

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP): puesta al día de los hallazgos por imagen

Guillermo Lomeña Álvarez¹, María Requena Santos¹, Cristina Ponce Herrera², Ana Vallejo Benitez³, Félix Serrano Puche¹, Isabel Marco Galve¹, Manuel Cayetano Fortuny Pinto⁴, Álvaro Ocaña Ledesma⁴

¹ FEA Radiodiagnóstico ² FEA Medicina Nuclear

³ FEA Anatomía Patológica

⁴ MIR Radiodiagnóstico

Hospital Regional Universitario de Málaga

Objetivos

- Conocer los hallazgos por imagen y su solapamiento con otras patologías, que nos obliga a incluirlas en el diagnóstico diferencial
- Hacer una puesta al día de las técnicas por imagen, morfológicas y funcionales que nos permiten, ante sospecha clínica, aproximarnos al diagnóstico
- Mencionar los avances en las técnicas de imagen

Revisión del tema

Generalidades

- Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales con diferenciación predominantemente neuroendocrina.
- Son relativamente poco frecuentes, con una incidencia anual ajustada por edad de menos de 10 casos por 100.000 habitantes, aunque su diagnóstico va en aumento por el incremento del uso de la endoscopia y las pruebas de imagen. Su comportamiento clínico y biológico varía desde neoplasias indolentes hasta muy agresivas.
- Su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y de larga supervivencia.

Revisión del tema

- Las localizaciones más frecuentes son el páncreas, el tracto digestivo y el pulmón, pero pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo, debido a que estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo, a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso.
- La mayoría son esporádicos, pero pueden asociarse a síndromes como la esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1, MEN-1 y la enfermedad de Von Hippel Lindau (en estos últimos casos tienden a ser múltiples).
- El diagnóstico se basa en la clínica, estudios de laboratorio, pruebas de imagen, historia familiar e histopatología.

Terminology	Differentiation	Grade	Mitotic rate* (mitoses/2 mm ²)	Ki-67 index*
NET, G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET, G2		Intermediate	2–20	3–20%
NET, G3		High	>20	>20%
NEC, small-cell type (SCNEC)	Poorly differentiated	High [†]	>20	>20%
NEC, large-cell type (LCNEC)			>20	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated [‡]	Variable [‡]	Variable [‡]	Variable [‡]

LCNEC, Large-cell neuroendocrine carcinoma; MiNEN, Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm; NEC, Neuroendocrine carcinoma; NET, Neuroendocrine tumour; SCNEC, Small-cell neuroendocrine carcinoma.

*Mitotic rates are to be expressed as the number of mitoses/2 mm² as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm² (i.e. in a total area of 10 mm²); the Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot-spots), which are identified at scanning magnification; the final grade is based on whichever of the two proliferation indexes places the neoplasm in the higher-grade category.

[†]Poorly differentiated NECs are not formally graded, but are considered high-grade by definition.

Tabla 1 Clasificación de WHO 2019 de los TNE

- Todos los tumores neuroendocrinos son potencialmente malignos, hay tumores G1 con metástasis.

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP)

Constituyen la localización más frecuente (aproximadamente el 70% del total).

-Los TNE-GEP se clasifican en:

-- tumores funcionantes (insulinoma el más frecuente, otros: vipoma, somatostatina, glucagonoma, gastrinoma), en los cuales los primeros síntomas son debidos a secreción hormonal excesiva, y por tanto se diagnostican siendo de menor tamaño

-- tumores no funcionantes y PPomas (segregan polipéptidos sin producir síndrome hormonal reconocido), que suelen diagnosticarse en fase tardía.

Pruebas de Imagen:

Tomografía Computarizada Multidetector

Es la más utilizada. Se debe realizar adquisición en dos fases, arterial y portal, siendo primordial la fase arterial al tratarse de tumores en su mayoría hipervasculares.



arterial



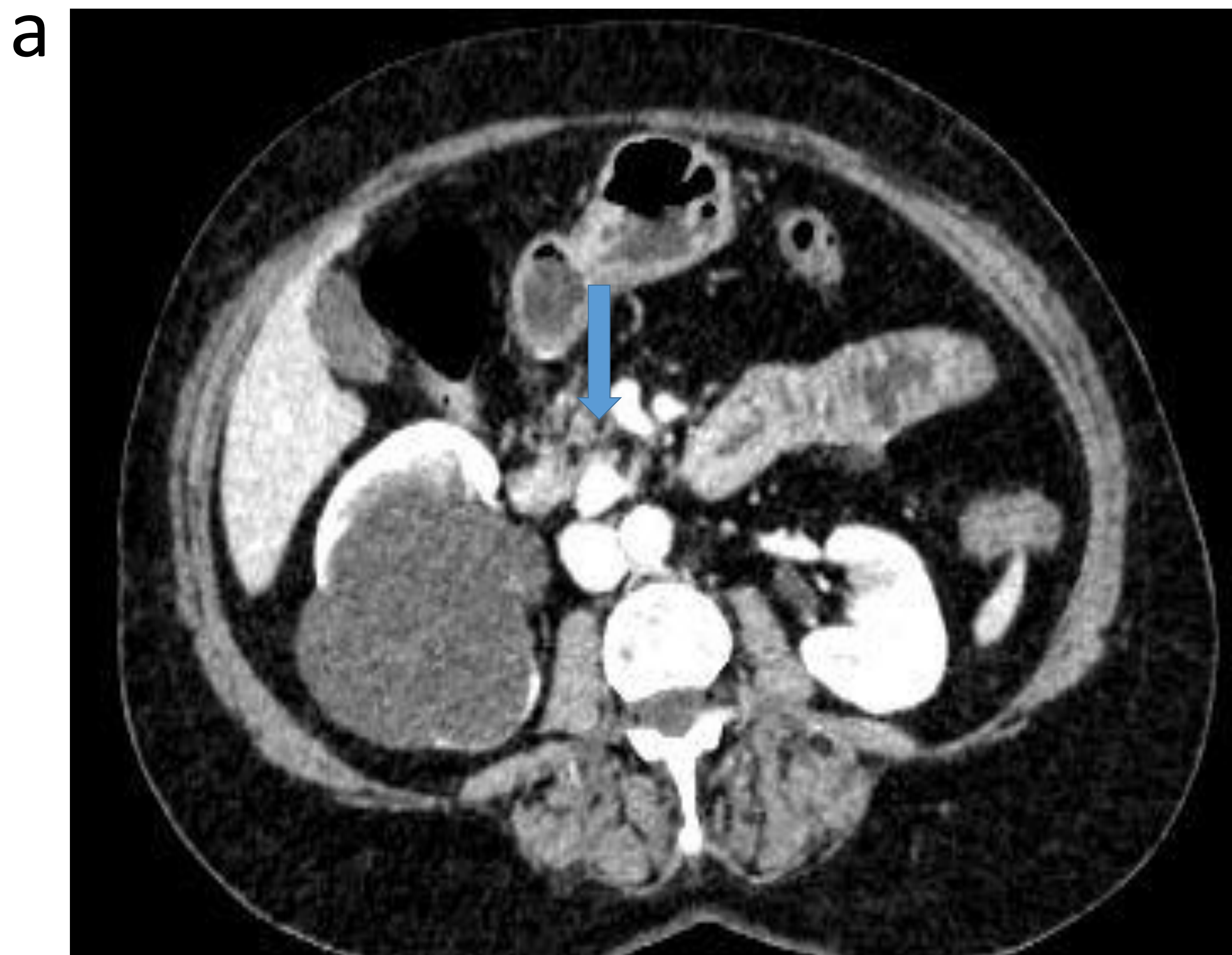
portall

Imagen 1: sospecha de insulinoma. TC bifásico: lesión de 1 cm, definida e hipervascular en cuerpo-cola de páncreas, captación intensa en fase arterial. A Patológica: TNE G1

El TC espectral ayuda a la detección de tumores pequeños, especialmente usando imágenes monocromáticas de baja energía (a menor KeV mejor contraste y más captación).

Otra ventaja es poder disminuir la dosis de radiación hasta un 50% y usar menos dosis de contraste lodado IV

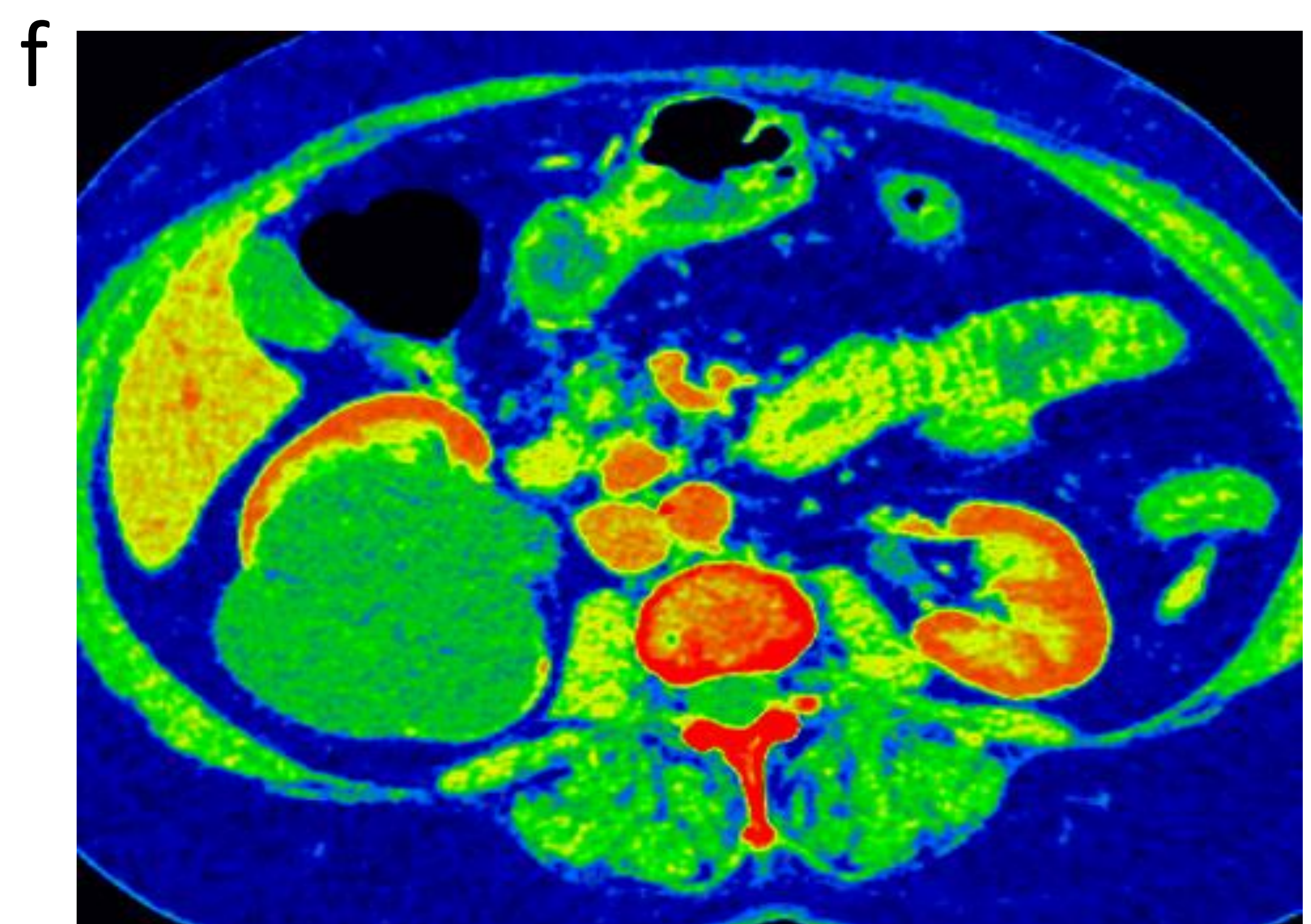
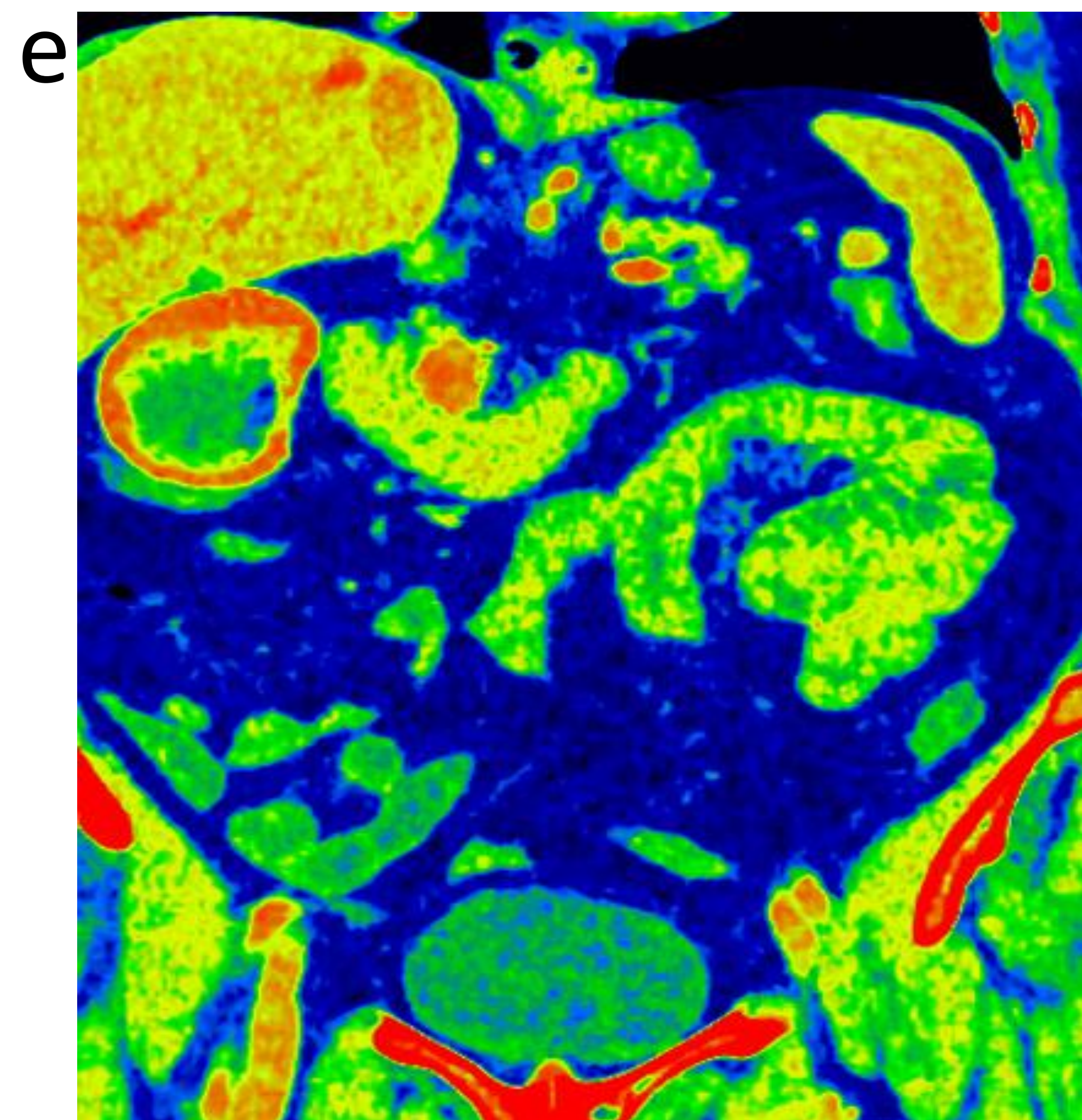
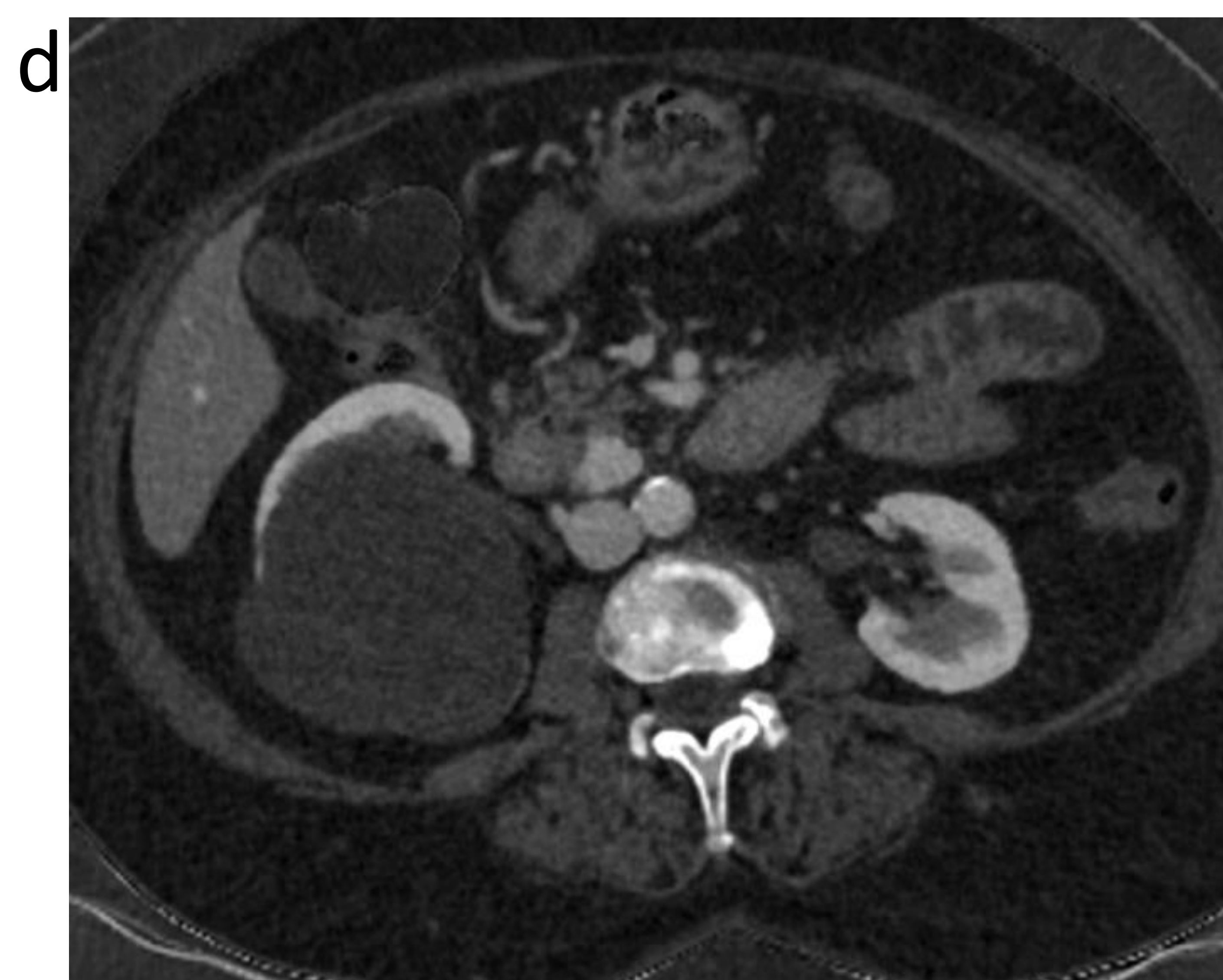
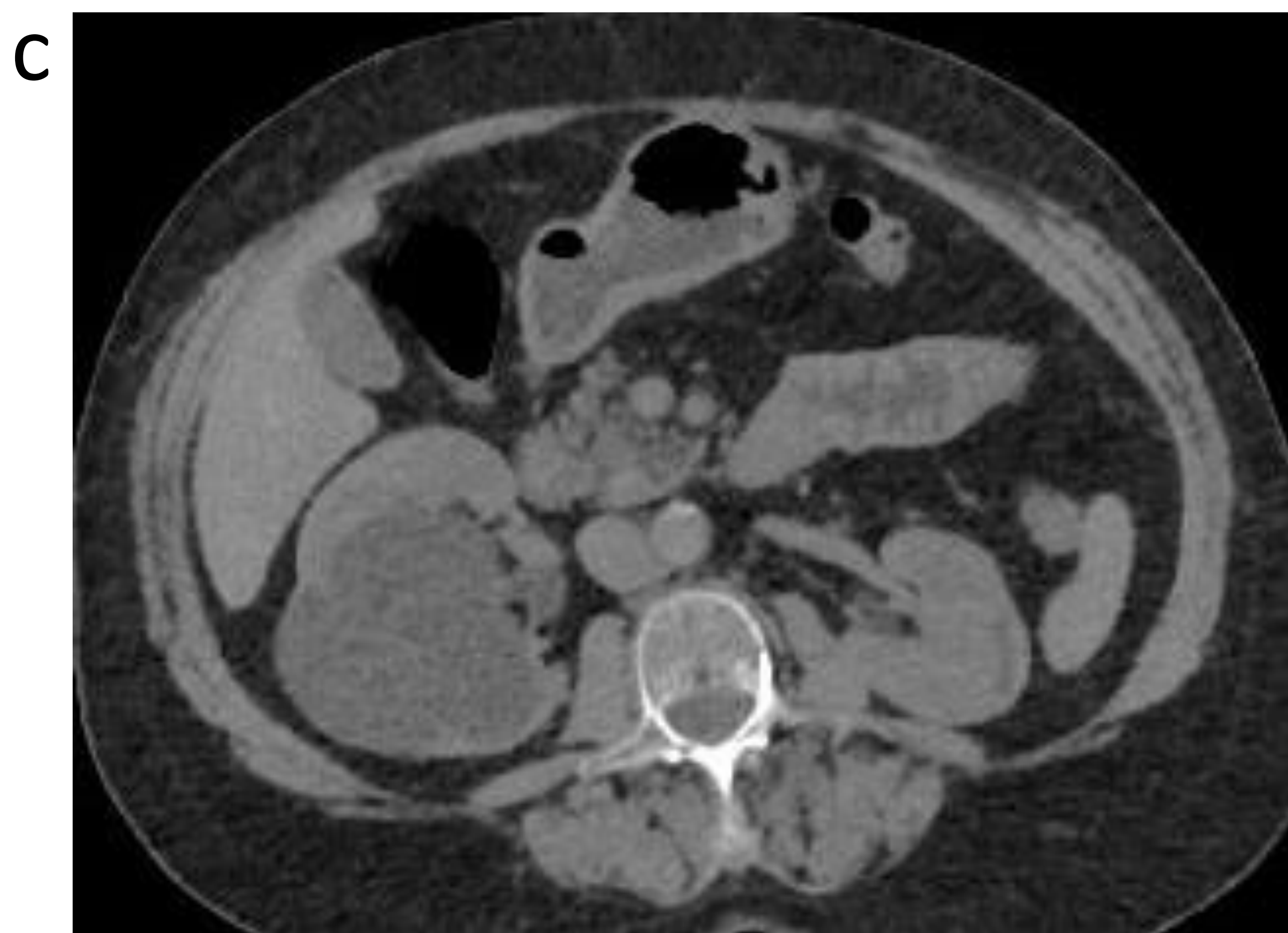
Imagen 2: a y b) arterial. TAC espectral con 50 keV permite aumentar la sensibilidad en la detección de lesiones hipervasculares. c) imágenes sin contraste virtual, d,e,f) mapas de yodo en axial y coronal, útil para valorar el grado de realce



50 keV



70 keV



Pruebas de Imagen

Resonancia Magnética

Indicada cuando:

- TC no concluyente
- Se observe dilatación del ductus pancreático
- Screening de Síndromes genéticos
- Enucleación preoperatoria
- Estudio de metástasis hepáticas y en otras localizaciones. El contraste de eliminación hepatobiliar ayuda en detección de metástasis hepáticas.

