

Gastroenteropancreático Tumores neuroendocrinos:

Papel de la imagen en el diagnóstico y Gestión1

Dr. Dushyant V. Sahani
Dr. Pietro A. Bonaffini
Carlos Fernández-Del Castillo, MD
Michael A. Blake, MBBCh

CME en línea

Véase www.rsna.org/education/ry_cme.html

Objetivos de aprendizaje:

Después de leer el artículo y realizar la prueba, el lector...
poder:

n Describir el papel de las imágenes morfológicas y funcionales en
pacientes con sospecha de tumores neuroendocrinos (TNE).

n Especifique las principales características de imagen de los NET.

n Analice las formas en que los hallazgos de imágenes pueden
influir en el tratamiento en pacientes con TNE.

Declaración de acreditación y designación

La RSNA está acreditada por el Consejo de Acreditación para la
Educación Médica Continua (ACCME) para impartir formación médica
continua a médicos. La RSNA otorga a esta actividad de formación
médica continua (CME) basada en revistas un máximo de 1.0 créditos
AMA PRA Categoría 1™. Los médicos deben solicitar únicamente el
crédito correspondiente a su participación en la actividad.

Declaración de divulgación

La ACCME exige que la RSNA, como proveedor acreditado de
CME, obtenga declaraciones de divulgación firmadas de los autores,
editores y revisores para esta actividad. Para esta actividad de CME
basada en revistas, las declaraciones de divulgación de los autores se
detallan al final de este artículo.

1 Del Departamento de Radiología, División de Imagenología Abdominal
y Radiología Intervencionista (DVS, MAB), y del Departamento de
Cirugía (CF), Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina
de Harvard, 55 Fruit St, White 270, Boston, MA 02114; y del
Departamento de Radiología Diagnóstica, Hospital San Gerardo,
Facultad de Medicina, Universidad de Milano-Bicocca, Monza, Italia (PAB).
Recibido el 13 de diciembre de 2011; revisión solicitada el 16 de enero
de 2012; revisión recibida el 24 de abril; aceptado el 8 de junio;
versión final aceptada el 29 de junio. Dirigir la correspondencia al DVS
(correo electrónico: dsahani@partners.org).

^q RSNA, 2013

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de células del sistema neuroendocrino difuso y se caracterizan por un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Todos los TNE son potencialmente malignos, pero difieren en sus características biológicas y la probabilidad de metástasis. La clasificación patológica de estos tumores se basa en su proliferación y diferenciación. En las últimas décadas, se han propuesto diversas nomenclaturas para estratificar los tumores neuroendocrinos, pero la clasificación de la Organización Mundial de la Salud es la más aceptada y utilizada. El diagnóstico de un tumor neuroendocrino se basa en la manifestación clínica, los parámetros de laboratorio, las características de imagen y los biomarcadores tisulares en una muestra de biopsia. Con una mejor comprensión de la historia natural y la biología de la lesión, el manejo de los TNE-GEP también ha evolucionado. Si bien la cirugía sigue siendo la única terapia potencialmente curativa para pacientes con TNE-GEP primarios, otros tratamientos disponibles incluyen quimioterapia, interferón, análogos de la somatostatina y terapias dirigidas. Las recientes mejoras en los métodos de imágenes morfológicas y funcionales han contribuido enormemente a la atención del paciente.

Las imágenes morfológicas con tomografía computarizada multidetector con agente de contraste y resonancia magnética son las más utilizadas para la evaluación inicial y la estadificación de la enfermedad en estos pacientes, mientras que las técnicas de imágenes funcionales son útiles tanto para la detección como para la evaluación pronóstica y pueden cambiar la planificación del tratamiento.

^q RSNA, 2013

neuro-
Gastroenteropancreático
Los tumores endocrinos (GEP-NET) son un tipo heterogéneo de neoplasias que surgen de células del sistema neuroendocrino difuso (1–4).

Representan aproximadamente el 1,5% de todas las neoplasias gastrointestinales y pancreáticas (5,6). Se ha reportado un aumento sustancial en su incidencia en las últimas cuatro décadas (7), estimándose actualmente en

3,0–5,2 casos por cada 100.000 personas al año, con una prevalencia estimada de 35 casos por cada 100.000 personas al año (8). La incidencia general es ligeramente mayor en hombres (52%) que en mujeres (48%) (7,8). La mayoría de los casos son esporádicos, con una mediana de edad general al momento del diagnóstico de 63 años (1,7), pero en ocasiones pueden presentarse en pacientes con síndromes genéticos complejos de susceptibilidad tumoral (9).

