

PUNTO DE VISTA

## Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP)

Modesto Varas<sup>1</sup>, Joan Gornals<sup>2</sup>, José Luis Prieto<sup>3</sup> y Julio Iglesias-García<sup>4</sup> del Grupo de trabajo de Ultrasonografía Endoscópica de la SEPD

<sup>1</sup>Unidad de Ecoendoscopia. Centro Médico Teknon y Hospital Universitario del Valle Hebrón. Barcelona. <sup>2</sup>Unidad de Endoscopia. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat y Unidad de Ecoendoscopia. Centro Médico Teknon. Barcelona. <sup>3</sup>Unidad Aparato Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Punta Europa de Algeciras. Cádiz. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña

### ABREVIATURAS

A: angiografía; US: ultrasonografía o ecografía; USE: ultrasonografía endoscópica; USI: ultrasonografía intraoperatoria; USE-PAAF: punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonografía endoscópica; RM: resonancia magnética; SRS: Octreoscan; TC: tomografía computerizada; TCMD: TC con multidetector; PET: tomografía por emisión de positrones; PET/TC: PET con tomografía computerizada; ICQ: inmunocitoquímica; I: insulinomas; G: gastrinomas; TNEP: tumores neuroendocrinos pancreáticos o apudomas; TNEP-NF: tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes; NEM: neoplasia endocrina múltiple; VHL: enfermedad de von Hippel-Lindau; R: revisión; Q: quísticos.

La aparición de la ultrasonografía endoscópica (USE) o ecoendoscopia (EE), constituyó “un antes y un después” en la localización y el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) (1-4) (insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, vipomas, etc., no funcionantes), ya que contribuyó con una alta eficacia (sensibilidad alrededor del 90% y especificidad del 98%) (5-10), solo superada por la USE-PAAF (casi 100%) (10-15).

En la actualidad, nuevas tecnologías asociadas a la USE, como los contrastes y la elastografía, han mejorado la eficacia de la técnica en la localización de los TNEP (16-22) con porcentajes de rentabilidad que igualan a los obtenidos con la USE-PAAF.

En concreto, uno de los últimos trabajos publicados, afirma que los contrastes (sensibilidad: 95%) mejoran notablemente la USE convencional (21).

Por lo tanto, hoy en día, la USE diagnóstica debe considerarse completamente indicada en la evaluación de los TNEP (10), sumándole además la elastografía, los contrastes, ambos, e inclusive la PAAF (22).

Además, se dispone de nuevas modalidades de imagen, aparte de la ecografía o ultrasonografía (US) (23), tomografía computerizada (TC) helicoidal (24,25) y resonancia magnética (RM) (25,26), como la tomografía por emisión de positrones, PET (FDG y DOPA), y el PET-TC que pueden utilizarse en la localización y estadificación de los TNEP, especialmente cuando no se ha localizado el tumor primario (27-33) (Tabla I).

Cuando el TC no ha localizado el TNEP, la USE lo hace en el 91% de los casos (34). Según varios trabajos publicados, la USE supera a la tomografía computerizada con multidetector (TCMD) (8,21,33,34).

El PET-TC puede igualar al Octreoscan (31) en eficiencia, excepto en el caso de insulinomas, pero sólo el PET-TC supera al Octreoscan en los tumores con alto índice de proliferación Ki-67 (32), acercándose a una sensibilidad del 100% cuando se trata de localizar el tumor primitivo y sus metástasis a distancia (35-38). El octreoscan combinado con USE parece óptimo para la localización de los gastrinomas (39).

Una vez localizado el tumor de forma precisa debe procederse a su estadificación para optimizar el tratamiento adecuado (quirúrgico o no) y definir el pronóstico en función de la histopatología (Figs.1 y 2).

Del TNM clásico se ha pasado a la clasificación histológica de la OMS (40):

- *Bien diferenciado*: benigno, menor de 2 cm confinado al páncreas, menos de 2 mitosis por 10 HPF, menos

Recibido: 29-04-11.  
Aceptado: 01-09-11.

Correspondencia: Modesto Varas. Unidad de Ecoendoscopia Digestiva. Centro Médico Teknon. Marquésa de Vilallonga, 12. 08017 Barcelona.  
e-mail: varas@dr.teknon.es

Varas M, Gornals J, Prieto JL, Iglesias-García J. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 29-32.

