



Tumores neuroendocrinos entero-pancreáticos. Cómo y dónde buscarlos.

Cecília Vieira-Leite¹, Sandra Baleato-González¹,
Roberto García-Figueiras¹

¹Hospital Clínico Universitario de Santiago de
Compostela, Santiago de Compostela



Tumores neuroendocrinos

Definición:

Son tumores con origen en células del sistema difuso neuroendocrino y que pueden estar presentes en todo el cuerpo, siendo el eje entero-pancreático su localización más frecuente.

Están clasificados en funcionantes o no funcionantes dependiendo de la producción de sustancias y también según su diferenciación celular (bien o poco diferenciados), y las tasas de mitosis y marcadores de proliferación celular (índice Ki67).

Tumores pancreáticos neuroendocrinos			
		n. de mitosis/campo	Ki67 (%)
Bien diferenciados grado 1		<2	≤2
Bien diferenciados grado 2		20	3 a 20
Bien diferenciados grado 3		>20	>20
Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado		>20	>20
Carcinoma mixto adenoneuroendocrino		No se aplica	≥30

Tumores intestinales neuroendocrinos			
		n. de mitosis/campo	Ki67 (%)
Bien diferenciados grado 1		<2	≤3
Bien diferenciados grado 2		2 a 20	3 a 20
Carcinoma neuroendocrino Grado 3, pequeña célula		>20	>20
Carcinoma neuroendocrino Grado 3, grande célula		>20	>20



Manifestación clínica:

Producen síntomas inespecíficos, y principalmente en el caso de los tumores no funcionantes, tienen un diagnóstico tardío, con un 40% de los pacientes que presentan metástasis ya al diagnóstico.

El Síndrome carcinoide es su manifestación clásica, por la secreción de sustancias vasoactivas como la serotonina y otros neuropeptidos, y consiste en la presencia de flushing, diarrea, dolor abdominal, constricción bronquial y insuficiencia cardiaca derecha. Sin embargo, el síndrome clásico solo ocurre en 1/3 de los pacientes.

Una complicación común es la oclusión intestinal, que tiene un importante impacto en la morbilidad de dichos pacientes.

Diagnóstico:

El diagnóstico de los TNE ha incrementado mucho en las últimas dos décadas, en unas 5-6x, porque se diagnostican cada vez más de manera incidental dado el amplio uso de técnicas de imagen.

Su correcta caracterización implica el trabajo de un equipo multidisciplinar, dónde la realización de estudios planeados de manera individualizada es clave en su correcto manejo. El conocimiento de las distintas técnicas de imagen disponibles, sus indicaciones y la habilidad de una interpretación conjunta de los hallazgos es fundamental para una mayor precisión diagnóstica.



Tomografía computarizada – CT

Es la técnica de elección para la imagen anatómica dada su alta resolución espacial y la posibilidad de amplia cobertura. Se trata de una técnica muy disponible y es de fácil realización. La mayor eficiencia diagnóstica se obtiene tras la realización de estudios en ambas fases arterial y venosa, y con una lectura sistemática apoyada en los hallazgos de imagen funcionales.

Muy importante es la obtención de información clínica adecuada para orientar el planeamiento del estudio de manera óptima. Se recomienda obtener imágenes arteriales de todo abdomen y pelvis, y si posible tras la distensión de asas intestinales con contraste negativo para mejor análisis de las mismas.

Resonancia Magnética – RM

Técnica radiológica que permite el estudio de distintas partes de cuerpo, con el mayor inconveniente de la disponibilidad, el tiempo de realización y la limitada cobertura corporal por exploración. Se puede individualizar su uso para la detección de lesiones no visualizadas en otros métodos, con estudios del páncreas, o entero-RM tras distensión de asas intestinales, así como en el estudio del hígado para la detección de lesiones metastásicas.

La posibilidad de asociar distintas secuencias que fornecen información complementaria es de extremo valor, siendo las secuencias de difusión – DWI, y los estudios dinámicos post-contraste indispensables en la valoración de dichos tumores.



Gammagrafía con In111-octreotideo (Octreoscan[®])

El octreotideo es un análogo sintético de la somatostatina que permite la identificación de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados que presentan receptores de la somatostatina. Sus potenciales problemas son la biodistribución normal en hígado y bazo, y su excreción por la vía biliar y tracto gastrointestinal. Las imágenes tienen una menor resolución espacial lo que dificulta la correcta localización de lesiones de pequeño tamaño.

PET-TC con Galio68 - análogos de la somatostatina

Es un estudio de PET-TC con marcadores específicos para el estudio de lesiones neuroendocrinas. Es una técnica más moderna que el Octreoscan[®], pero ya disponible en la mayoría de los centros hospitalarios de mayor tamaño. Igualmente, se basa en la expresión de los receptores de la somatostatina por dichos tumores, principalmente del receptor 2. Se pueden utilizar varios análogos disponibles en el mercados, siendo los más utilizados el DOTA-TOC o el DOTA-TATE.

Tiene la ventaja de una mejor resolución espacial, y alta sensibilidad (97%), especificidad (92%) y acuracia (96%) con imágenes fusionadas con el TC que permiten una mejor localización de las lesiones. Como mayor limitación se encuentra una posible captación fisiológica en el proceso uncinado del páncreas, la eliminación en asas intestinales que puede dificultar la localización de lesiones a dicho nivel y los posibles casos de falso-negativos en los tumores poco diferenciados.



PET-TC con F18-DOPA

Se trata también de un estudio de PET-TC pero utilizando otro marcador molecular, la DOPA.

Se basa en el hecho en el metabolismo de las células neuroendocrinas, que tienen la capacidad de captar y transformar precursores de las aminas, y por lo tanto pueden captar la DOPA un precursor de las catecolaminas, permitiendo la identificación de dichos tumores. El grado de captación es proporcional al metabolismo celular, pero se puede identificar igualmente en tumores funcionantes y los no funcionantes. Como principal limitación a su uso se encuentra su poca disponibilidad en los centros y la expresión variable en el tejido pancreático que pueden dificultar la interpretación de las imágenes.



TNE Pancreáticos

Pueden presentar distintos patrones de imagen, desde tumores bien delimitados de pequeño tamaño, a grandes masas heterogéneas e infiltrativas.

Papel de la imagen:

- Detectar el tumor primario
- caracterizar la lesión – datos de agresividad
- Definir extensión del tumor
 - afectación del ducto pancreático
 - invasión vascular
 - presencia de invasión local
 - enfermedad a distancia

Protocolo de TC:

- Contraste oral negativo – H₂O
- TC abdominal sin contraste
- TC en fase arterial precoz a los 35 segundos
- TC en fase portal del abdomen y pelvis



Los tumores FUNCIONANTES pancreáticos:

- Son tumores de **menor** tamaño
- Homogéneos
- Con realce arterial marcado
- El insulinoma es el más frecuente

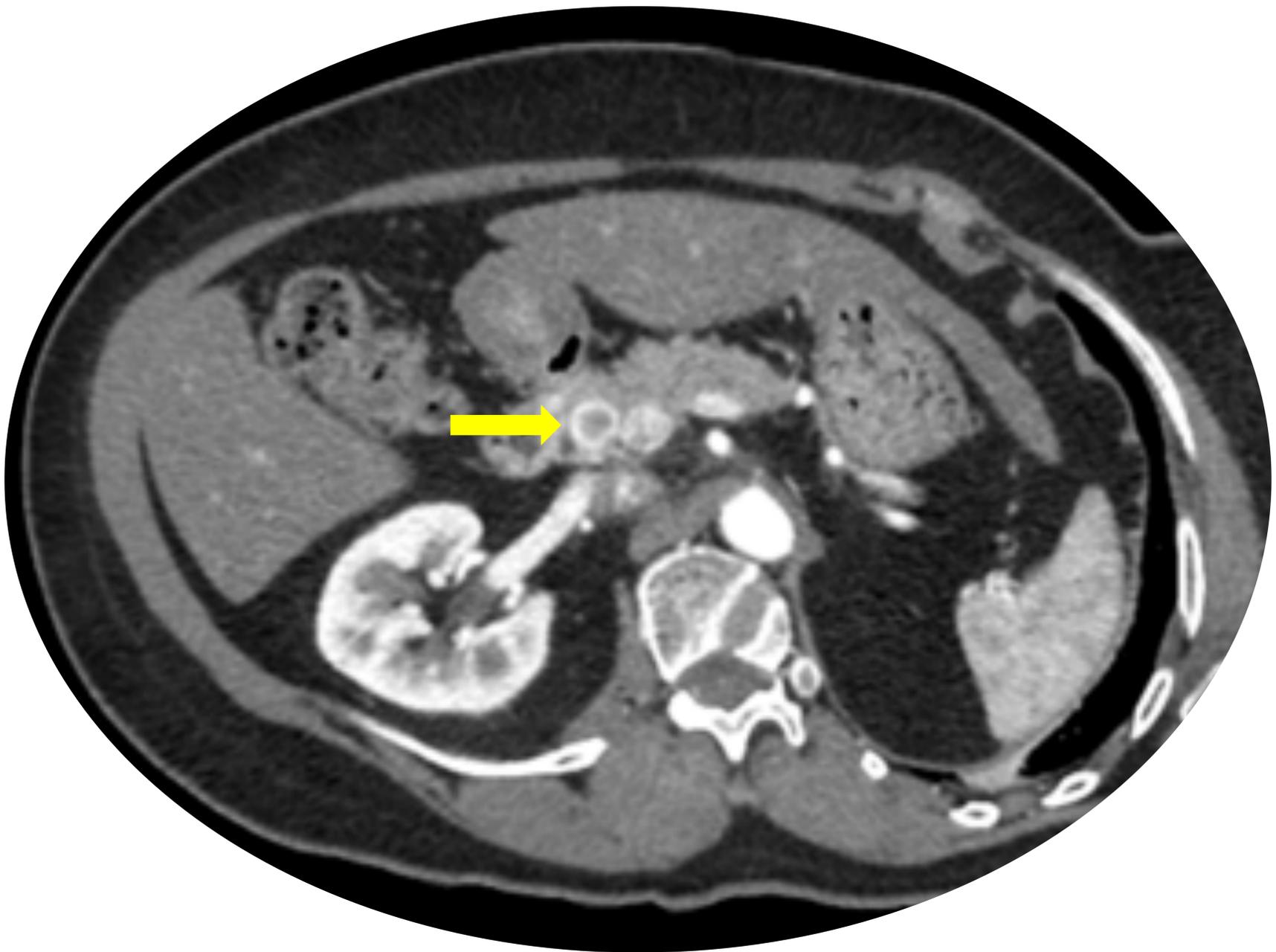


Figura 1. Mujer de 69 años con insulinoma bien diferenciado, grado I, con Ki67% de 2%. Presenta una lesión en la cabeza pancreática con intenso realce periférico y componente central quístico, un hallazgo más común en los pacientes con síndromes como el MEN1.



TNE Pancreáticos: MEN 1

- 10% de los TNE pancreáticos se encuentran en pacientes con síndrome MEN 1A
- el más frecuente son los no-funcionantes (hasta un 80%) y después el Gastrinoma (20-60%)
- en un 15% se presentan como lesiones quísticas

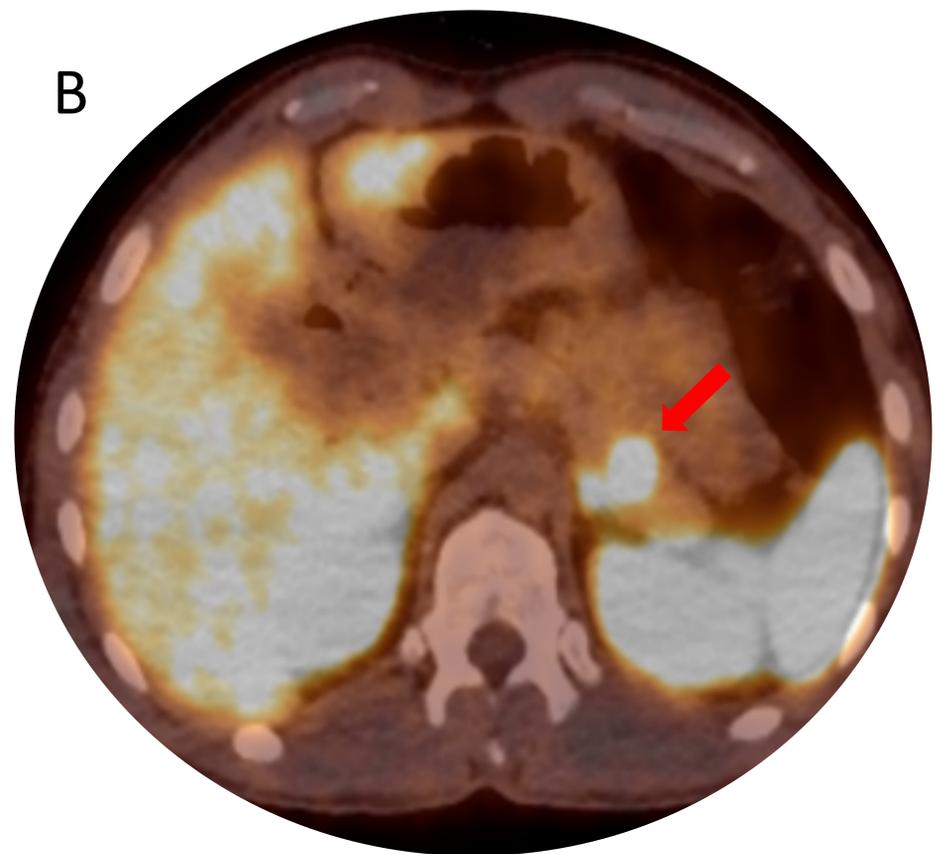
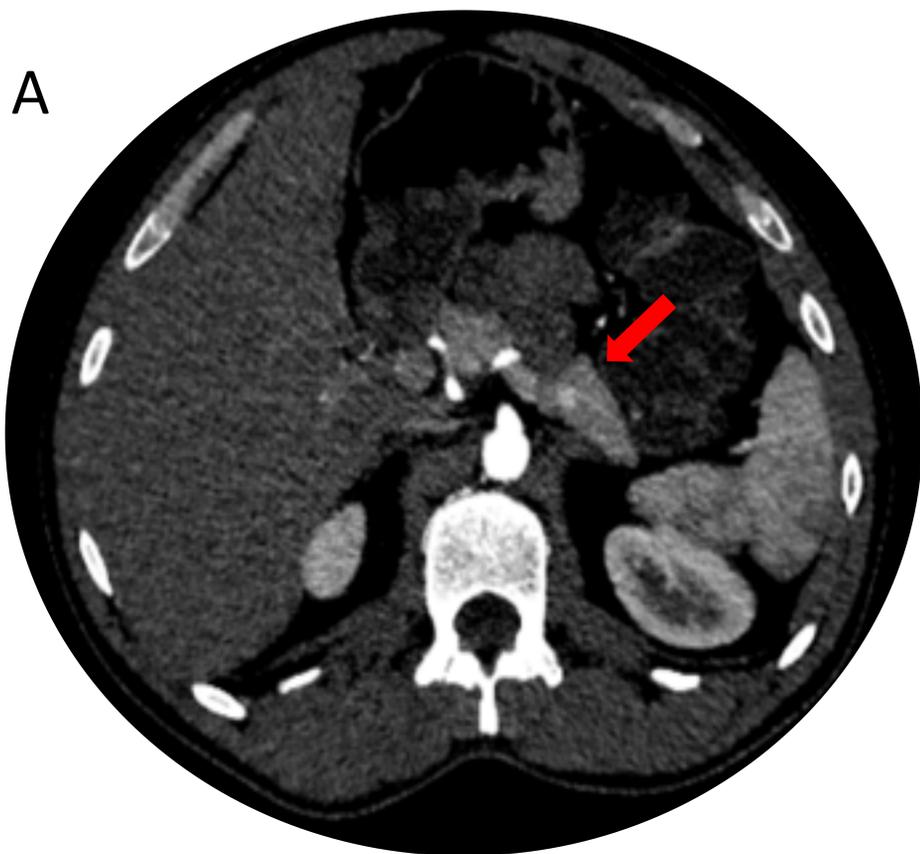


Figura 2. Varón de 36 años con síndrome MEN1. Gastrinoma. (A) TC en fase arterial que demuestra una pequeña lesión (flecha) con intenso realce en fase arterial en cuerpo-cola de páncreas. (B) PET-TC con 68Ga-DOTATOC que confirma que dicha lesión se trata de un tumor con intensa expresión de receptores de somatostatina (flecha). Confirmado por resección que se trataba de un gastrinoma.