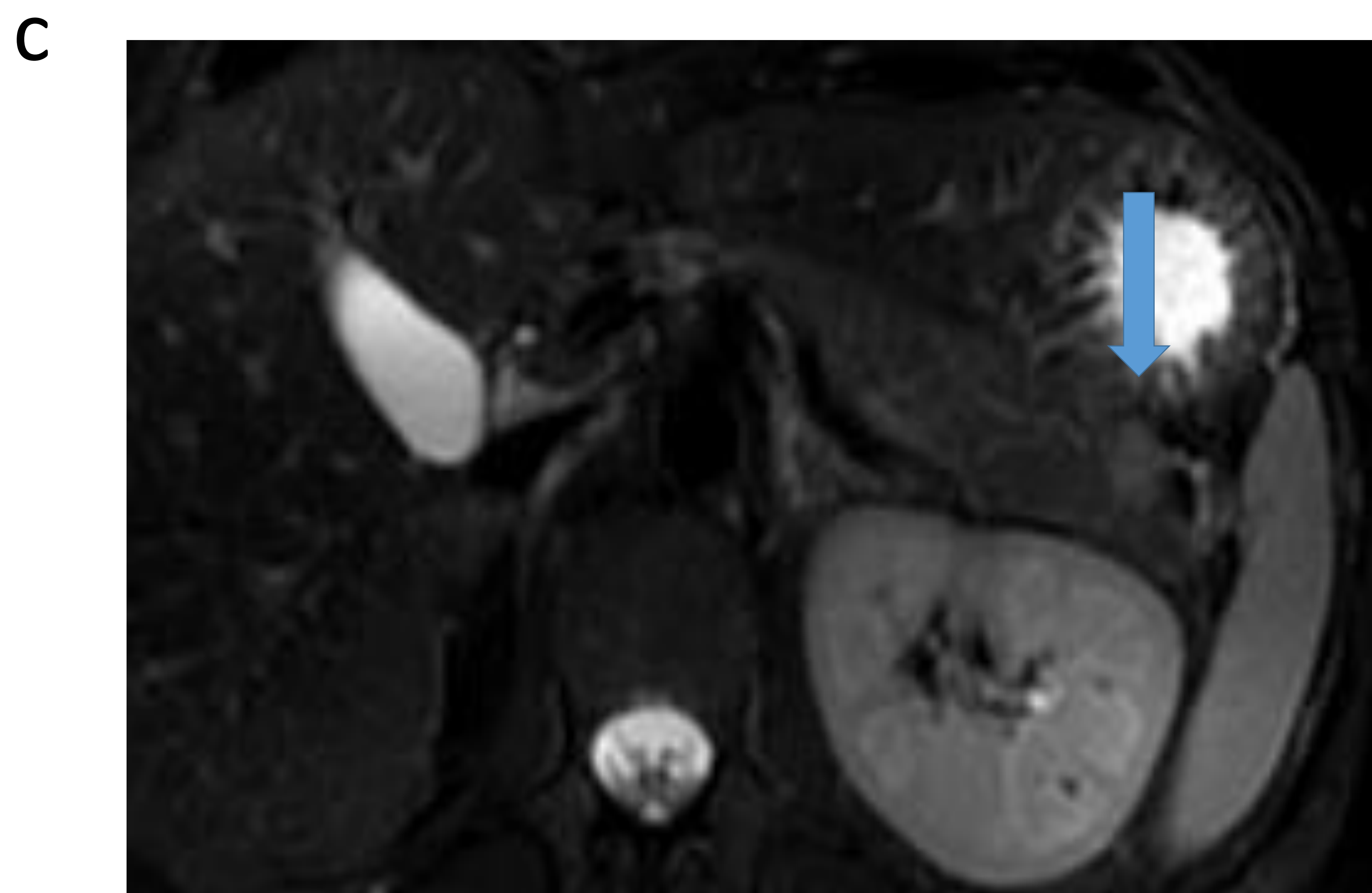
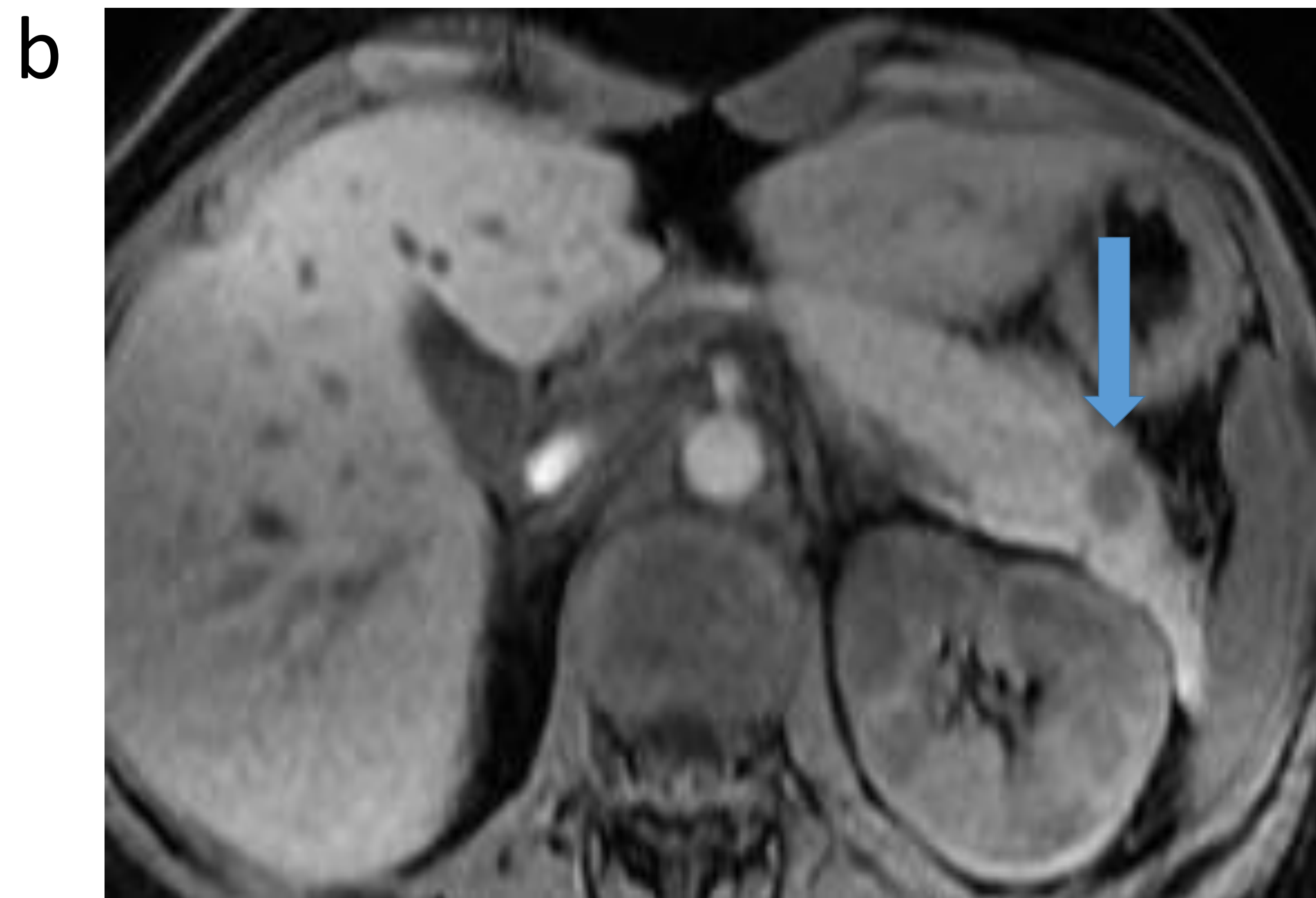


Imagen 3: a) TC en fase arterial: nódulo hipocaptante (atípico) en cola de páncreas. b) en estudio de colangioRM: nódulo hipointenso en secuencias EG T1 y ligeramente hiperintenso en FSE-T2
Anatomía Patológica; TNE G2

Pruebas de Imagen

Ecografía

Nódulo hipoecoico y de margen liso y definido.

La ecografía endoscópica es:

--útil para detectar tumores pequeños y para establecer su relación con las estructuras adyacentes: pared intestinal, conducto pancreático, conducto biliar, grandes vasos (según su localización).

--permite obtener citología que nos ayuda al diagnóstico en lesiones sospechadas por otras técnicas de imagen (morfológicas y/o funcionales).



Imagen 4: nódulo hipoecoico y bien definido

Pruebas de Imagen

Medicina Nuclear

Más del 80% de los TNE GEP expresan receptores de somatostatina.

Las pruebas más habituales son

- gammagrafía: SPECT con Indio 111-DTPA-D-Phe.octreótida (Osteoscan) o con 99mTc-Tektrotyd (99mTc-HYNIC-T D-Dphe-octreótida) (imagen 5)
- PET-TC con 18F- Dopa, 68Ga DOTA-análogos de la somatostina o 18 F- FDG (detecta la actividad tumoral a través del consumo de glucosa).

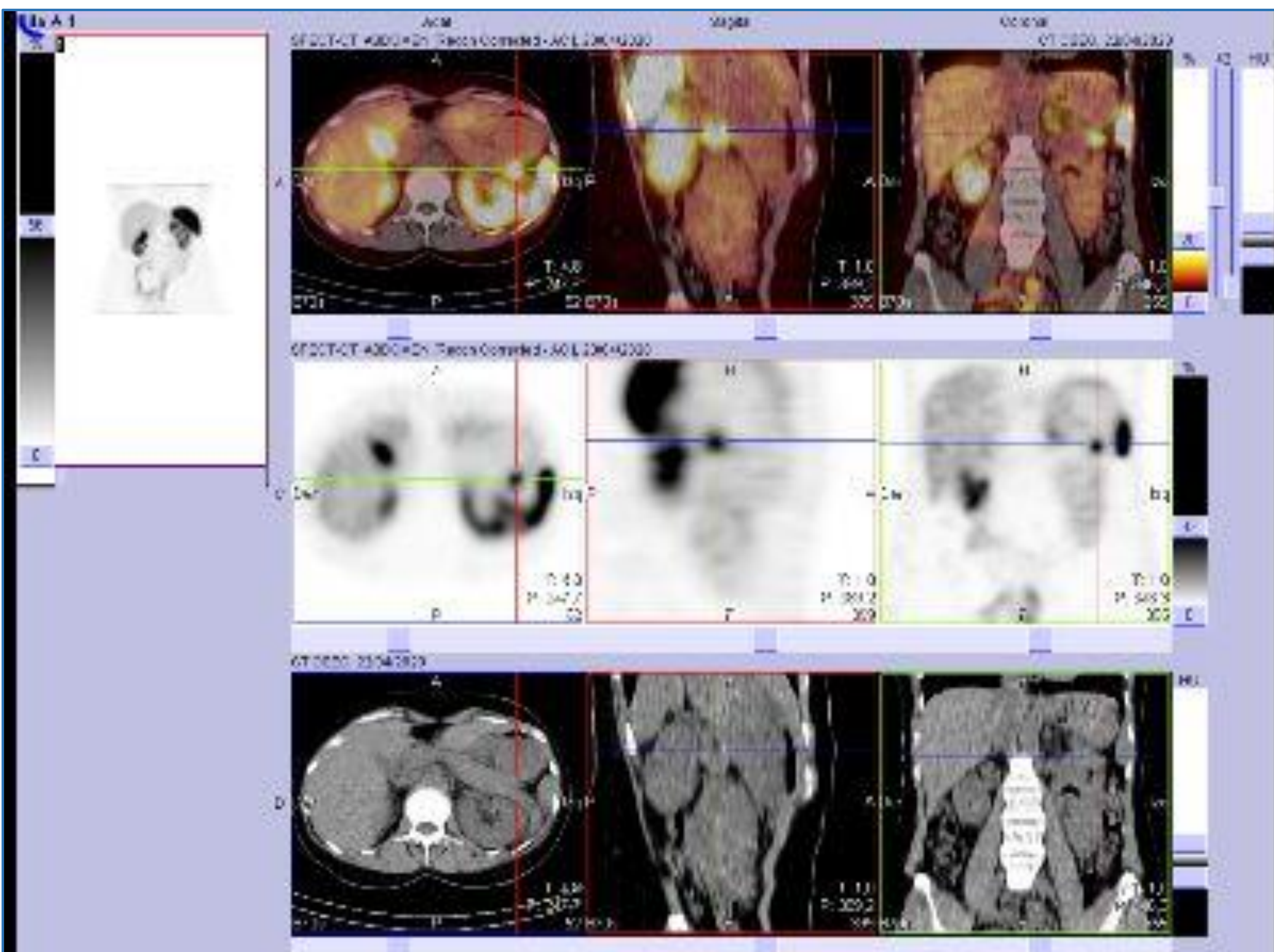


Imagen 5: Medicina Nuclear con 99mTc-Tektrotyd correspondiente al paciente de la imagen 3

La prueba con 68Ga DOTATATE PET/CT es la más sensible para detectar insulinomas y para la evaluación funcional de TNE bien diferenciados, permitiendo seleccionar los pacientes que se beneficiarían de terapia con Lutecio (teragnosis).

Pruebas de Imagen

- A mayor grado de proliferación tumoral (aumenta KI 67) aumenta la sensibilidad del PET TC con FDG
- A mayor grado de agresividad del tumor o mas indiferenciado empieza a disminuir la sensibilidad de las pruebas que expresan receptores de somatostatina y a aumentar las que expresan el metabolismo glucídico o PET-TC FDG (efecto flip flop).
- Para seleccionar el tratamiento es necesario realizar combinación de ambas técnicas que expresan receptores de somatostatina y con FDG (PET-TC)

Las indicaciones de las técnicas de Medicina Nuclear son:

- localización de tumores primarios y enfermedad metastásica
- seguimiento (progresión de la enfermedad)
- monitorización de la respuesta terapéutica
- selección de pacientes candidatos a terapia con análogos de la somatostatina (ASS) y radionúclidos (Lutecio).

Técnicas en investigación:

La evaluación cuantitativa en Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (TNE P) mediante parámetros de radiómica aplicada a TC y RM, presenta resultados prometedores que ayudarían a predecir el grado tumoral (entropía como valor más útil), distinguir TNE hipovasculares de adenocarcinomas, diferenciarlos de los tumores pseudopapilares y, mediante análisis de histogramas del mapa ADC, predecir el grado, invasión vascular, linfática y metástasis.

Hallazgos de imagen de TNE P

1. Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos (TNE P)

Funcionantes

- suelen ser pequeños (1-2 cm), bien definidos/encapsulados
- hipervasculares: con realce intenso en fase arterial, más rápido y más intenso que el resto de la glándula. En fase portal son isodensos o hiperdensos (imagen 1)

No funcionantes

- márgenes bien definidos, hipercaptantes, y al ser de mayor tamaño con frecuencia heterogéneos (áreas de degeneración quística, necrosis y fibrosis)

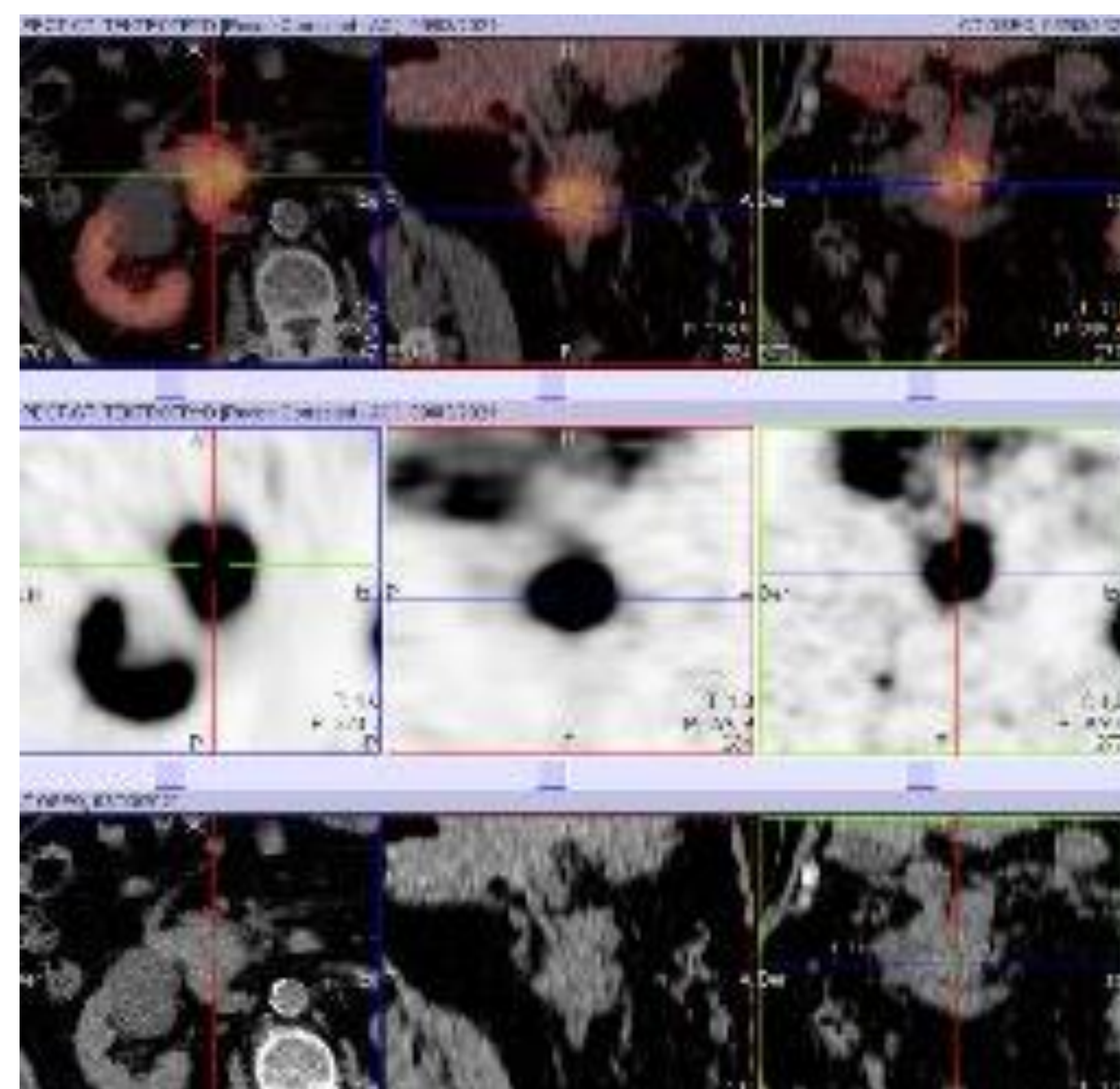
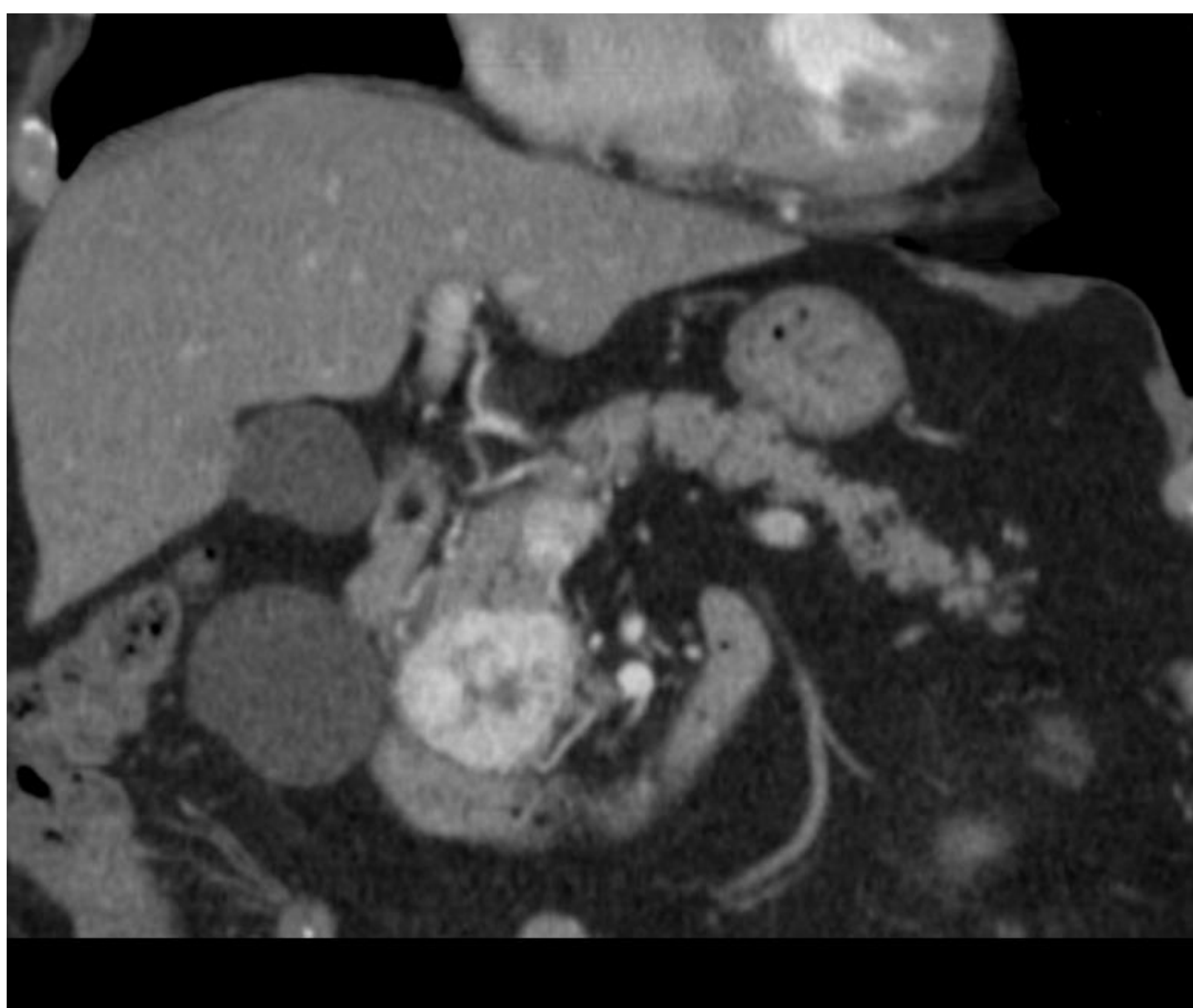


Imagen 6: TC bifásico axial y coronal: lesión de 4 cm en cabeza de páncreas de predominio hipervascular con áreas hipocaptantes. Medicina Nuclear con 99 m Tc-Tektrotyd: captación. Biopsia: TNE G2

Hallazgos de imagen de TNE P

- asocia calcificaciones hasta un 20%

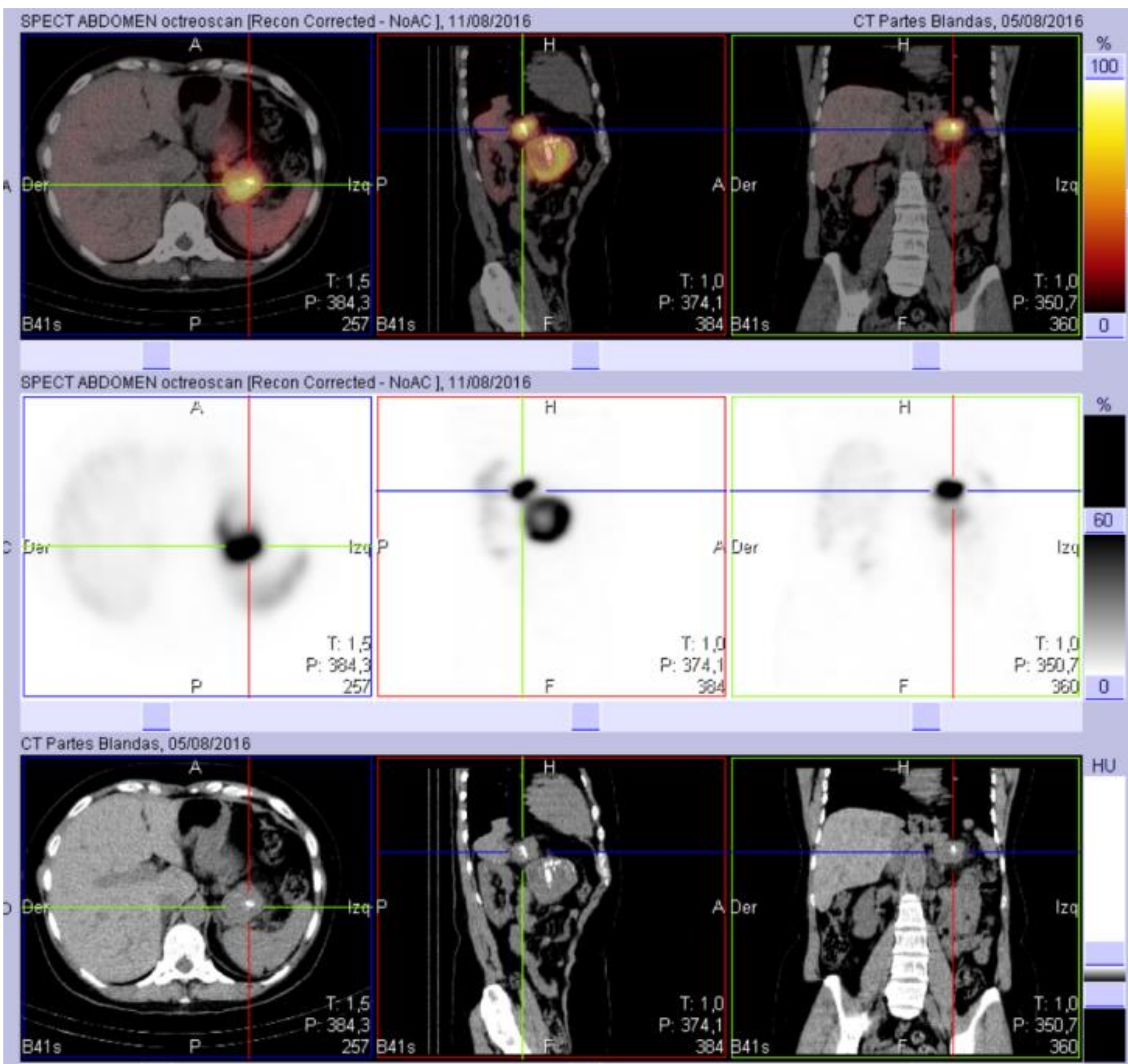
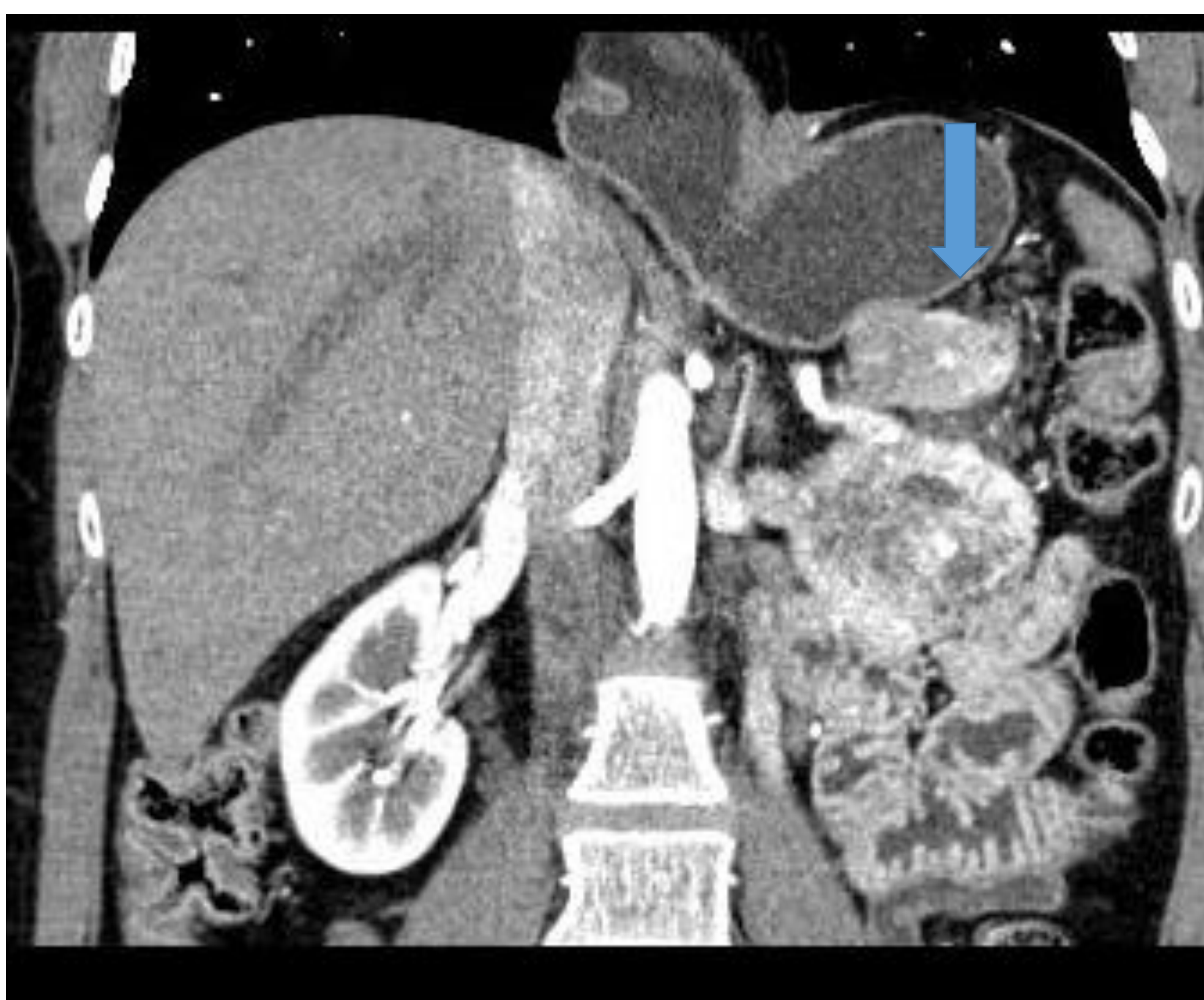
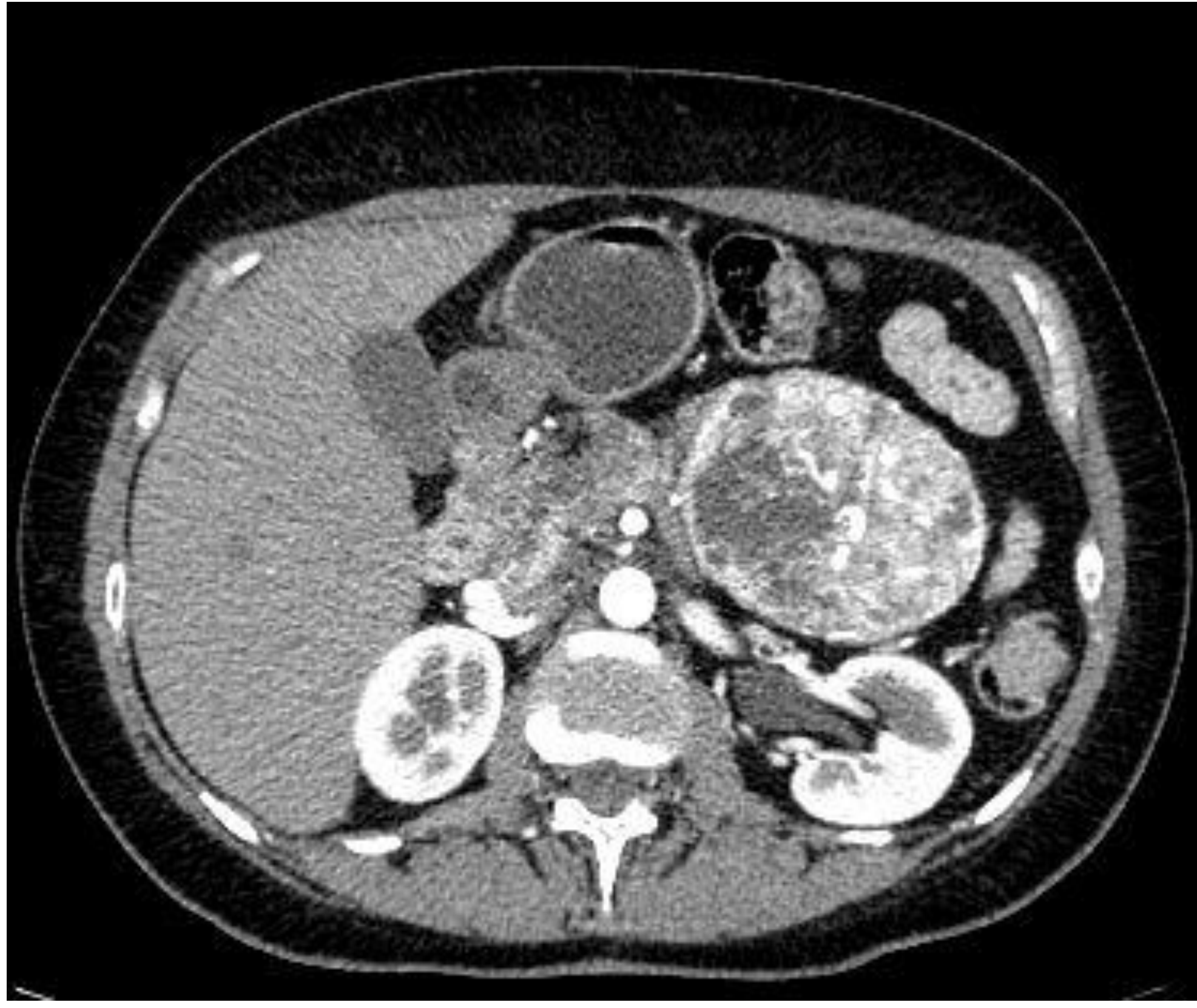