Tabla I. Comparación de las tasas de detección para TNEP de varias modalidades de diagnóstico por la imagen

Autor	Año	Nº de casos	% Insulinoma	Tamaño	TC	USE	RM	SRS	US	A	PET
Zimmer	1994	18				88		52			
Ueno	1996 (5)	7	71%		57	100			86	100	
Proye	1998 (39)	7				77					
Anderson	2000 (6)	54	58%	15 mm		93				44	
Thoeni	2000						80				
Rickes	2003 (23)	29						54	94 US-CE		
Gouya	2003 (24)	30	100%	20 mm	72	94					
Rappeport	2006 (8)	20	10%	18 mm	80	100					
Koopmans	2008 (29)	23				87		78			89
Alsohaibani	2008 (9)	14		4-25 mm	77	100	67	50			
						90 USE-PAAF					
Malagò	2009 (42)	38	0%						81,5 US-CE		
An	2010 (43)	31	100%						89 US-CE		
Ishikawa	2010 (21)	41			81	95			45		
Suzuki	2010 (15)	34		30 mm	62	65			32		
						90 USE-PAAF					
Druce	2010 (26)	30	100%		64	65	75	50			
Versari	2010 (33)	19			91	100					92
Khashab	2011 (34)	60	32%	32,7 mm	63	92					
Gornals	2011 (14)	9 y 16	33%	19 mm		100 USEPAAF					
Varas	2011 (35)	19	10%	20 mm	88	100		80	83		100
Turuga	2011 (37)	Revisión			80		70	85			100
Tan	2011 (38)	Revisión			94	80-90		80-90	<70 sólo US	0-66%	90-100

