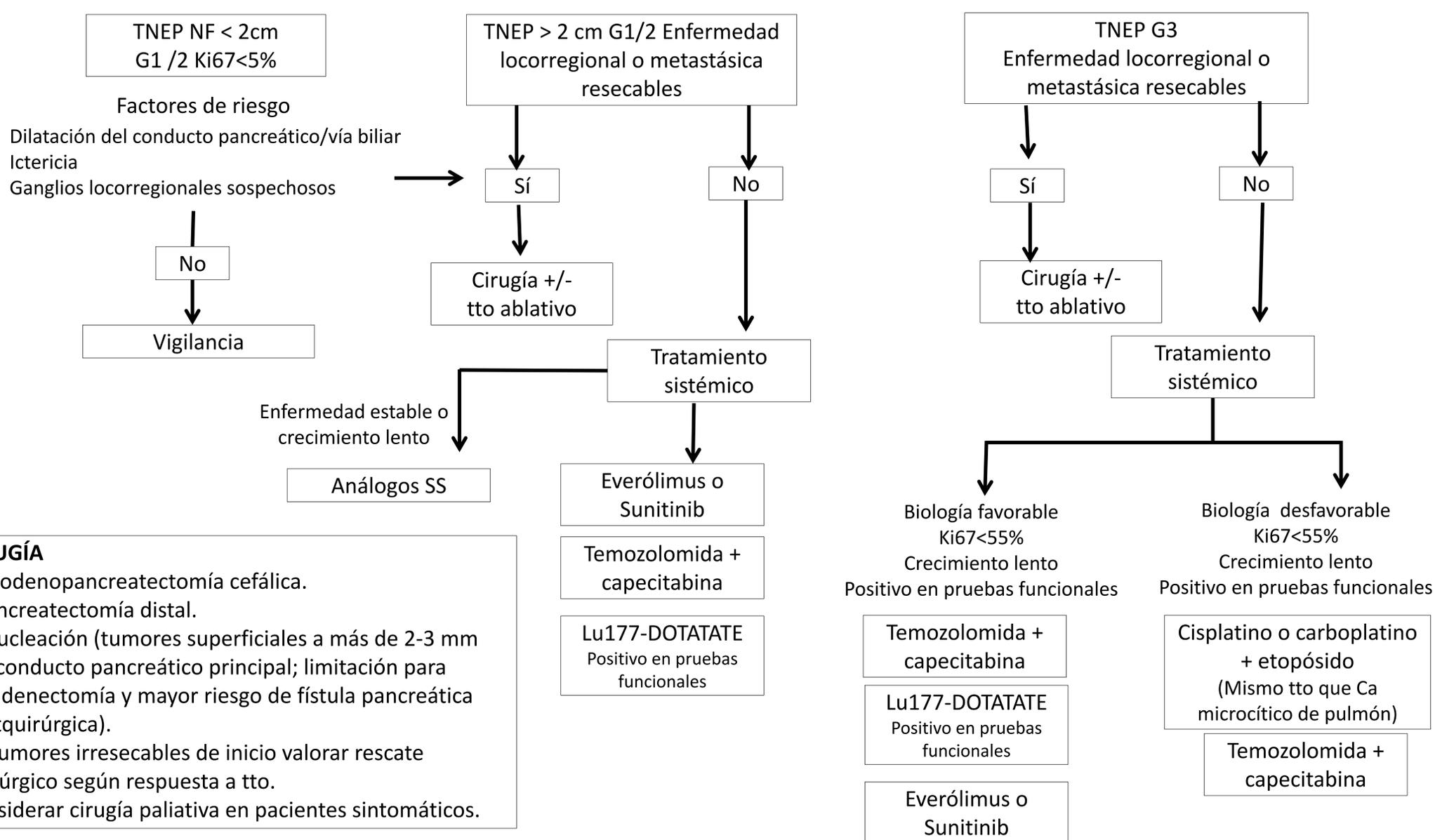
TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

TRATAMIENTO

Información necesaria antes del tratamiento
(El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente)



Tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNEP G1-G2-G3)



CIRUGÍA

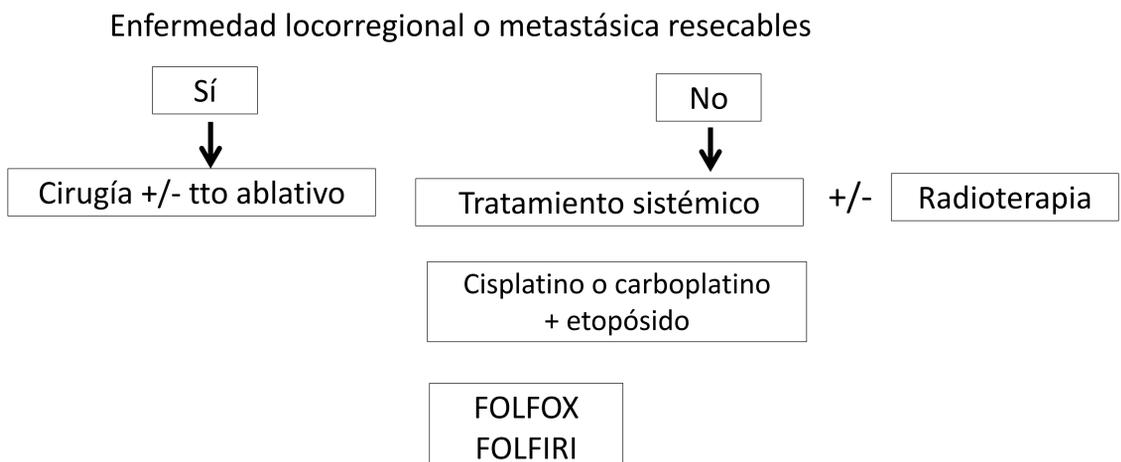
- Duodenopancreatectomía cefálica.
- Pancreatectomía distal.
- Enucleación (tumores superficiales a más de 2-3 mm del conducto pancreático principal; limitación para linfadenectomía y mayor riesgo de fístula pancreática postquirúrgica).