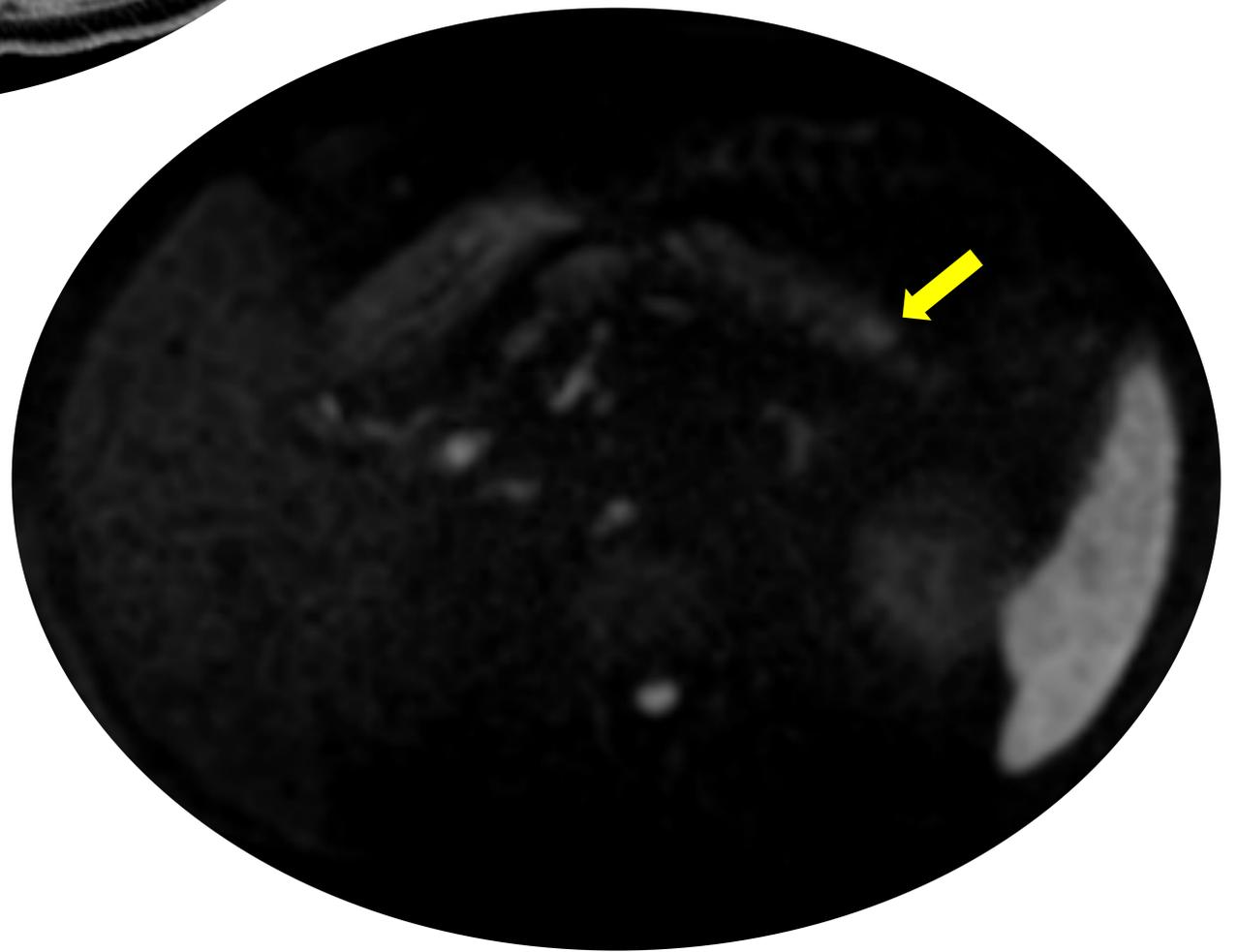
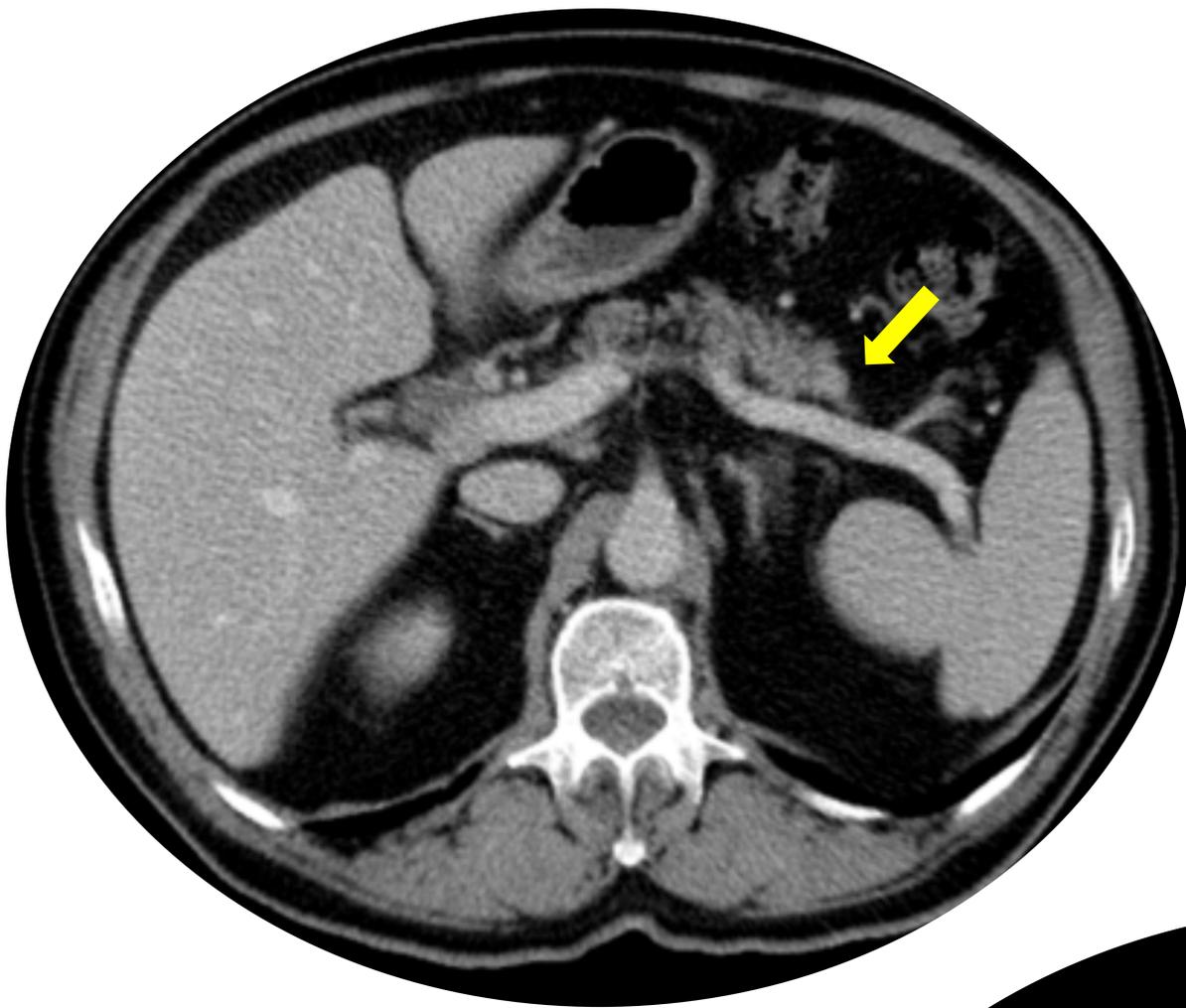


Figura 3. La importancia de combinar distintas técnicas de imagen. Por ecoendoscopia, se había visualizado una dudosa lesión en la cola del páncreas. En un estudio de TC, se evidencia una imagen con tenue realce en la cola de páncreas, pero que en secuencias de difusión en RM se demuestra inequívocamente. Se ha confirmado un tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 2 tras resección.

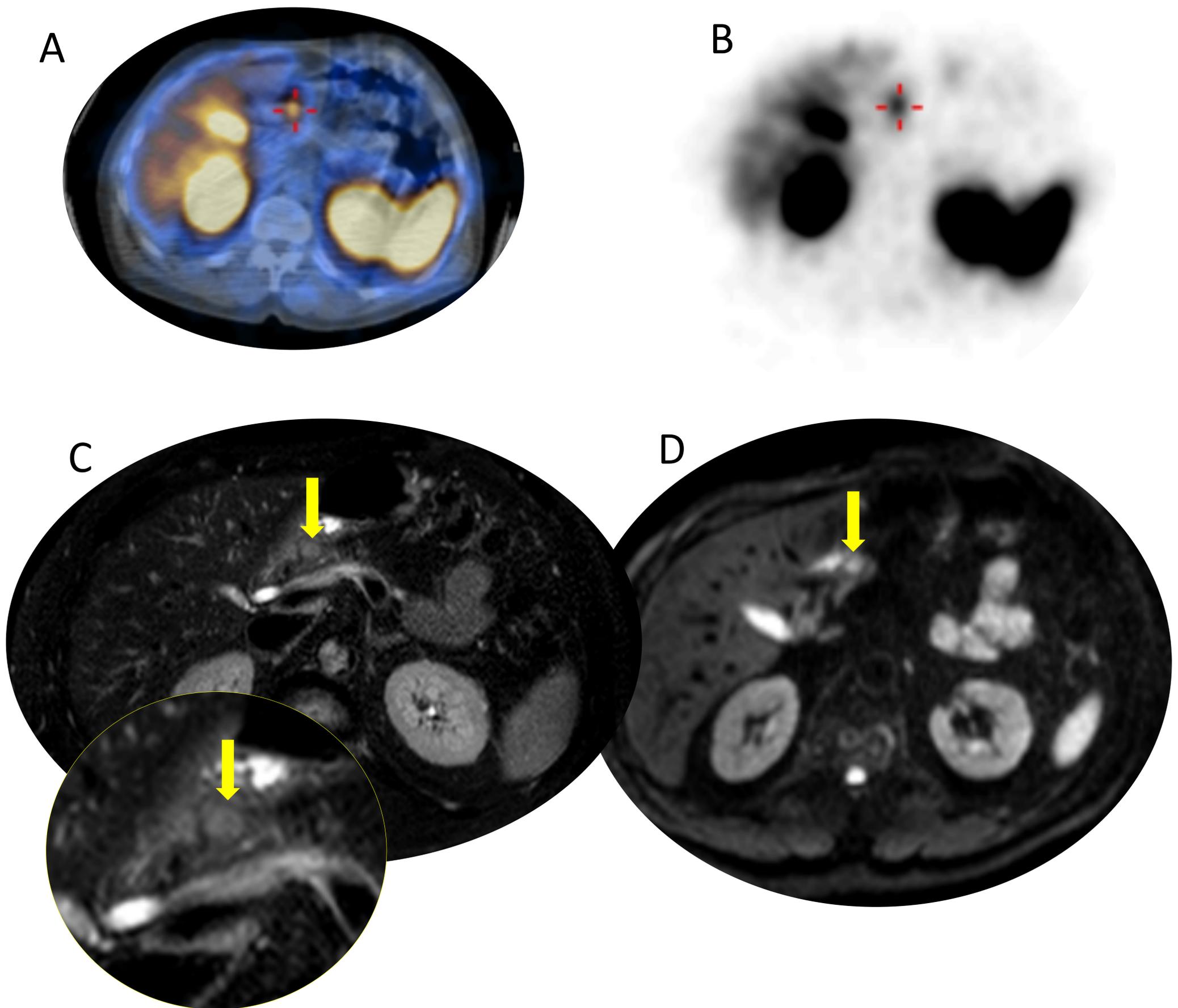


Figura 4. Varón de 68 años. Tumor neuroendocrino pancreático, esporádico. El TC inicial no identificaba la lesión. En el Octreoscan[®], imágenes de fusión en A y gammagráficas en B, se identifica un foco de captación en la cabeza pancreática. Se realiza RM para identificación morfológica de la lesión. Se identifica un foco de tenue hiperseñal en T2, mejor visualizado en SPAIR (C), que restringe en difusión (D) y es compatible con tumor neuroendocrino.

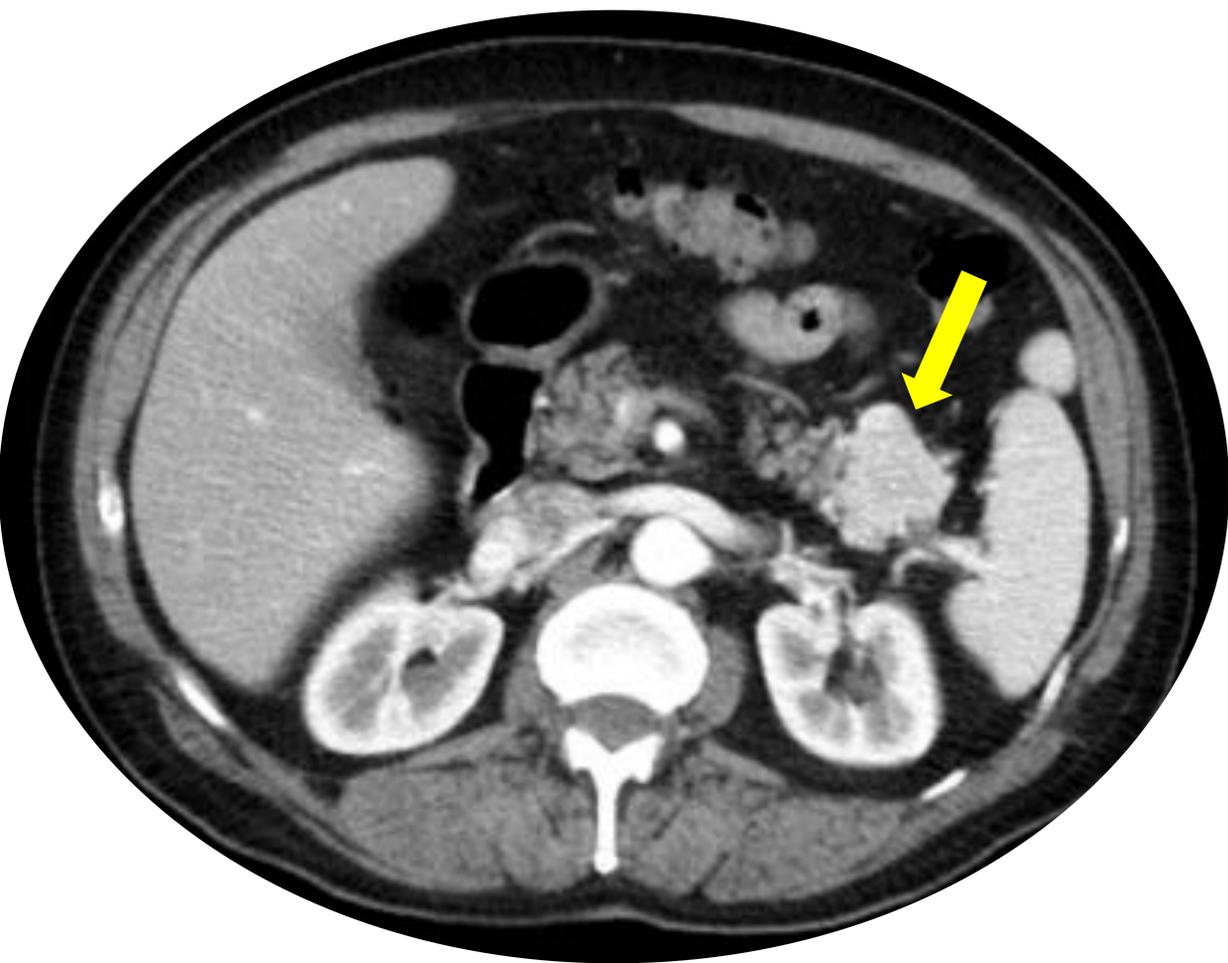


Figura 5. Varón de 69 años. Lesión sólida, bien delimitada en la cola pancreática que se ha confirmado como tumor neuroendocrino grado 2, Ki 67 de 4%, no funcionante, esporádico. Su presentación no es el patrón de imagen más característico.

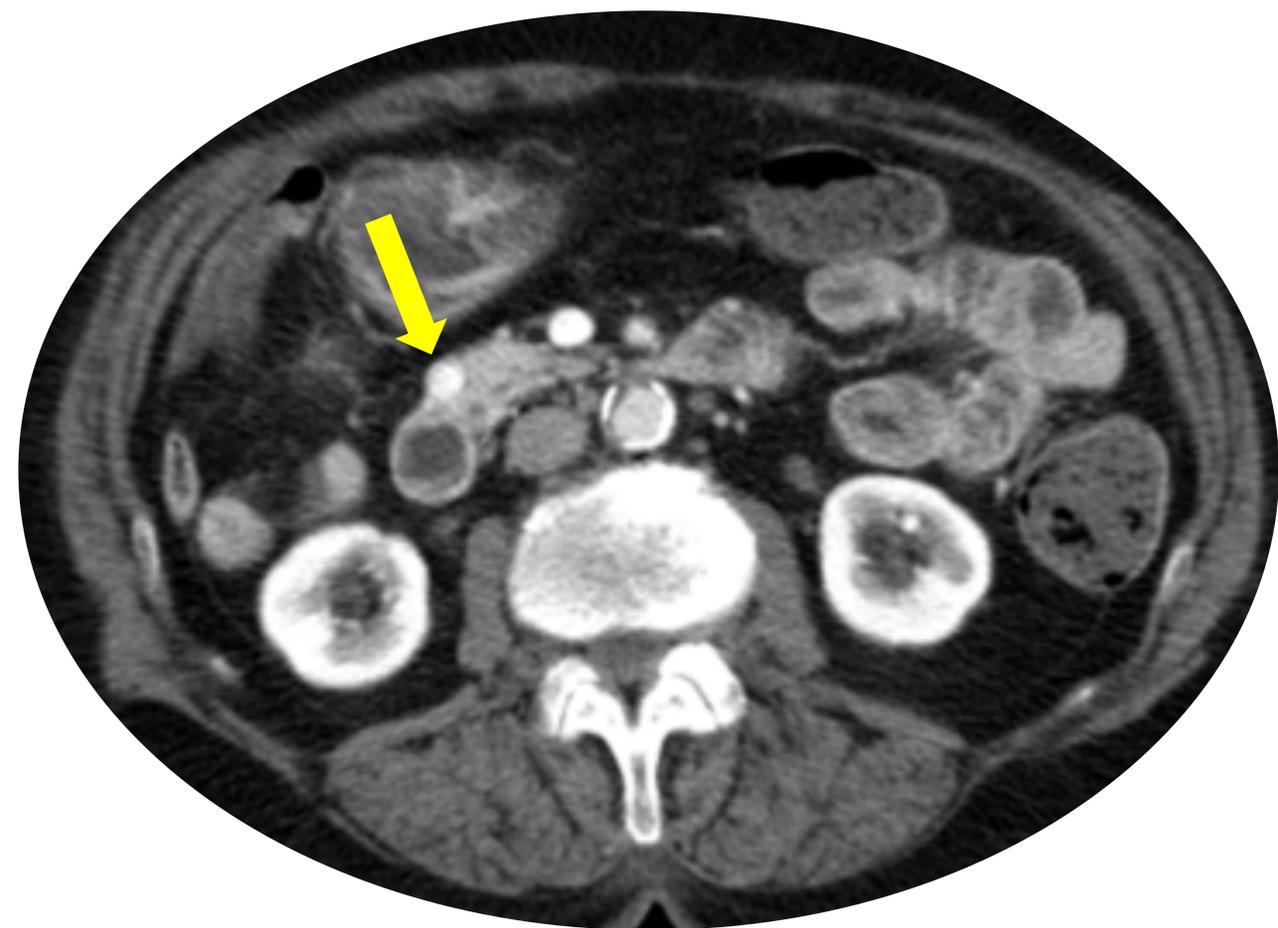


Figura 6. Mujer de 80 años. Lesión sólida bien delimitada con intenso realce arterial compatible con tumor neuroendocrino grado 1.