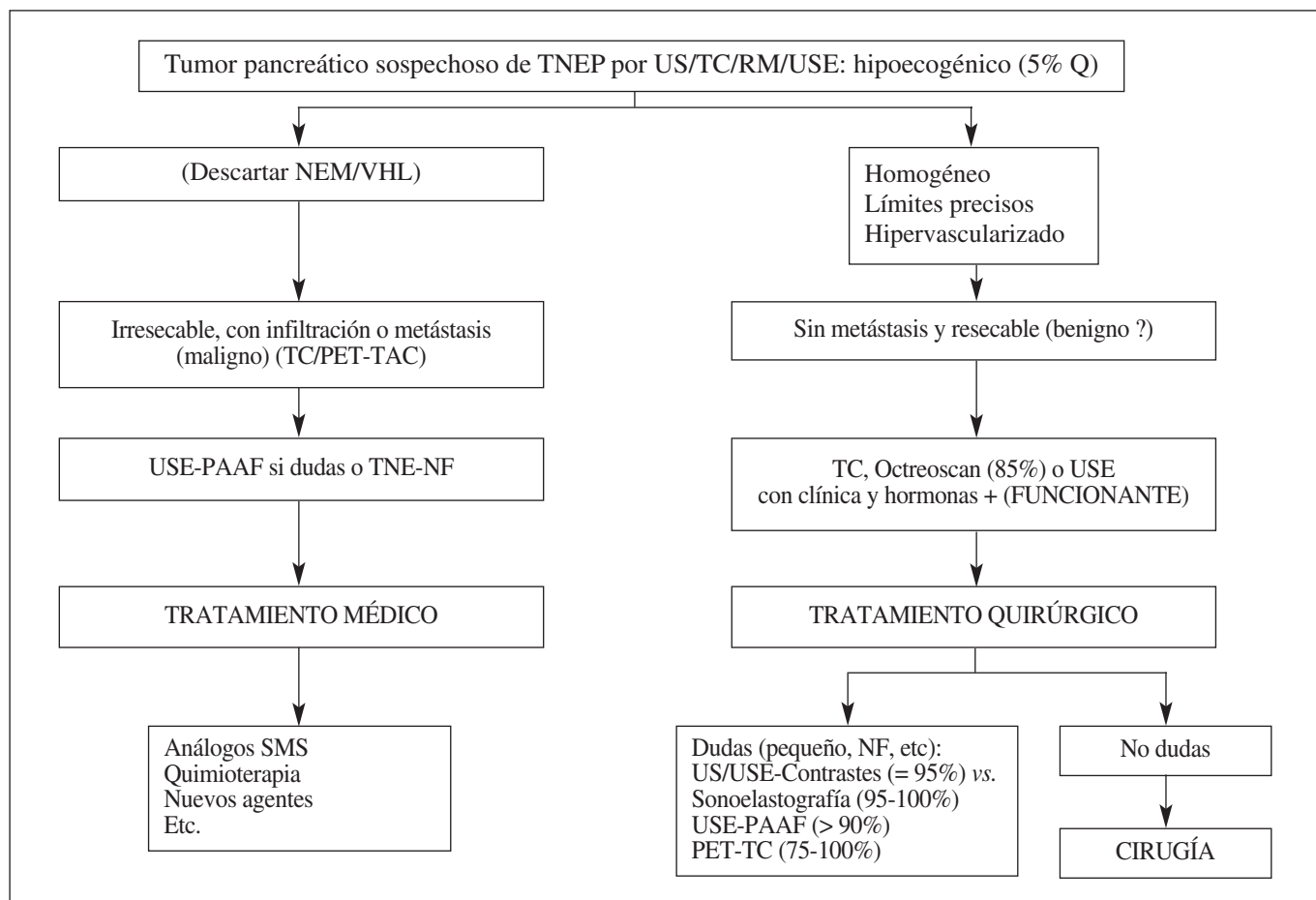


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico general (modificado de cita 22).

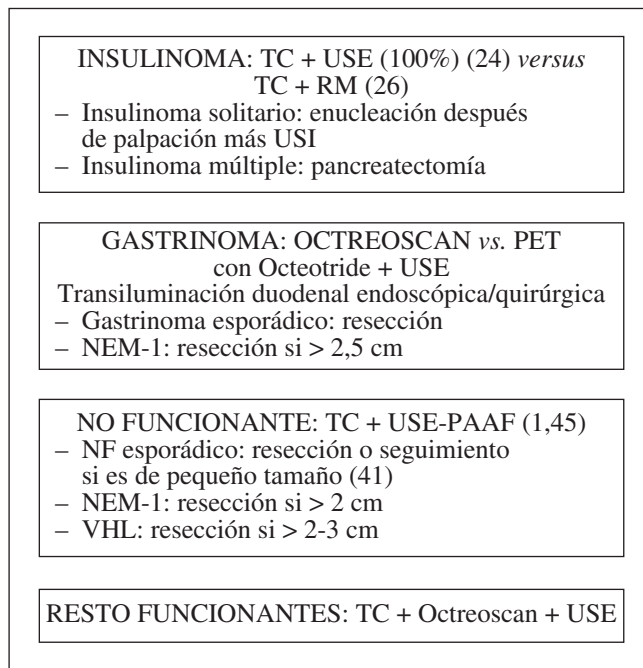


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico individual, para los tipos más frecuentes.

del 2% al Ki-67, y cromogranina A +. Sin invasión vascular.

- *Comportamiento incierto*: confinado al páncreas y uno o más de los siguientes criterios: a) mayor de 2 cm; b) 2-10 mitosis; c) más del 2% Ki-67; d) angioinvasión y permeación perineural.
- *Carcinoma endocrino bien diferenciado*: bajo grado de malignidad. Invasión local macroscópica y/o metástasis (maligno). Sin invasión vascular.
- *Carcinoma endocrino pobremente diferenciado*: alto grado de malignidad, más de 10-20 mitosis por 10 HPF. Más del 15-20% Ki-67. Invasión vascular.

Por ejemplo, en una serie de 139 de TNEP-NF detectados incidentalmente (tamaño medio: 3 cm) y operados, el 19% fueron clasificados como benignos, el 52% de comportamiento incierto y el 28% como malignos. El seguimiento durante casi tres años de media, del 80% (112 casos), demostró una supervivencia actuarial a 5 años del 89, 92,5, y 50%, respectivamente (44).