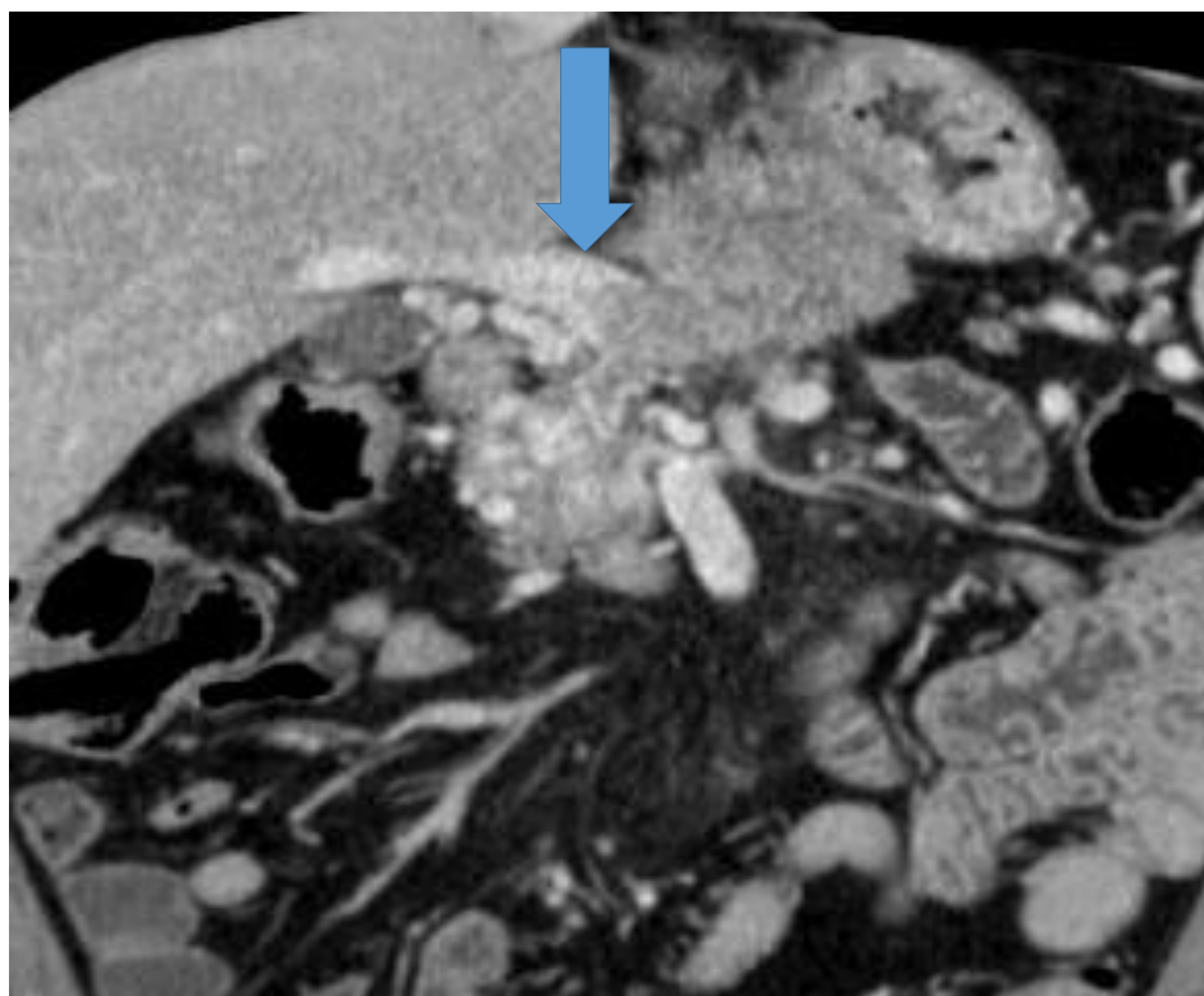
Imagen 7: TC bifásico axial y coronal: masas de 7.2 y 4.2 cm en cuerpo y cola de páncreas, heterogéneas, con calcificaciones.

SPECT-TC con 99 Tc- Tektrotyd: captación.

Pieza quirúrgica: TNE multifocal G1

Hallazgos de imagen de TNE P

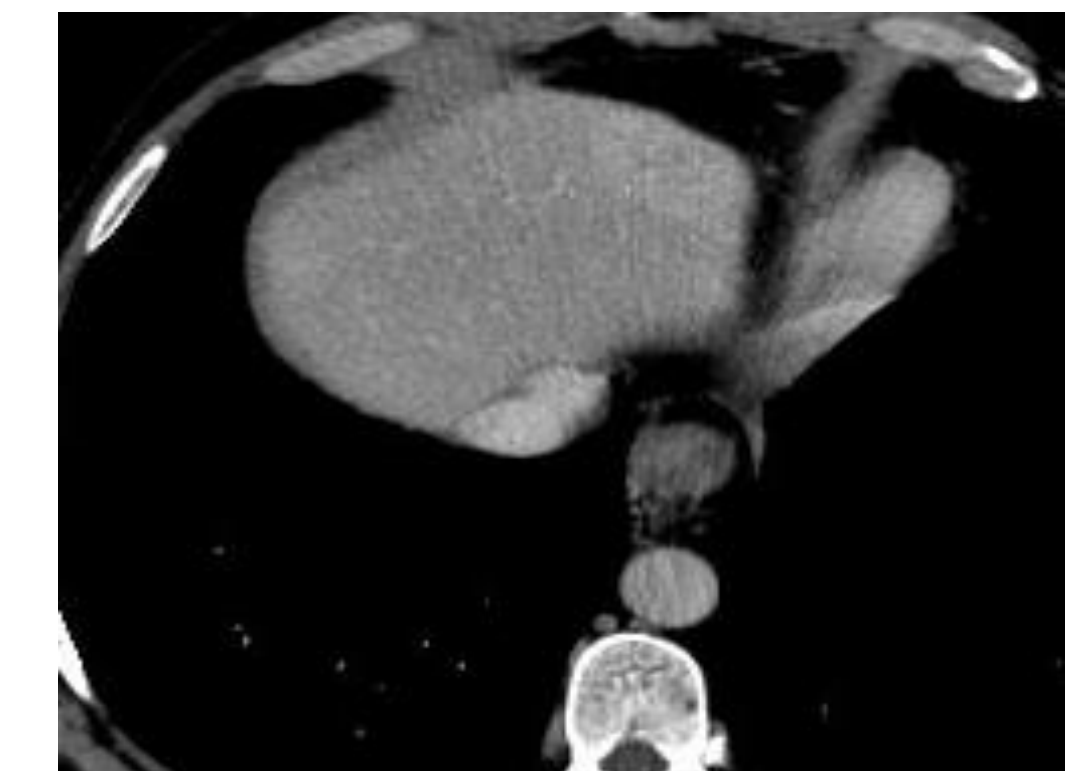
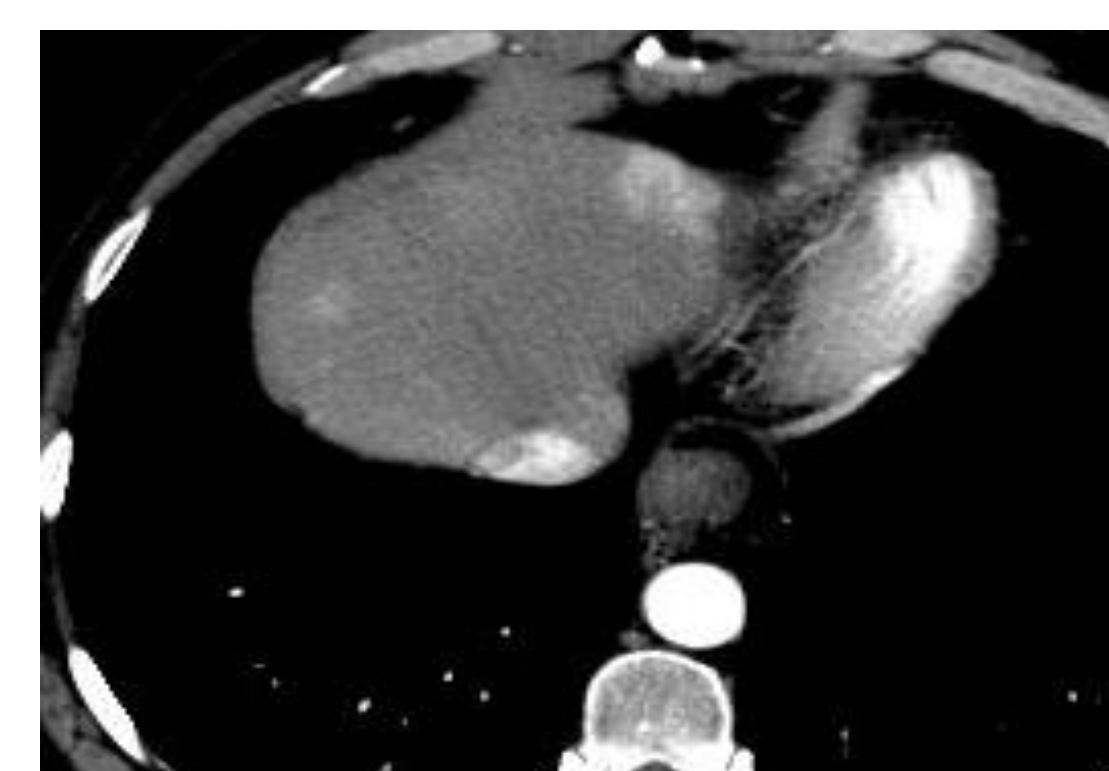
- presentan alta probabilidad de invasión local de las venas adyacentes (esplénica, VMS o porta).



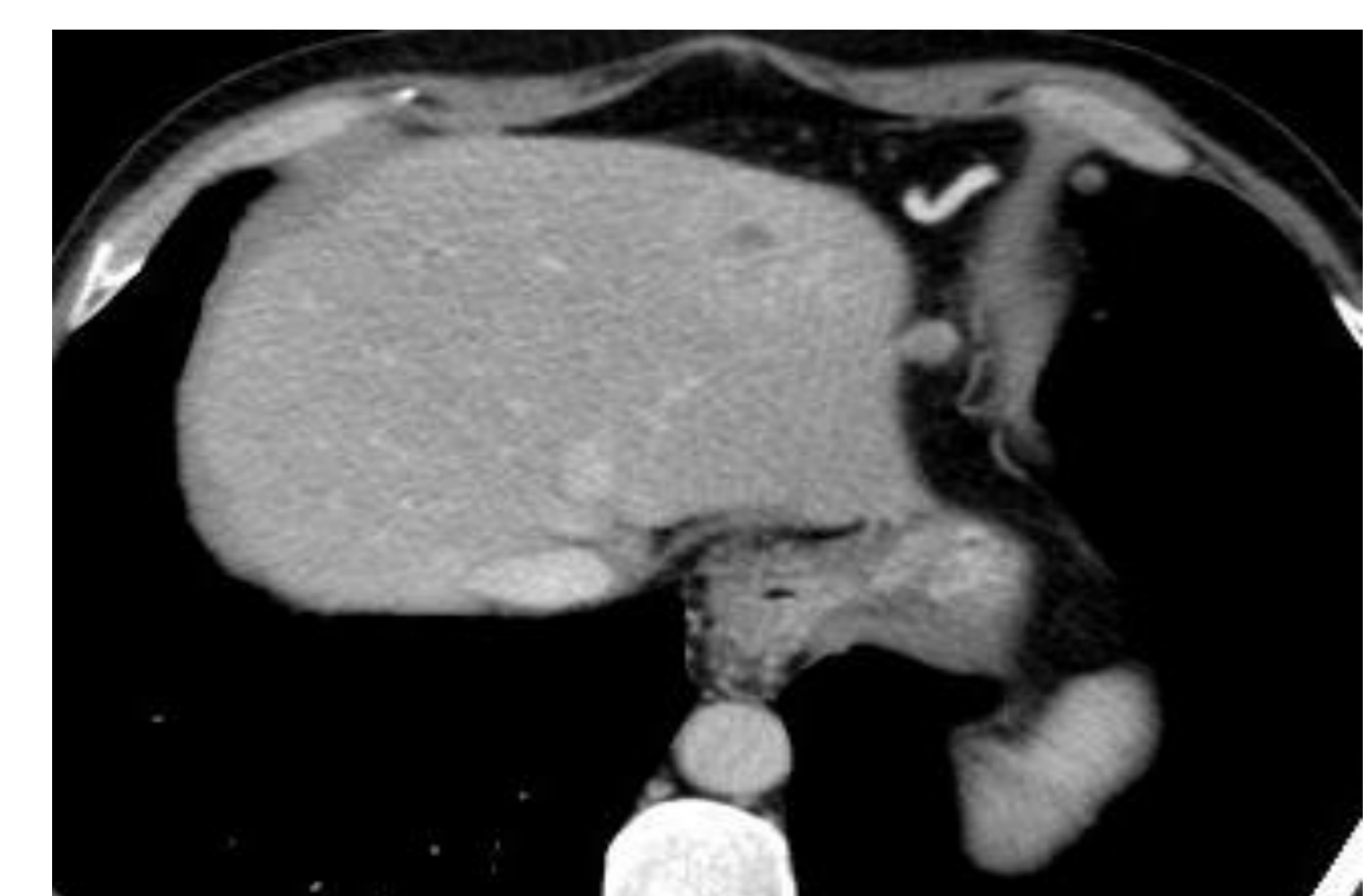
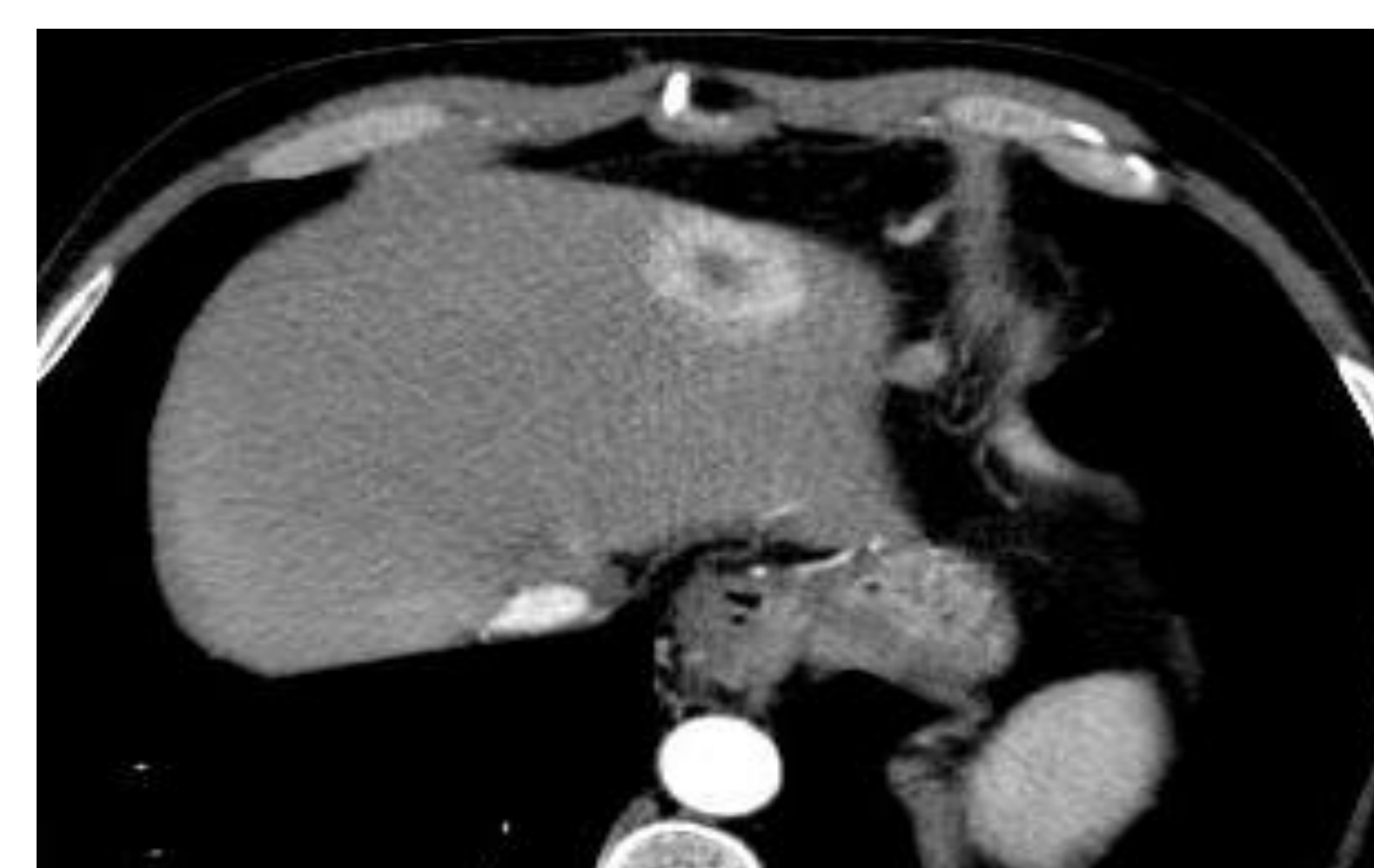
arterial

portal

Imagen 8: TC axial bifásico: masa de 6.7 cm en cuerpo, captación heterogénea, invasión directa de la vena esplénica (flecha azul) y encasilla tronco celíaco (flecha roja)



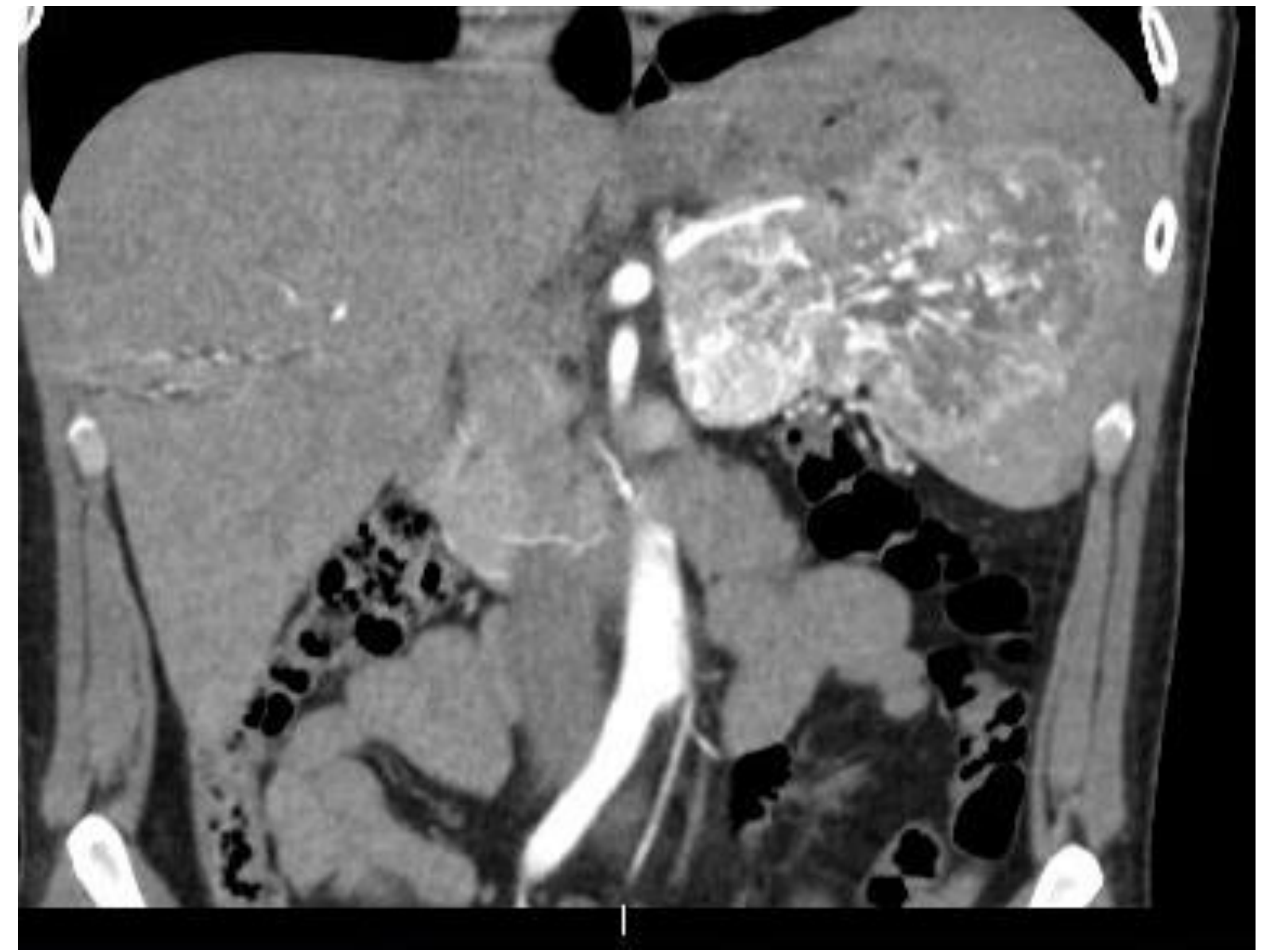
Metástasis hepáticas: captación en anillo en fase arterial e isocaptante en su periferia en fase portal