En tumores irresecables de inicio valorar rescate quirúrgico según respuesta a tto.
Considerar cirugía paliativa en pacientes sintomáticos.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A LA AFECTACIÓN HEPÁTICA

- Ablación (radiofrecuencia o microondas): completar un tratamiento quirúrgico; enfermedad oligometastásica con hasta 3-5 lesiones; o enfermedad oligometastásica en progresión que no responde a tratamiento sistémico (1-2 metástasis).
- Embolización transarterial (TAE) o Quimioembolización transarterial (TACE): las metástasis reciben vascularización arterial y el parénquima sano de la vena porta. Indicada en pacientes con enfermedad hepática no resecable ni subsidiaria de ablación o enfermedad sintomática sin respuesta a análogos de SS.
- Radioterapia interna selectiva o Radioembolización: microesferas con Ytrio-90 con actividad circunscrita a la zona tumoral (menor toxicidad). Alternativa en enfermedad avanzada con metástasis hepáticas irresecables.

Carcinomas neuroendocrinos (CNE G3)





TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

TRATAMIENTO

Péptidos marcados con radionúclidos (Lutecio-177)

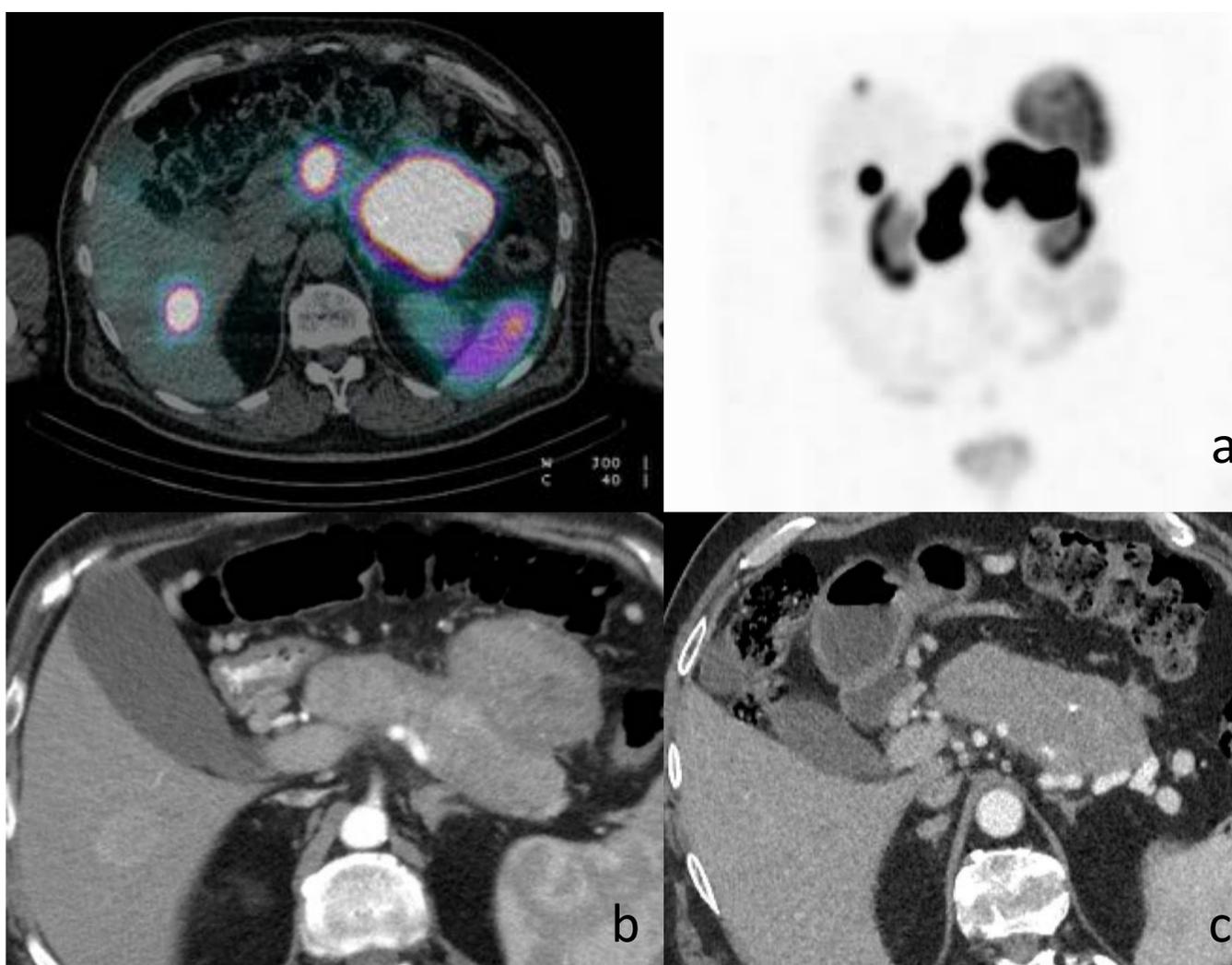
La **teragnosis** consiste en la combinación de diagnóstico por imagen y tratamiento dirigido utilizando una misma diana molecular y empleando el mismo radiofármaco a diferentes dosis (una menor para diagnóstico y otra mayor para tratamiento), u otro radiofármaco más activo con el mismo ligando.

Se emplea desde hace décadas en el tratamiento del cáncer de tiroides y el hipertiroidismo y, desde hace algunos años, en el tratamiento de TNEP con buenos resultados.

Se emplean los nuevos análogos con una mayor afinidad para los receptores de SS, al que se une un radiofármaco emisor de radiación beta citotóxica. Habitualmente se utiliza DOTATATE como análogo de SS y el Lutecio-177 como radiofármaco, en lugar de Ytrio-90, ya que tiene un mejor perfil de toxicidad tanto local como sistémica y además es emisor de fotones gamma que permite obtener imagen diagnóstica y dosimetría mientras se realiza el tratamiento.