TNE pancreáticos NO FUNCIONANTES

- 80% del total
- Pueden producir hormonas pero que no son activas o en muy pequeña cuantía por lo que no generan síntomas
- Diagnóstico más tardío
- Son lesiones de mayor tamaño
- Heterogéneas
- Con áreas de necrosis
- Focos de calcificación

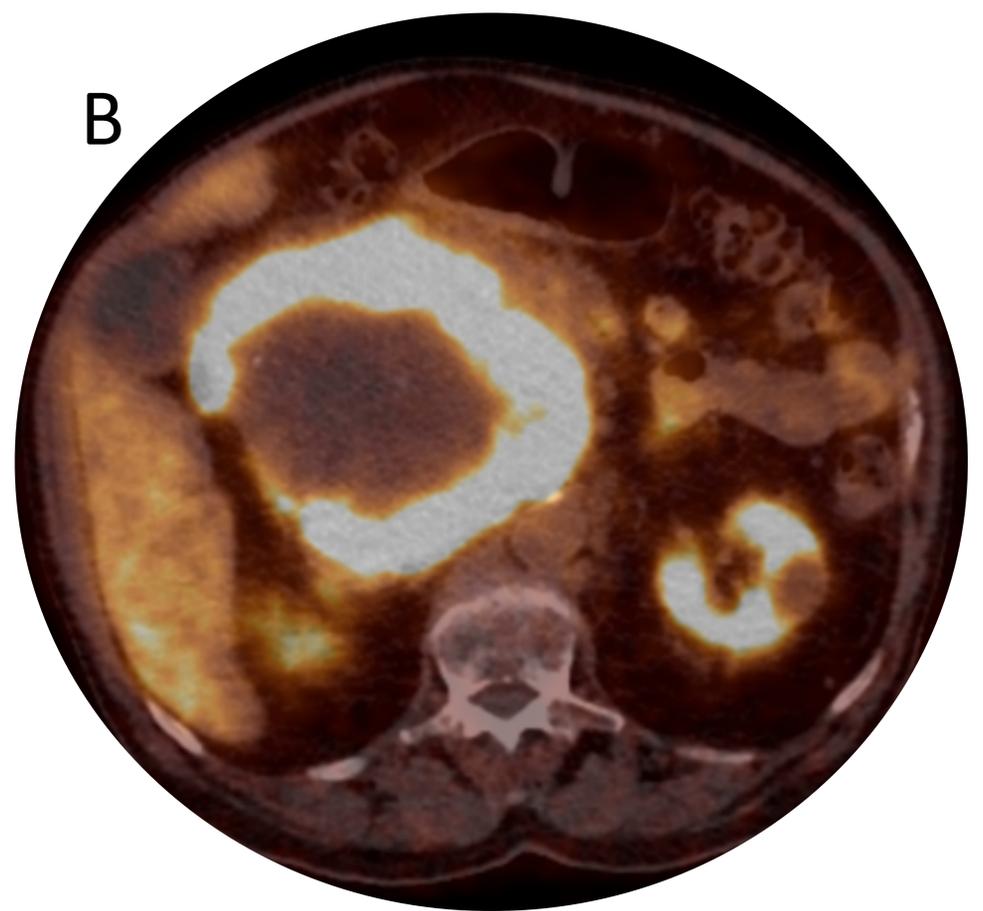
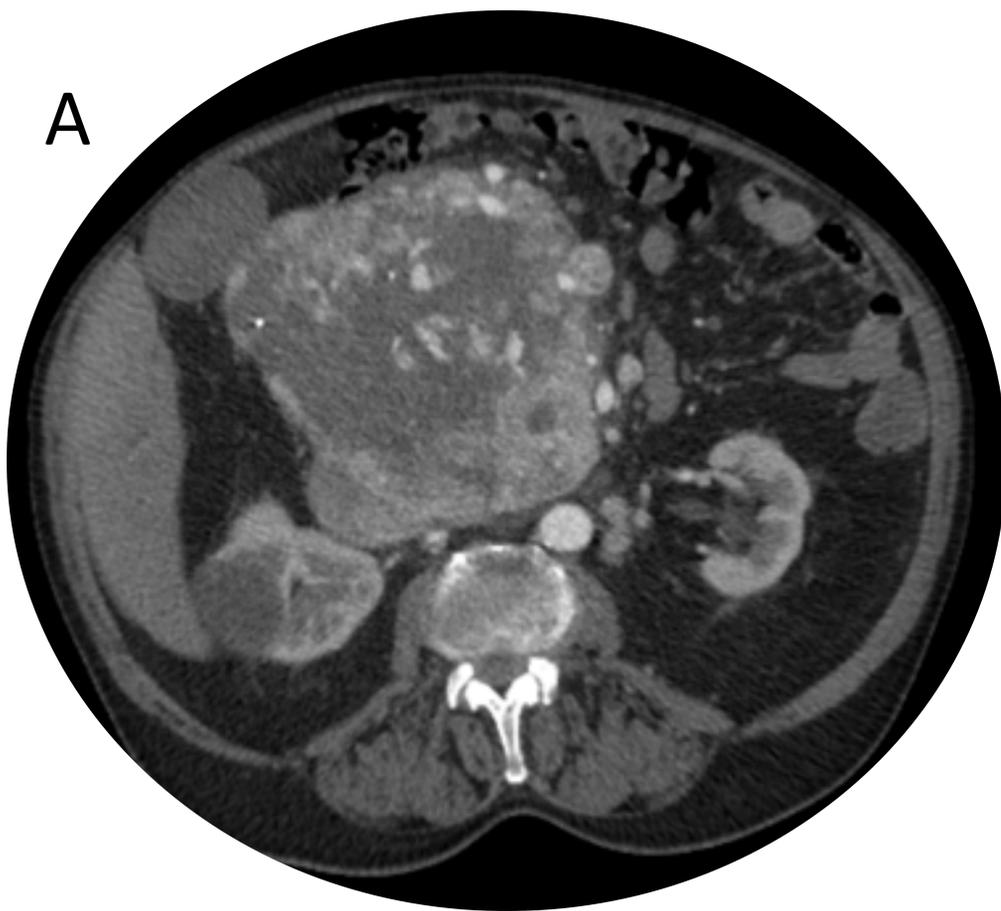


Figura 7. A: TC abdominal que muestra un gran tumor neuroendocrino pancreático centrado en el cuerpo de la glándula (A), muy heterogéneo, con focos de realce y calcificaciones y gran centro hipodenso sugestivo de necrosis. (B) PET-TC con Galio68 DOTATOC demuestra la captación del trazador por la periferia del tumor y con ausencia de captación central compatible con necrosis.

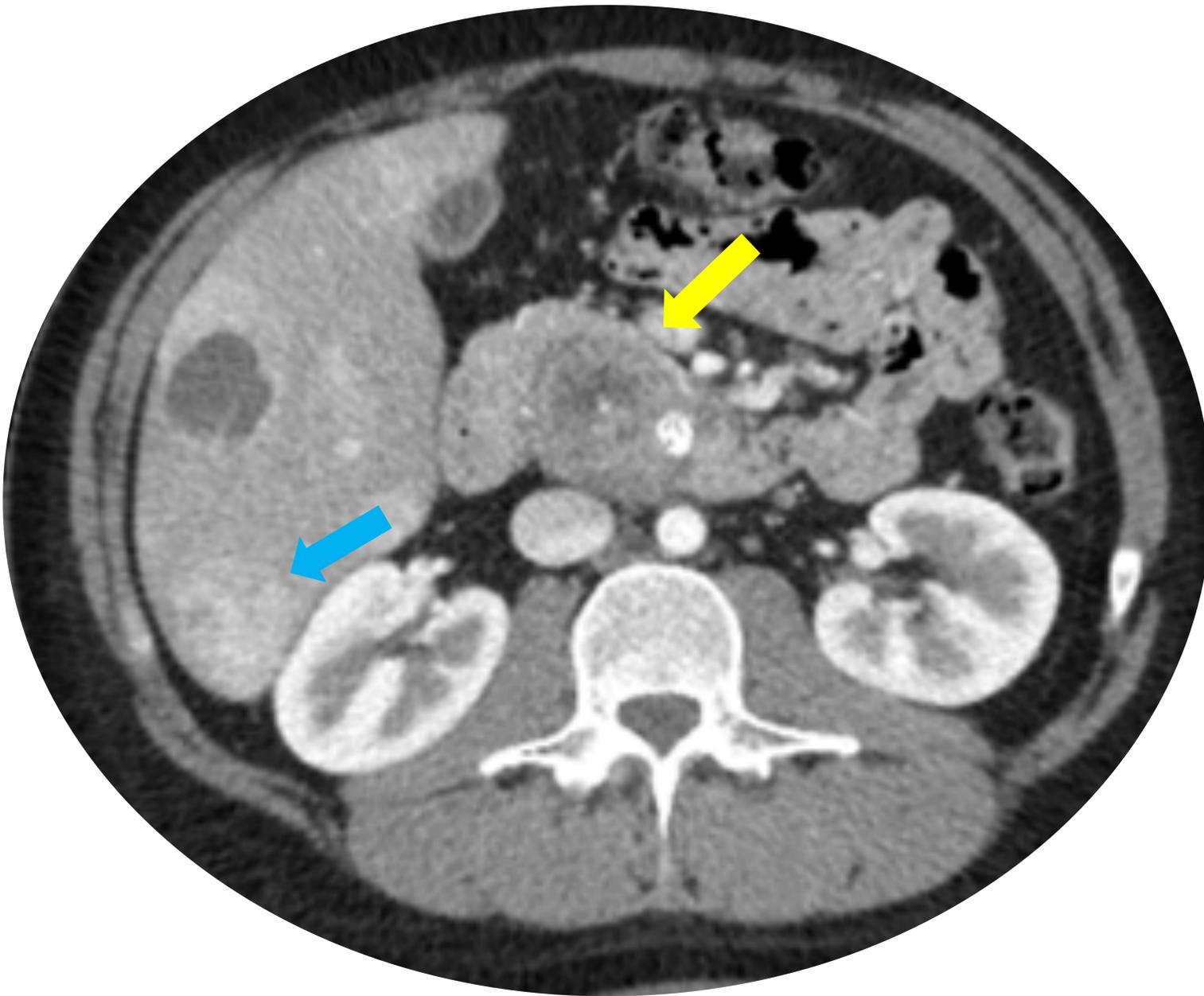


Figura 8. Varón de 26 años con tumor neuroendocrino esporádico, con una lesión pancreática heterogénea (flecha amarilla), con necrosis central y un foco grosero de calcificación. Podría confundirse con una lesión de tipo cistoadenoma seroso del páncreas. Se trataba de un tumor de grado II con un Ki67 del 10% y con metástasis hepáticas hipervasculares (flecha azul) al diagnóstico.

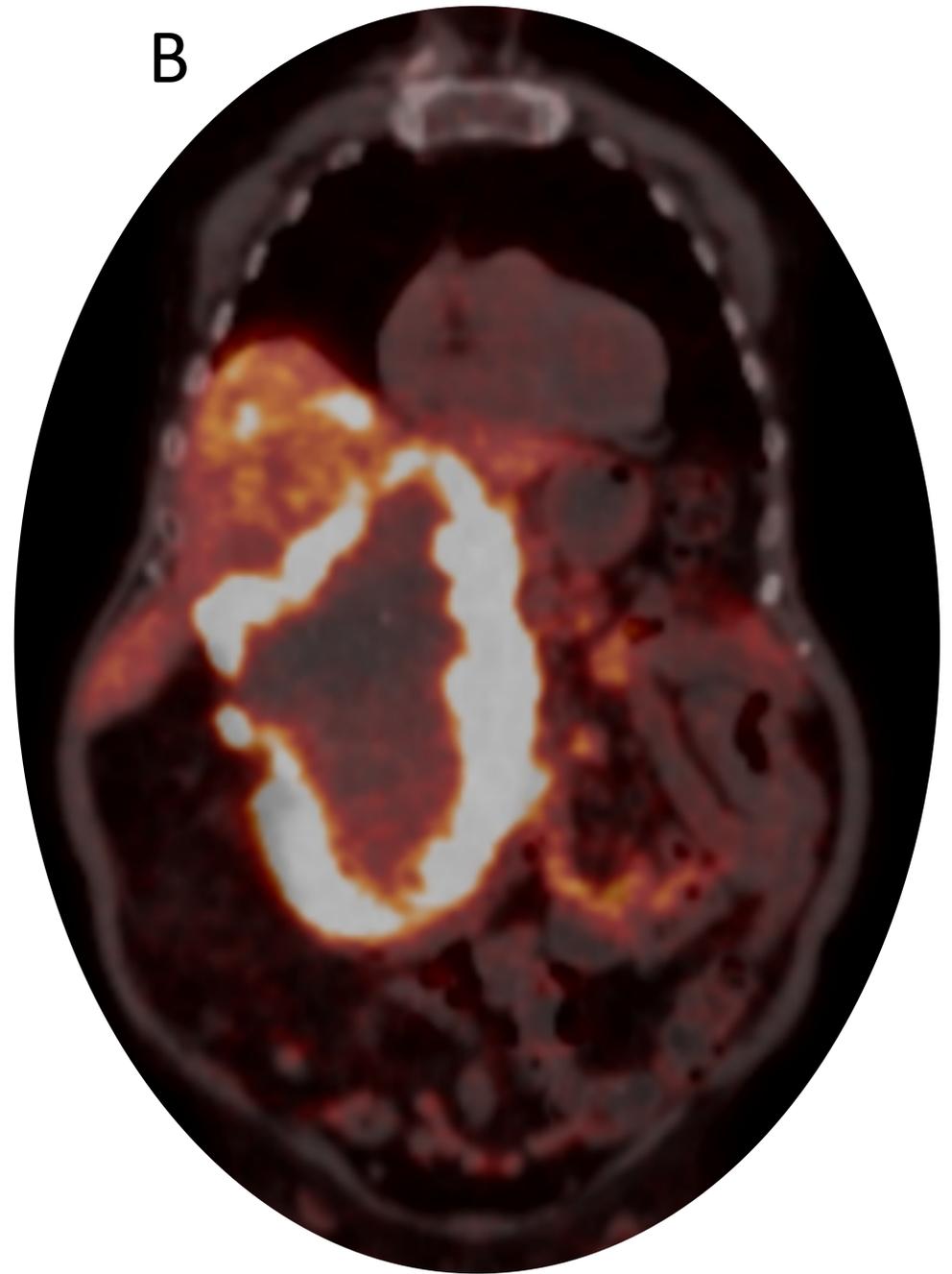
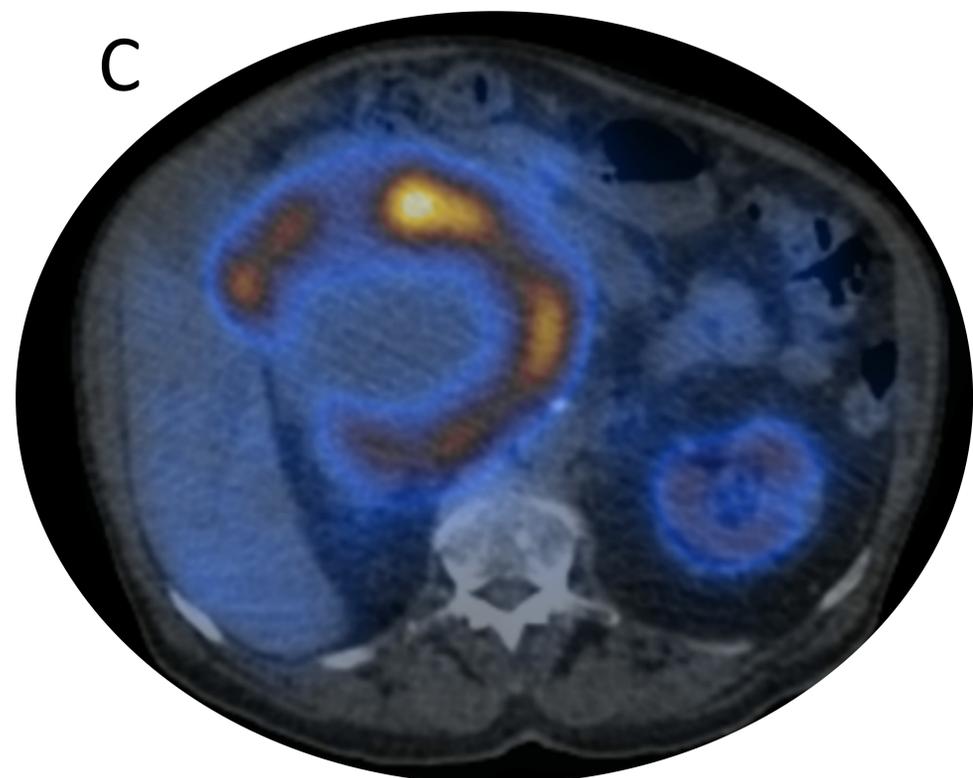


Figura 9. Varón de 78 años con un tumor neuroendocrino grado I, con un Ki-67 de 2%. TC (A) demuestra una gran masa en la cabeza pancreática, con neovascularización, necrosis central y metástasis hepáticas. Los estudios metabólicos, PET-TC con Galio68 DOTATOC (B) y Octreoscan® (C) confirman la presencia de receptores de la somatostatina en la periferia de la lesión primaria y en las lesiones hepáticas (B).



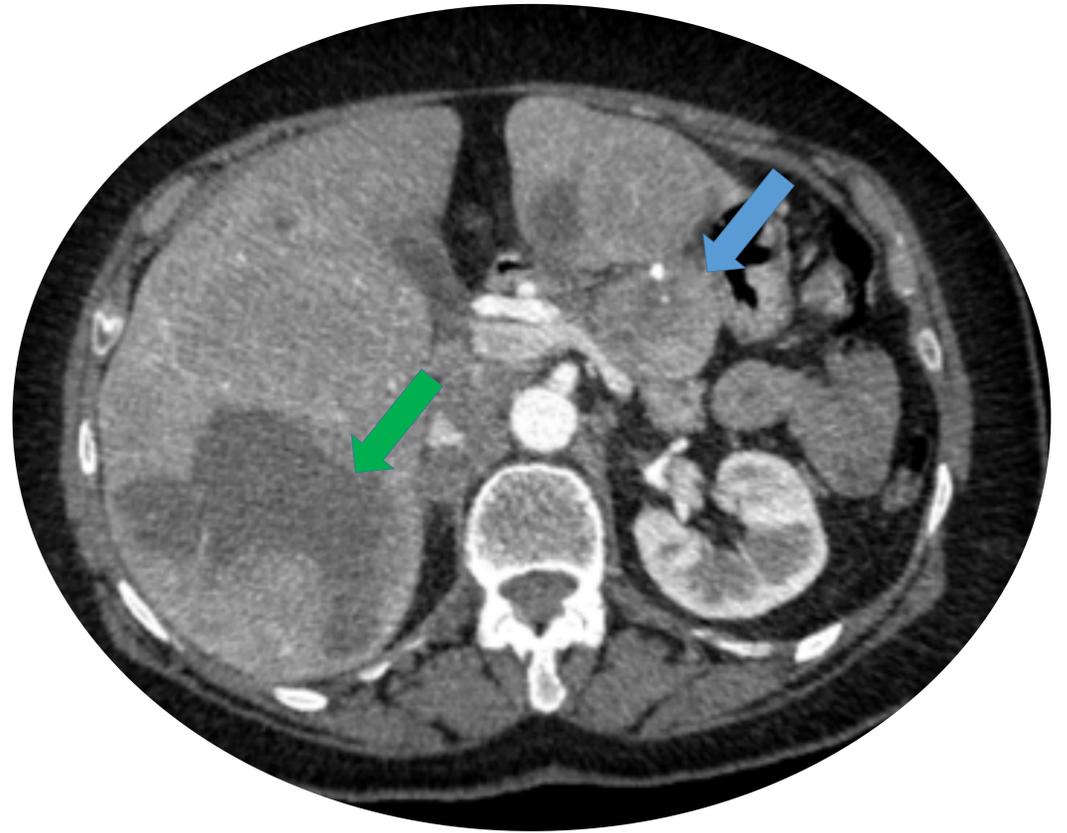


Figura 10. Mujer de 71 años. Tumor neuroendocrino en el cuerpo del páncreas, sólido pero levemente heterogéneo, con un foco de calcificación excéntrica (flecha azul). Al diagnóstico ya presentaba múltiples metástasis hepáticas (flechas azules). Se trataba de un tumor bien diferenciado grado 1, no funcionante, Ki67 5%.