## BIBLIOGRAFÍA

- Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:183-205.
- Varas MJ. Neuroendocrine tumors –fascination and infrequency. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:195-208.
- Díaz Roca AB, Iglesias García J, Lariño-Noia J, Orive V, Domínguez-Muñoz JE. Qué aporta la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos del páncreas. *Gastroenterol y Hepatol* 2011;34:29-34.
- Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LIH, Biemond I, Lamers CB. An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract: the diagnostic approach. *Netherlands J Med* 2011;69:14-20.
- Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Aizawa T, Kimura K. Utility of endoscopic ultrasonography with color doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *Am J Gastroenterol* 1996;91:772-6.
- Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Sheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs managements in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-7.
- Varas MJ, Miquell JM, Maluenda MD, Boix J, Armengol-Miró JR. Preoperative detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors using endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:828-36.
- Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol* 2006;47:248-56.
- Alsohaibani F, Bigan D, Kneteman N, Shapiro AMJ, Sandha GS. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Can J Gastroenterol* 2008;22:817-20.
- Puli SR, Bechtold ML, Reddy JKB, Bapoe SR, Antillon MR, Brugge WR. Diagnostic accuracy of EUS in detecting pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2009;136(5):Supl.1:A932.
- Santo E, Kariv R, Monges G, Marmor S, Giovannini M. The role of linear array endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and preoperative evaluation of pancreatic neuroendocrine tumors-experience with 76 cases. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S118.
- Baker MS, Knuth JL, DeWitt J. Pancreatic cystic neuroendocrine tumors: preoperative diagnosis with endoscopic ultrasound and fine-needle immunocytology. *J Gastrointest Surg* 2008;12:450-6.
- Kongkam P, Al-Haddad M, Attasaranya S, O Neil J, Pais S, Sherman S, DeWitt J. EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2008;40:602-5.
- Gornals J, Varas MJ, Catalá I, Maisterra S, Pons C, Bargalló D, et al. Definitive diagnosis of neuroendocrine tumors using fine-needle aspiration-puncture guided by endoscopic ultrasonography. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:123-8.
- Suzuki H, Yamao K, Sawaki A, Mizuno N, Hara K, Hijoka S, et al. Clinical effectiveness of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *GIE* 2010;71 (5):AB222.
- Carrara S, Arcidiacono PG, Mezzi G, Boemo C, Testoni PA. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound (CE-EUS) in the evaluation of pancreatic masses. *JOP. J Páncreas (on line)* 2006;7(Supl.5):558.
- Dietrich Ch F, Ignee A, Braden B, Barreiros AP, Ott M, Hocke M. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:590-7.
- Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, Schreiber-Dietrich D, Jungblut S, Ott M, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008;40:910-17.
- Iglesias García J, Lariño-Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Domínguez-Muñoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010;139:1172-80.
- Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:629-34.
- Ishikawa T, Itoh A, Kawashima N, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Usefulness of EUS combined with contrast-enhancement in the differential diagnosis of malignant versus benign and preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:951-9.
- Varas Lorenzo M, Muñoz-Agel F, Cugat Andorra E, Gornals Soler J. Ultrasonographic contrast agents versus sonoelastography in digestive diseases. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:204-8.
- Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, Neye H, Wermke W. Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas* 2003;26:76-81.
- Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR* 2003;181:987-92.

25. Rockal AG, Reznek RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:43-68.
26. Druce MR, Muthuppalaniappan VM, O Leary B, Drake W, Akker S, Rockall A, et al. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern MRI in conjunction with calcium stimulation catheterisation. *Eur J Endocrinol* 2010;162:971-8.
27. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-18.
28. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-8.
29. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenil-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;26:1489-95.
30. Frilling A, Sotiropoulos G, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Annals Surg* 2010;252:850-6.
31. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, et al. (68)Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with (111)In-DTPA-Octreotide (OctreoScan-R). *Mol Imaging Biol* 2010;1-6.
32. 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* 2010;51:704-12.
33. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, Frasoldati A, Nicoli F, Grassi F, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med* 2010;35:321-8.
34. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, Shin EJ, Amateu S, Hruban RH, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *GIE* 2011;73:691-6.
35. Varas MJ, Ponseti JM, Alastruè A, Durán C, Llebaría C, Ballesta C, et al. Pancreatic endocrine tumors or apudomas. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:184-90.
36. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
37. Turuga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer J Clin* 2011;61:113-32.
38. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011;2:28-43.
39. Proye C, Malvaux P, Pattou F. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery* 1998;124:1134-43.
40. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder W, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
41. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. Stage I non functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: surgery or surveillance? *J Clin Oncol* 2011;29(Supl. 4):A349.
42. Malagò R, D Onifrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L, et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR* 2009;192:424-30.
43. An L, Li W, Yao K, Liu R, Lv F, Tang J, Zhang S. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol* 2011;80:675-80.
44. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Arch Surg* 2011;146:534-8.
45. Atiq M, Bhutani MS, Bektas M, Lee JE, Gong Y, et al. EUS-FNA for PNET: a tertiary cancer center experience. *Dig Dis Sci* 2011; 29: 3044-9.