Se recomienda como tratamiento de 2ª línea en TNEP localmente avanzado o metastásico positivos a receptores de SS en pruebas funcionales tras progresión a análogos de SS y puede emplearse como tto neoadyuvante antes de cirugía en tumores borderline o irresecables.

El uso combinado con quimioterapia radiosensibilizante ha mostrado mejor respuesta sin aumento de la toxicidad.



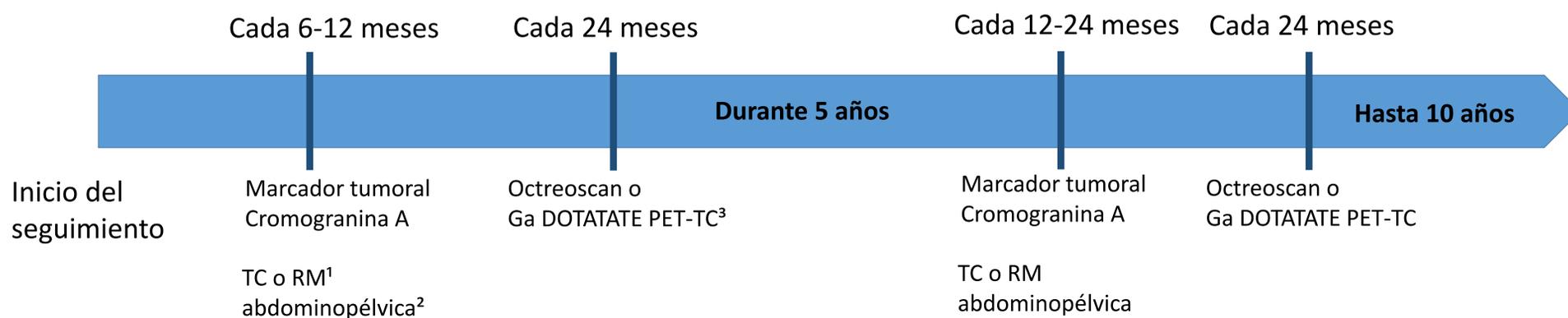
Paciente con TNEP múltiple con metástasis hepáticas que ha progresado a tratamiento con análogos de SS y everólimus. Se decide tratamiento con Lutecio. En la fila superior las imágenes diagnósticas obtenidas durante el procedimiento que permiten visualizar el depósito del radiofármaco en las lesiones tumorales (a). En la fila inferior, imágenes de TC antes del procedimiento (b) y un año después del mismo (c), donde se aprecia la respuesta tumoral con desaparición de la metástasis hepática y la disminución de tamaño de las lesiones en páncreas, especialmente la de mayor tamaño que prácticamente ha desaparecido por completo.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

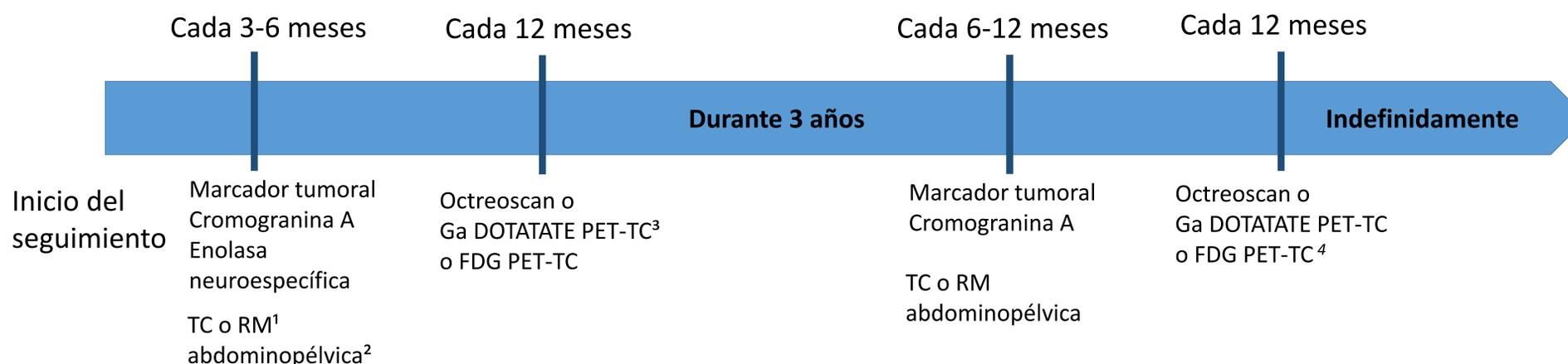
SEGUIMIENTO

TRAS CIRUGÍA CON INTENCIÓN CURATIVA

TNEP G1/G2



TNEP G3/CNE



¹ Se prefiere RM en pacientes jóvenes o en aquellos en que la enfermedad metastásica es predominantemente hepática.

² Se realizará TC torácica si hay sospecha clínica de recaída en este territorio.

³ Si es positivo al diagnóstico

⁴ En tumores pobremente diferenciados negativos inicialmente en pruebas funcionales con análogos de receptores de SS.

ENFERMEDAD AVANZADA EN TRATAMIENTO ACTIVO

Se realizará seguimiento de forma individualizada en función del tipo de tratamiento, tolerancia, control de síntomas, velocidad de crecimiento tumoral, respuesta al tratamiento...

Control por imagen mediante **TC abdominopélvica al menos cada 3-6 meses.**

Se debe **rebiopsiar** en aquellos casos con sospecha de tumor de otro origen o si el comportamiento tumoral es incongruente con el índice Ki-67 al diagnóstico, para descartar evolución a CNE.