En las últimas dos décadas, las mejoras en las técnicas de imagenología y el uso extensivo de la endoscopia han llevado a una mayor detección de GEP-NET.

(1,4,7). Estas lesiones también se detectan ahora con frecuencia de forma incidental en estudios de imágenes de alta resolución o en endoscopias realizadas por otras indicaciones (10,11). La distribución tumoral en el cuerpo varía en diferentes partes del mundo. En Estados Unidos, la mayoría de las lesiones se encuentran en el intestino anterior (41%) (7), en Europa se encuentran en el intestino medio (30%–60%), y en Japón, el intestino posterior (60%) es el sitio tumoral más común (12). En el tracto gastrointestinal, el 30% de los tumores neuroendocrinos (TNE) se presentan en el ileon (4–6), seguido del recto (21%–27%) y el apéndice (17%–20%). El estómago (6%–9%) y el duodeno y yeyuno (2%–3%) son otros sitios menos comunes de enfermedad (4–

6,13–15), y el colon es una localización poco común (5,6). Los NET pancreáticos representan el 7% de todos los GEP-NET y hasta el 10% de todas las neoplasias pancreáticas (Tabla 1) (1,4,5,16).

Los NET pueden producir hormonas y aminos metabólicamente activas, y la manifestación clínica de las lesiones puede

Puede deberse a su hipersecreción (4). Los tumores no funcionantes más comunes se manifiestan con frecuencia como enfermedad localmente avanzada (es decir, obstrucción intestinal, efecto de masa) o con metástasis (principalmente en el hígado) (4,10,11).

La detección, caracterización y estadificación de tumores son esenciales en el manejo de los GEP-NET y para el tratamiento.

Planificación (10,17,18). Actualmente, se dispone de diversos estudios de imagen morfológica y funcional que pueden desempeñar funciones específicas en la atención de pacientes con TNE-GEP, y su elección depende de la indicación clínica.

Factores de riesgo y etiología

En la mayoría de los TNE-GEP no se observa ningún factor de riesgo identificable (1). Se ha observado un mayor riesgo en mujeres, afroamericanos, hispanos y asiáticos (19). Además, algunas afecciones como la hipergastrinemia, la diabetes mellitus preexistente y la colitis ulcerosa se han asociado con estas neoplasias (1,5,19,20), pero aún se desconoce su origen claro.

Hasta un 25% de los GEP-NET están asociados con síndromes genéticos complejos como MEN-1, o síndrome de Wermer, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1 o enfermedad de von Recklinghausen), Von Hippel-Enfermedad de Lindau y complejo de esclerosis tuberosa (Tabla 2) (4–6,9,16,21,22).

En estos pacientes, los NET se manifiestan unos 15 años antes que la edad típica de los tumores esporádicos (8,9). En MEN-1, los NET pancreáticos están presentes en el 25%–75% de los pacientes (en su mayoría no funcionantes y gastrinomas) (9) y son la causa más común de muerte (23,24). Por otro lado, los NET en la enfermedad de Von Hippel-Enfermedad de Lindau son típicamente benignos (generalmente múltiples y no funcionantes), mientras que el

carcinoma de células renales (RCC) contribuye a la mortalidad en el 50% de los casos (9,21,25). En NF-1 y el complejo de esclerosis tuberosa, los NET (somatostatínomas, gastrinomas, insulínomas) son poco comunes (1%) y no se consideran una característica clínica importante. Sin embargo, cuando está presente, la enfermedad metastásica se encuentra en hasta el 30% de los somatostatínomas en pacientes con NF-1 (22).

Publicado en línea

10.1148/radiol.12112512 Códigos de contenido: GI CT MR NM

Radiología 2013; 266:38–61

Abreviaturas:

ADC = coeficiente de difusión aparente

GEP-NET = NET gastroenteropancreático

MEN-1 = neoplasia endocrina múltiple tipo 1

NET = tumor neuroendocrino

NF-1 = neurofibromatosis tipo 1

SRS = gammagrafía del receptor de somatostatina

SSTR = receptor transmembrana de somatostatina

Los conflictos de intereses se enumeran al final de este artículo.