AP: TNE P G1, bien diferenciado con metástasis hepáticas



arterial



portal

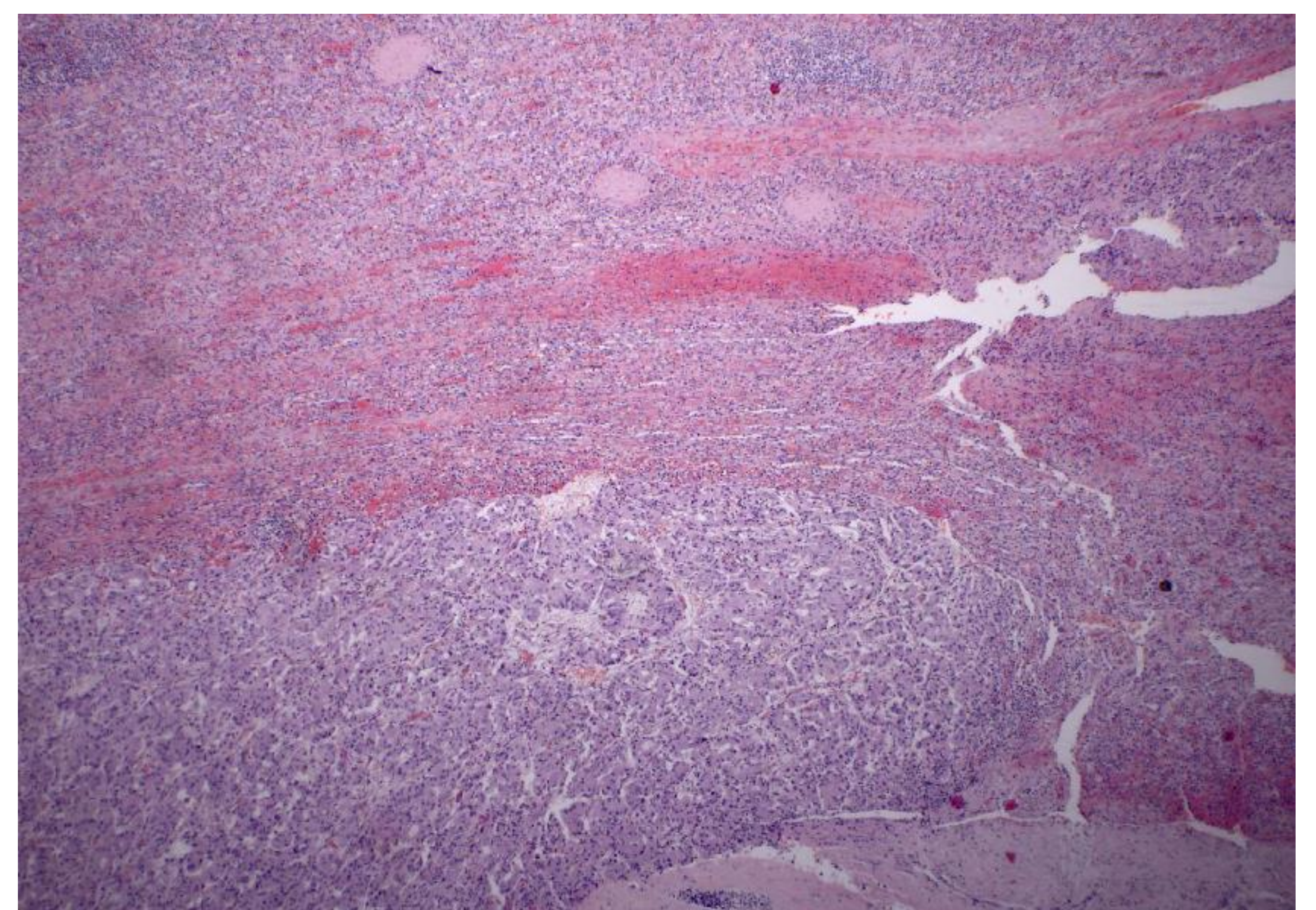
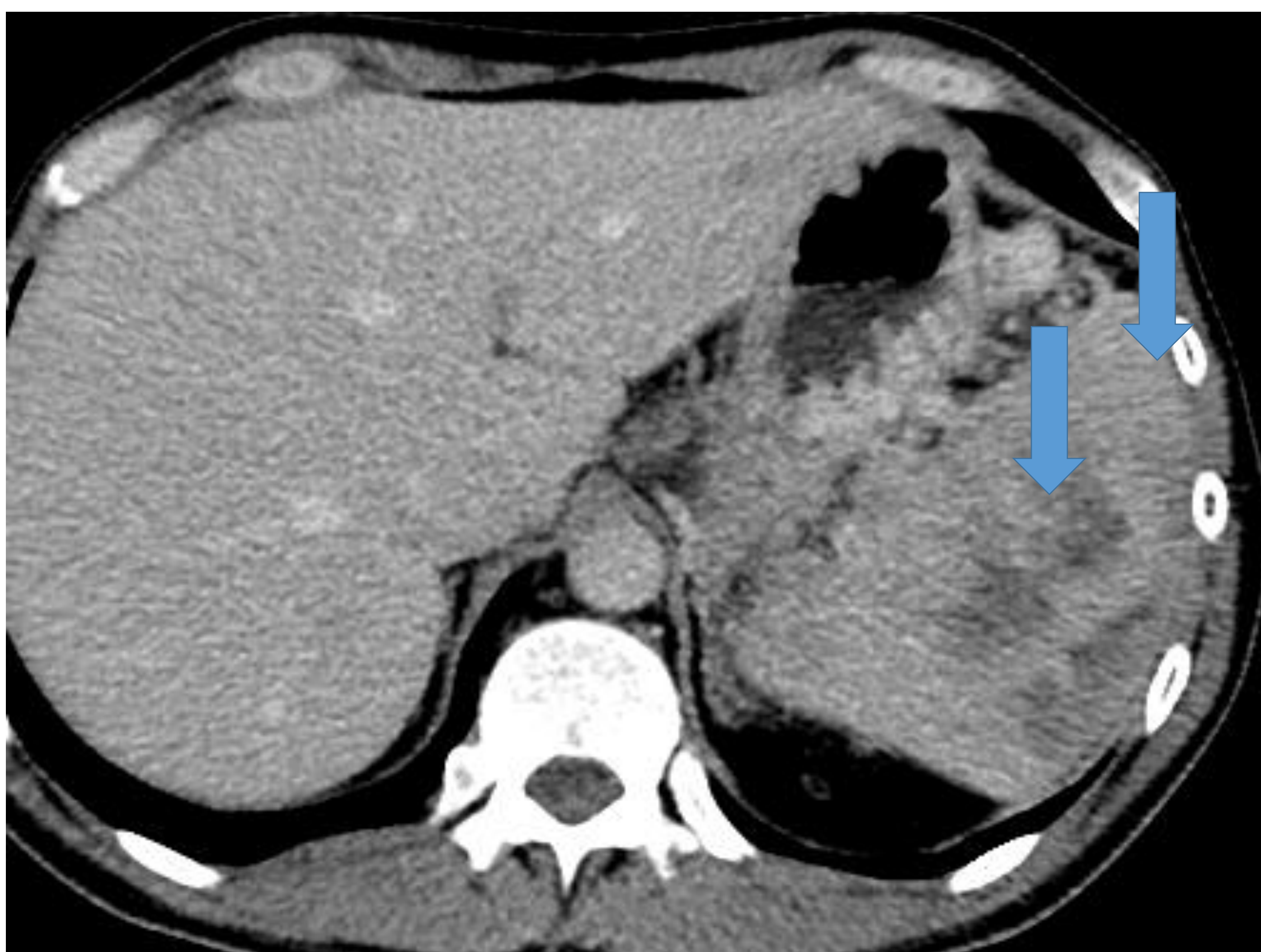
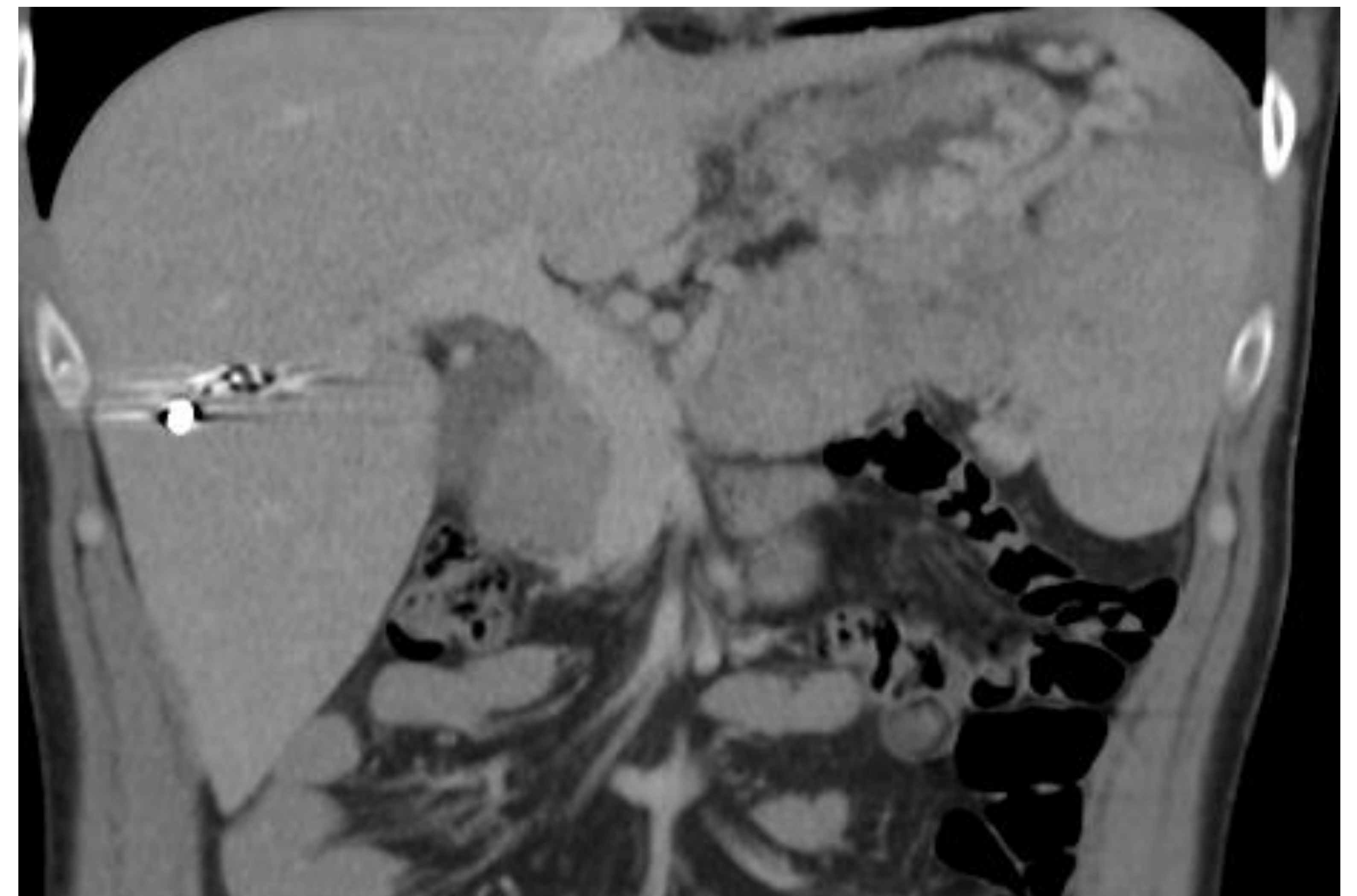


Imagen 9: TC bifásico: lesión en cuerpo/cola de 12 cm, captación heterogénea, infiltra el bazo y trombosa la vena esplénica con colaterales fúndicas (flecha)
Anatomía Patológica: TNE G2 (abajo) que infiltra el bazo (arriba).

Hallazgos de imagen de TNE P

- un 30% de TNE son atípicos (no hipervasculares).

arterial



portal

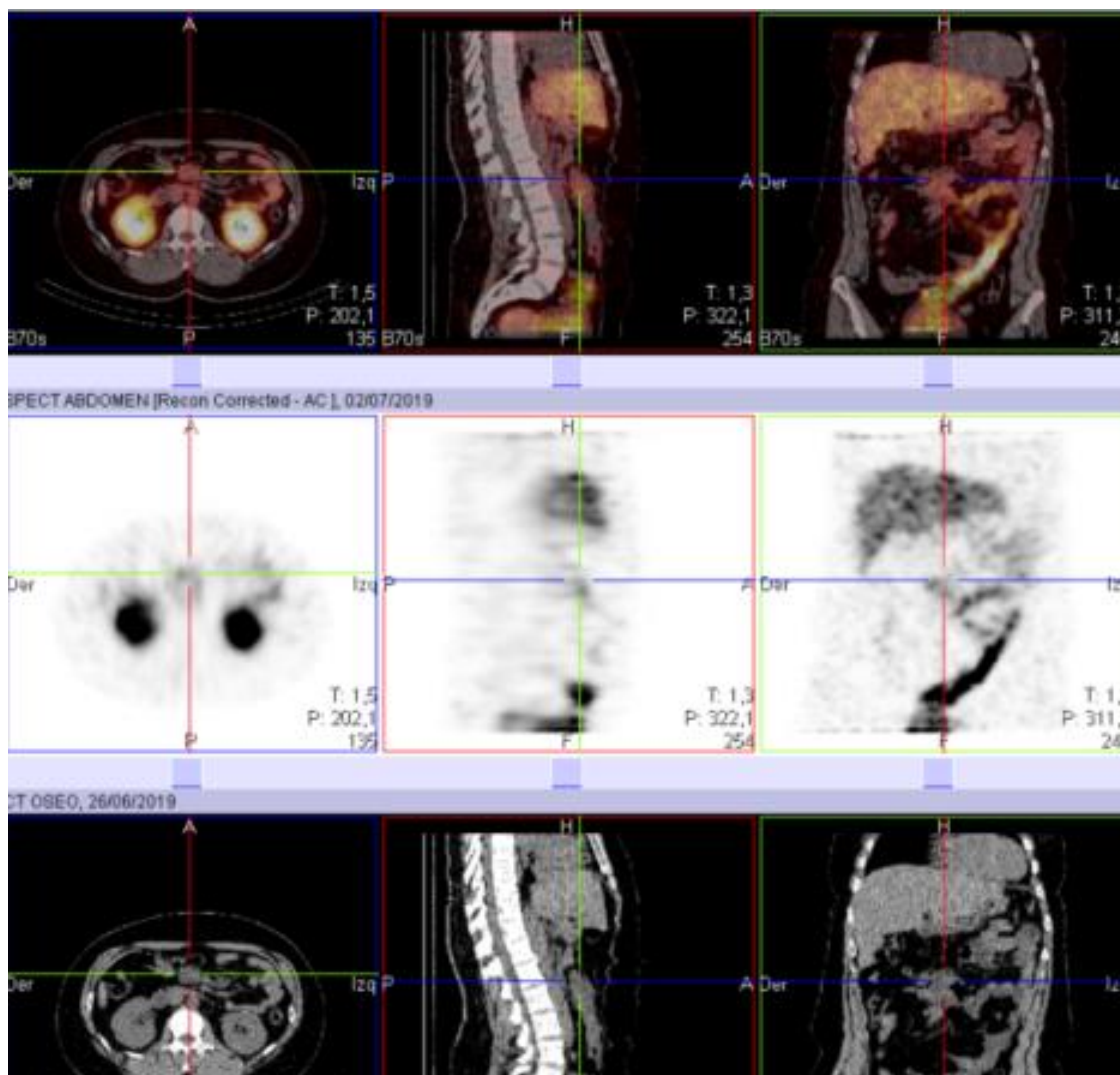
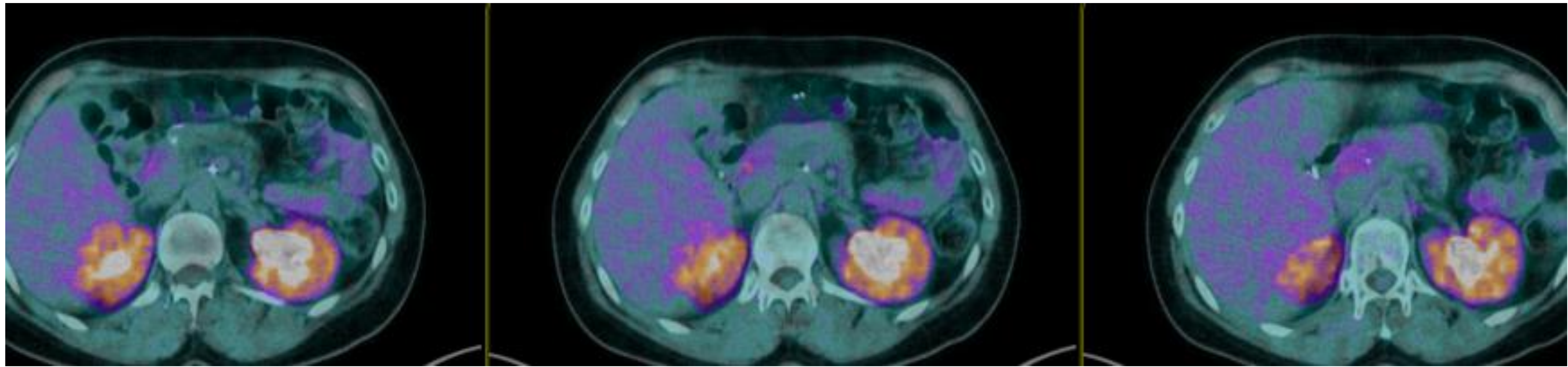
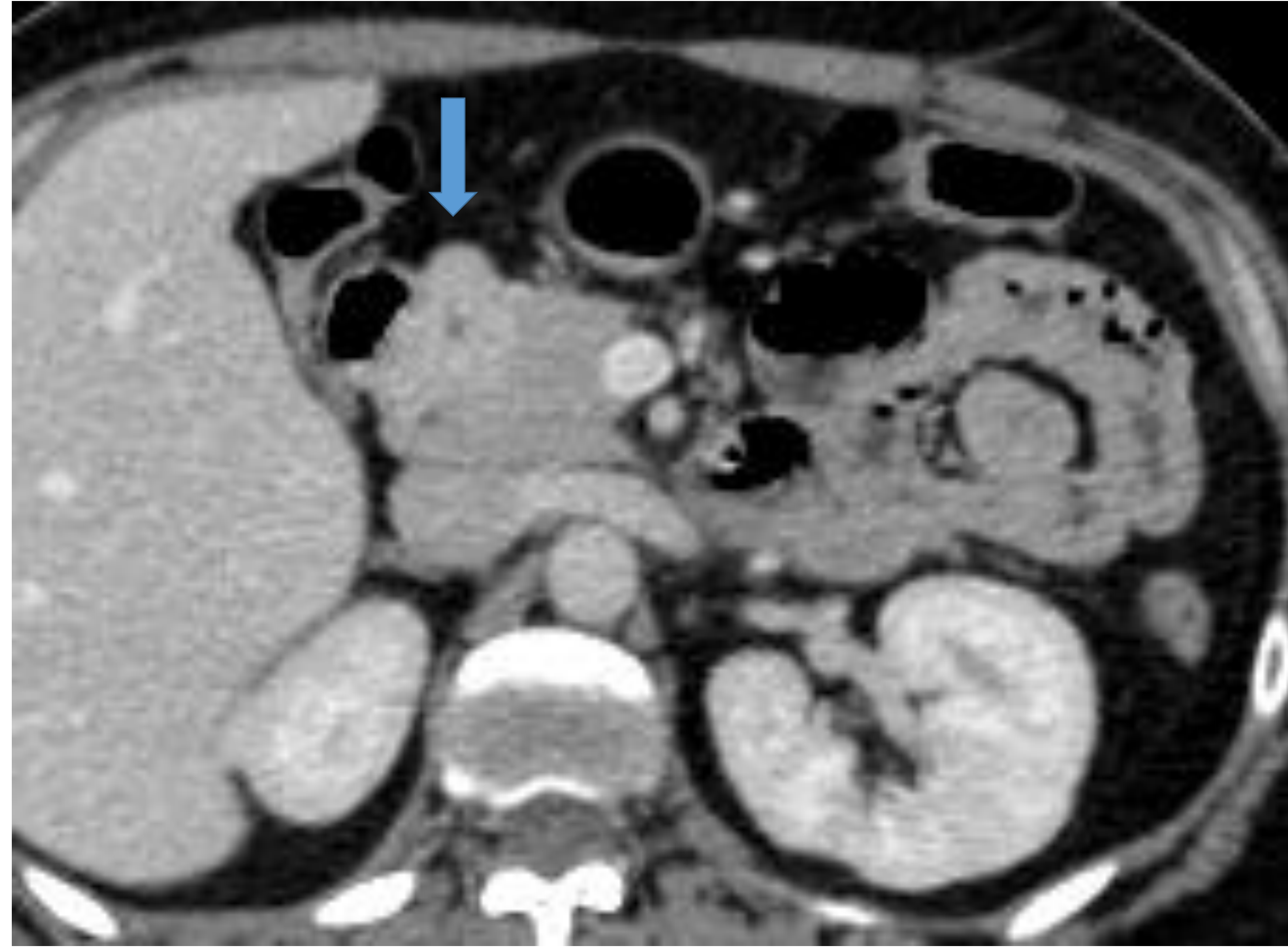


Imagen 10: TC bifásico: lesión de 3.5 cm en cabeza de páncreas (flecha), mayor captación en fase portal que en arterial.

18F PET-TC Dopa y SPECT/TC con Indio 111 (Octreoscan): captación en cabeza de páncreas