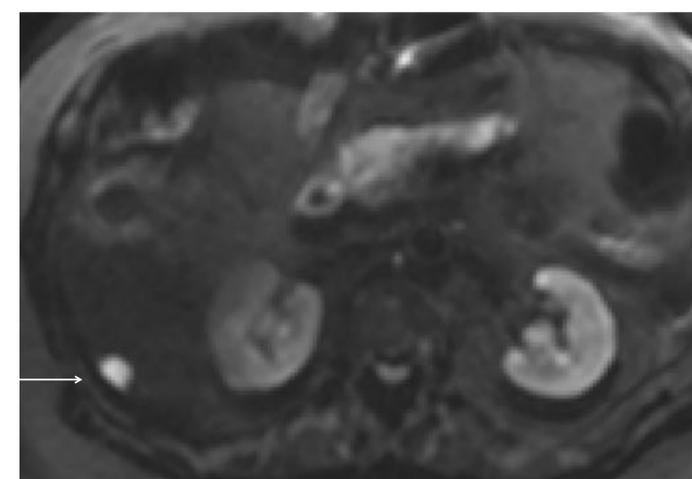
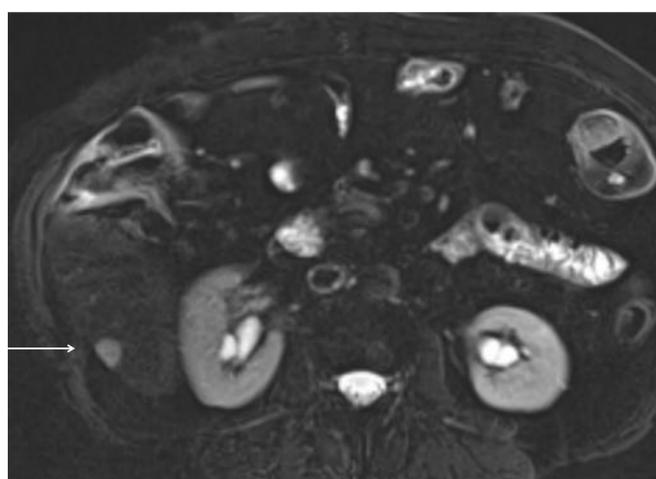
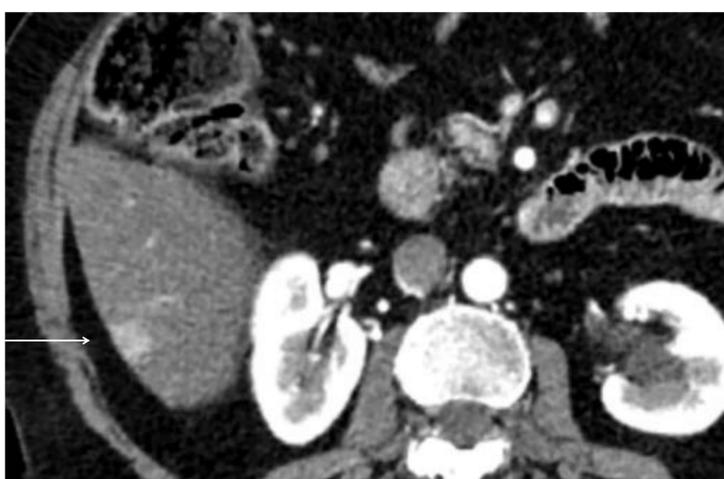
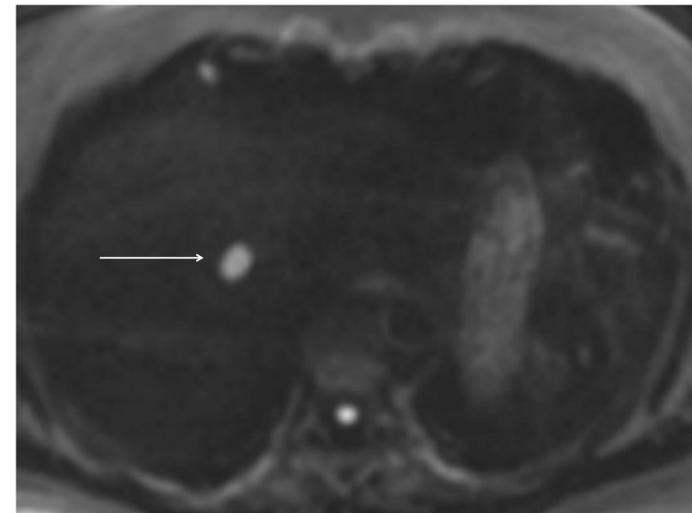
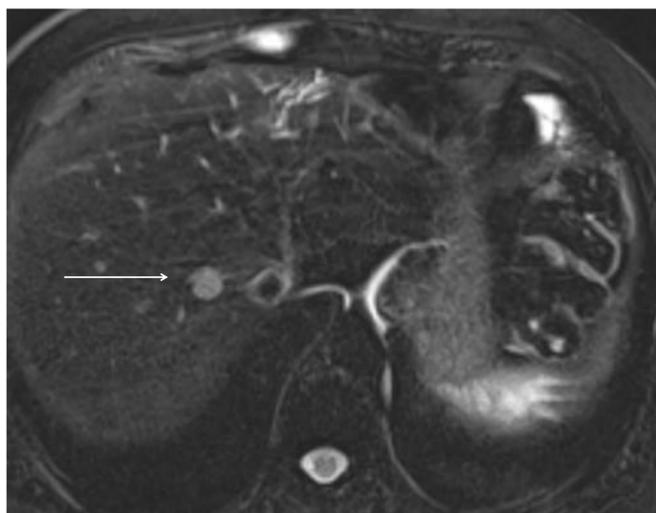
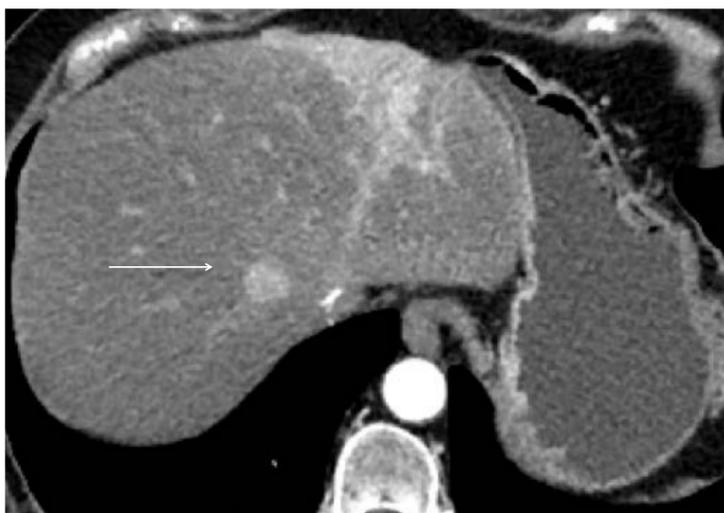


TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

SEGUIMIENTO



Año 2011. Imagen de TC en fase portal de paciente con molestias abdominales inespecíficas donde se detecta una lesión en la cola del páncreas (*). Se extirpa quirúrgicamente con el resultado de TNEP grado 2. Inicia controles de seguimiento.