Lo esencial

n Las mejoras en las técnicas de diagnóstico por imágenes y el uso extensivo de abordajes endoscópicos en la práctica clínica han llevado a una mayor detección de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

(GEP-NETs), a menudo de manera incidental.

n El diagnóstico y la posterior

Las investigaciones dependen de la manifestación clínica y

Localización del tumor: En pacientes sintomáticos, se deben evaluar los niveles de hormonas neuroendocrinas séricas y urinarias y de hormonas neuroendocrinas tisulares.

Primero se analizan los marcadores.

n Todos los tumores neuroendocrinos tienen

un potencial maligno, pero la información sobre el grado del tumor y la diferenciación celular en el examen histopatológico es esencial para la precisión.

Estratificar adecuadamente el riesgo del paciente de presentar metástasis y recurrencia.

n Imágenes morfológicas mediante con-TC multidetector con contraste

y la resonancia magnética se utilizan más ampliamente en la evaluación inicial, en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y en la detección de individuos de alto riesgo, mientras que las técnicas de imágenes funcionales (por ejemplo, la gammagrafía del receptor de somatostatina) son útiles tanto para detectar tumores como para seleccionar pacientes para una terapia dirigida al receptor.

n La resección quirúrgica completa es el

tratamiento preferido y potencialmente curativo para los TNE-GEP.

y sus metástasis; sin embargo, se ofrece tratamiento médico.

Controlar enfermedades y síntomas relacionados con la hormona.

hipersecreción.

Tabla 1				
Incidencia y principales características clínicas de los GEP-NET más comunes en relación con su localización				
Sitio*	Porcentaje de NET	Porcentaje de Todas las neoplasias Malignidad (%)		Principales características clínicas†
Páncreas	7	1–10		La incidencia alcanza su pico entre los 60 y 70 años; supervivencia a 5 años, 40%.
No funciona	Hasta 60–80	...	60%–80%	Característicamente grande (media, 4 cm); diagnosticado principalmente en función del efecto de masa (pancreatitis, dolor abdominal, ictericia, pérdida de peso)
Marcha				
Insulinoma	32	...	10%	El 90% son de 1 a 2 cm; el 10% son múltiples (generalmente en MEN-1); rara vez tienen localización extrapancreática
Gastrinoma	9	...	60%–90% (tumores pancreáticos reportado como más agresivo que el duodenal)	Con frecuencia, 1 cm y en el duodeno (menos común en el páncreas); múltiples en MEN-1 y ZES
Glucagnomas	Extraño	...	Frecuentemente	Generalmente único; de ubicación casi totalmente intrapancreática; grande (media, 6 cm); con metástasis hepáticas en el 60% de los casos en el momento del diagnóstico
VIPoma	Extraño	...	Frecuentemente	Generalmente único; 95% intrapancreático; metastásico en la presentación en el 70%–80% de los casos
Somatostatinomas, otros	Extraño	...	La tasa de malignidad es mayor en el páncreas tumores duodenales	Generalmente único; 50% pancreático, resto en duodeno y/o intestino delgado; 50%–60% maligno
Extrapaneático				
Estómago	6–9	1
Tipo I	70-80 de los NET estomacales...		Rara vez invasivo	La incidencia máxima se presentó en mujeres con una edad media de 63 años; asociada a gastritis atrófica crónica/anemia perniciosa; a menudo multifocal; lesiones de 2 cm tratadas con resección endoscópica; lesiones de 0,2 cm recurrentes o de 0,6 cm tratadas con resección quirúrgica local.
Tipo II	5–6 de los NET estomacales	...	Rara vez invasivo	La incidencia máxima tiene una edad media de 50 años; se asocia con ZES; a menudo es multifocal; las lesiones de 0,2 cm se tratan con resección endoscópica; las lesiones de 0,2 cm son recurrentes o las lesiones de 0,6 cm se tratan con resección quirúrgica local.
Tipo III	15–20 de los NET estomacales...		Más maligno; a menudo se manifiesta con metástasis (50%–70% de los bien diferenciados, hasta el 100% de los poco diferenciados)	La edad media de incidencia máxima fue de 55 años (hombres); lesión solitaria; tratada con gastrectomía parcial, disección ganglionar.
Intestino delgado		33		La edad media de incidencia máxima es de 80 años
Duodeno y yeyuno superior	2–3 (22% de todos los TNE del intestino delgado)	...	Metástasis ganglionares regionales tempranas (11%–50%, hasta 90% en gastrinomas funcionantes).	La mayoría están bien diferenciados; los poco diferenciados son raros (1,8 %, carcinomas ampulares); 62 % tumores de células de gastrina (un tercio funcionales); múltiples cuando se asocian con MEN-1/ZES; síntomas comunes: ZES, dolor abdominal (37 %), sangrado (21 %), anemia (21 %), ictericia (18 %, hasta un 60 % en la región periampular; resecado localmente si es pequeño, procedimiento de Whipple si es más grande; tasa de supervivencia a 10 años del 59 % para gastrinomas duodenales frente al 9 % para tumores pancreáticos.
Tabla 1 (continúa)				