TNE intestinales

Son tumores en su mayoría de pequeño tamaño y de difícil visualización. Son menores de 2 cm en la mayoría de los pacientes, muchas son submucosas y pueden ser múltiples en 1/3 de los casos.

Para su identificación es **CLAVE:**

- una buena orientación clínica
- Individualizar el protocolo de estudio
- Interpretación las distintas modalidades de imagen en conjunto.

Papel de la imagen

- Localizar el tumor primario
- Determinar su resecabilidad
- Detectar de enfermedad metastásica
- Descartar complicaciones

Entero –TC

- Ingesta de contraste oral negativo (Casenglicol 1500 ml al menos una hora antes)
- TC sin contraste (opcional)
- TC arterial a los 35-40 seg del abdomen y pelvis
- TC en fase portal a los 90 seg

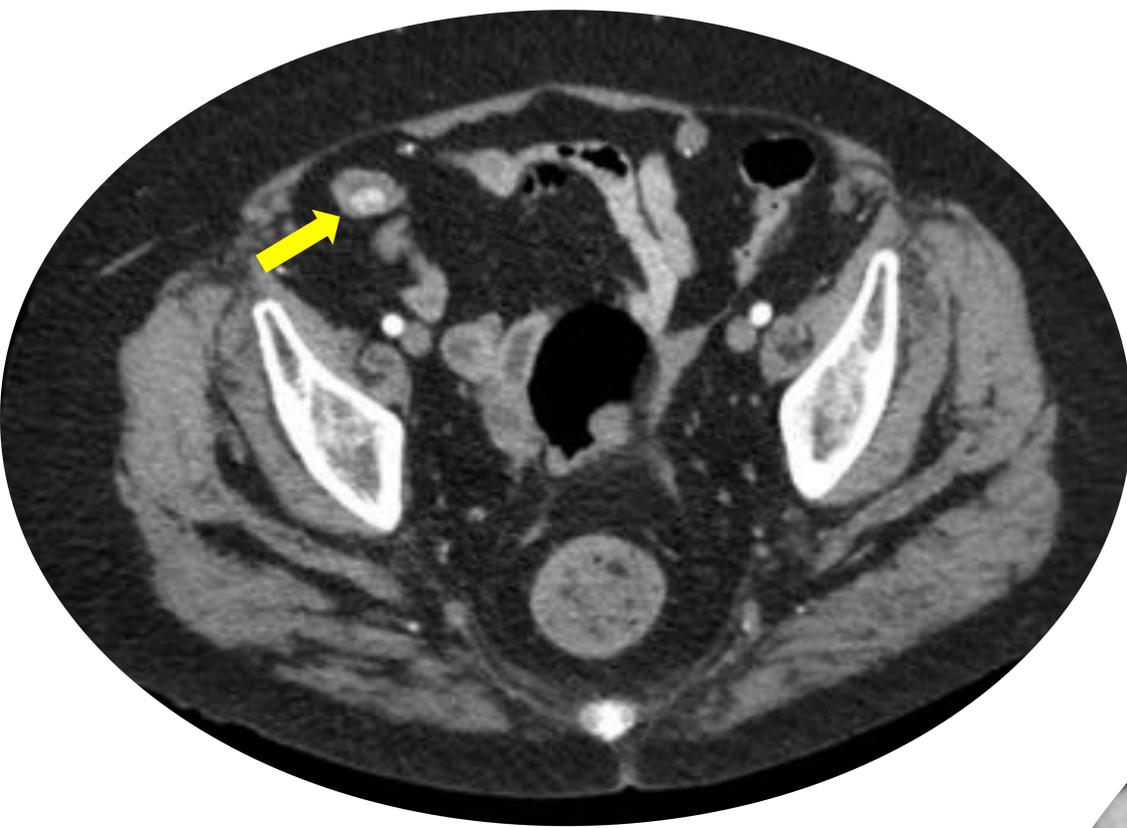
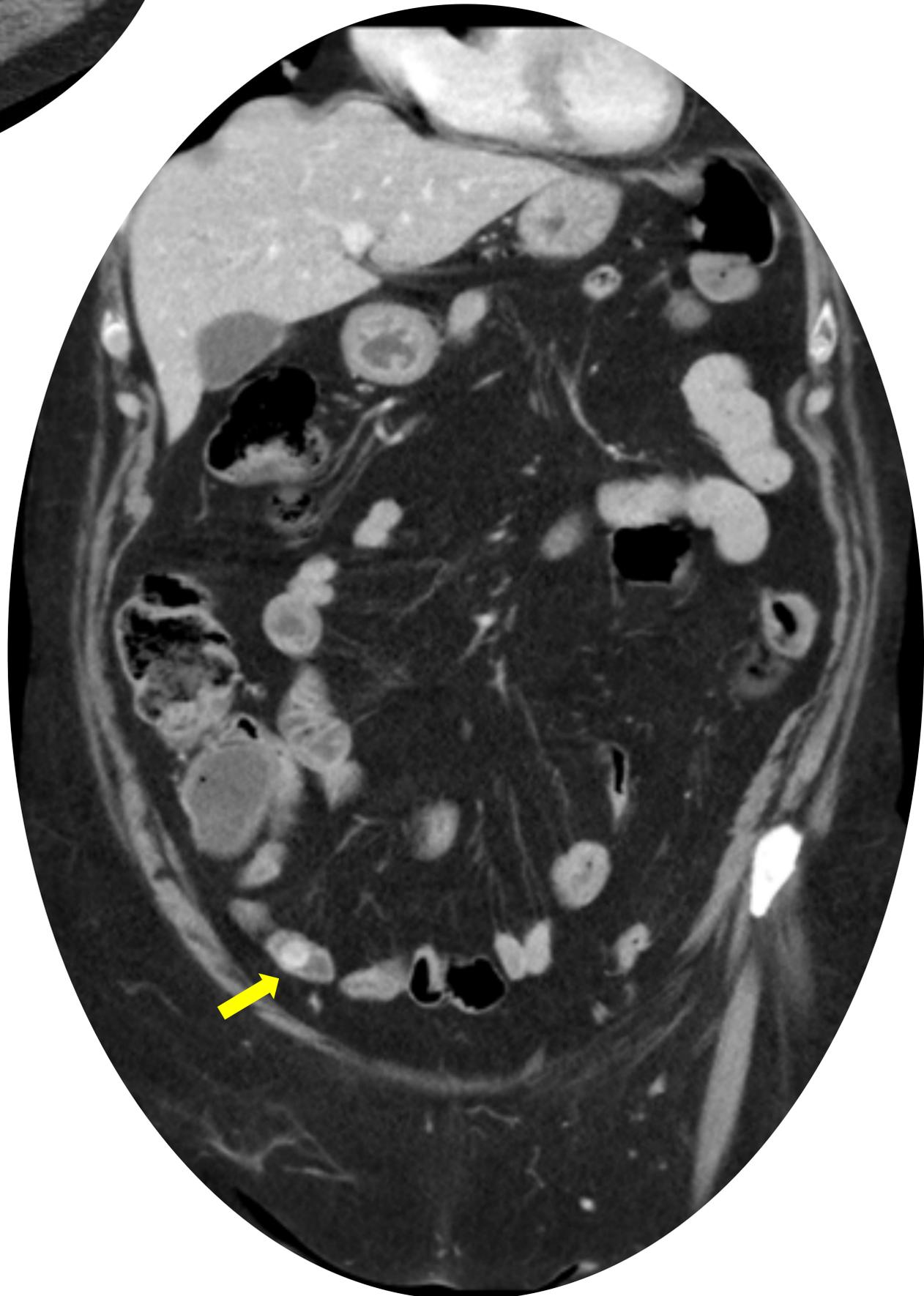


Figura 11. EnteroTC: Fase arterial de un estudio que incluye toda la pelvis, tras la ingesta de contraste negativo, que permite la identificación de una lesión con realce arterial en el interior de un asa de íleon (flecha) que se corresponde con la lesión neuroendocrina primaria en una mujer de 65 años con síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.



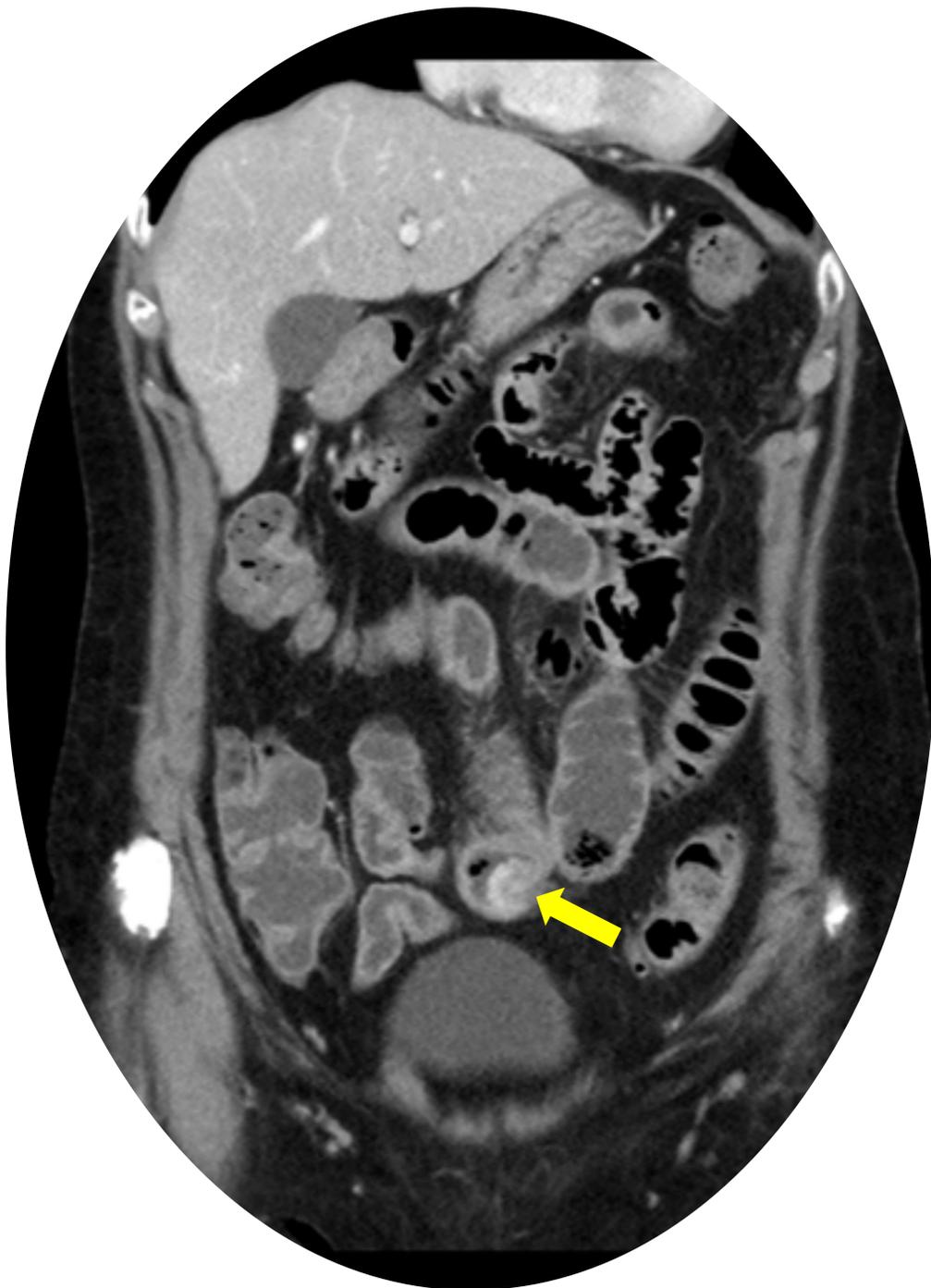


Figura 12. EnteroTC con reformatación coronal: La importancia de la visualización de las imágenes en los diferentes planos. La lesión neuroendocrina intraluminal (flecha), con realce arterial, era de difícil visualización en los cortes axiales, pero más evidente en las imágenes coronales.

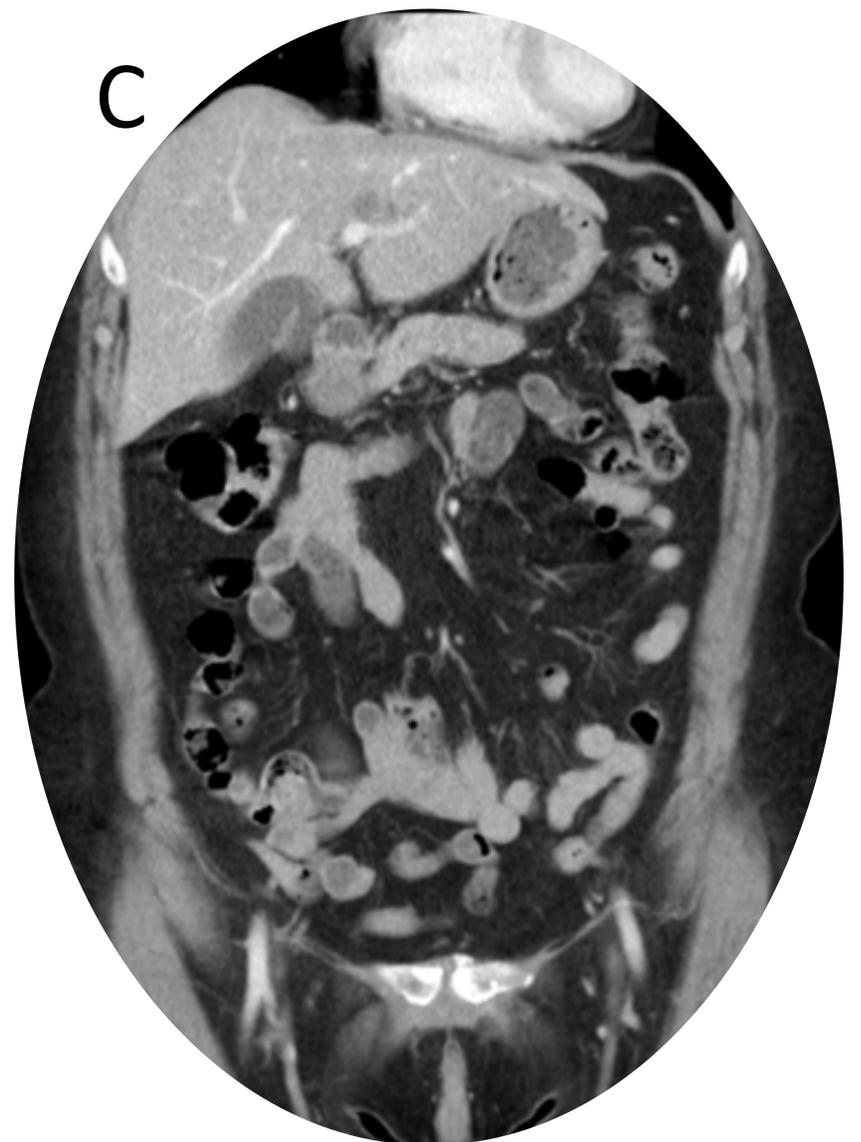
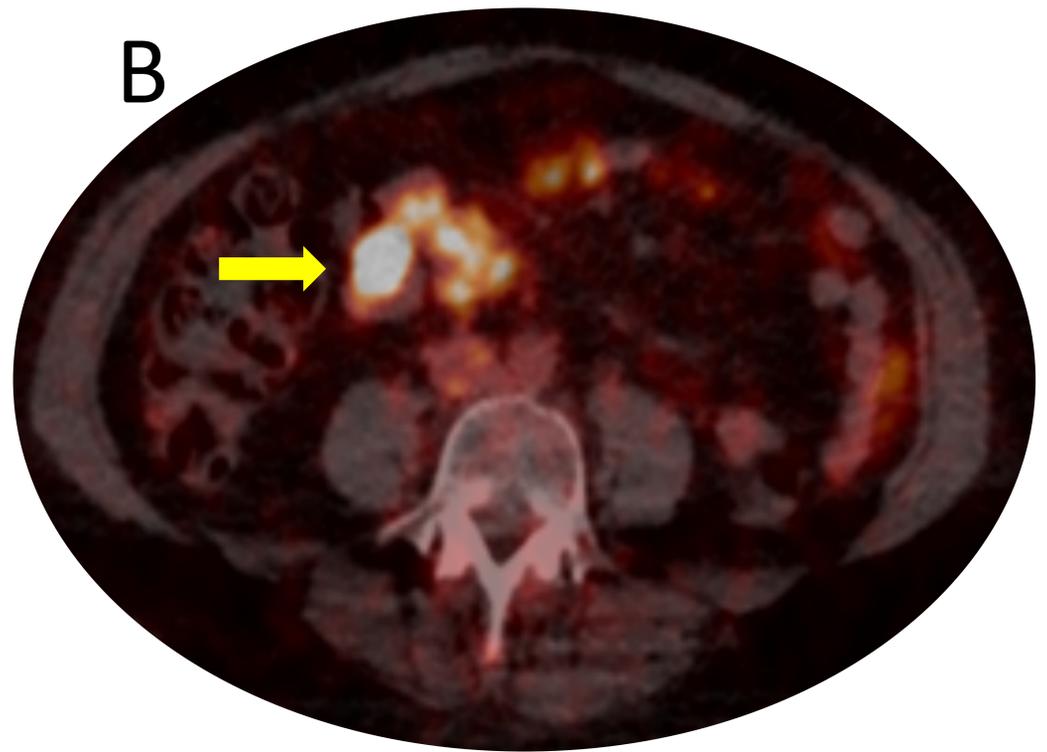
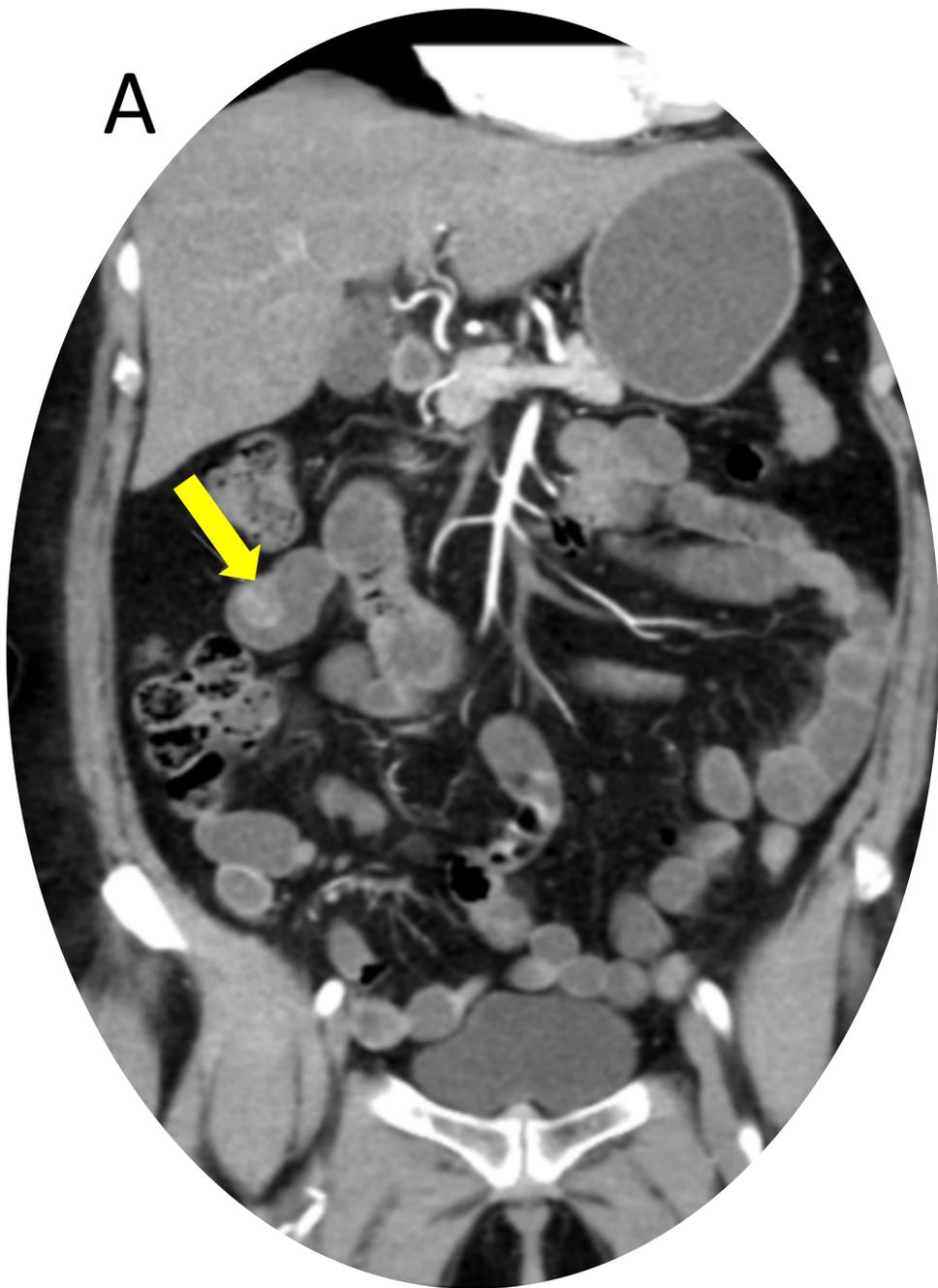