Biopsia: TNE P G1

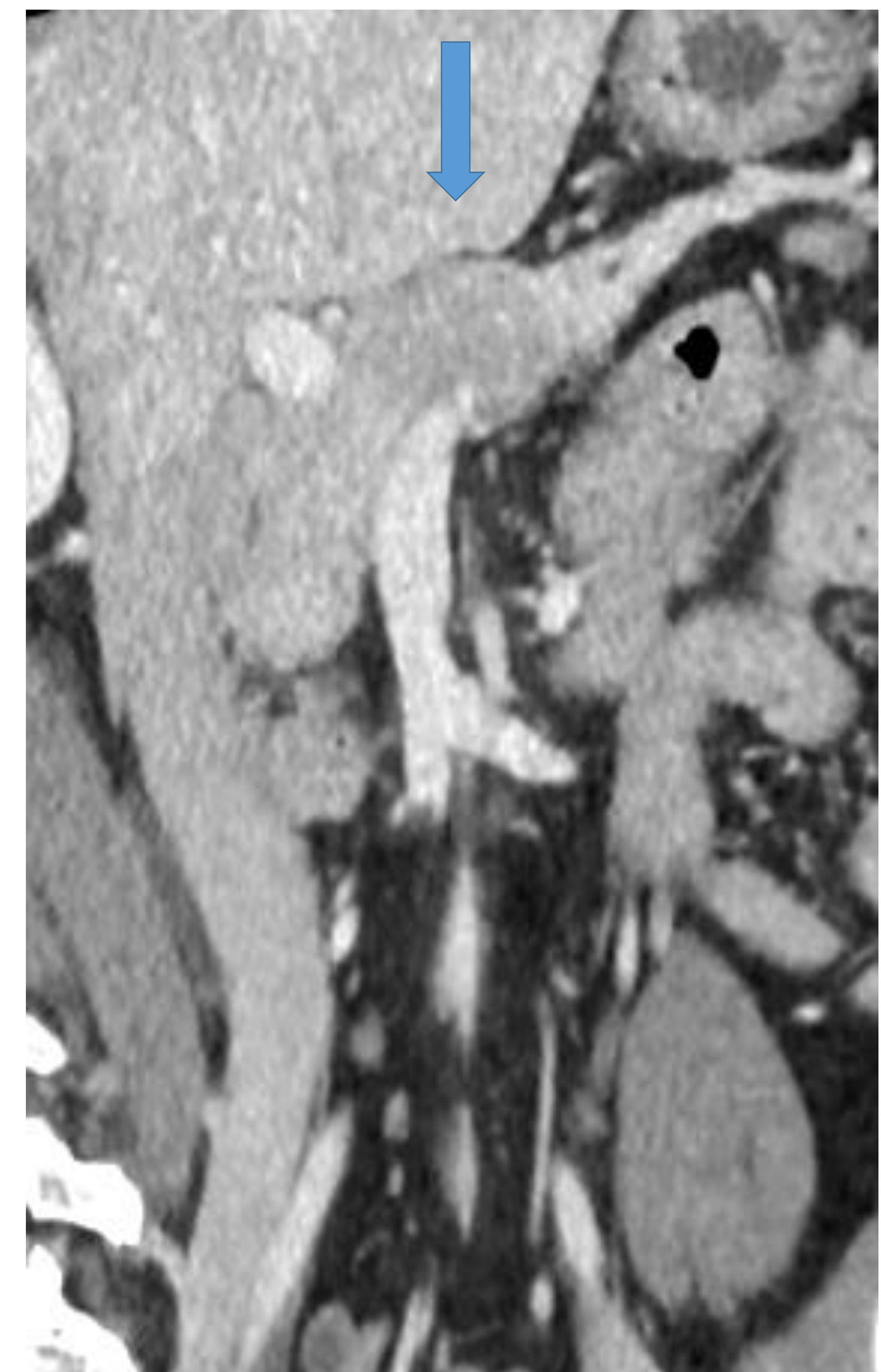
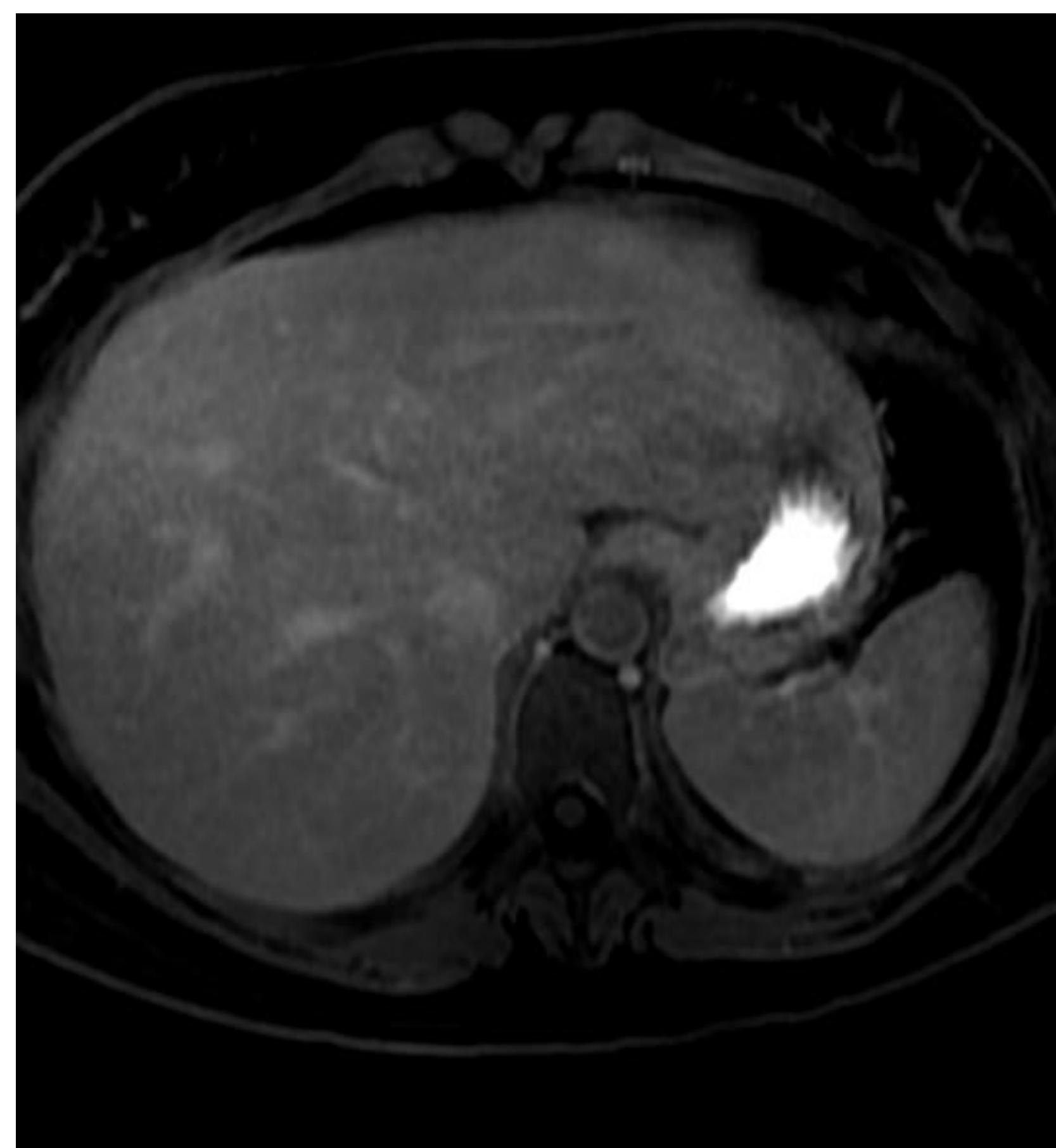
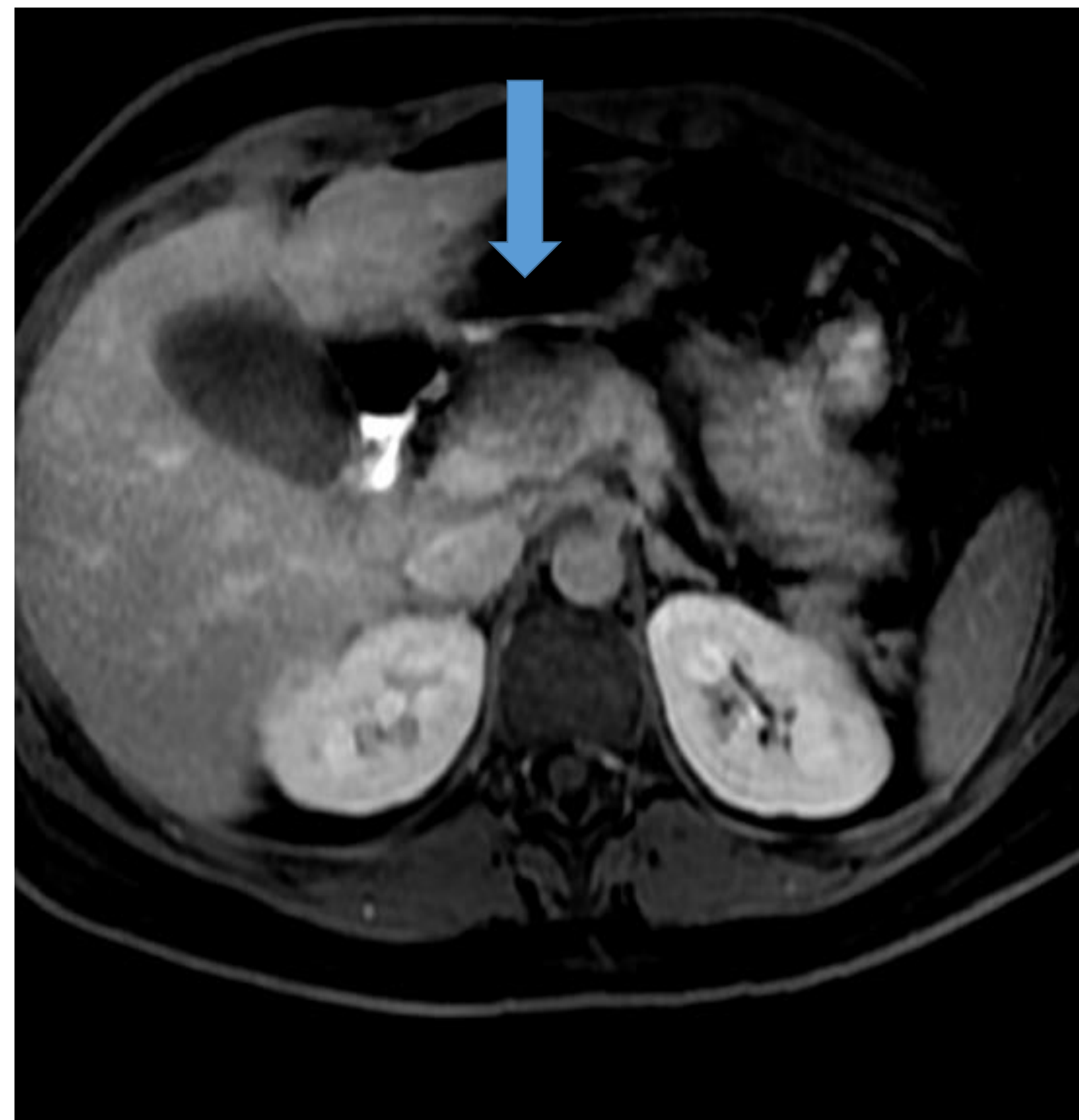
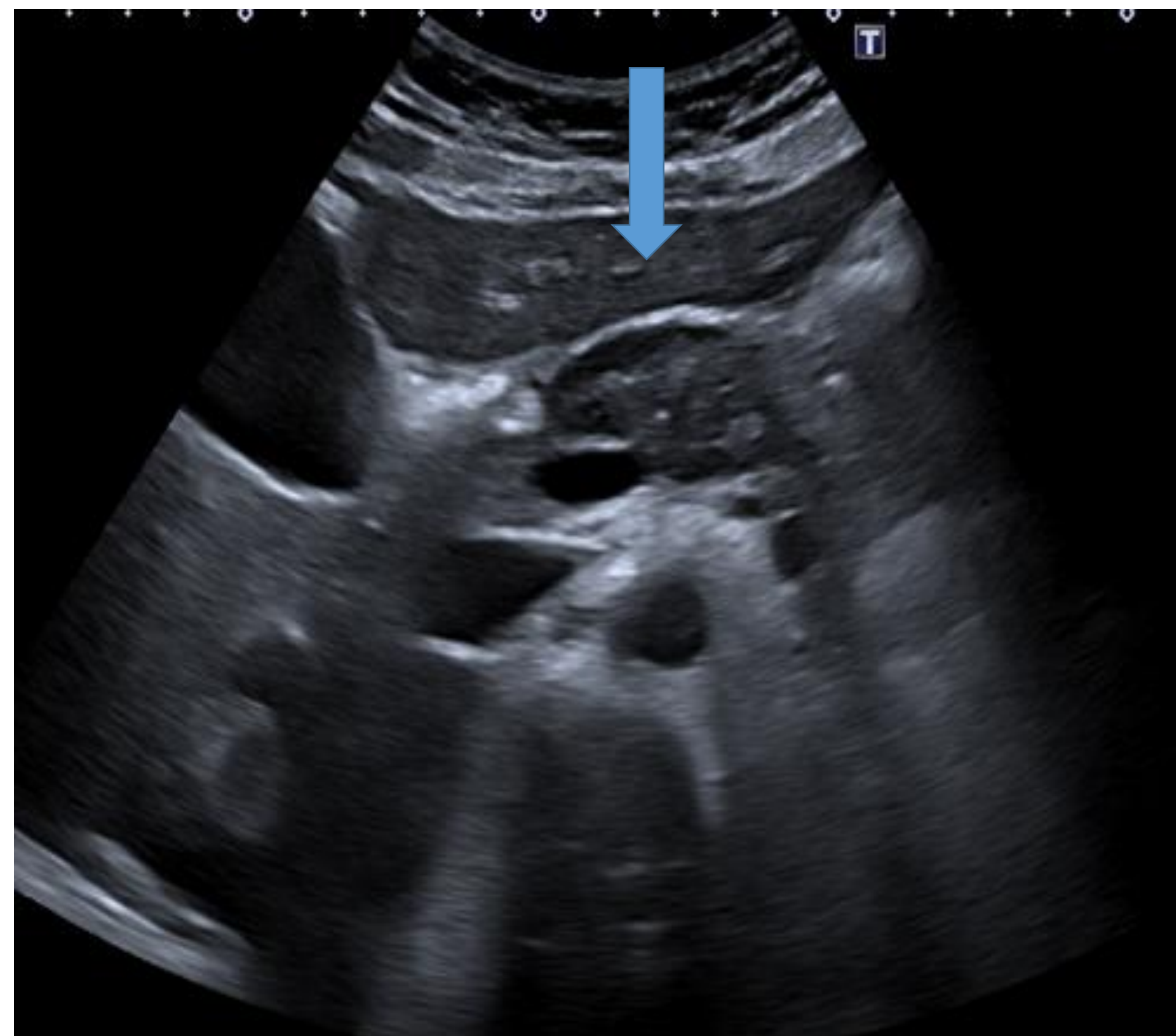


Imagen 11: ecografía: lesión definida en cuello/cuerpo de 4.2 cm
 TC en fase arterial (coronal): iso-ligeramente hipocaptante con atrofia de páncreas. En RM la lesión es heterogénea en fase arterial y ligeramente hipocaptante en fase portal. Restringe en difusión.
 Metástasis en VIII y II: hipercaptante en arterial e iso en portal
 Pieza quirúrgica: TNE bien diferenciado.
 Las metástasis hepáticas de TNE P en fase arterial captan contraste en un 70% y en portal suelen ser isocaptantes, mientras las de TNE GI son hipocaptantes.

Hallazgos de imagen de TNE P

Diagnóstico diferencial

- otros tumores pancreáticos (tabla 2)

TNE	ADENOCARCINOMA	SEUDOPAPILAR
Bien definido	Mal definido	Bien definido
Calcificación (20%)	Sin calcificación	Calcificación
Hipervascular (70%)	Hipovascular	Hipovascular
No suele obstruir ducto	Obstrucción ductal	No obstrucción ductal
Puede invadir vasos	Infiltración vascular	No infiltración vascular
Puede áreas quísticas	Sólidos	Suele áreas quísticas

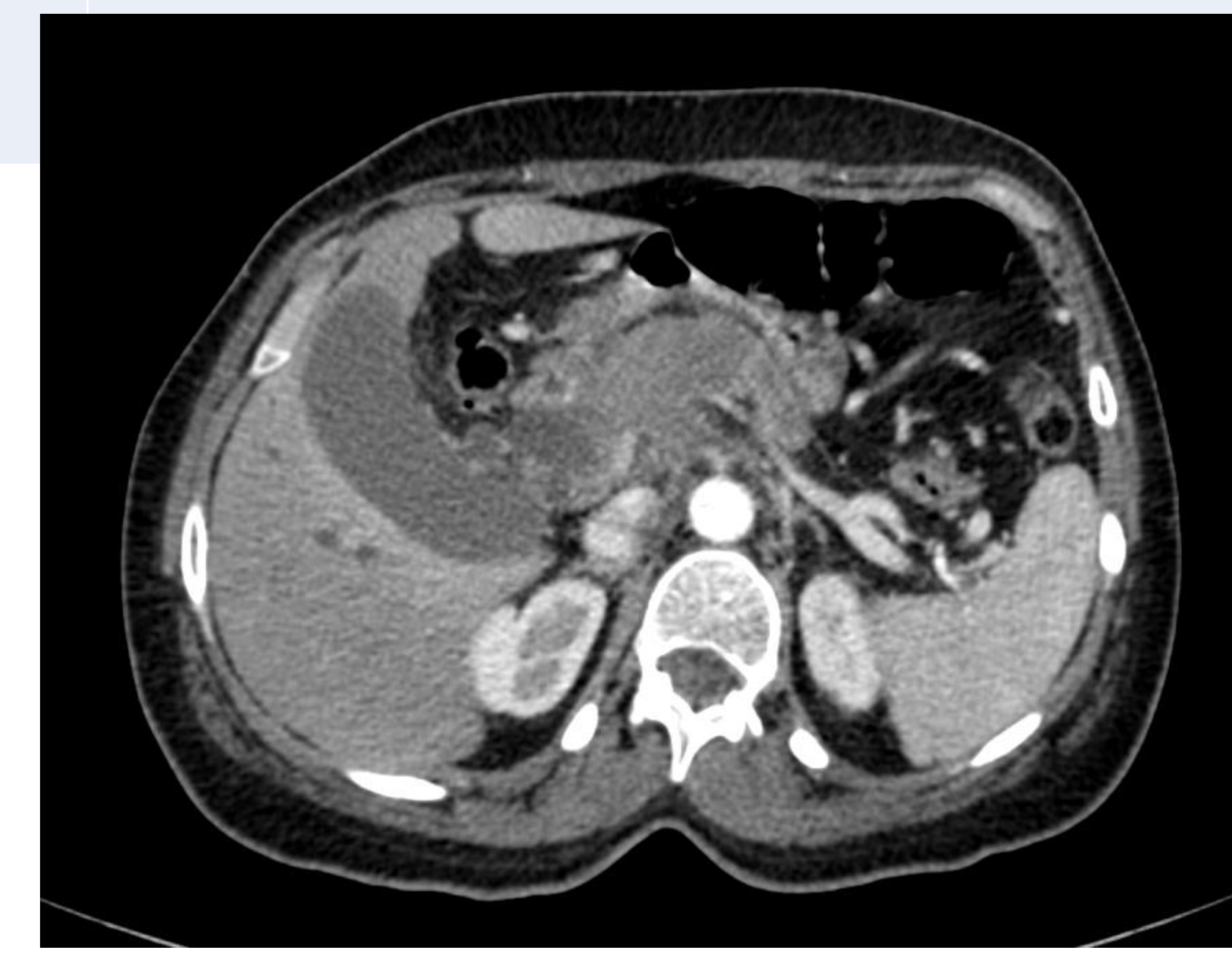


Imagen 12: lesión en cabeza y cuerpo de páncreas hipocaptante que encasilla tronco celiaco y dilata la vía biliar (adenocarcinoma).

- bazo accesorio intrapancreático
- metástasis hipervascular



Imagen 13: nódulo en cola de páncreas isocaptante con el bazo: bazo accesorio intrapancreático

Hallazgos de imagen de TNE P

- rara vez afectan al conducto pancreático principal, causando dilatación del mismo. Cuando lo obstruyen suele ser por hipersecreción de serotonina, siendo más difícil diferenciarlos del adenocarcinoma.
- la forma quística se da en un 17%, suelen ser grandes, de pared gruesa con realce y calcificación, simulando en TC cistoadenoma seroso.

Claves para el diagnóstico:

márgenes definidos

hipervasculares

asocia calcificaciones

Tumores Neuroendocrinos del Tracto Gastrointestinal (TNE GI)

Es la localización más frecuente (67%), la mayoría se localizan en ileon.

Los TNE en YEYUNO-ILEON:

Presentación clínica:

- dolor abdominal, sangrado gastrointestinal, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica por afectación venosa.
- hormonalmente inactivos.
- el síndrome carcinoide clásico ocurre más frecuentemente con metástasis hepáticas (más del 95% de los casos).

Hallazgos de imagen:

- pequeñas lesiones polipoideas o engrosamiento concéntrico o asimétrico parietal, múltiples e hipervasculares.
- otras veces no se ve la lesión primaria por su pequeño tamaño y debutan con metástasis hepáticas (aprox 20%), adenopatías o masas mesentéricas con bordes espiculados (por reacción desmoplásica) y calcificaciones hasta un 70%

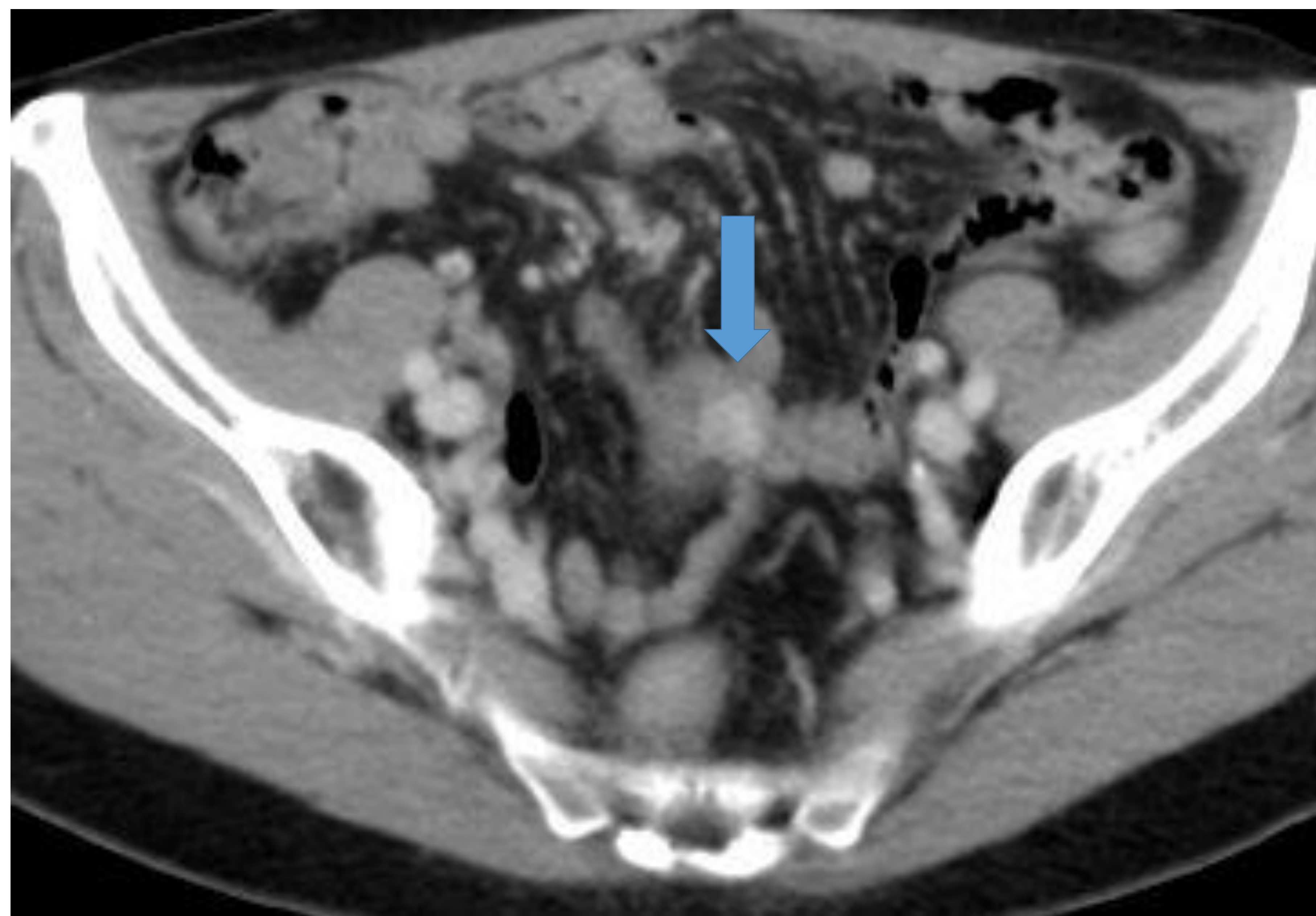
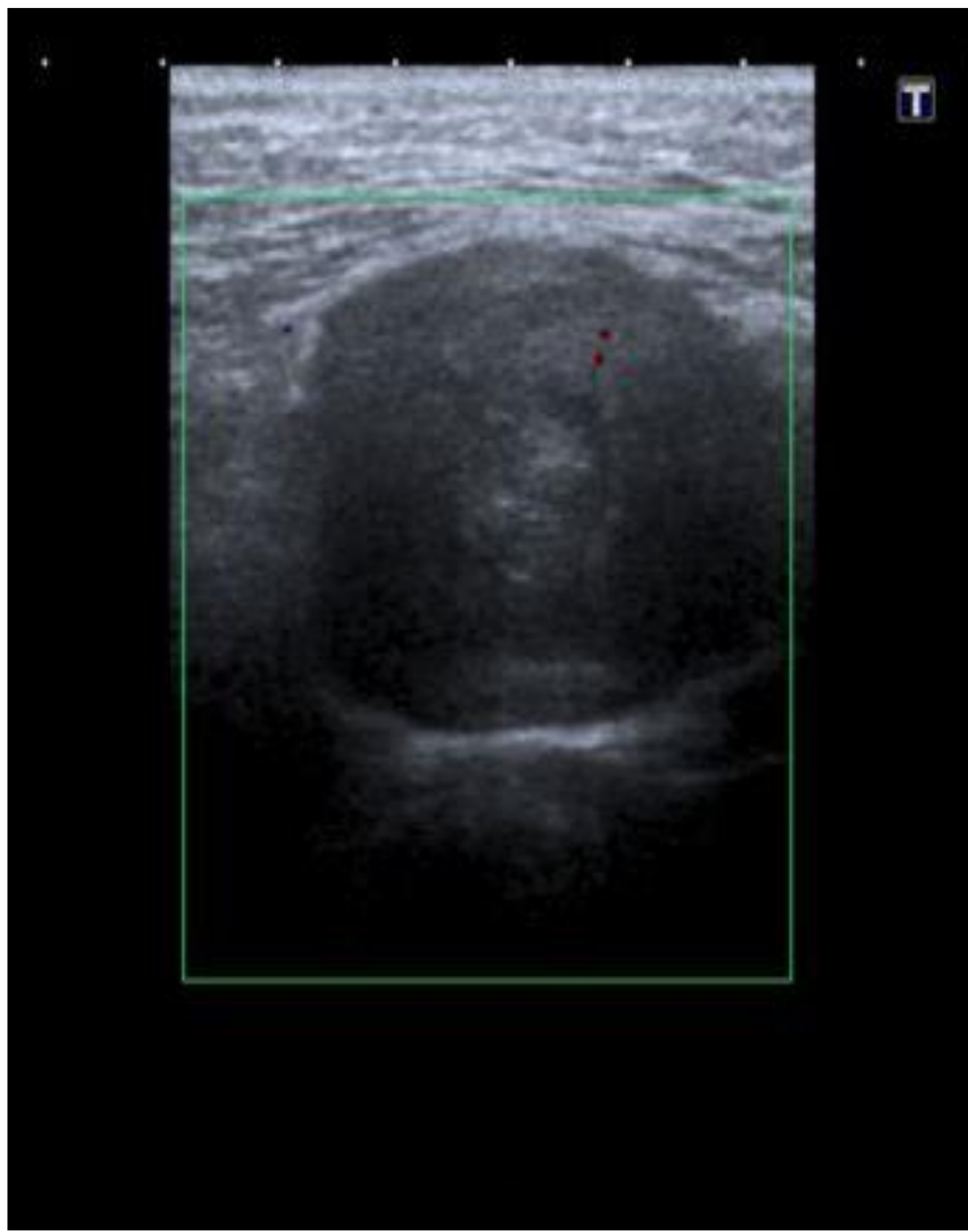


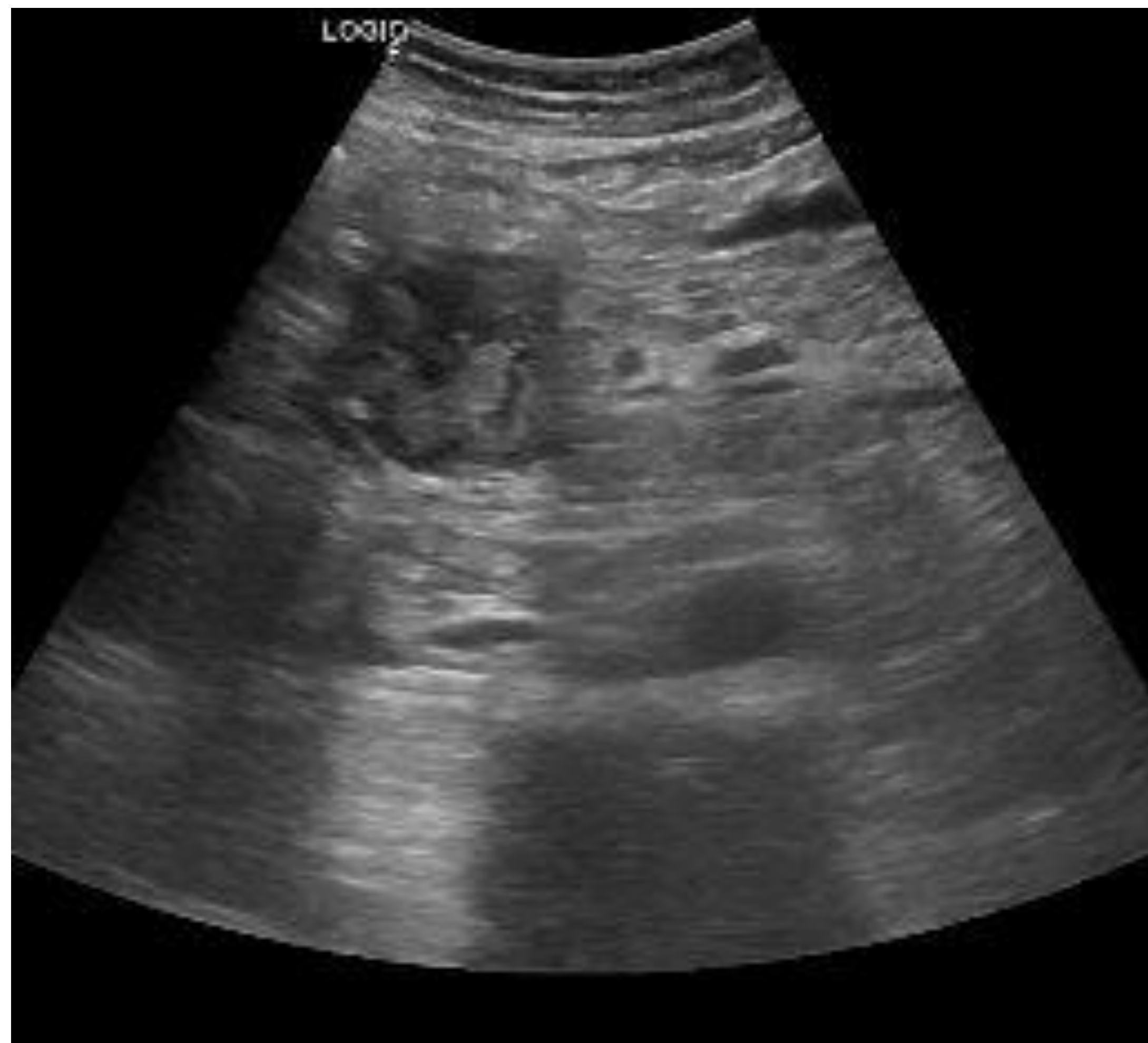
Imagen 14: ecografía abdominal: masa de 6 cm definida en mesogastrio, sólida con vascularización Doppler