Año 2021. Misma paciente, estudio de TC tras 10 años en remisión. Imágenes de TC en fase arterial en la columna de la izquierda y su correspondencia con imágenes de RM potenciadas en T2 con saturación espectral de la grasa en la columna del medio y potenciadas en difusión con valor b de 800 s/mm^2 en la columna de la izquierda.

Se detectan dos lesiones focales hepáticas con realce intenso en fase arterial en los segmentos VIII y VI (flechas) que se confirman en el estudio complementario de RM con el comportamiento típico de metástasis hepáticas por diseminación secundaria de TNEP (moderadamente hiperintensas en T2 y con restricción a la difusión del agua).

Se aprecia además en las imágenes de TC una importante infiltración grasa difusa del hígado y un área de alteración transitoria de la perfusión en el lóbulo hepático izquierdo que se muestra isocaptante en la fase portal (no mostrada) y no tiene representación en las secuencias morfológicas del estudio de RM.

Este caso nos demuestra la necesidad de mantener controles periódicos a largo plazo por la posibilidad de recaída tardía de este tipo de tumores.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

EVALUACIÓN DE RESPUESTA

La valoración de la respuesta en los TNEP resulta compleja dada la heterogeneidad tumoral, los patrones de crecimiento y el resultado esperado según el tipo de tratamiento administrado. La imagen anatómica y molecular aporta información complementaria y debe correlacionarse con la evaluación clínica y bioquímica. Es necesario un abordaje multidisciplinar y personalizado.

TC y RM

Imagen anatómica

Son las técnicas habitualmente empleadas debido a su mayor disponibilidad, excelente resolución espacial y menor coste que las técnicas híbridas.

Deben evaluarse varios estudios previos debido al lento crecimiento de estas lesiones.

Limitaciones: valoración de lesiones pequeñas, afectación ganglios de tamaño normal y afectación ósea.

Patrones de respuesta esperables según el tipo de tratamiento establecido:

- Análogos de somatostatina: estabilidad de los hallazgos.
- Quimioterapia convencional: reducción de tamaño en las lesiones.
- Tratamientos locales en hígado (radiofrecuencia, quimio o radioembolización): limitación de los criterios RECIST; emplear criterios RECIST modificados (valoración del realce arterial en lugar del tamaño).
- Péptidos marcados con radionúclidos: esperar al menos 3-4 meses tras la finalización por fenómeno de pseudoprogresión (aumento de tamaño de la lesión por respuesta inflamatoria radioinducida). Las pruebas funcionales aportan información complementaria para descartar progresión en este escenario.

Octreoscan y PET-TC con análogos de SS

Imagen funcional

No se han definido unos criterios estandarizados de respuesta y debe evaluarse conjuntamente con la situación clínica, las pruebas anatómicas y la distribución relativa de la captación en relación a órganos de referencia (escala de Krenning), en lugar de únicamente el valor SUV (valor de captación estandarizada).

El *aumento del depósito de trazador* en la lesión tras tratamiento con análogos de SS no indica necesariamente una progresión tumoral, por la supresión de la actividad fisiológica en el resto del organismo. Suele correlacionarse con una estabilidad de tamaño en las pruebas anatómicas.

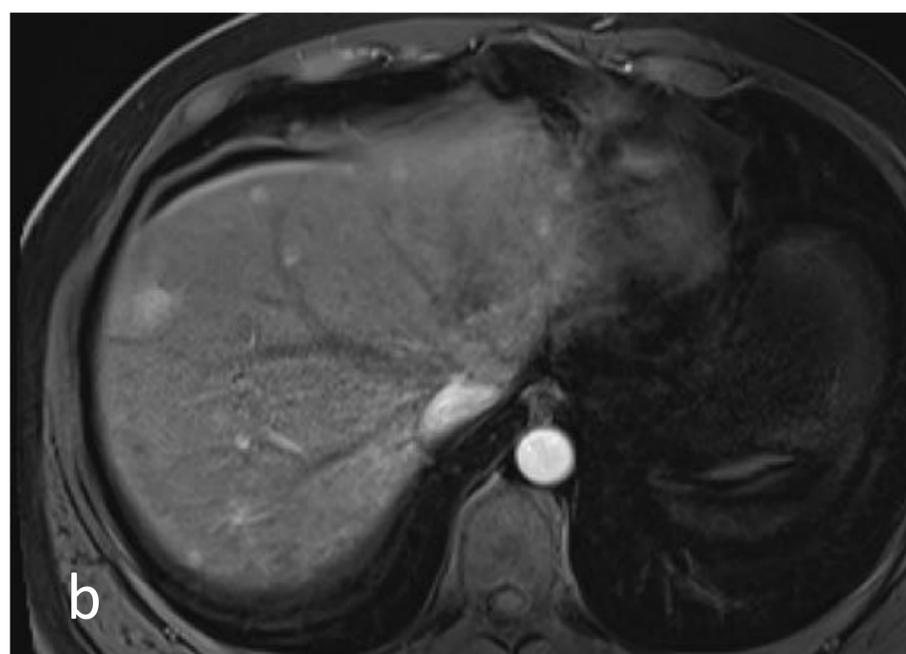
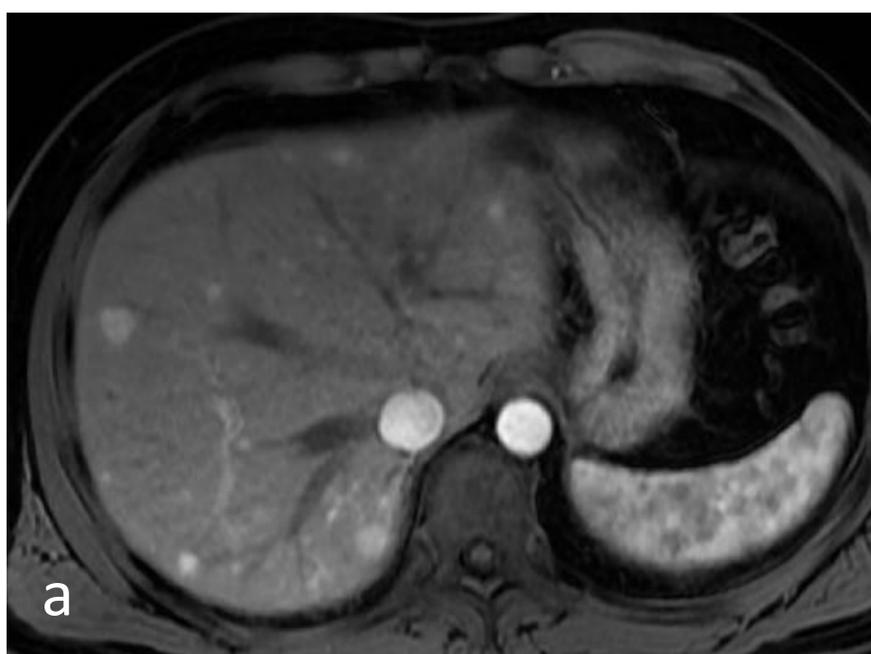
Una *disminución del depósito*, en lugar de respuesta, puede indicar pérdida de los receptores de SS por “desdiferenciación” tumoral a formas indiferenciadas más agresivas.