Figura 13. En el mismo paciente, el enteroTC (A) realizado en búsqueda de una lesión ya identificada en el PET-TC 68-Galio DOTA-TOC es capaz de identificar una lesión en intestino delgado (flecha) que no se identifica en un TC abdominopélvico realizado previamente, en fase venosa y sin contraste oral negativo.

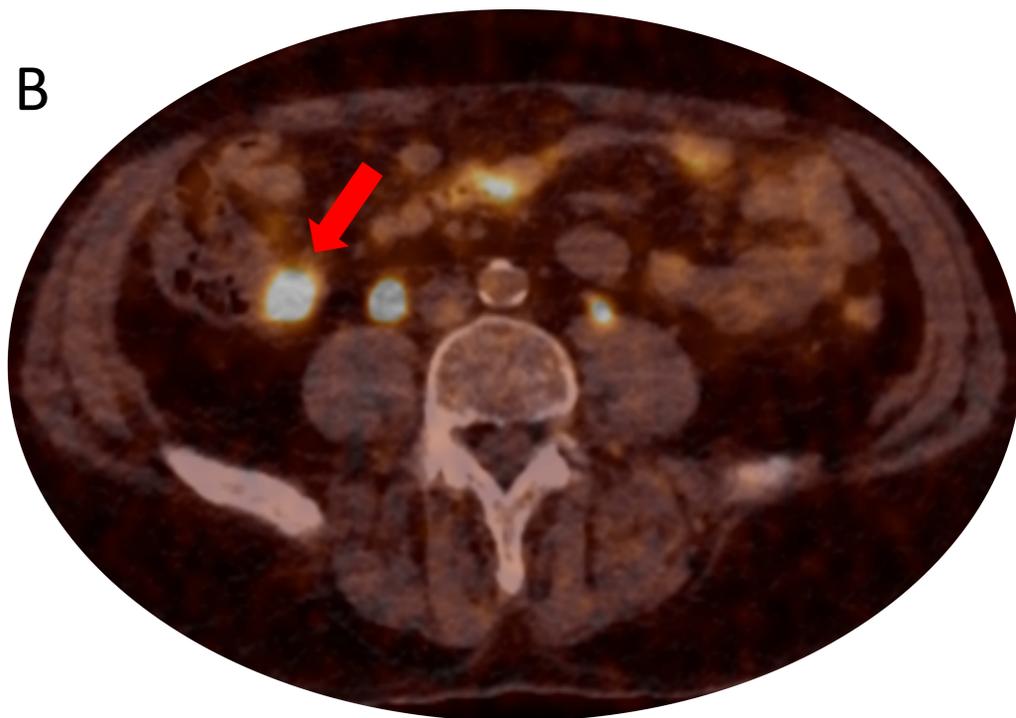
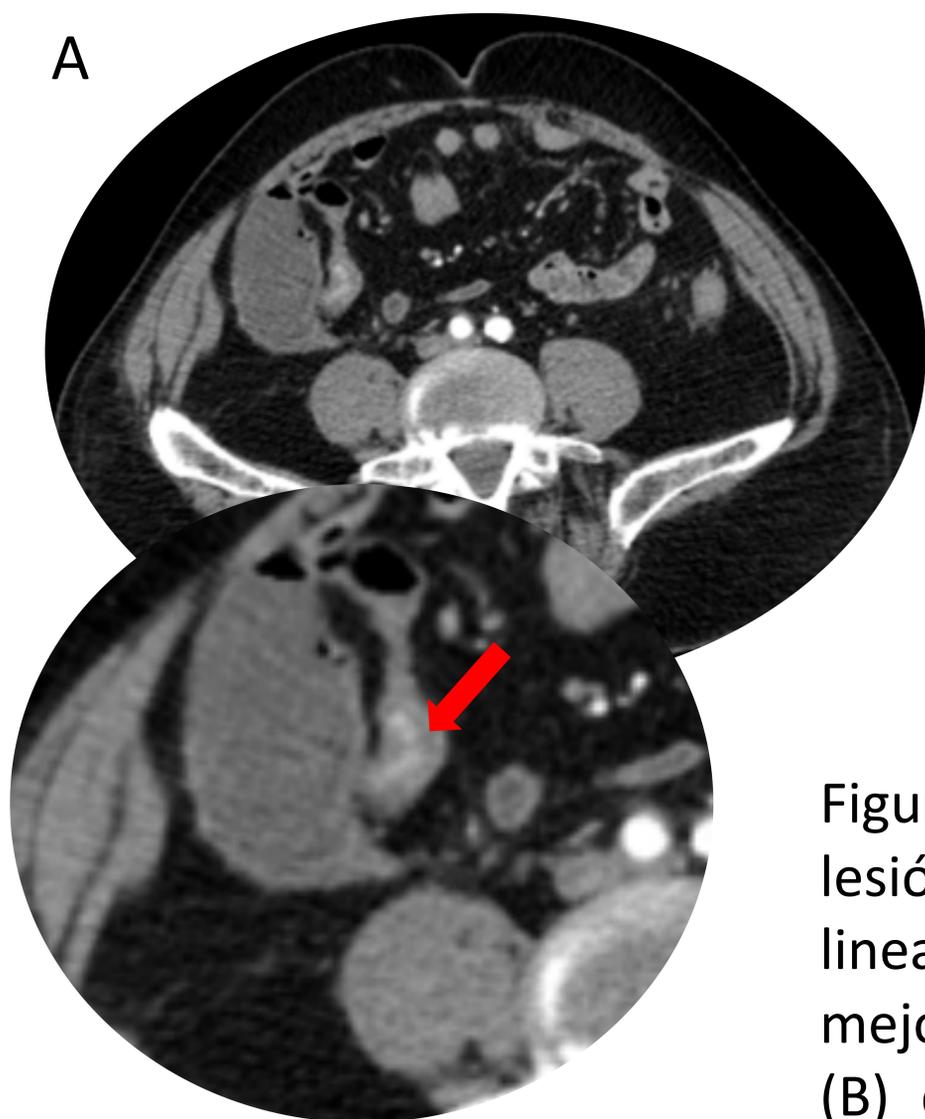


Figura 14.1 TNE ileal. En el TC en fase arterial la lesión primaria se ve como un tenue realce lineal en la mucosa intestinal (flecha en A), mejor apreciable en el PET-TC 68Ga-DOTATOC (B) donde se puede ver un intenso foco de captación a dicho nivel.

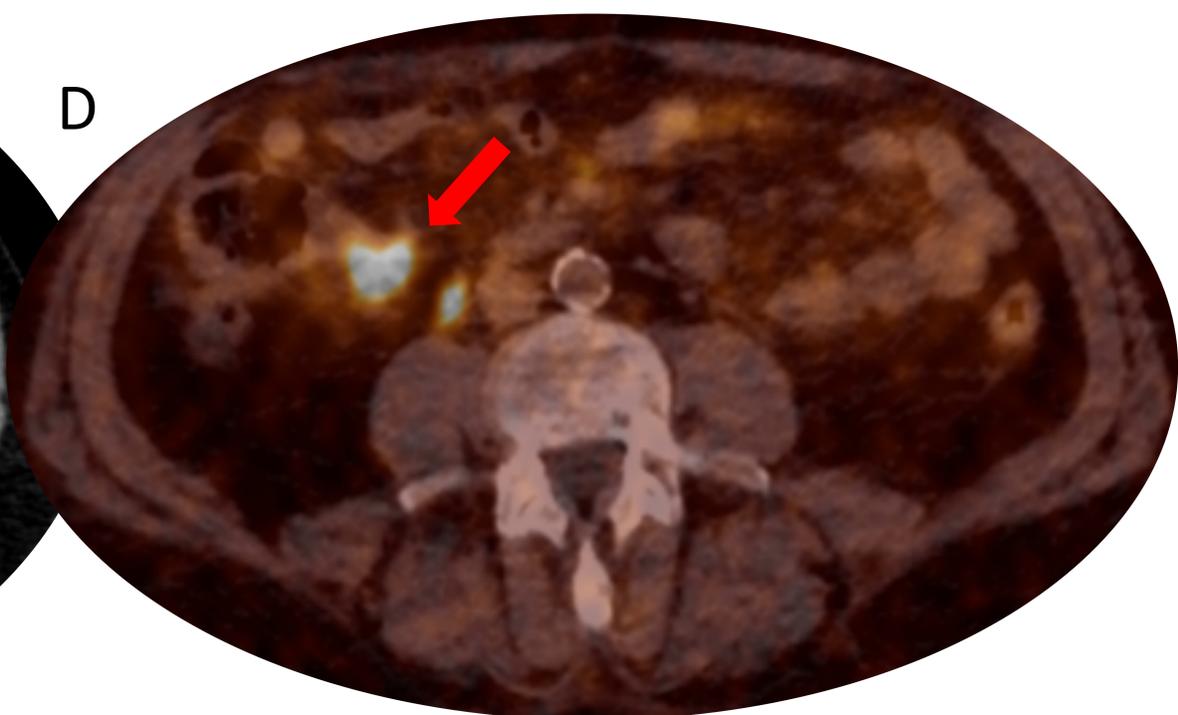
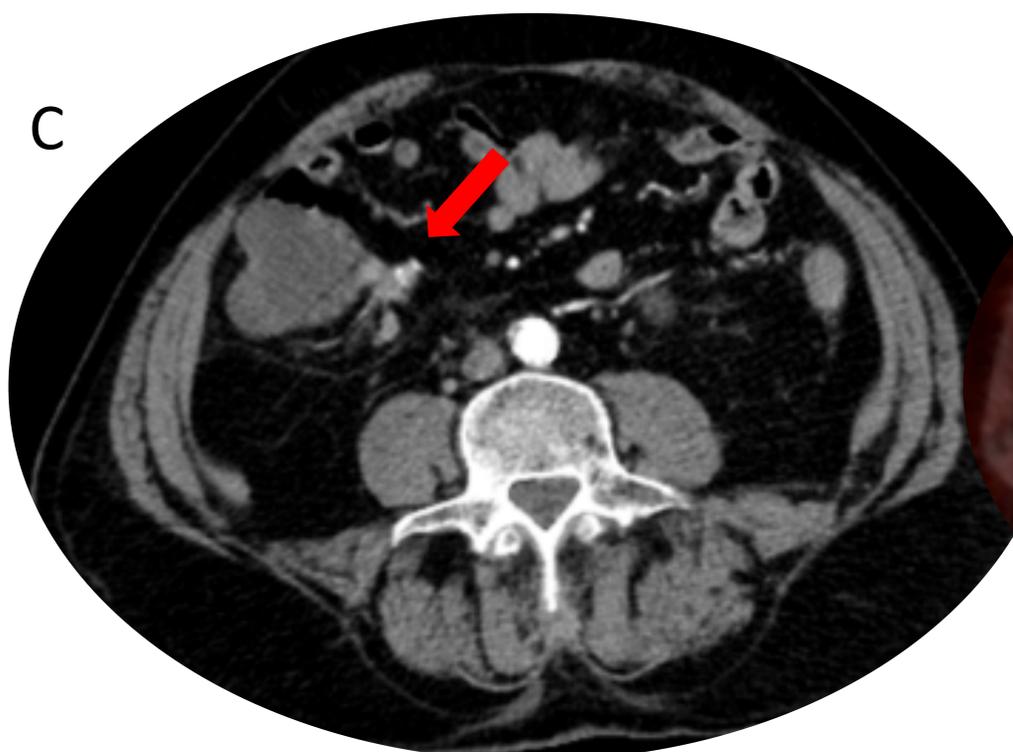


Figura 14.2 En el mismo paciente, se identifica un implante mesentérico con calcificaciones y reacción desmoplásica identificados en el TC (C) y en el PET-TC 68Ga-DOTATOC (D).