TC bifásico: masa, heterogénea con infiltración vascular (flecha roja)

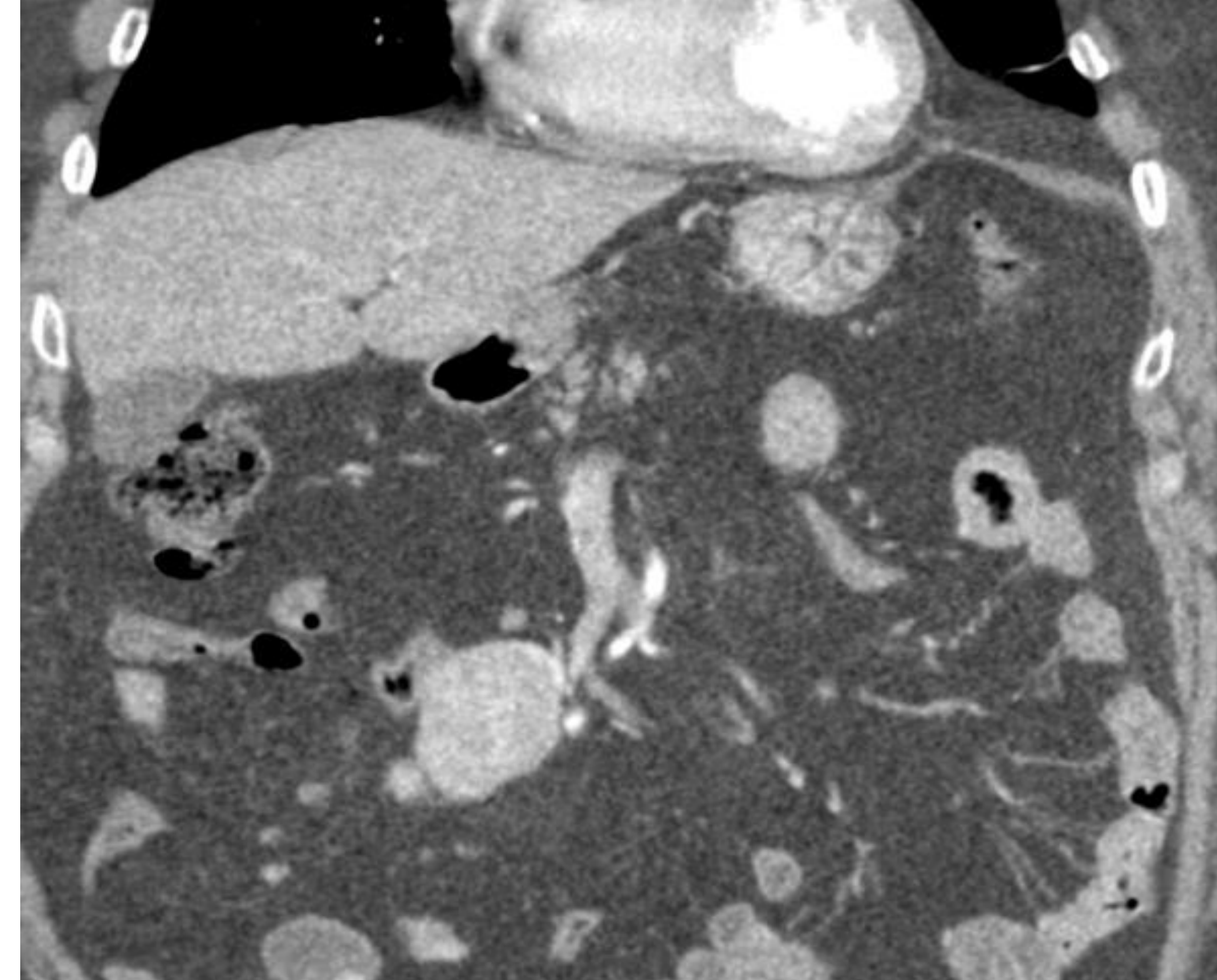
Pólipo hipercaptante en asa de íleon en pelvis (flecha azul)

Biopsia: TNE G3 (Ki 67%) con masa en mesenterio (complejo mesentérico)

a



b



c



d



e

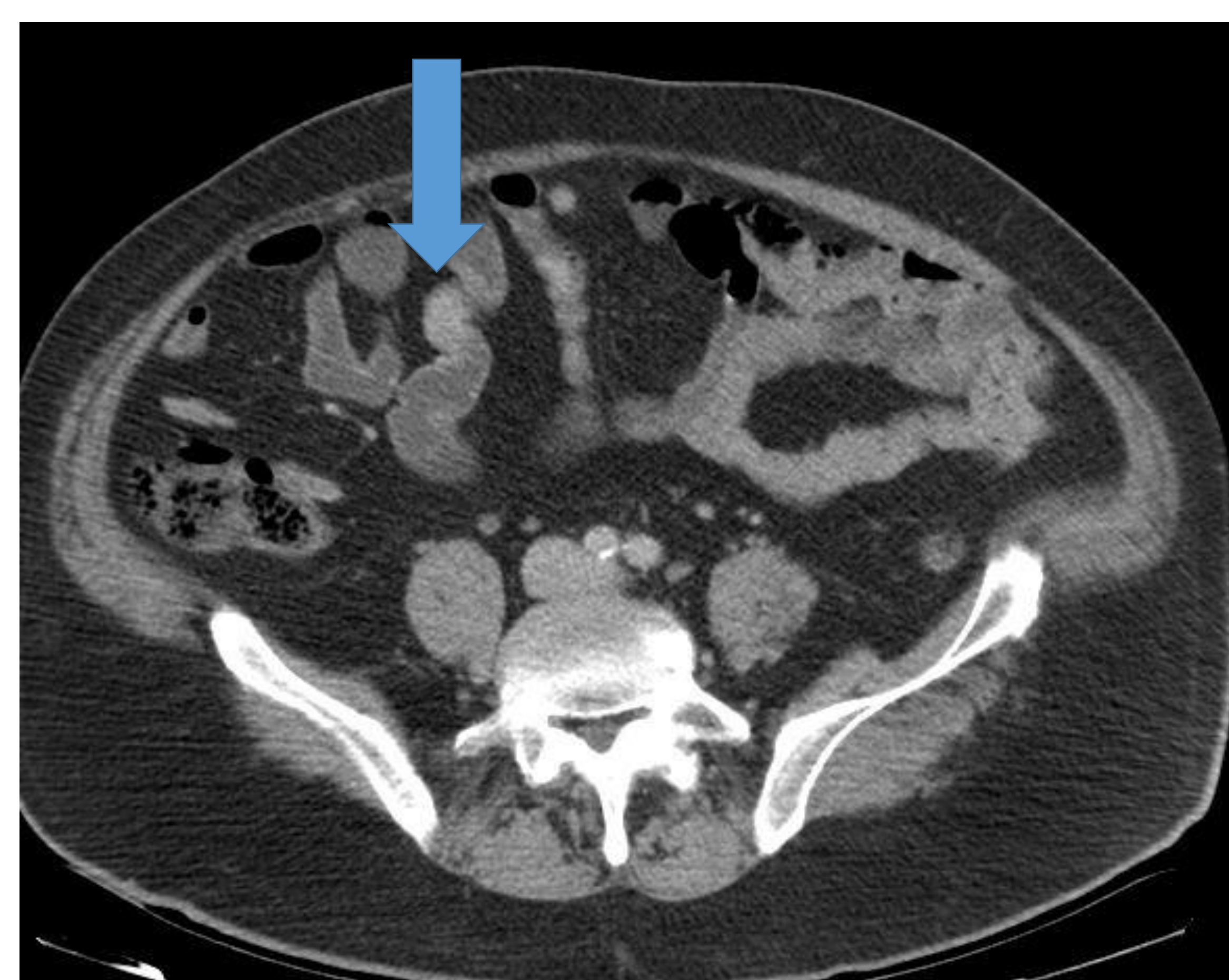


Imagen 15: a) ecografía abdominal y b) TC: masa en mesenterio heterogénea c y d) TC bifásico: lesiones hepáticas, en segmento VII, con realce en anillo e hipocaptantes en fase portal. e): pólipo hipervascular en asa ileal (flecha)

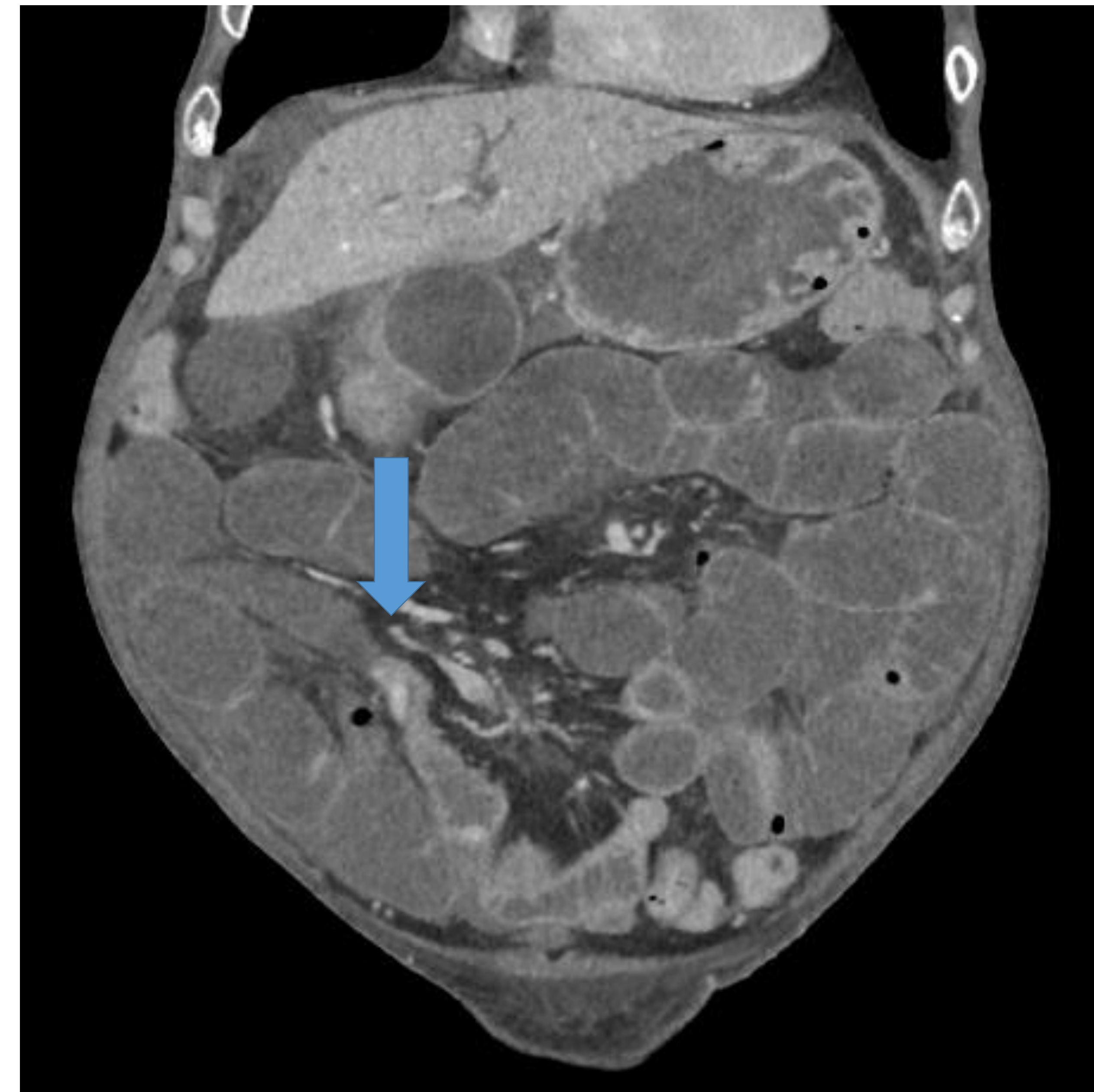
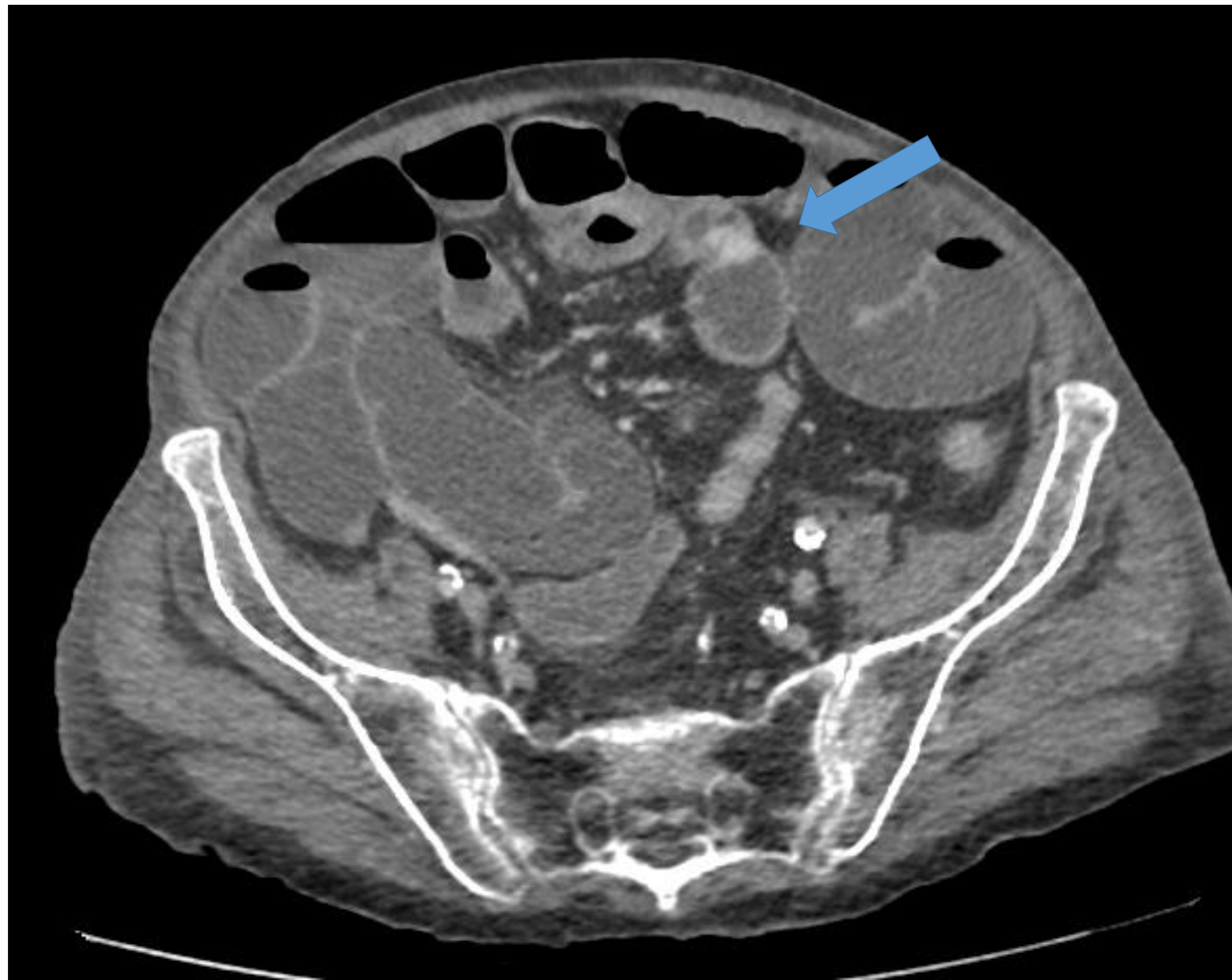


Imagen 16: TC axial y coronal en fase arterial: pólipos múltiples ileales en pared y otros en meso adyacente (flecha azul). Nódulos hipercaptantes en mesenterio: adenopatías (flecha roja)

Asas de delgado dilatadas con disminución de calibre a nivel ileal

Cirugía: torsión del meso que produce cambio de calibre en asa ileal

TNE G1 ileales múltiples submucosos y en meso adyacente a pared

El diagnóstico diferencial del complejo mesentérico es con la mesenteritis esclerosante, pueden ser idénticos por imagen, asociada o no a la enfermedad por depósito de IgG4, tumor desmoide (Síndrome de Garner), tumor estromal gastrointestinal (GITS) o procesos infecciosos: actinomicosis en mujeres con dispositivo intrauterino (DIU)

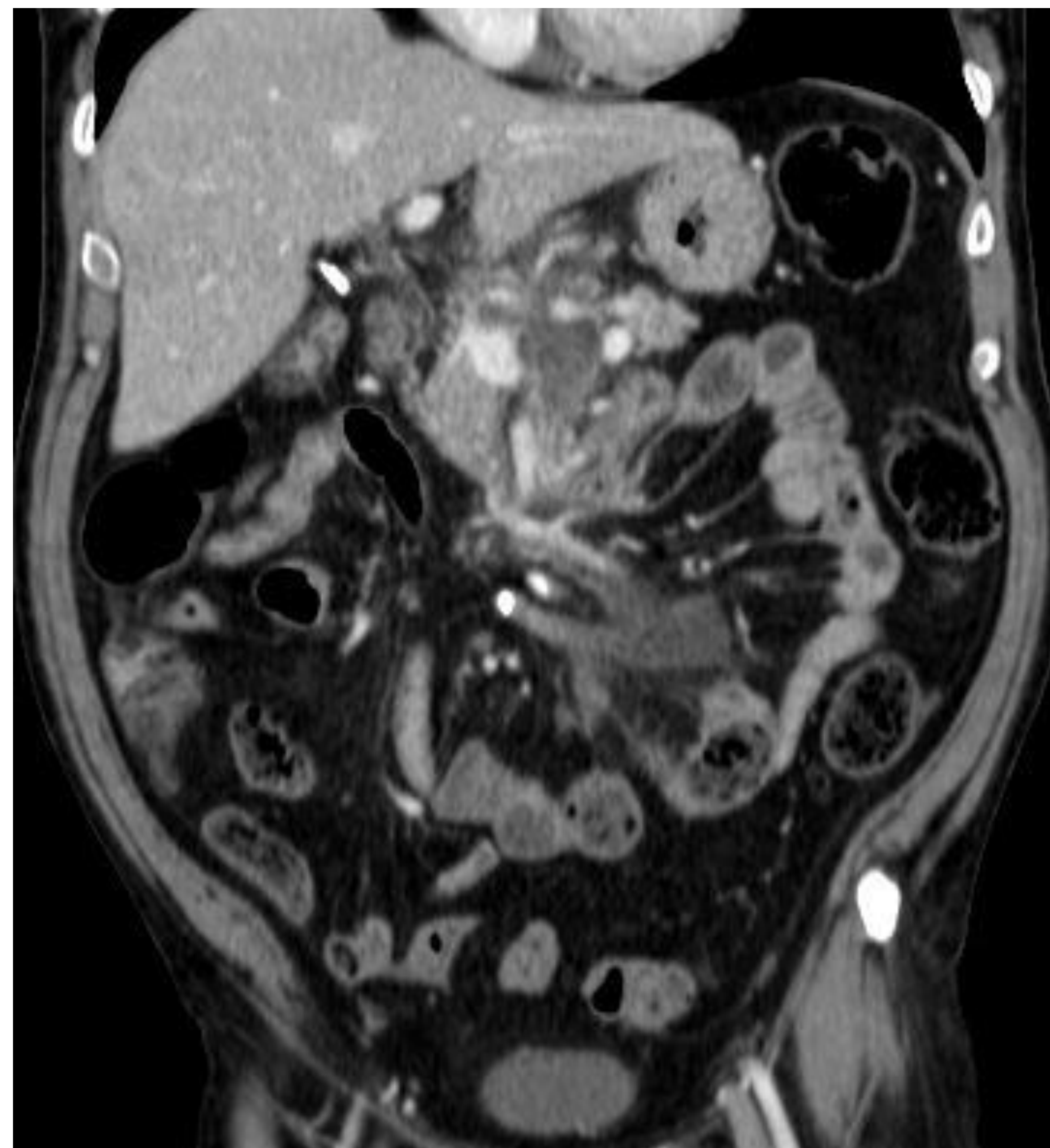


Imagen 17: masa mal definida en raíz mesentérica con calcificaciones y retracción de asas de delgado junto a hipodensidad en mesenterio y rodeando al tronco celiaco
Biopsia intraoperatoria: mesenteritis esclerosante asociada a enfermedad por depósito de IgG4

Tumores Neuroendocrinos del Tracto Gastrointestinal (TNE GI)

Los TNE GÁSTRICOS son raros, representan aprox 0.3 % de tumores gástricos.

Se describen tres tipos, I y II, asintomáticos, se presentan como pólipos pequeños, múltiples e incidentales en endoscopia. El tipo III, con realce marcado de contraste y aspecto infiltrativo.

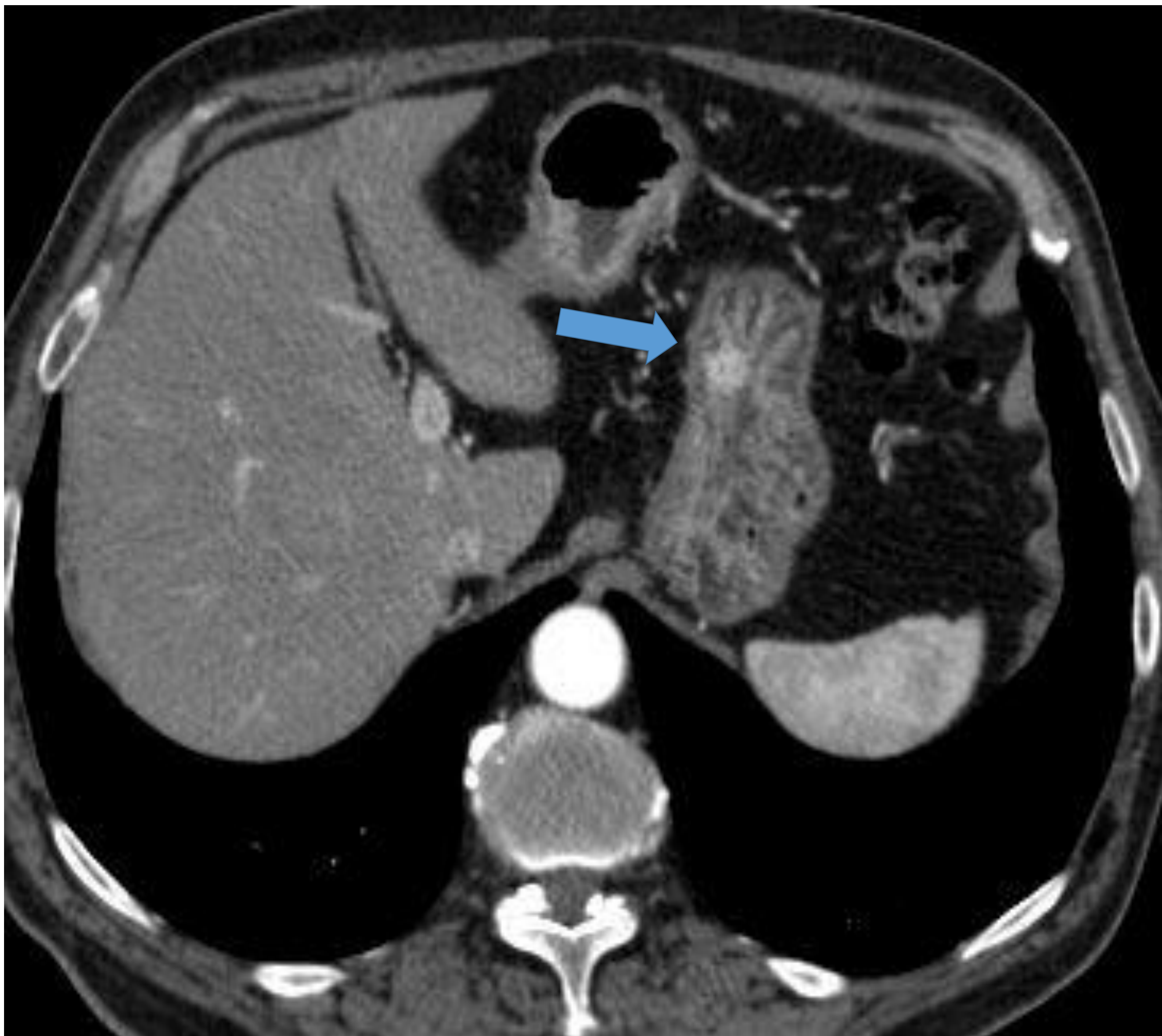


Imagen 18: TC arterial y portal: pólipo submucoso de 1.5 cm hipervascular en cuerpo gástrico. A Patológica: TNE G1

Tumores Neuroendocrinos del Tracto Gastrointestinal (TNE GI)

Los TNE en DUODENO son excepcionales, de pequeño tamaño, más común gastrinomas. La ecoendoscopia ayuda a su detección y toma de biopsia para confirmación.