Suele correlacionarse con un aumento de tamaño en los estudios anatómicos, y puede ser útil la realización de estudios PET con FDG.

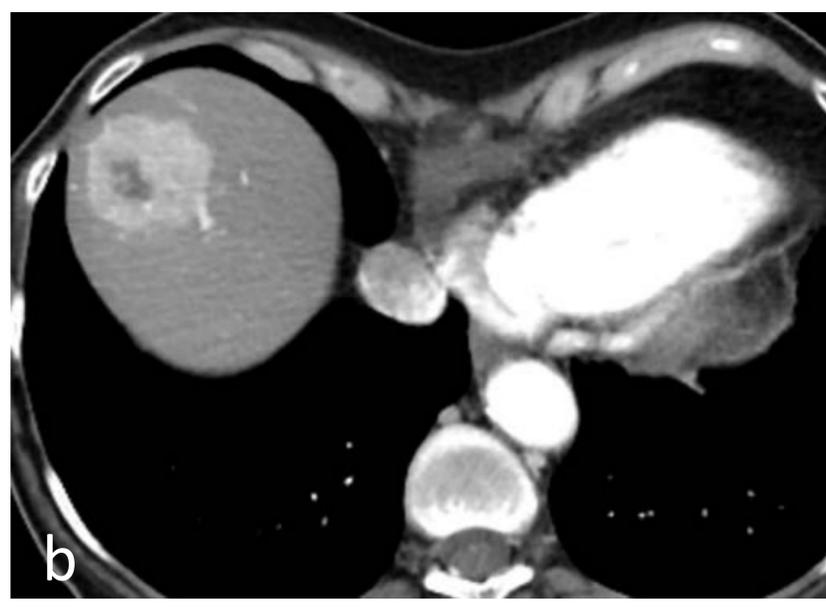
FDG PET-TC

Indicaciones:

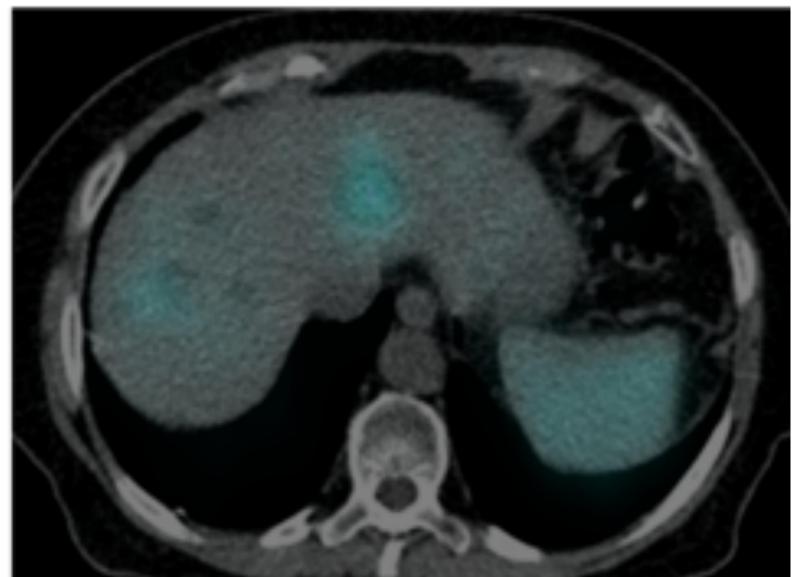
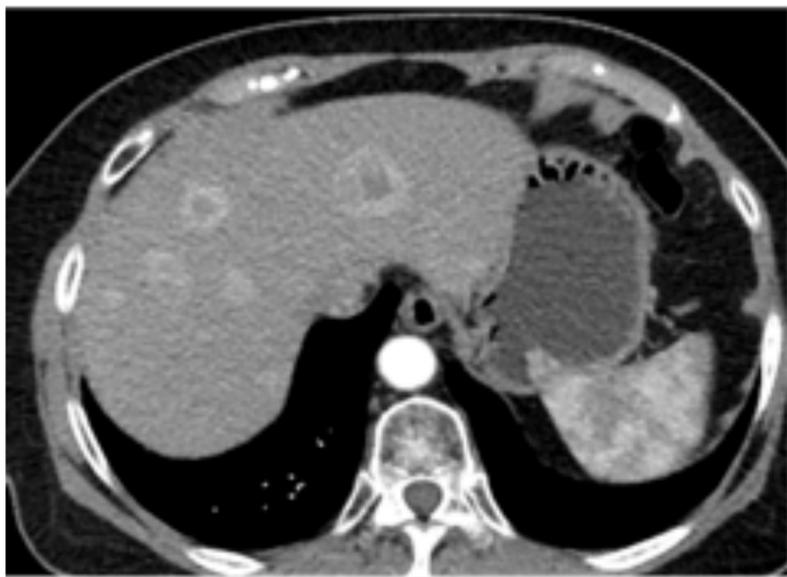
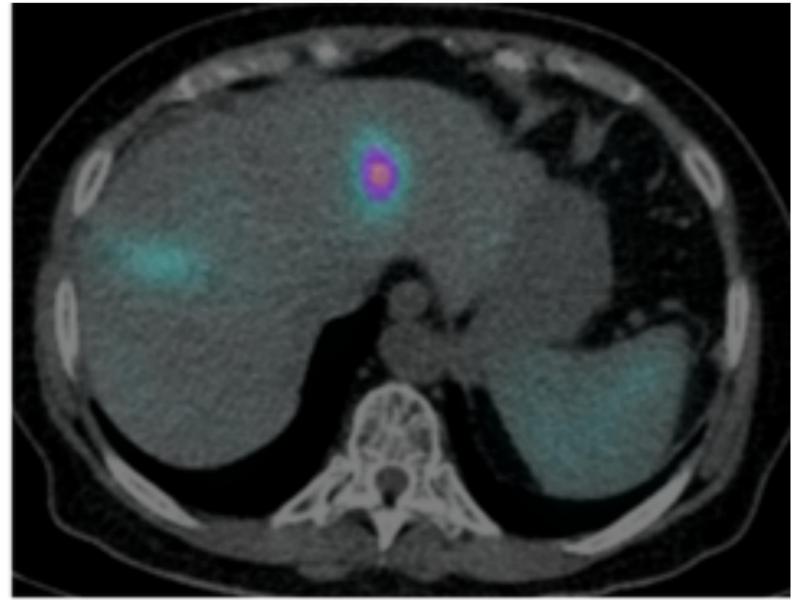
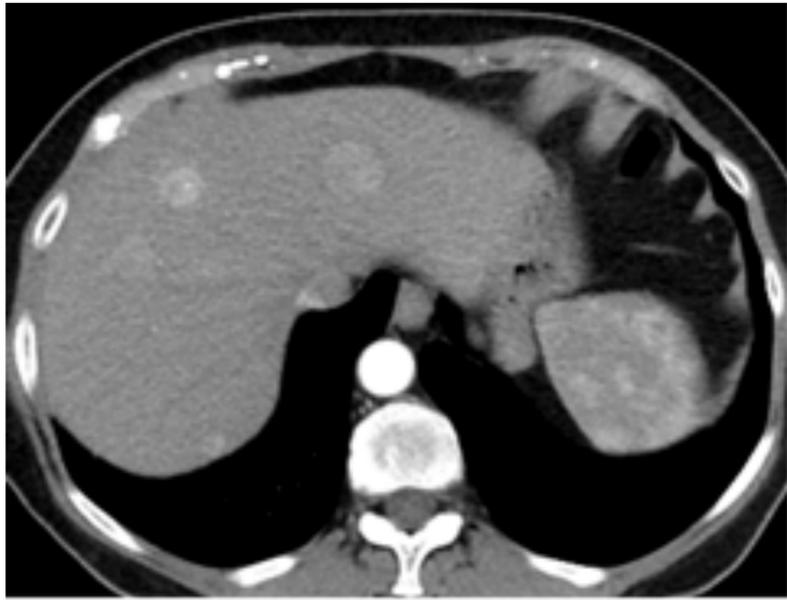
- Tumores de alto grado y pobremente diferenciados que mostraron captación del trazador antes del inicio del tratamiento. La valoración de la respuesta se realiza comparando la actividad con el estudio basal.
- Casos de sospecha de progresión en imagen convencional con estudio negativo en pruebas funcionales con receptores de SS o casos de progresión rápida.



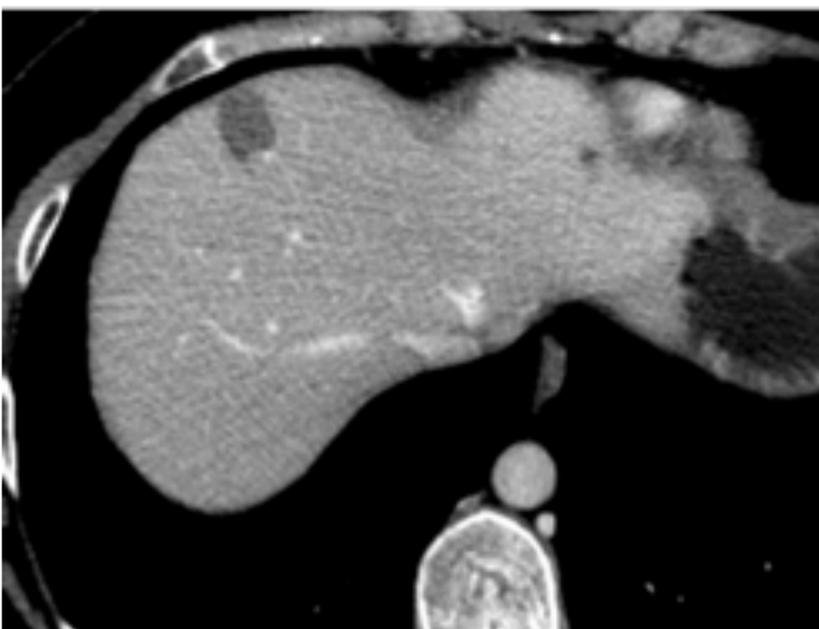
Paciente con metástasis hepáticas por tumor neuroendocrino en tratamiento con análogos de SS. Imágenes de RM tras administración de gadolinio en fase arterial donde se aprecian múltiples lesiones hipercaptantes que indican infiltración secundaria en estudio de 2017 (a) y 2022 (b), que no muestran cambios significativos. Estabilidad de la enfermedad, que es el patrón de respuesta esperable con este tipo de tratamiento.