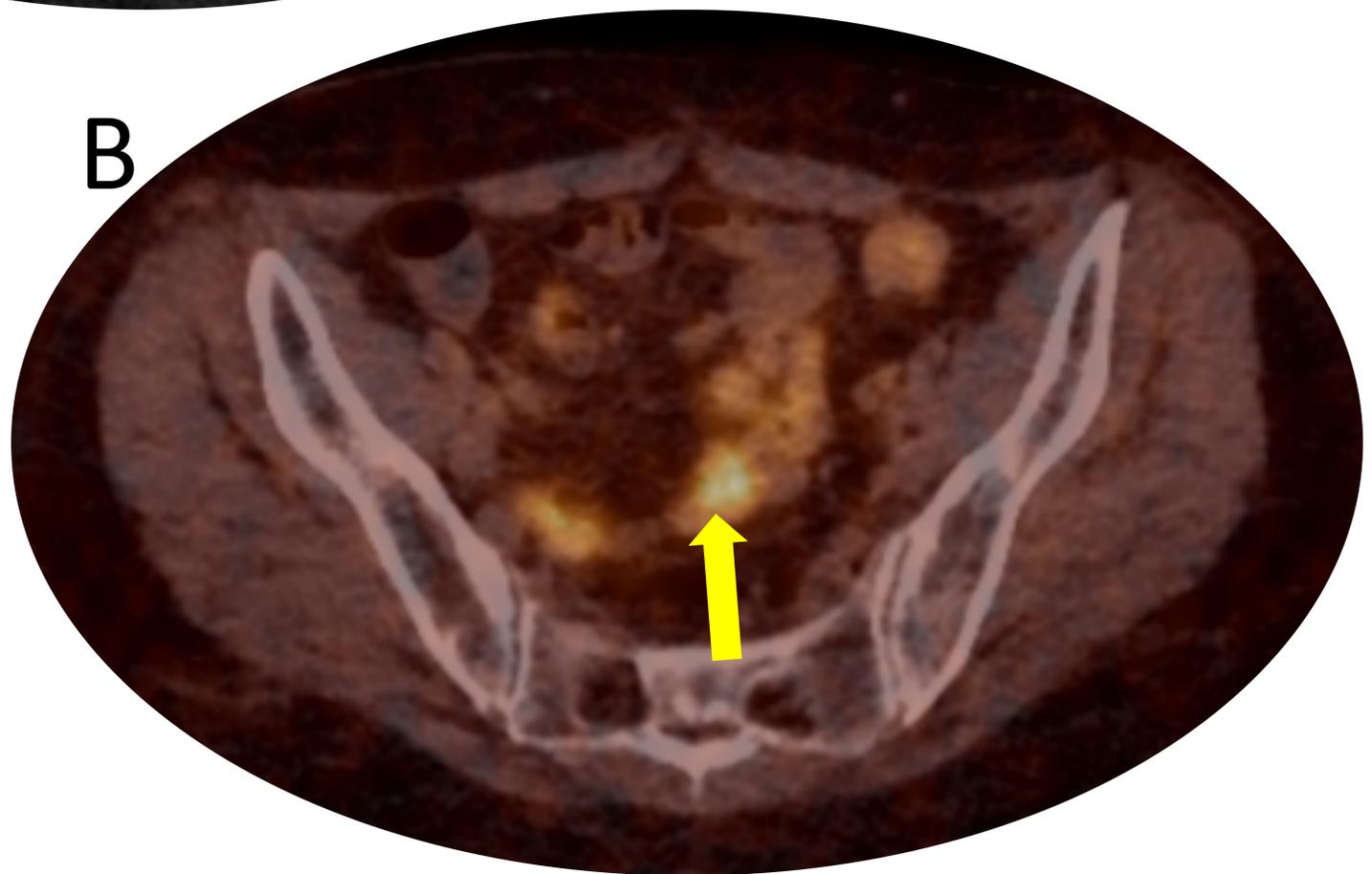
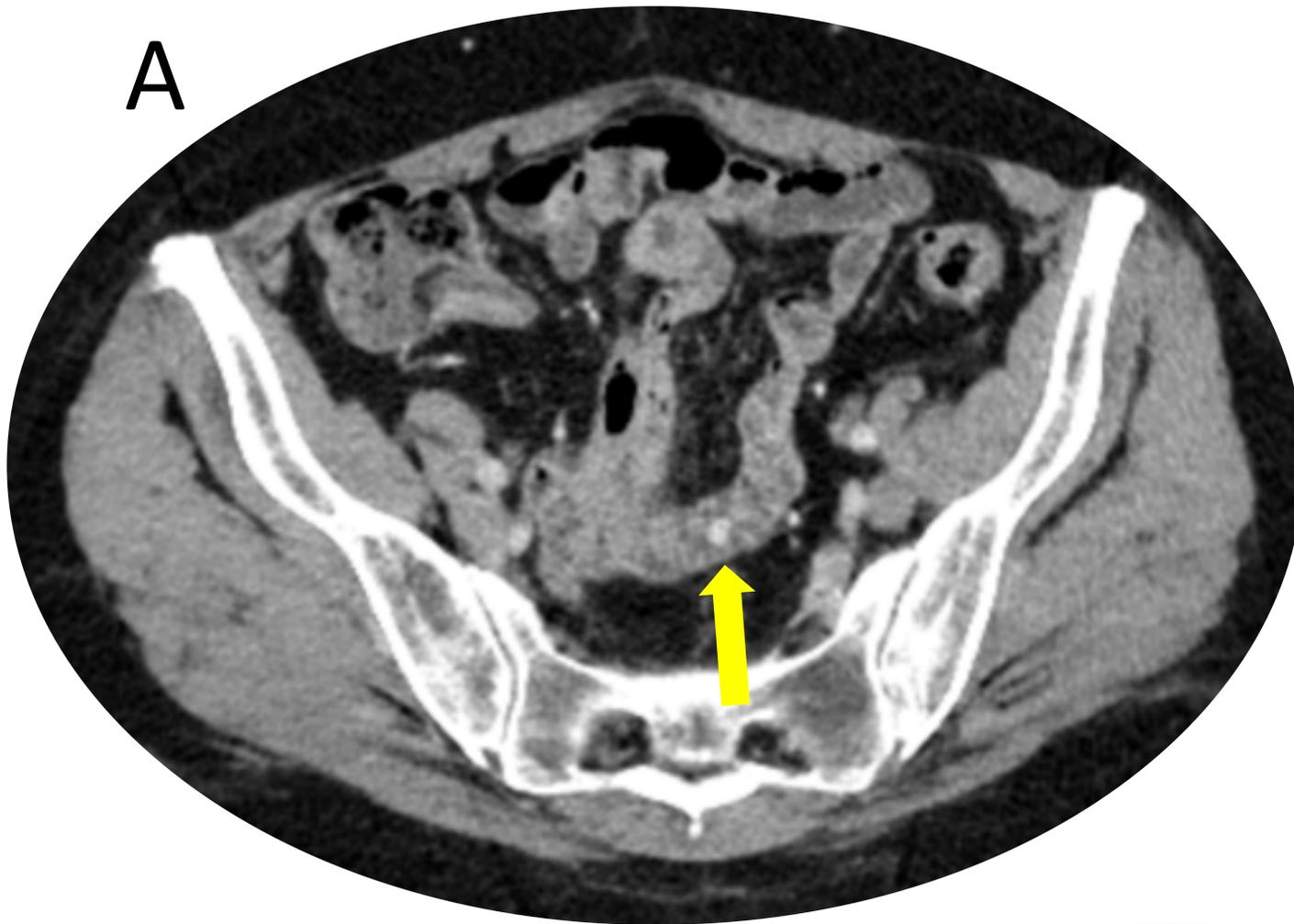


Figura 15. TC abdominopélvico que demuestra una lesión focal en yeyuno con realce demostrado por cuantificación de yodo en TC de doble energía (flecha en A) que se corresponde con un foco de captación de difícil valoración en el estudio PET-CT con Galio68-DOTATOC (flecha en B).

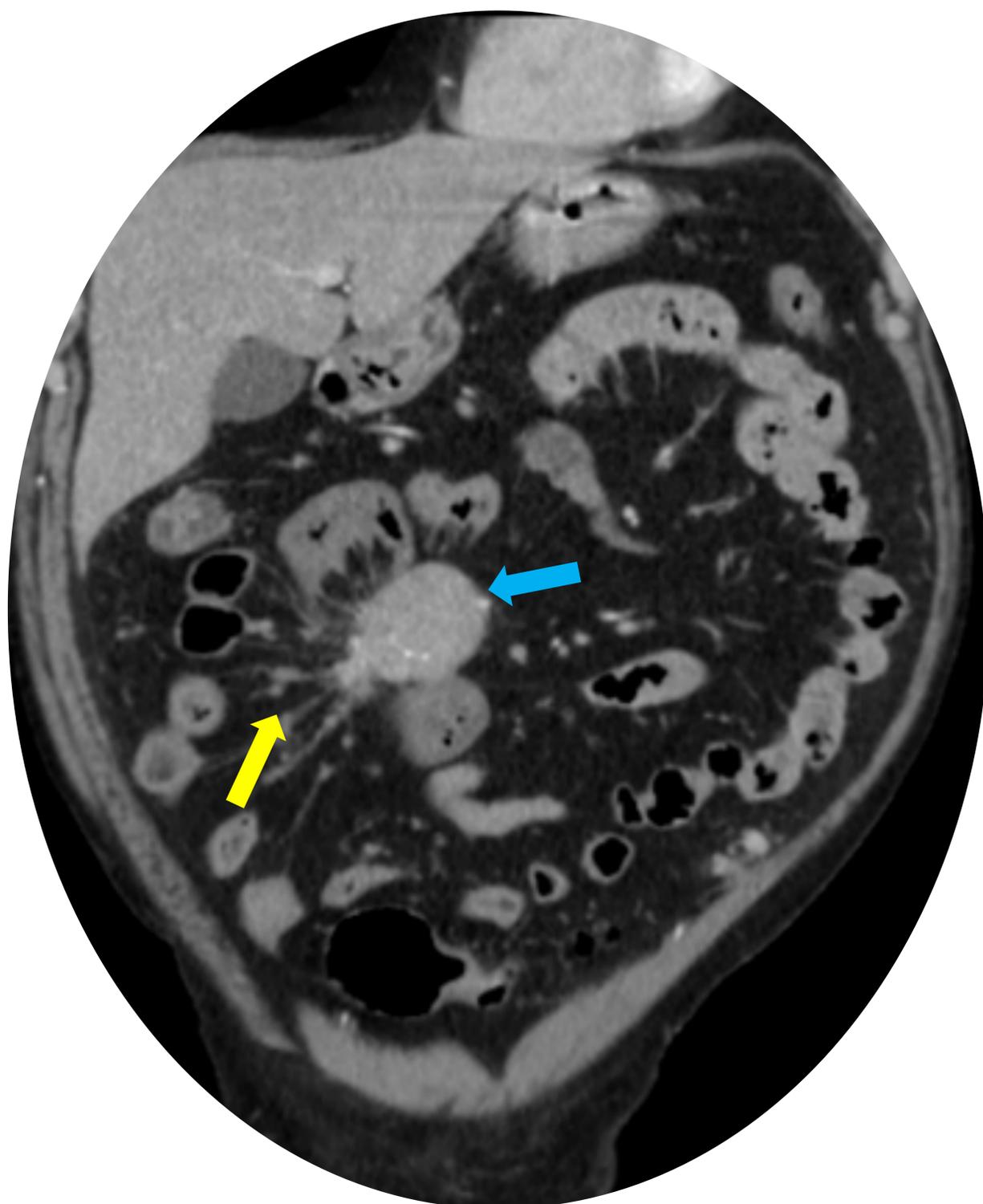


Figura 16. Reacción desmoplásica: Implante peritoneal sólido con calcificaciones en su interior (flecha azul) e intensa reacción desmoplásica (flecha amarilla) circundante, visualizada por la presencia de estrías finas de tejido blando que salen de la lesión al mesenterio y son responsables por una retracción del mismo, ocasionando muchas veces síndromes oclusivos.

La reacción desmoplásica es producida por la liberación de factores de crecimiento como el VEGF, secretadas por los tumores neuroendocrinos, incluso por los tumores considerados no-funcionantes. El tumor primario no fue identificado.

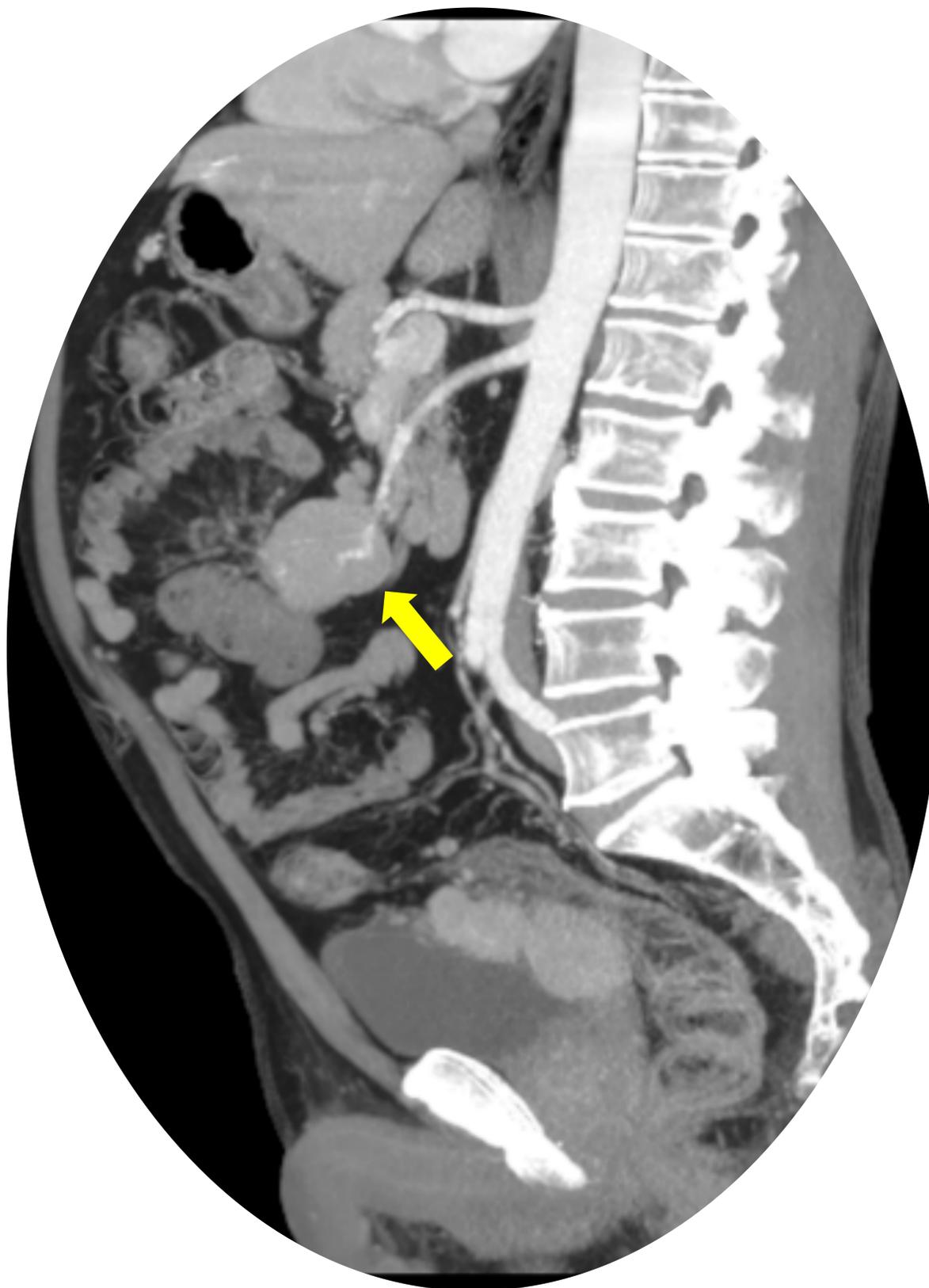


Figura 17. Implante peritoneal: reconstrucción sagital en MIP que demuestra que el implante engloba ramas proximales de la arteria mesentérica superior (flecha), un hallazgo fundamental para la decisión terapéutica. La lesión fue considerada irresecable.