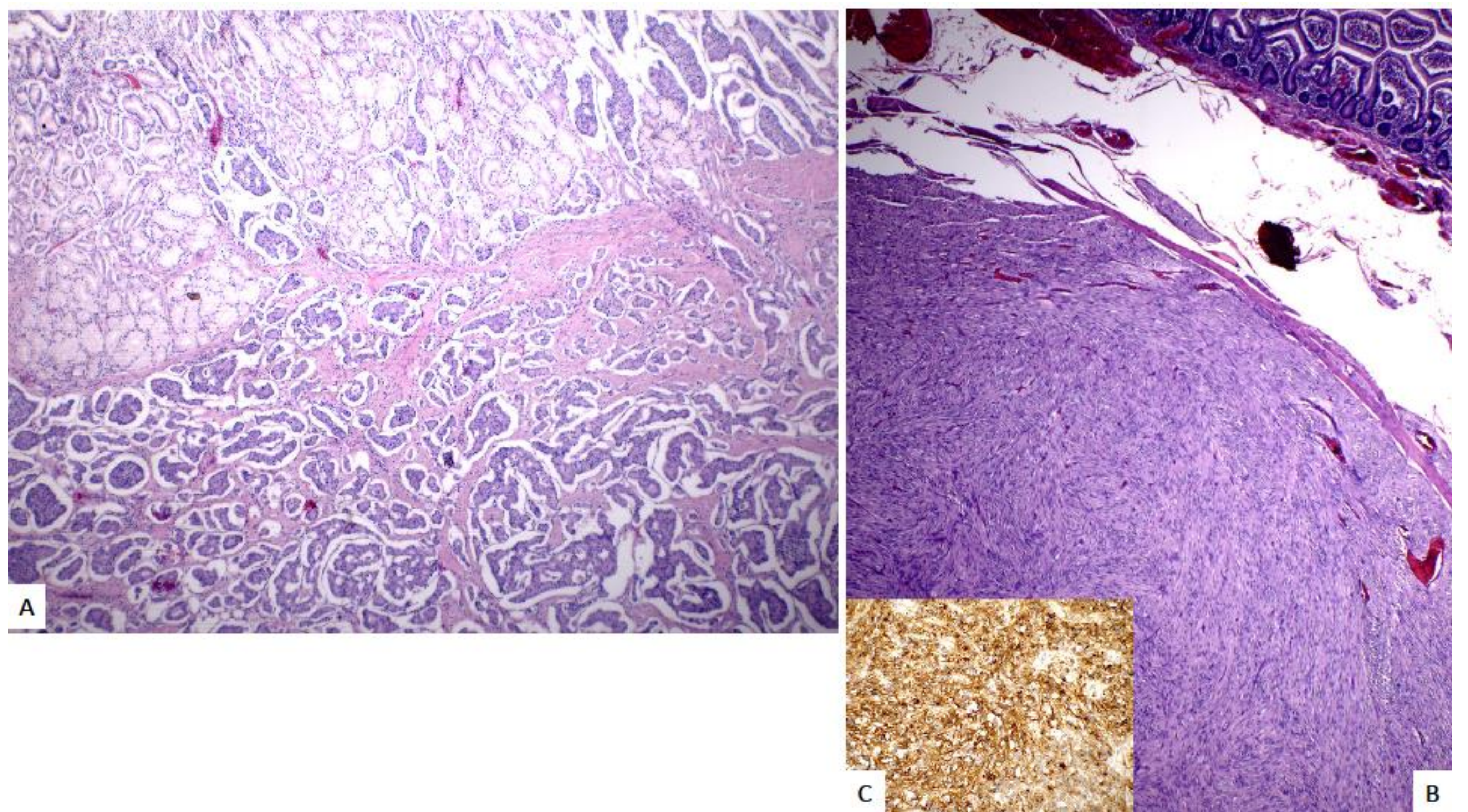
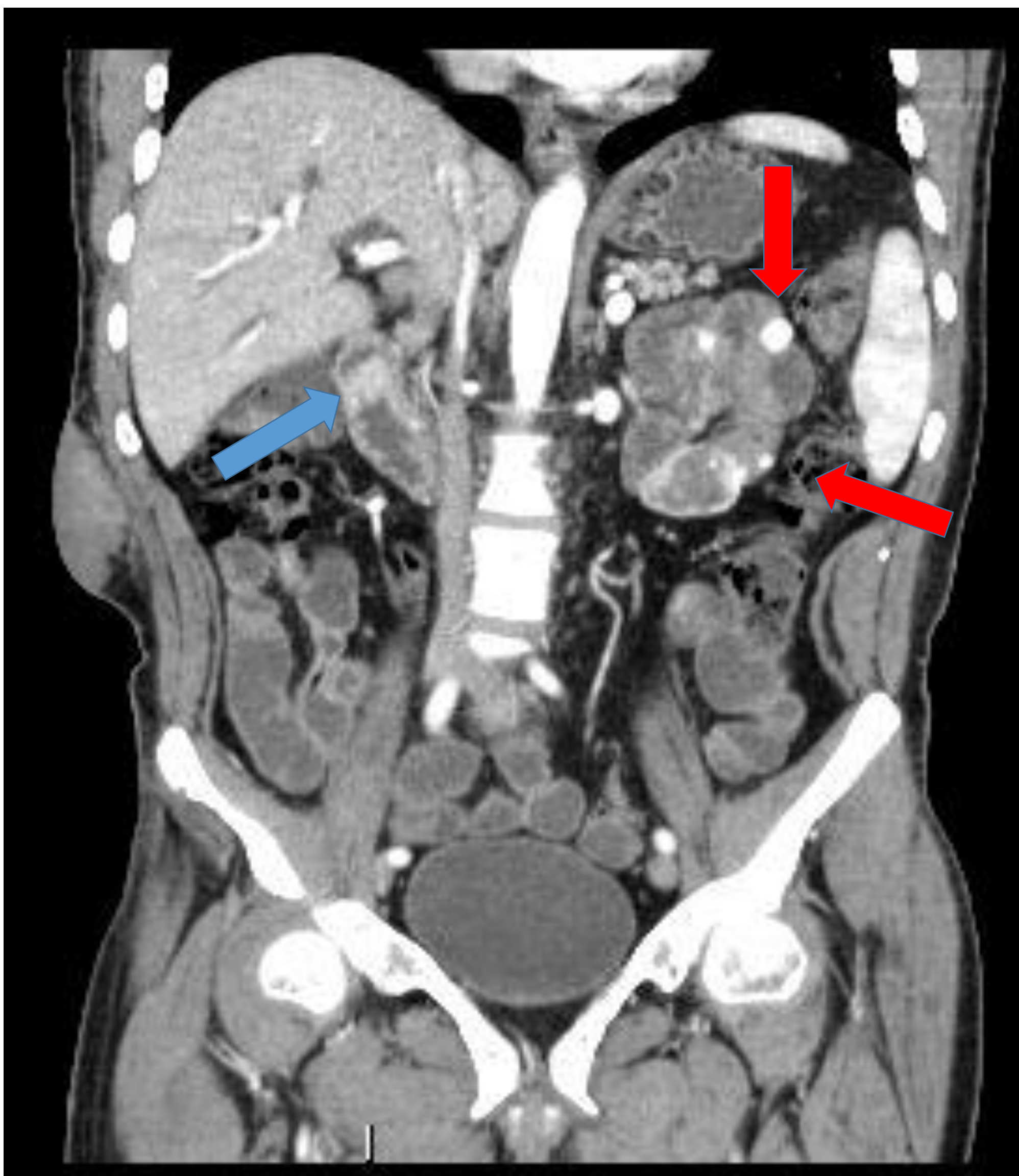


Imagen 19: paciente con neurofibromatosis

TC bifásico: lesión definida de 2.5 cm en duodeno hipervascular en fase arterial y venosa (flecha azul). Lesiones polipoides múltiples en asas de íleon (flechas rojas)

Neurofibromas subcutáneos

Duodenopancreatectomía cefálica (DPC): TNE G1 en duodeno y tumores estromales múltiples intestinales (GIST)

A Patológica: TNE Duodenal G1 de 2.5 cm (a) y GIST fusocelular (b), múltiples con inmunoreacción positiva para CD117 (c)

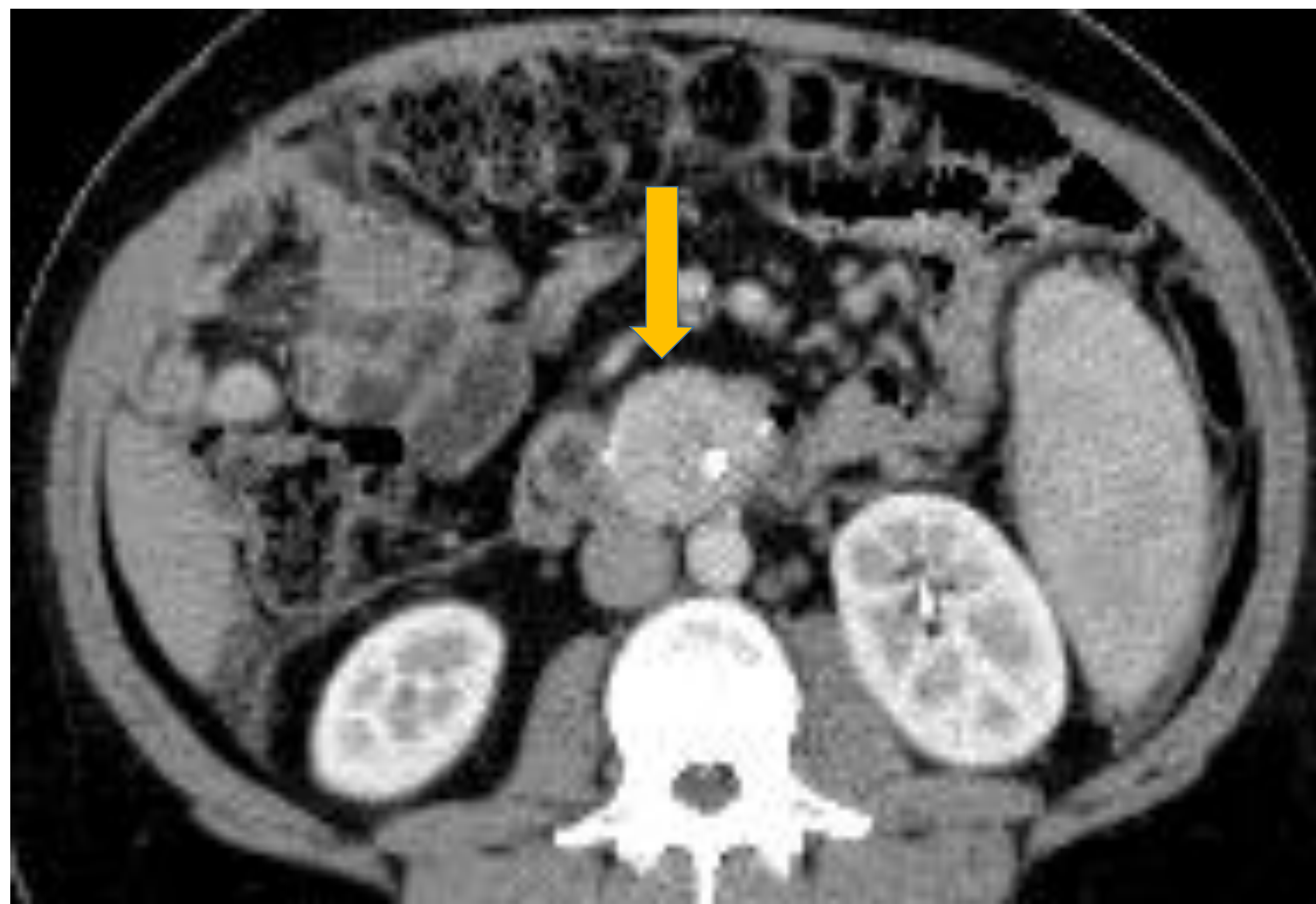
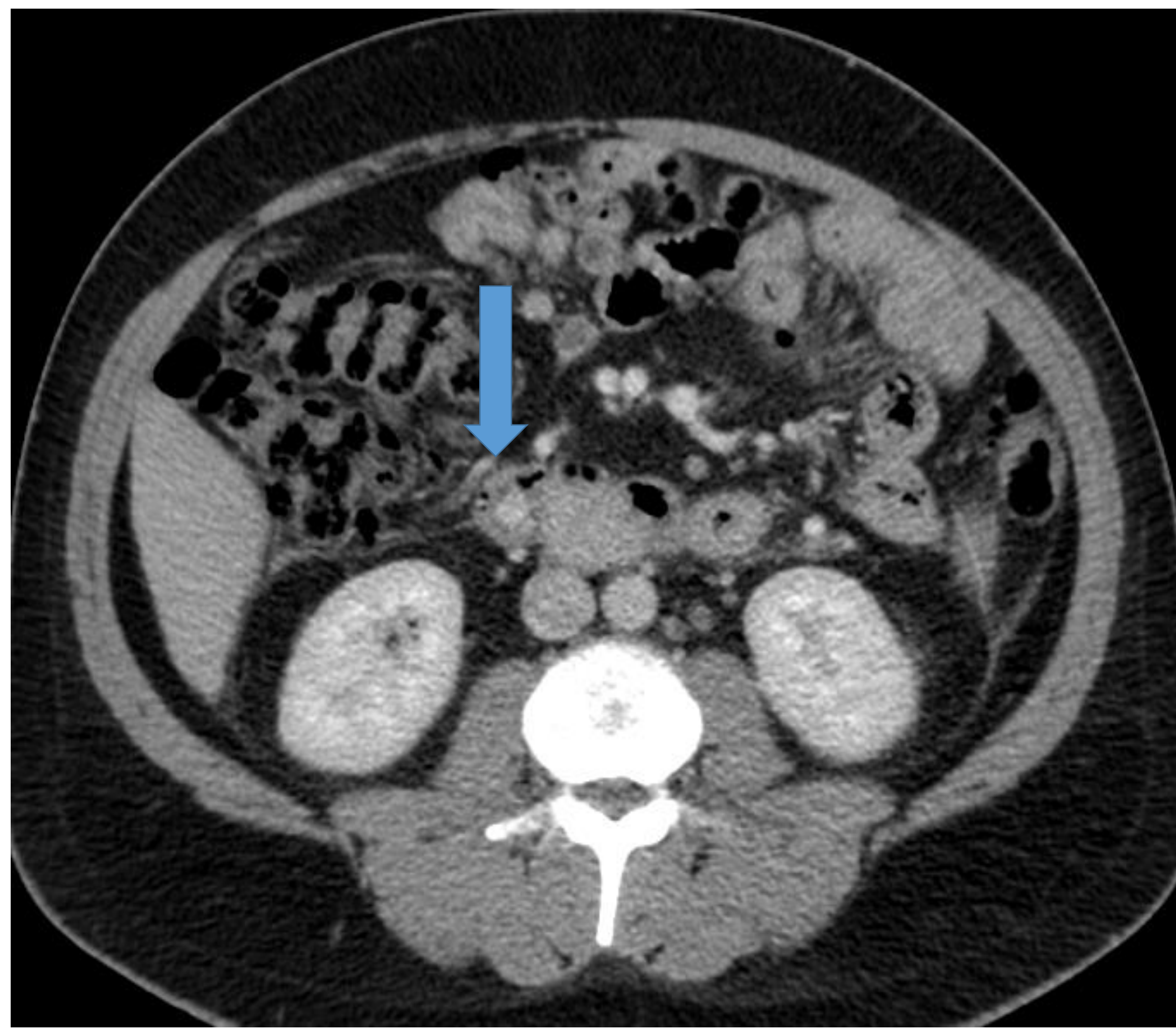
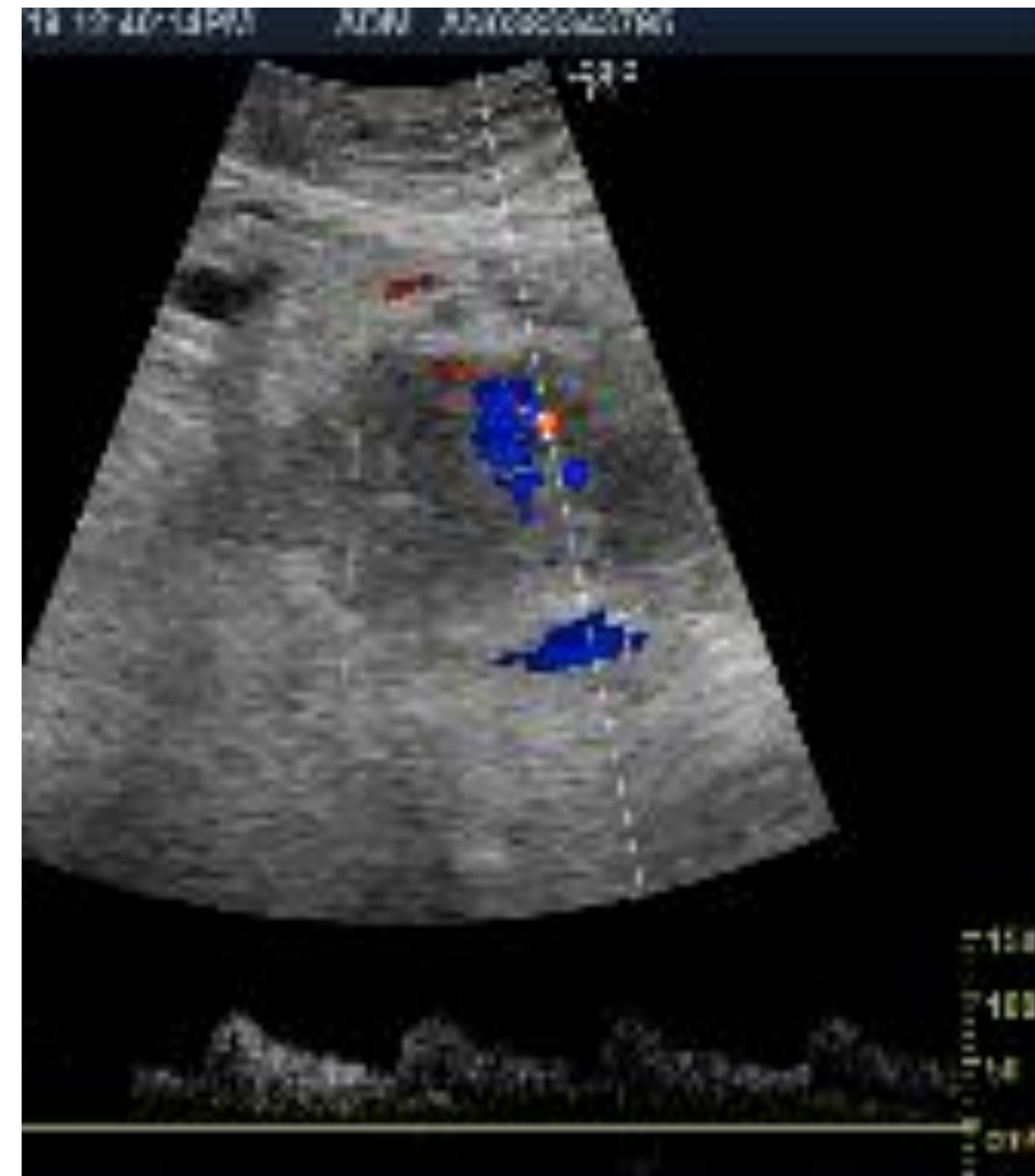


Imagen 20: ecografía abdominal: masa sólida de 4.7 cm con vasos de baja resistencia en línea media centroabdominal.

TC arterial y portal: dos lesiones definidas e hipervasculares, una en papila con dilatación de vía biliar (flecha azul) y la segunda de 4.7 cm adyacente a 3ª porción duodenal, con calcificaciones (flecha amarilla).

Biopsia por ecoendoscopia: TNE G2 multifocal

Tumores Neuroendocrinos del Tracto Gastrointestinal (TNE GI)

Los TNE de APÉNDICE se descubren durante la apendicectomía en un 70% de los casos y presentan pronóstico más favorable que otros tumores y menos frecuencia de metástasis. Son de pequeño tamaño y típico localizado en ápex

Los TNE de COLON Y RECTO son 11% del total, la mayoría incidentales en colonoscopia, pero pueden producir sangrado y dolor. Mientras los de colon son tumores grandes y debutan con metástasis y síndrome carcinoide, los de recto suelen ser de pequeño tamaño y la mayoría localizados en el momento del diagnóstico