Paciente con tumor neuroendocrino de cola de páncreas localmente avanzado (a) con infiltración de bazo, riñón y glándula suprarrenal izquierda y metástasis hepáticas (b). Se considera irresecable y decide tratamiento con quimioterapia. En el control tras tratamiento hay disminución de tamaño y del realce arterial tanto de la lesión primaria (c) como de la afectación hepática (d) que cumple criterios RECIST de respuesta al tratamiento.



Paciente de 72 años diagnosticada de tumor neuroendocrino de origen pancreático grado 2 con metástasis hepáticas. Inicia tratamiento con análogos de somatostatina con recaída posterior e inicio de tratamiento con everólimus. El TC de seguimiento muestra progresión tumoral por crecimiento de las lesiones hepáticas (a). Se confirma el diagnóstico con Octreoscan y dicha positividad a receptores de análogos de la somatostatina permite planificar un tratamiento con Péptidos marcados con radionúclidos (Lutecio-177). En el estudio de control de TC (c) unos 6 meses después de la finalización, observamos una disminución del realce arterial en el centro de la lesión sin modificaciones del tamaño, patrón de respuesta parcial si consideramos criterios RECIST modificados. Esta respuesta se confirma en el Octreoscan donde se reduce la intensidad de depósito el trazador comparativamente con el estudio previo al tratamiento.



Control de paciente con tumor neuroendocrino de páncreas G2 tratado con extirpación del tumor primario y tratamiento local de metástasis hepáticas mediante radiofrecuencia. En el lecho de las metástasis aparecen dos áreas hipocaptantes en relación con necrosis coagulativa por el tratamiento térmico, sin que se observen áreas de captación de contraste que sugieran la presencia de recidiva tumoral (criterio RECIST modificado).



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos de páncreas son poco frecuentes pero su incidencia se ha duplicado en los últimos años y suponen la segunda causa más frecuente de cáncer de páncreas.

En 2017 se ha actualizado la clasificación de la OMS de estos tumores según la diferenciación celular y el grado tumoral y se ha unificado la estadificación tumoral en la última edición TNM (8ª).

Aunque la mayoría de estos tumores muestran una apariencia radiológica típica, existen algunos hallazgos atípicos que el radiólogo debe conocer para orientar el diagnóstico de estas lesiones.

Este tipo de tumores muestran una amplia variabilidad en la presentación clínica, hallazgos en los distintos estudios de imagen, posibilidades de tratamiento y pronóstico, por lo que el manejo de estos pacientes debe ser individualizado.

La teragnosis y el tratamiento dirigido con isótopos radiactivos sobre dianas moleculares ha emergido en los últimos años como una opción de tratamiento para estos tumores con buenos resultados.

Las pruebas de imagen anatómica por técnicas radiológicas y las pruebas de imagen funcional por técnicas de medicina nuclear aportan información complementaria en el diagnóstico, planificación de tratamiento y seguimiento.

La generalización de nuevas técnicas como la TC dual, de nuevos marcadores moleculares en pruebas funcionales, y de herramientas de radiómica e inteligencia artificial supondrá, en el futuro, un manejo más preciso de estos pacientes.



TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

BIBLIOGRAFÍA

Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.

González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, Capdevila J, Jimenez-Fonseca P, López C, Garcia-Carbonero R. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):55-63. doi: 10.1007/s12094-018-1980-7. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30535553; PMCID: PMC6339660.

Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammiseti VS, Salman U, Nazarullah A, Katabathina VS. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics*. 2020 Sep-Oct;40(5):1240-1262. doi: 10.1148/rg.2020200025. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32795239.

Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong SM, Ryu JS, Tirumani SH, Krajewski K, Ramaiya N. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J Radiol*. 2019 Jan;20(1):5-17. doi: 10.3348/kjr.2018.0040. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30627018; PMCID: PMC6315069.

Fang JM, Shi J. A Clinicopathologic and Molecular Update of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms With a Focus on the New World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Nov;143(11):1317-1326. doi: 10.5858/arpa.2019-0338-RA. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31509453; PMCID: PMC7141760.

Lo GC, Kambadakone A. MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018 Aug;26(3):391-403. doi: 10.1016/j.mric.2018.03.010. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30376977.

Ciaravino V, De Robertis R, Tinazzi Martini P, Cardobi N, Cingarlini S, Amodio A, Landoni L, Capelli P, D'Onofrio M. Imaging presentation of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Insights Imaging*. 2018 Dec;9(6):943-953. doi: 10.1007/s13244-018-0658-6. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30302635; PMCID: PMC6269331.

Granata V, Fusco R, Setola SV, Castelguidone ELD, Camera L, Tafuto S, Avallone A, Belli A, Incollingo P, Palaia R, Izzo F, Petrillo A. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the radiologist's challenge. *Radiol Oncol*. 2019 Oct 25;53(4):373-387. doi: 10.2478/raon-2019-0040. PMID: 31652122; PMCID: PMC6884929.

Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021 Mar;146:56-73. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.008. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33588146.

Kiesewetter B, Raderer M. How I treat neuroendocrine tumours. *ESMO Open*. 2020 Aug;5(4):e000811. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000811. PMID: 32817134; PMCID: PMC7440715.

de Ponthaud C, Menegaux F, Gaujoux S. Updated Principles of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumours (pNETs): What Every Surgeon Needs to Know. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 27;13(23):5969. doi: 10.3390/cancers13235969. PMID: 34885079; PMCID: PMC8656761.

Galgano SJ, Irvani A, Bodei L, El-Haddad G, Hofman MS, Kong G. Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Monitoring Treatment Response-AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Jan 5. doi: 10.2214/AJR.21.27159. Epub ahead of print. PMID: 34985313.