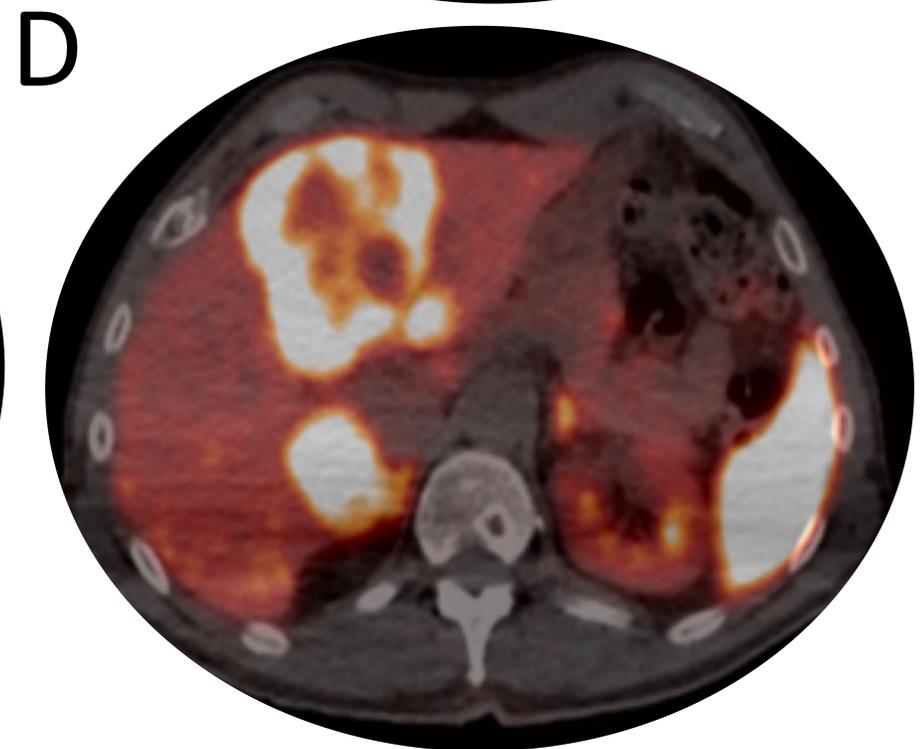
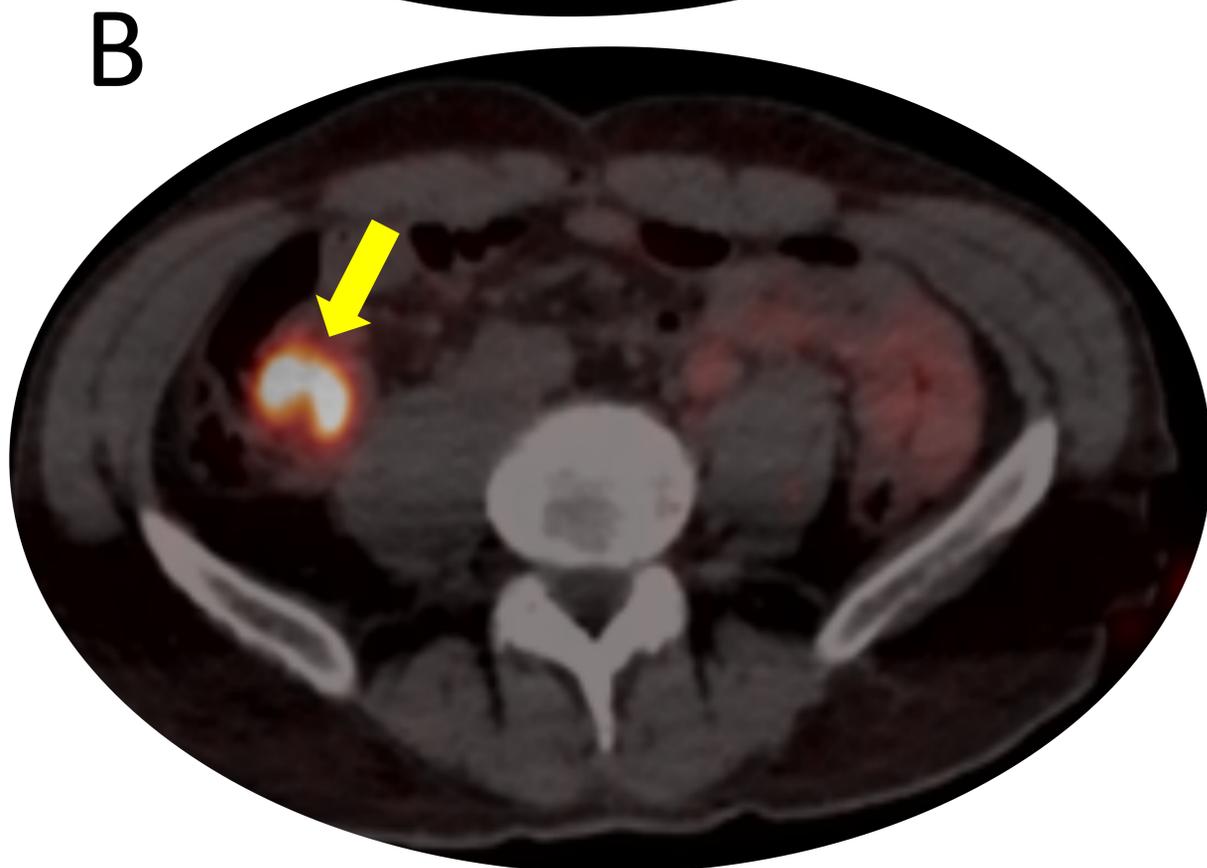
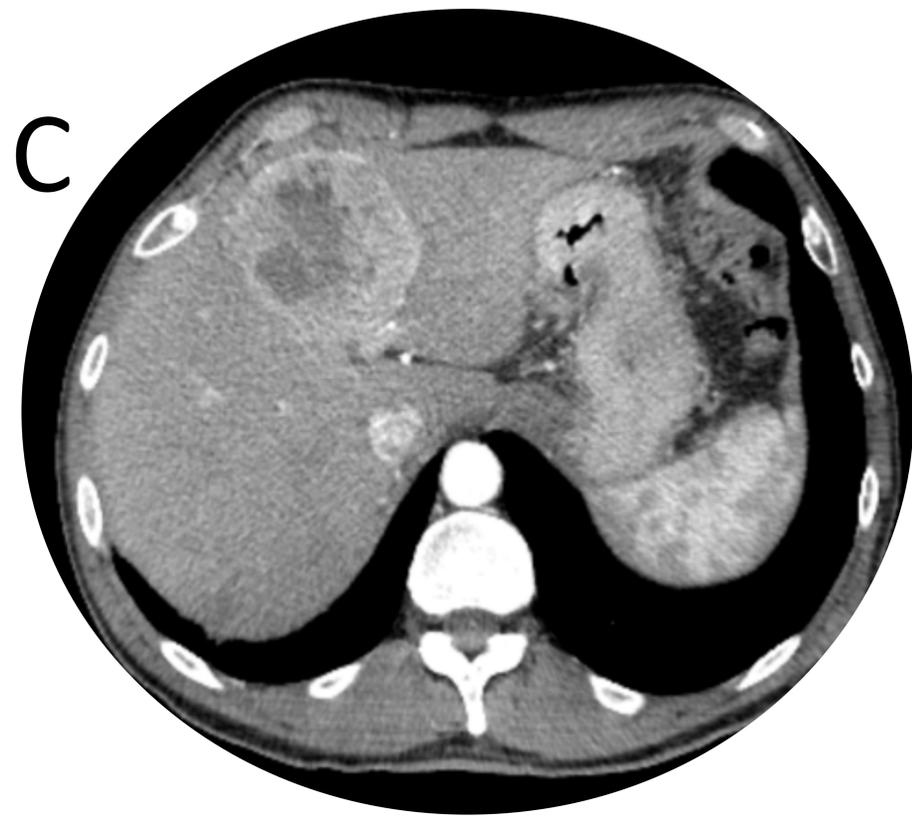
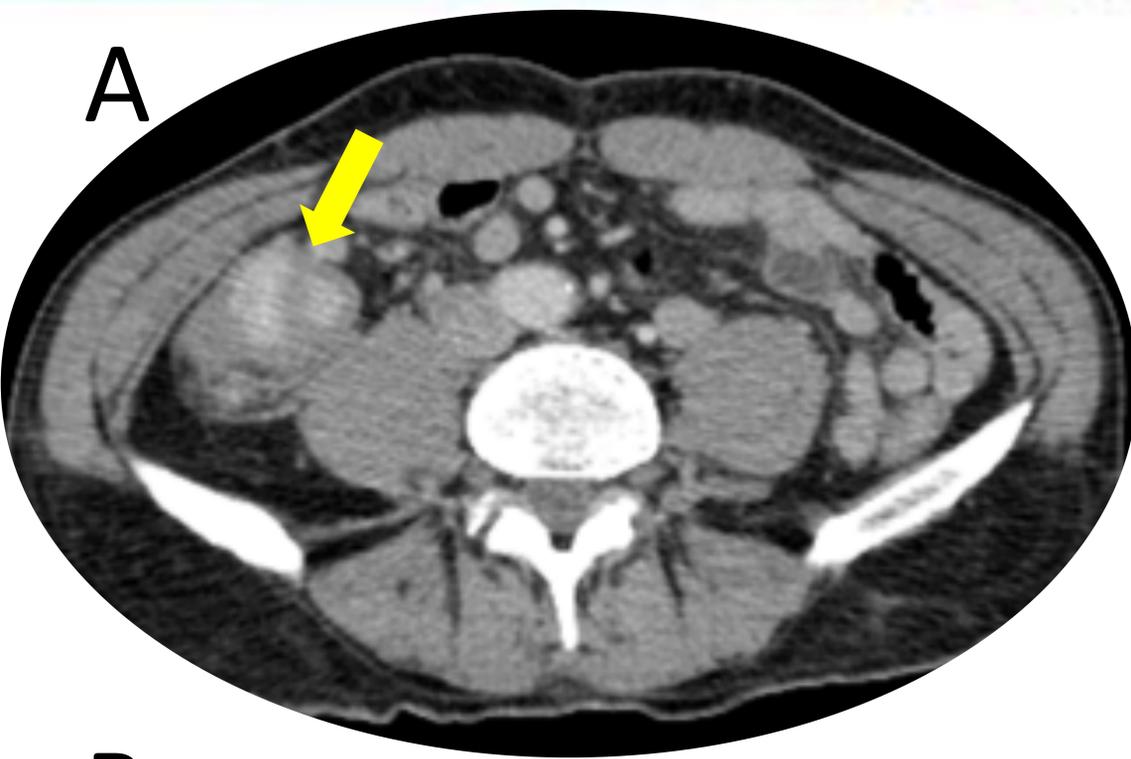
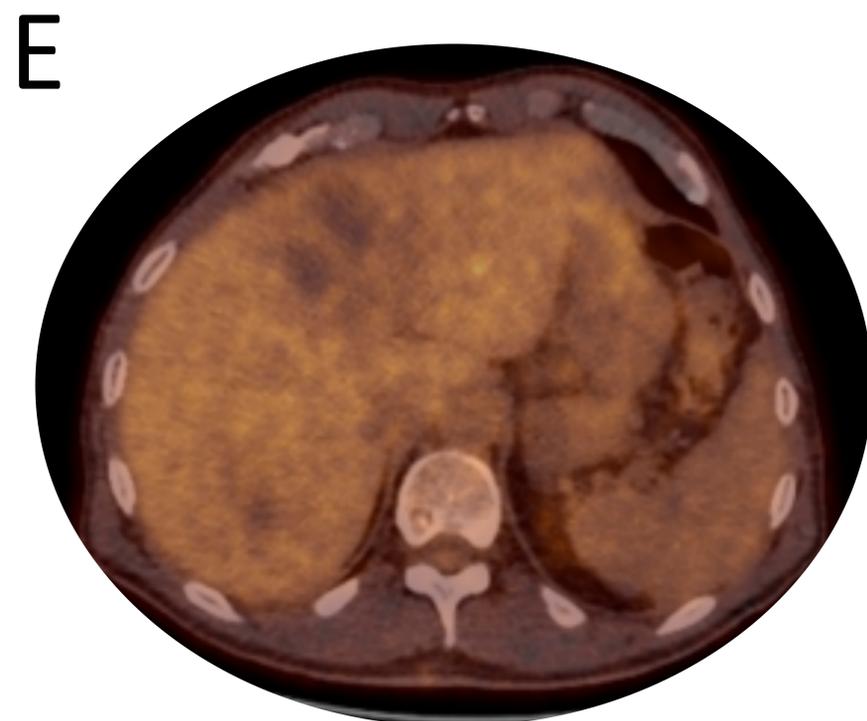


Figura 18. Varón de 63 años con tumor neuroendocrino grado I en la válvula ileocecal visualizada en TC (A) y en PET-TC con Galio68 DOTATOC (B). Presenta metástasis hepáticas hipervasculares con necrosis central (A) con presencia de receptores de la somatostatina en PET-TC Galio68 (B) y con ausencia de captación en el PET-TC F-18FDG, un hallazgo característico ya que se trata de una lesión hepática bien diferenciada sin captación significativa de glucosa.



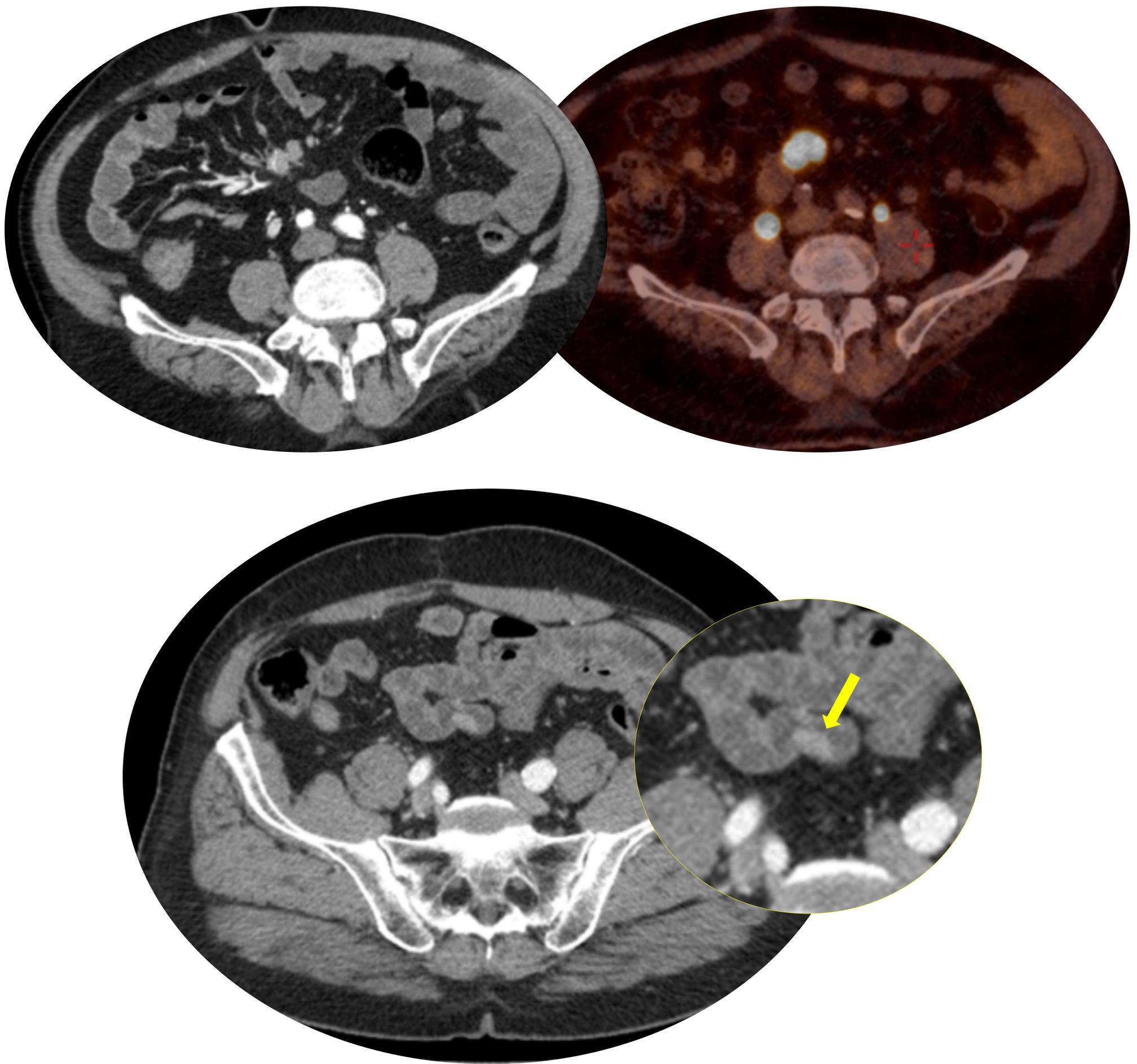


Figura 19. Varón de 69 años. Implantes mesentéricos visualizados en TC, con finos focos de calcificación y reacción desmoplásica (A) en el mesenterio, que se confirman en el PET-18F-DOPA, demostrando receptores de catecolaminas (B). La lesión ileal primaria había pasado desapercibida en un estudio inicial de TC (flecha amarilla en C).

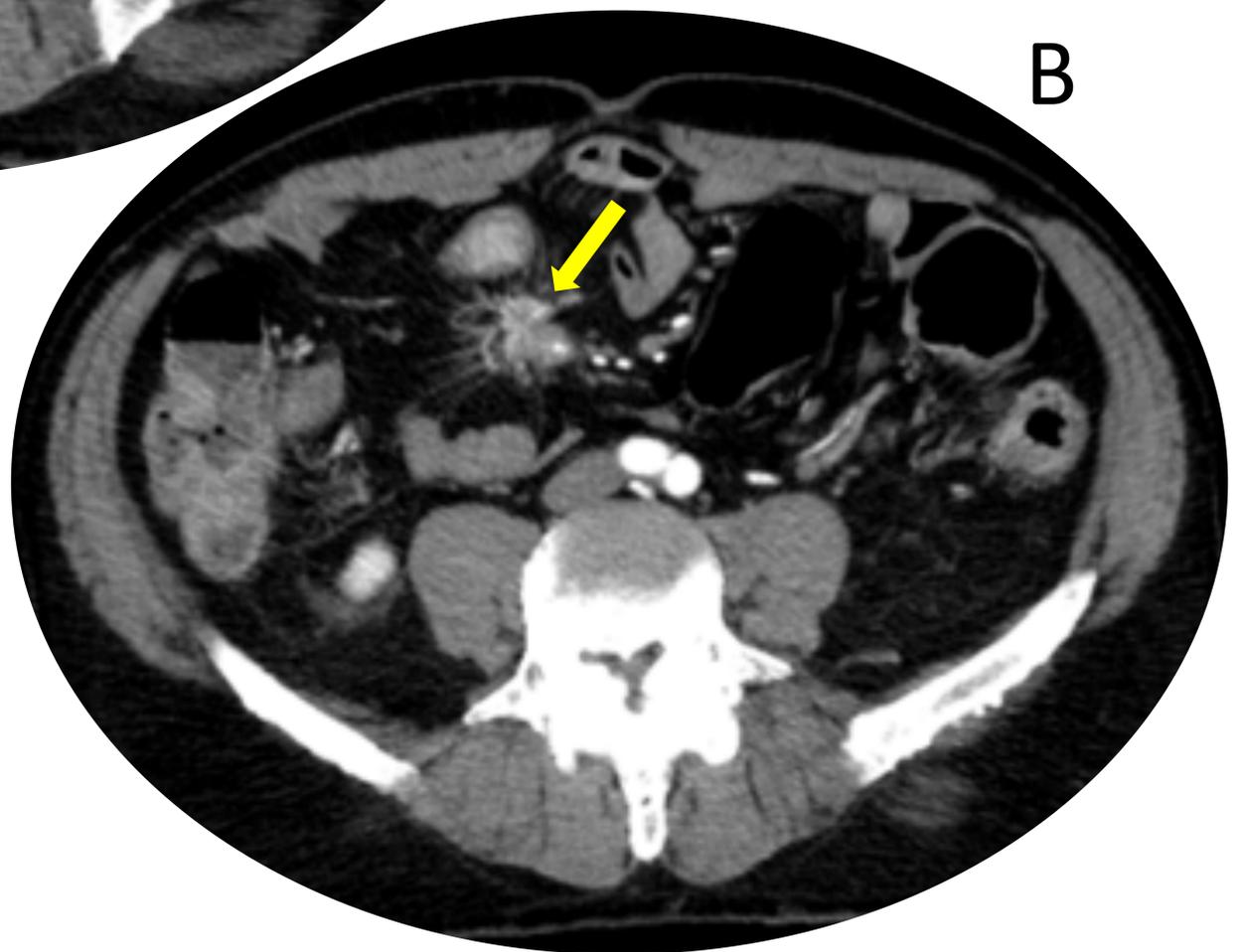


Figura 20. Varón de 66 años. Tumor neuroendocrino ileal, bien diferenciado, grado 1, Ki67 1%, con realce arterial en el interior de un asa (A) que asocia a un implante mesentérico con focos de calcificación y con marcada reacción desmoplásica (B), con estrías que irradian al mesenterio, y en cercana proximidad a la lesión primaria.

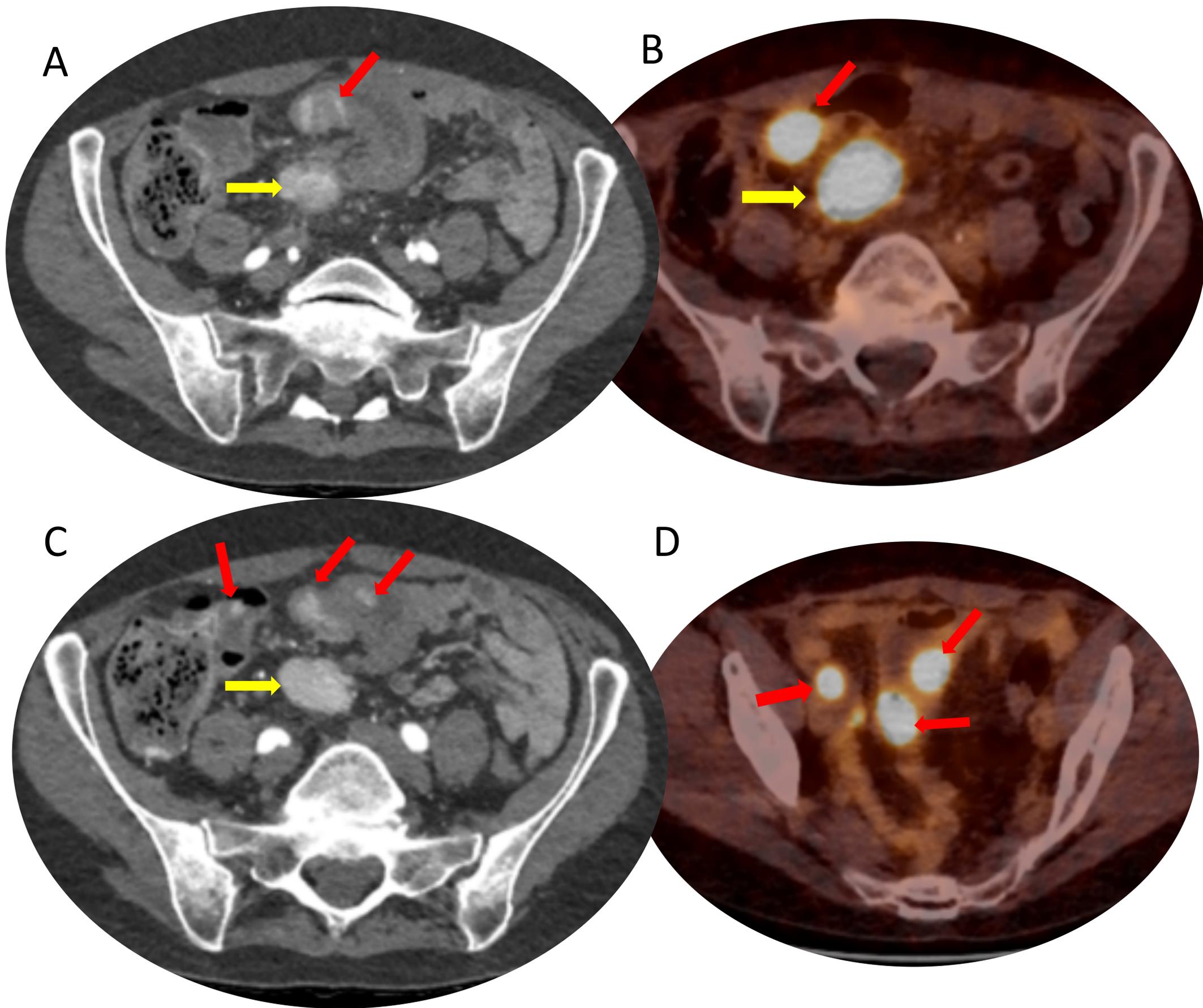


Figura 21. Tumor neuroendocrino ileal múltiple con al menos cuatro lesiones intestinales (flechas rojas) que asocian a un grande implante mesentérico (flecha amarilla), con intenso realce arterial, bien delimitado, y con poca reacción desmoplásica respecto a su tamaño.