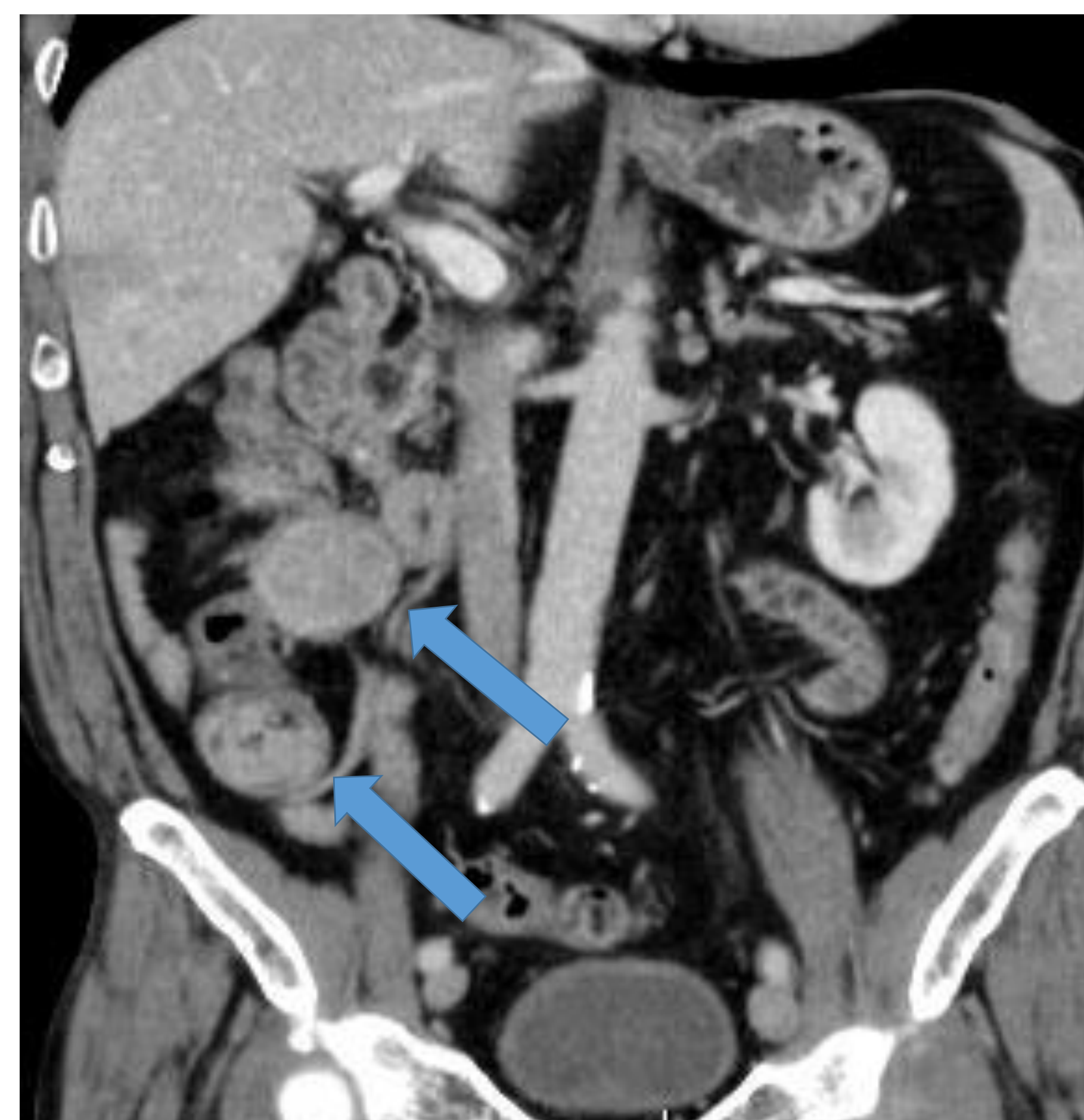
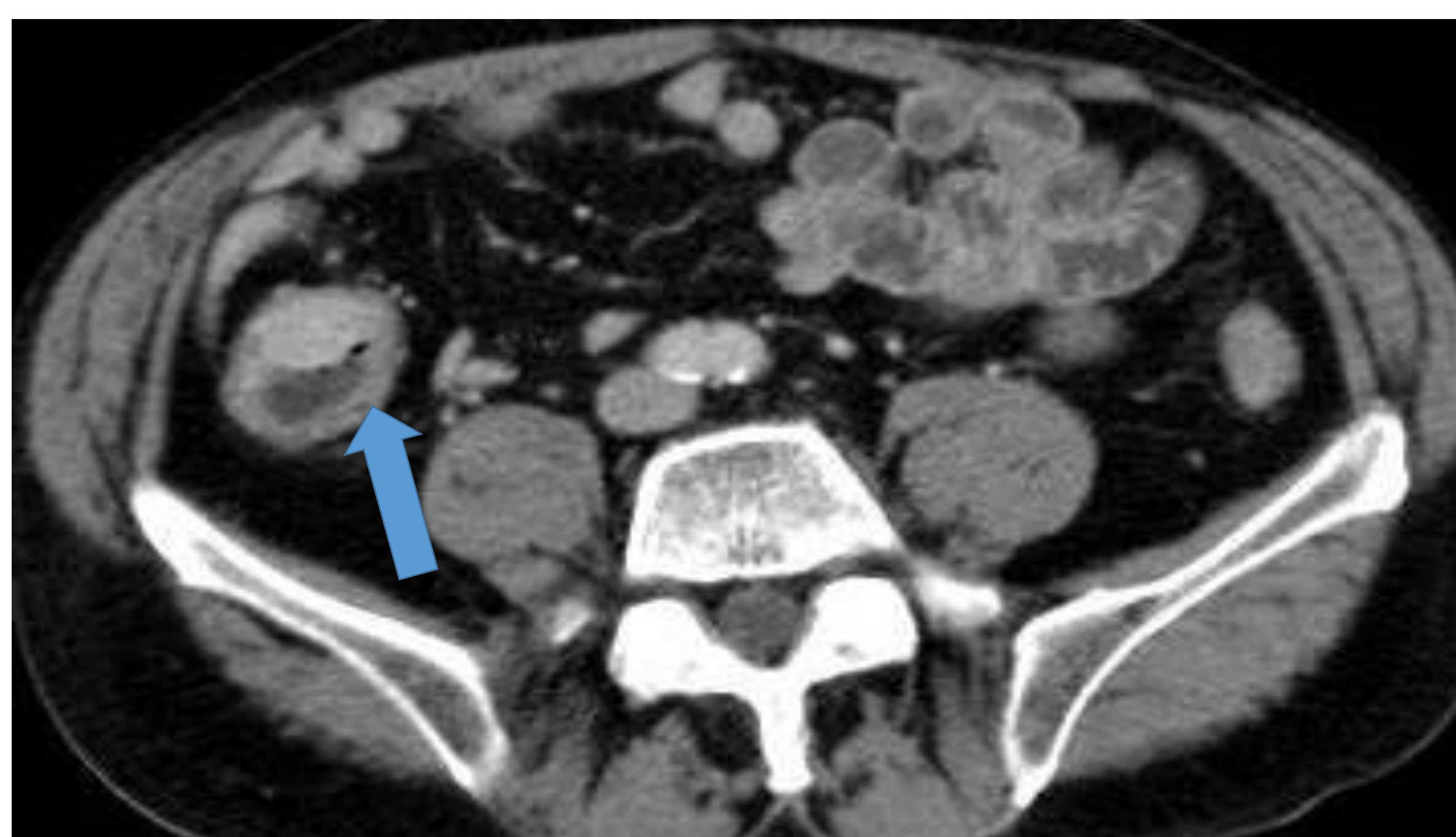
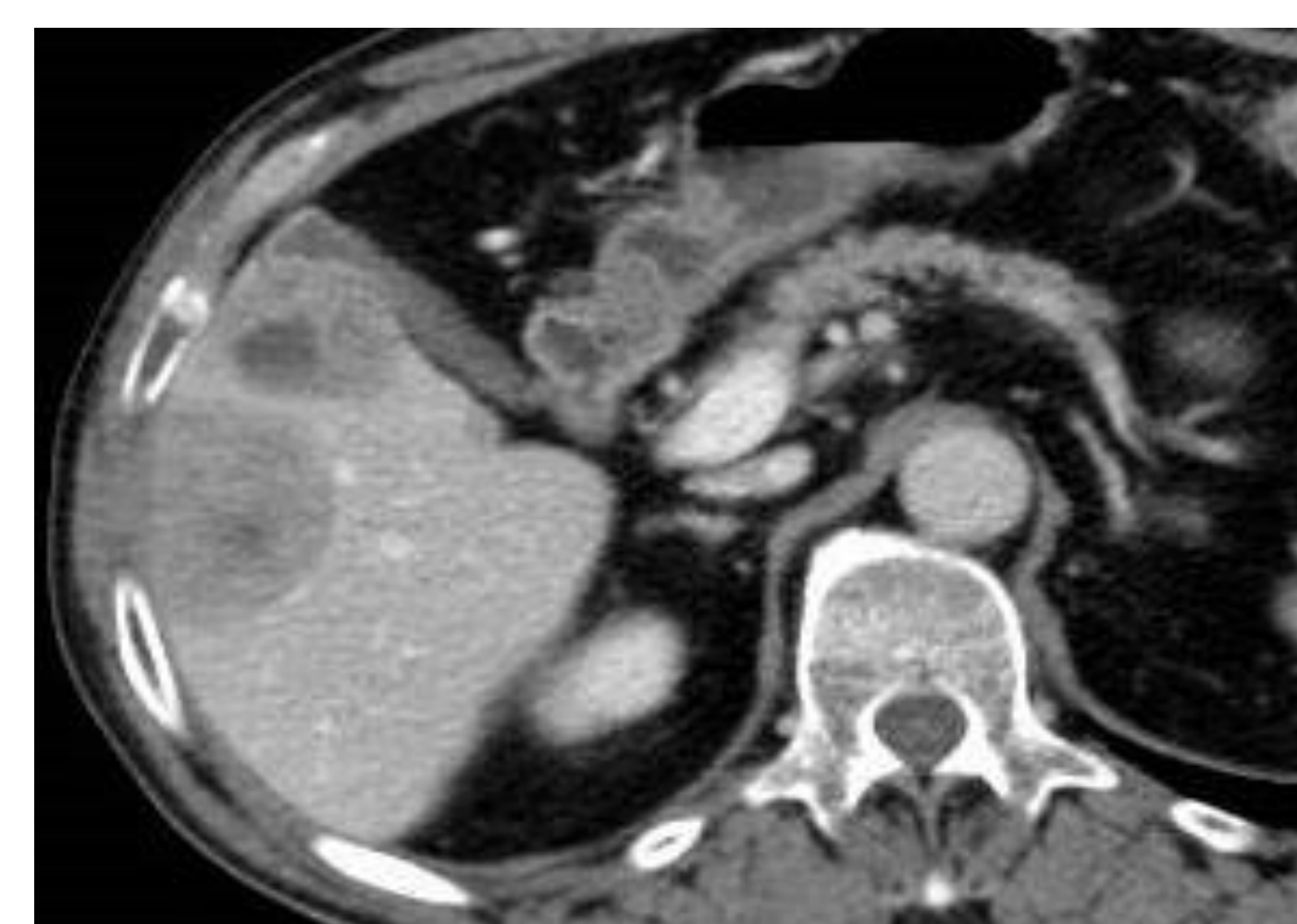
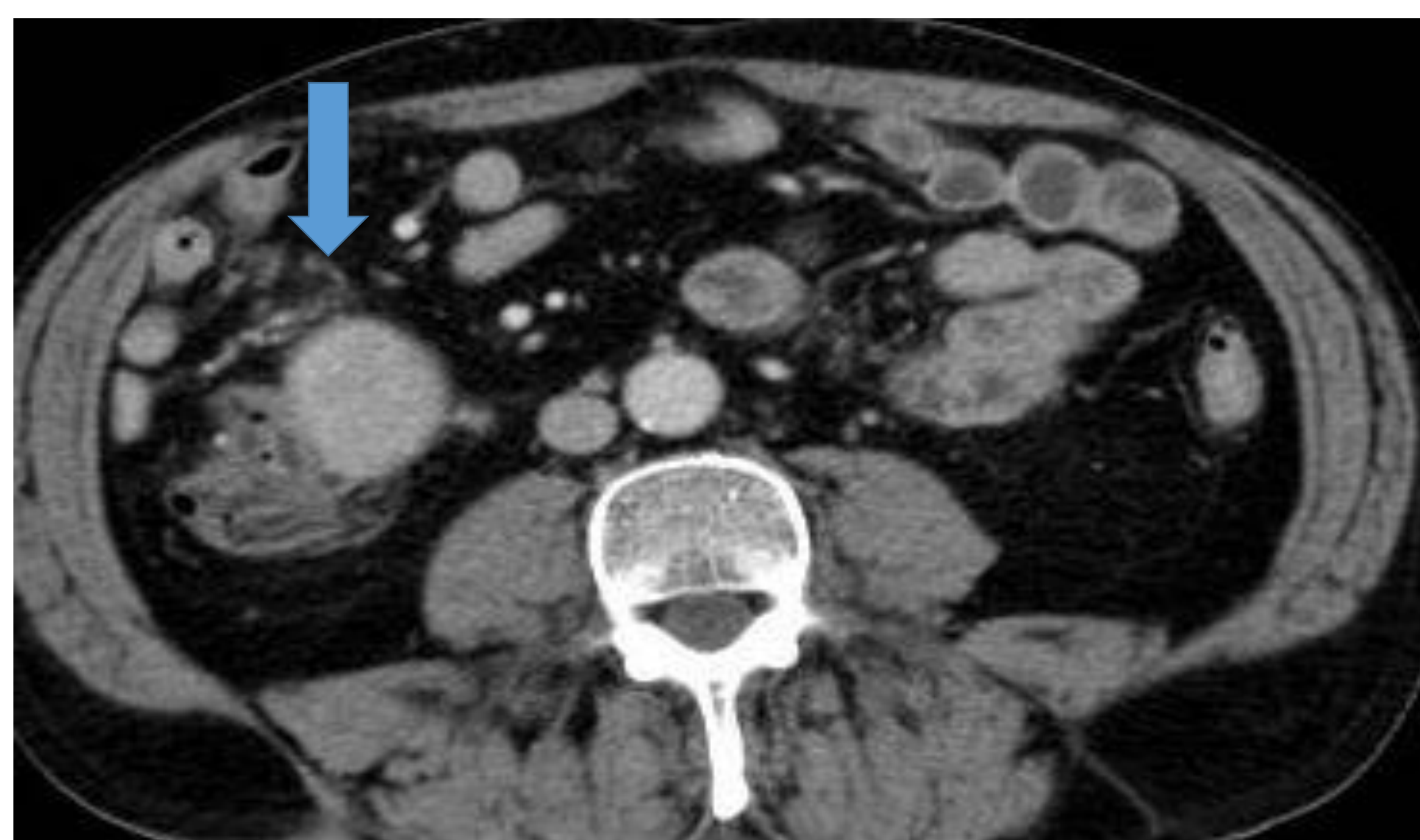


Imagen 21: TC: En FID masa captadora de contraste de 4.5 cm en meso. En ciego masa de 2,5 cm en pared anterior, hipercaptante.

Hígado con numerosas lesiones heterogéneas en segmento II (no mostrado) y V

A Patológica: TNE G1

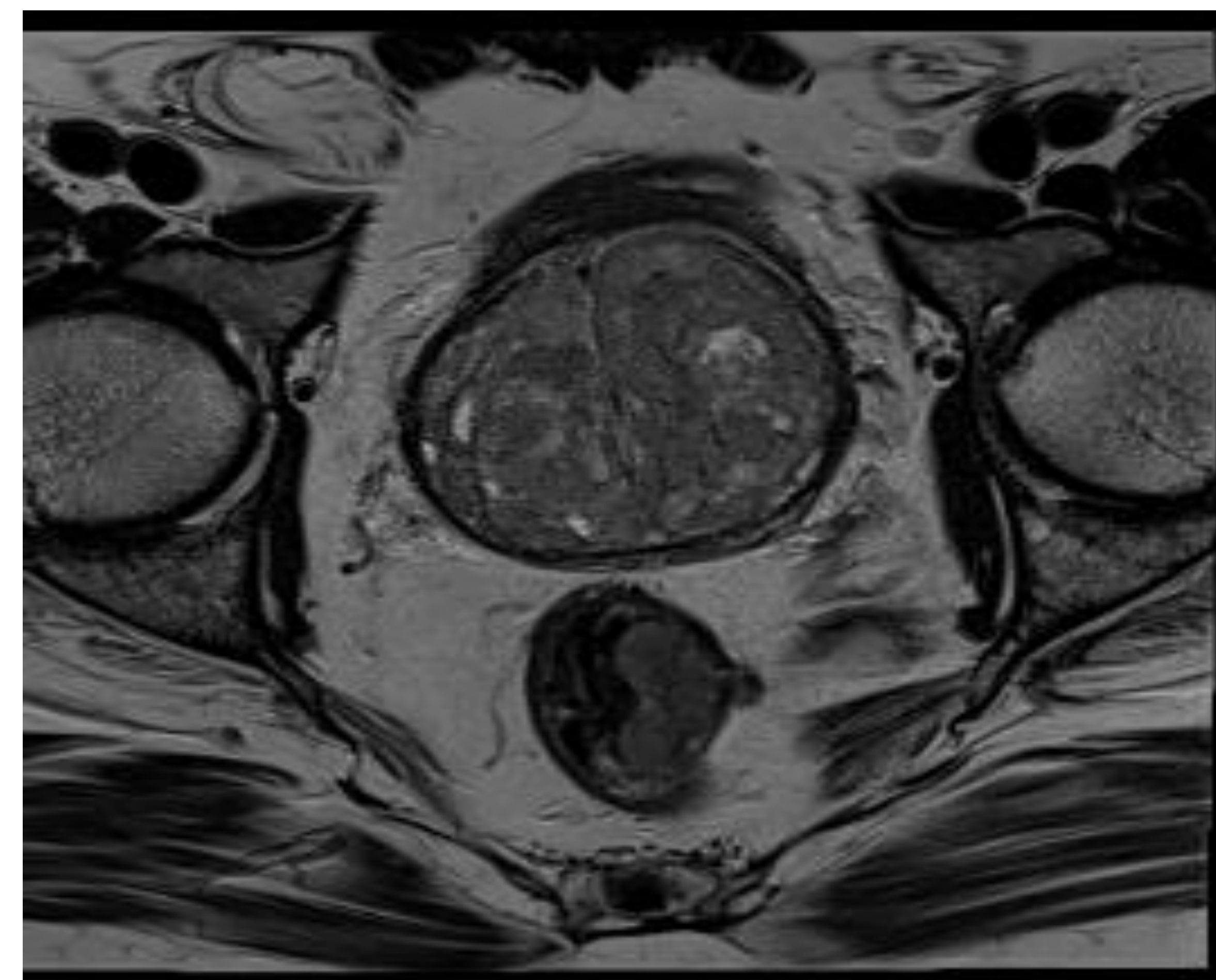
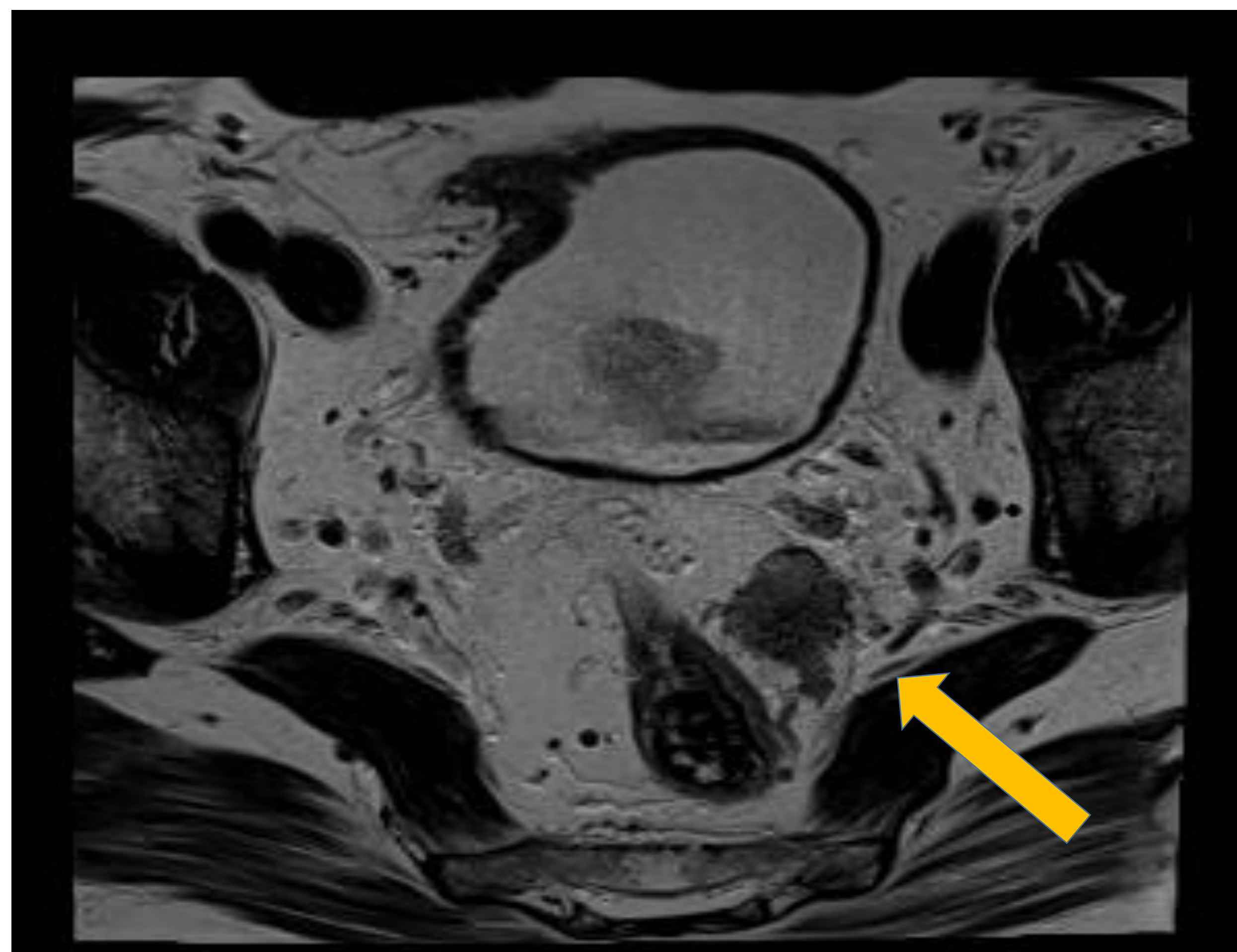
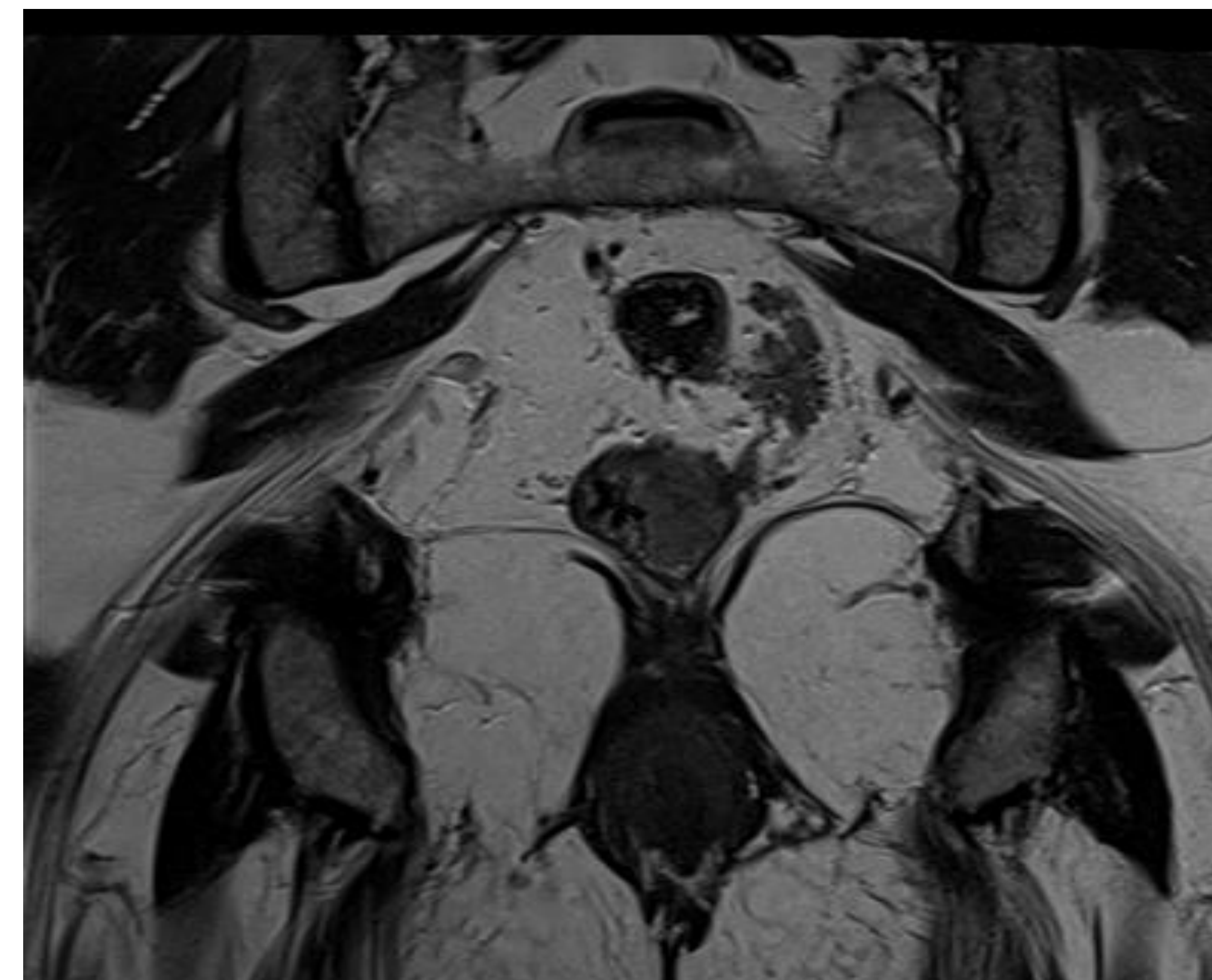
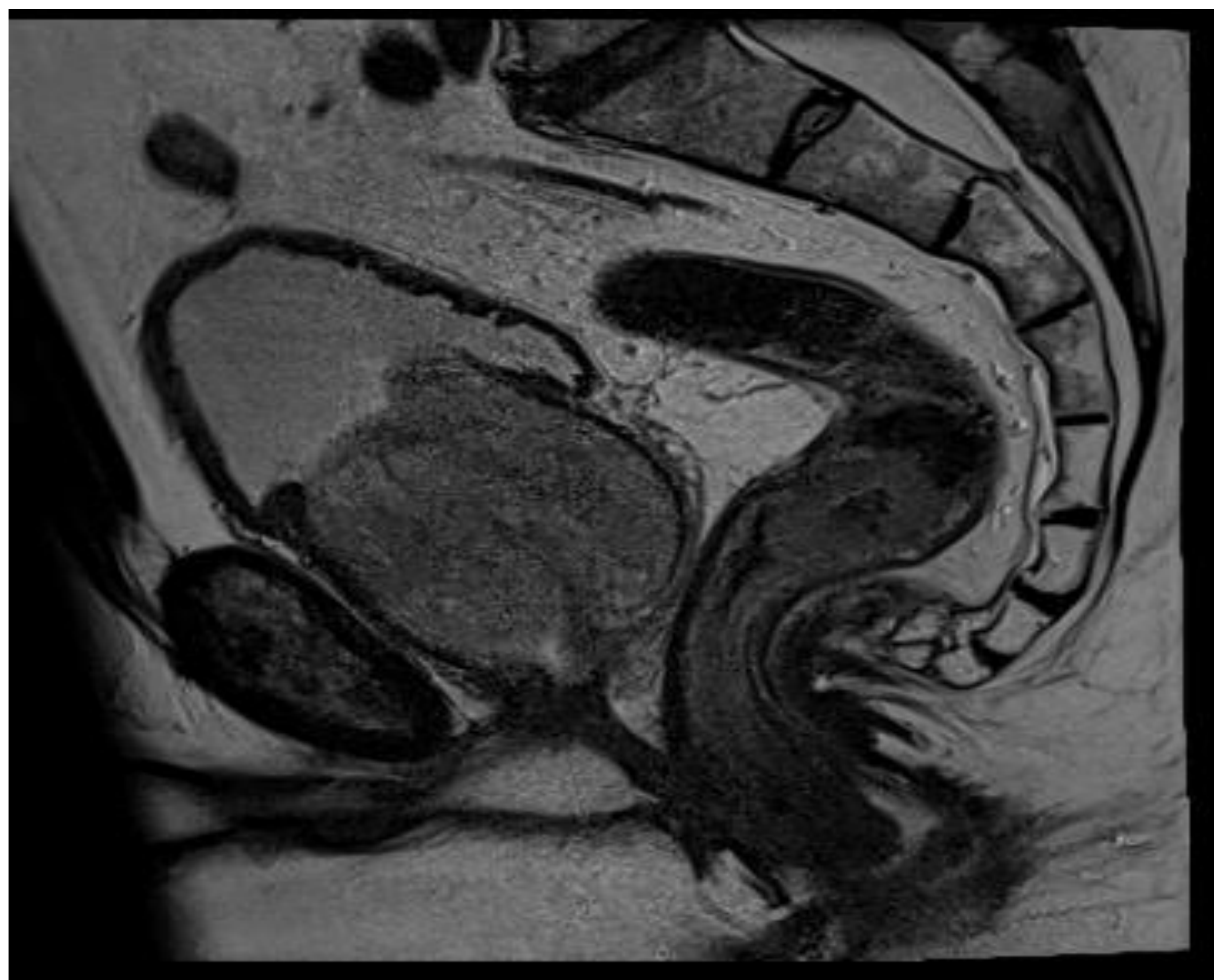


Imagen 22: TC : masa en pared lateral izda, hipervascular. Metástasis múltiples con captación heterogénea.

RM de recto: masa en recto medio de 3 cm, desde 1 a 6 h. Adenopatía en contacto con la fascia meso rectal (flecha amarilla)

Biopsia rectal: TNE G1

Conclusiones

- 1- La presentación radiológica por imagen de los TNE GEP es muy variable, en algunas ocasiones se solapan con otras patologías, pero la mayoría se presentan como bien definidas e hipercaptantes en los estudios de TC y RM con contraste.
- 2- El radiólogo debe estar familiarizado con las técnicas de imagen que nos permiten sospechar el diagnóstico, seleccionar el tratamiento y poder realizar el seguimiento clínico.
- 3- Los avances tecnológicos, aún en investigación (radiómica) con TC y RM son promotores para predecir grado tumoral, poder distinguir los TNE GEP de otros tumores, y poder prever su comportamiento biológico.

Bibliografía

1. Migut AE, MD, Kaur H, MD, Avritscher R, MD. Neuroendocrine Tumors Imaging of Treatment and Follow-up. Radiol Clin N Am 2020; 58: 1161–1171
2. Galgano SJ, MD, Sharbidre K, MD, Morgan DE, MD. Multimodality Imaging of Neuroendocrine Tumors. Radiol Clin N Am 2020; 58: 1147–1159
3. Saleh M, Bhosale PR, Yano M, Itani M, Elsayes AK, Halperin D, Bergsland EK, Morani AC. New frontiers in imaging including radiomics updates for pancreatic neuroendocrine neoplasms. Abdominal Radiology 2020 <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02833-8>
4. Khanna, L MD, Prasad SR, MD, Sunnapwar A, MD, Kondapaneni S, Dasyam A, MD, Tammiseti VS, MD, Salman U, MD, Nazarullah A, MD, Katabathina VS, MD. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. Radiographics 2020; 40:1240–1262
5. Elbanna KY, Khalili K, O'Malley M, Chawla T. Imaging and implications of tumor thrombus in abdominal malignancies: reviewing the basics. Abdominal Radiology 2019 <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02282>