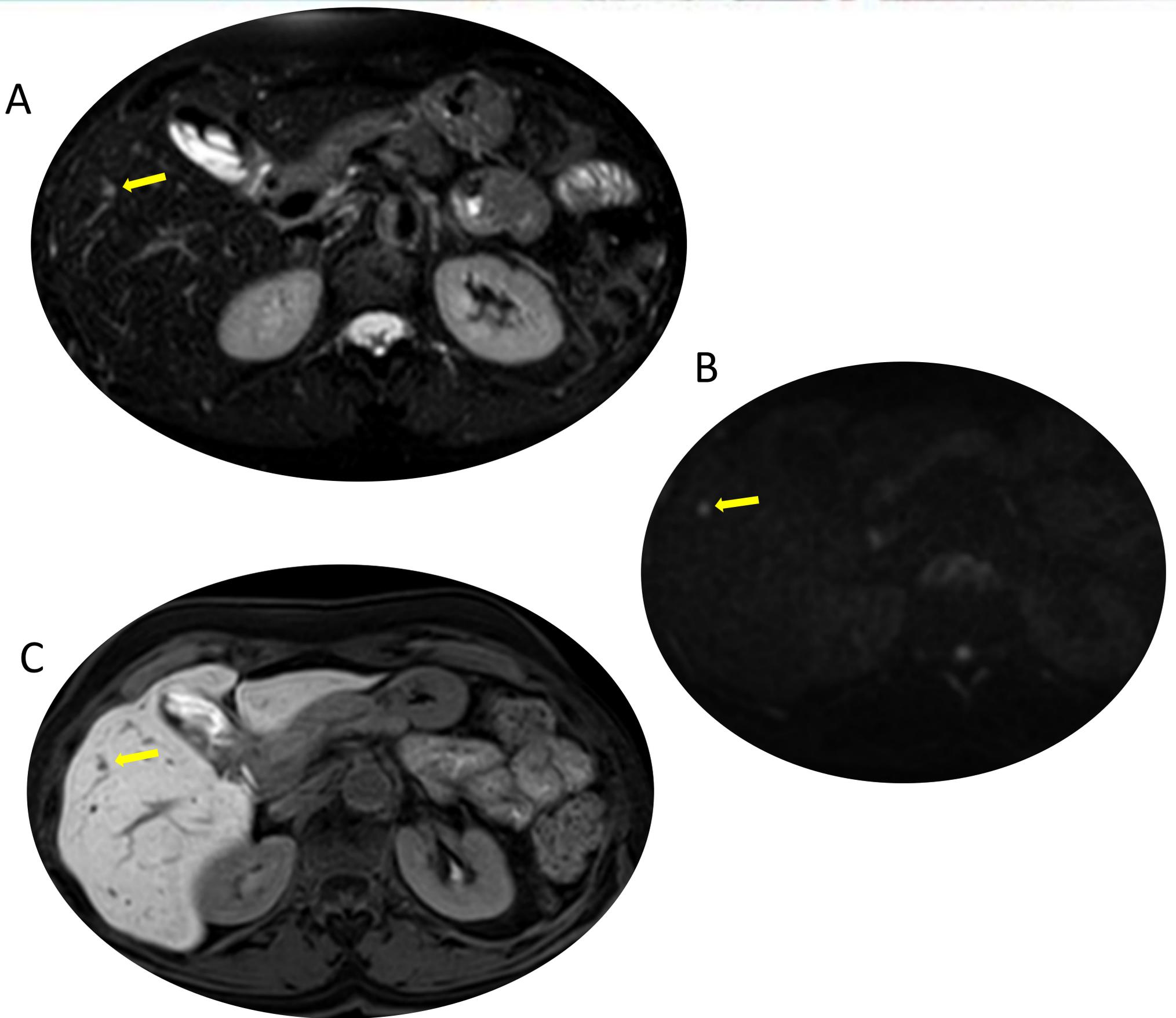


Figura 22. Mismo paciente que en figura 21, TNE ileal múltiple. En RM hepática se evidencia un leve foco de hiperseñal en T2, mejor visualizado en secuencia SPAIR (A), que se confirma en difusión (B) y tras la administración de contraste hepato-específico (Primovist[®]) en fase hepatobiliar como un pequeño foco de ausencia de captación del mismo (C).

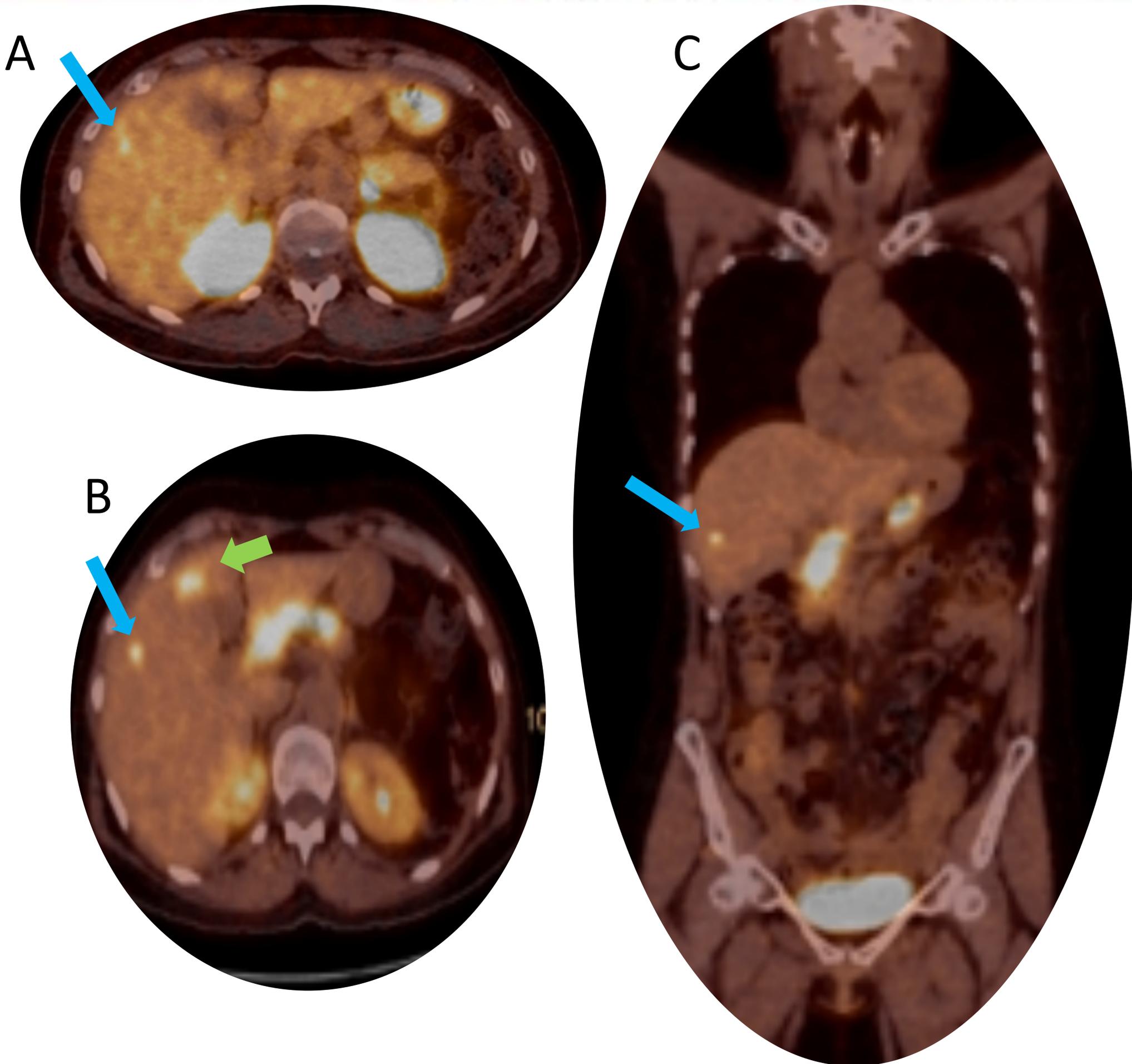


Figura 23. Las diferencias y limitaciones entre los distintos radio-trazadores de medicina nuclear. En A tenemos un PET-CT con Galio68-DOTATOC que presenta una captación basal hepática que hace con que la visualización de la lesión hepática (flecha azul) sea limitada. En B y C, un PET-CT con F18-DOPA demuestra la lesión de manera inequívoca (flecha azul), sin embargo la captación fisiológica por la vesícula biliar (flecha verde) podría llevar a una interpretación errónea. Mismo paciente que en figuras 21 y 22.

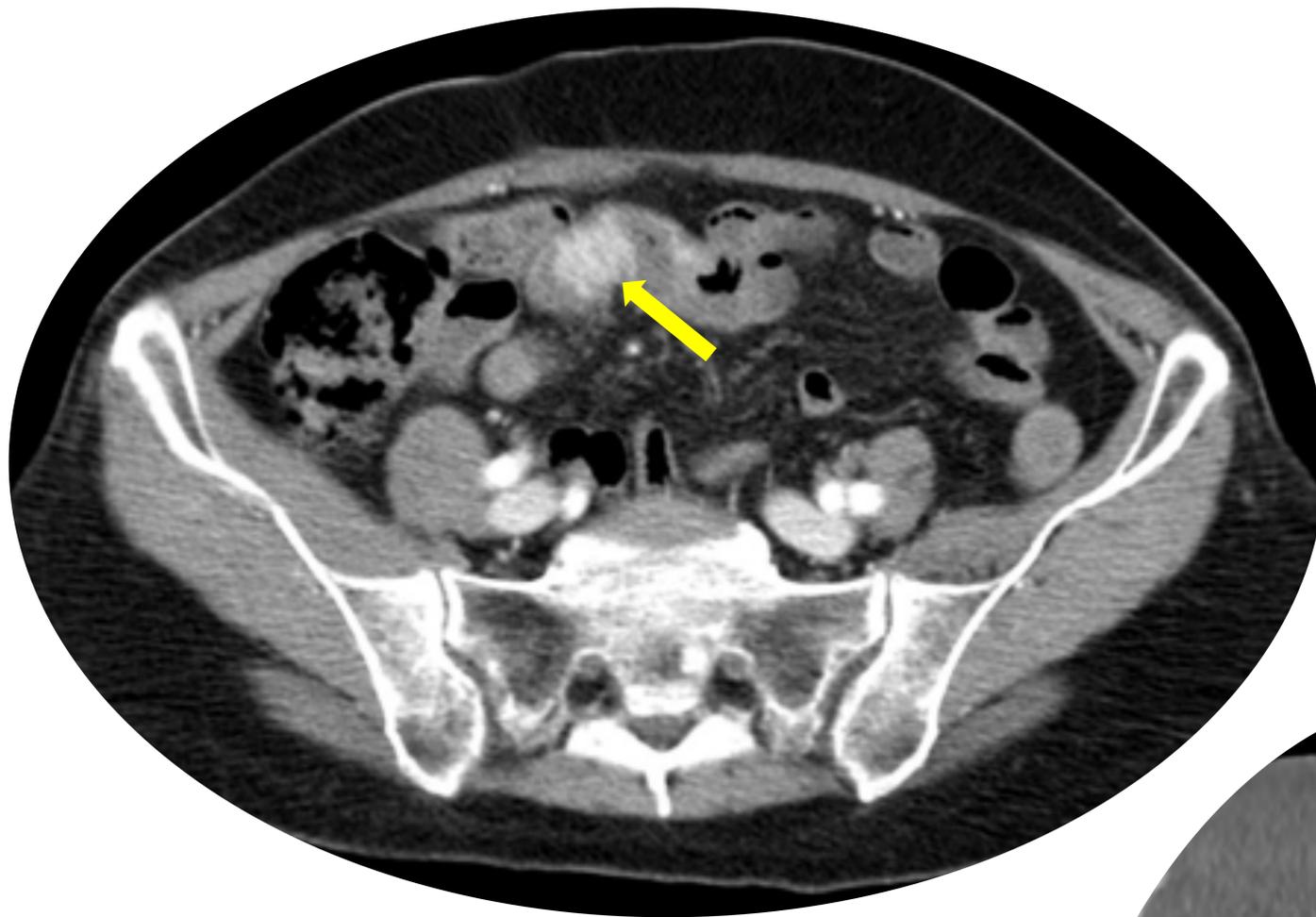
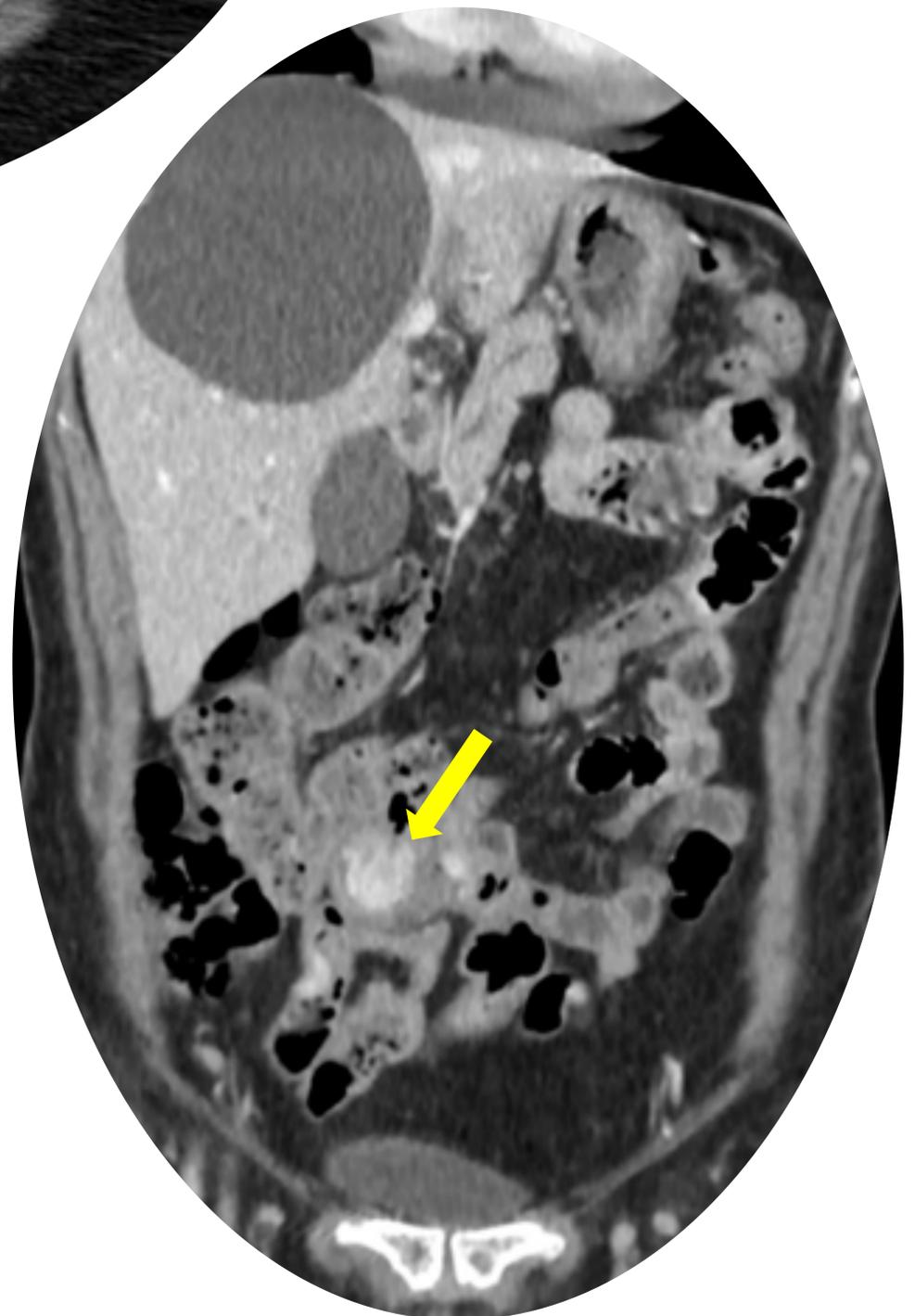


Figura 24. Mujer de 68 años. TNE ileal grado 1, Ki67 0,4% pero al diagnóstico con metástasis hepáticas grado 2 Ki67% 8%.





Conclusiones

- Los tumores neuroendocrinos en el eje entero-pancreático son lesiones cada vez más frecuentes
- Una buena orientación clínica es fundamental en el estudio de dichos pacientes
- Es necesario conocer el patrón de imagen de los tumores
- Las lesiones pancreáticas tienen un amplio espectro de imagen que dependen de su diferenciación y funcionalidad
- Las lesiones intestinales suelen ser de muy pequeño tamaño y es necesario realizar una búsqueda activa para su visualización. Identificar los implantes mesentéricos característicos es una buena pista inicial.
- El conocimiento de las distintas técnicas de imagen conlleva a una mayor eficiencia y precisión diagnóstica



Bibliografía

1. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 1 de Abril de 2020;41(2):371–403.
2. Reznick RH. CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging.* 2006;6(Special Issue A):S163–77.
3. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, ^{123}I -MIBG Scintigraphy, and ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med.* Mayo de 2010;51(5):704–12.
4. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Julio de 2020;31(7):844–60.
5. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández–Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology.* Enero de 2013;266(1):38–61.
6. Woodbridge LR, Murtagh BM, Yu DFQC, Planche KL. Midgut Neuroendocrine Tumors: Imaging Assessment for Surgical Resection. *RadioGraphics.* Marzo de 2014;34(2):413–26.
7. Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, Restrepo CS, Betancourt SL, Sunnapwar A. Multimodality Imaging Findings in Carcinoid Tumors: A Head-to-Toe Spectrum. *RadioGraphics.* Marzo de 2017;37(2):516–36.
8. Chang S, Choi D, Lee SJ, Lee WJ, Park M, Kim SW, et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Classification, Pathologic Basis, and Imaging Features. *RadioGraphics.* Noviembre de 2007;27(6):1667–79.
9. John J. Neuroendocrine tumors and role of nuclear medicine in diagnosis and management. *Curr Med Issues.* 2018;16(4):143.
10. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* Diciembre de 2017;19(12):991–1002.
11. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammisetti VS, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *RadioGraphics.* Septiembre de 2020;40(5):1240–62.
12. Intenzo CM, Jabbour S, Lin HC, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM, et al. Scintigraphic Imaging of Body Neuroendocrine Tumors. *RadioGraphics.* Septiembre de 2007;27(5):1355–69.