Tabla 1 (continuación)				
Incidencia y principales características clínicas de los GEP-NET más comunes en relación con su localización				
Sitio*	Porcentaje de NET	Porcentaje de Todas las neoplasias Malignidad (%)		Principales características clínicas†
Ileon	30 (0,70 % de todos los TNE del intestino delgado, generalmente en el ileon distal)	---	Hasta un 20% con metástasis hepáticas (incluso cuando el tumor primario es pequeño).	Incidencia esporádica edad; lesiones múltiples en 26%–40% y asociado con otros no carcinoides Neoplasias malignas en el 15%–29%; la mayoría de los pacientes presentan síntomas: obstrucción intermitente/parcial, dolor abdominal; síndrome carcinoide clásico en el 6%–30% (asociado con metástasis hepáticas en el 0,95% de los casos); supervivencia a 5 años: 36% (metástasis a distancia) a 65% (enfermedad regional localizada)
Colon	Extraño	---	Generalmente agresivo (la mayoría poco diferenciado).	Más común en el lado derecho del colon, con lesiones grandes (media, 5 cm)
Derecho	21–27	1	82% localizado en el momento del diagnóstico; metástasis en el 2% de las lesiones, 2 cm.	La incidencia máxima tiene una media de edad de 50 años; típicamente pequeños (<1 cm) y asintomáticos; la mayoría se localizan en el recto medio, a 5–10 cm del borde anal; alta tasa de supervivencia a 5 años (88 %)
Apéndice	17–20	60	Generalmente benigno (hasta un 70% se encuentra incidentalmente en una apendicectomía).	La incidencia aumenta principalmente alrededor de los 40 años y en mujeres. Alta tasa de supervivencia a 5 años (0,80%).
Nota: Los TNE-GEP son generalmente poco frecuentes en comparación con la prevalencia de otras neoplasias epiteliales similares, con la excepción de los que se originan en el ileon y el apéndice. La malignidad de los TNE-GEP se relaciona no solo con el grado y el estadio, sino también con el origen: los tumores que se originan en el intestino delgado o los TNE gástricos tipo III suelen ser más malignos que los insulinomas pancreáticos, los TNE apendiculares o los carcinoides gástricos tipo I/II (1,3–8,13–16,21,63,86,88,100,101).				
* En el intestino anterior, el 41% de los casos se presentan en Estados Unidos; el 30,4%, en Japón; esófago, estómago, primeros dos tercios del duodeno, hígado, vesícula biliar, páncreas y bazo. En el intestino medio, el 26% de los casos se presentan en Estados Unidos; el 9,6%, en Japón: último tercio del duodeno, yeyuno, ileon, apéndice, ciego, colon ascendente, ángulo hepático del colon y colon transverso. En el intestino posterior, el 19% de los casos se presentan en Estados Unidos; el 60%, en Japón: tercio distal del colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoide y recto (7,12).				
† MEN-1 = neoplasia endocrina múltiple tipo 1, ZES = síndrome de Zollinger-Ellison.				

Diagnóstico

El diagnóstico de un TNE-GEP y su posterior investigación dependen de la presentación clínica y la localización del tumor. En pacientes con síntomas debidos a hipersecreción hormonal, los análisis de laboratorio son cruciales y deben determinarse los niveles de hormonas neuroendocrinas específicas (es decir, gastrina, insulina, productos del metabolismo de la serotonina) en suero y orina.

(8,16,18,26). La cromogranina A es el marcador sérico neuroendocrino más utilizado, con una sensibilidad y especificidad reportadas del 68% y el 86%, respectivamente.

Se han encontrado niveles elevados de cromogranina A en el 60%–80% de los TNE-GEP (10) y se asocian con una mayor carga tumoral (18,27); los niveles también dependen de la localización (niveles más altos en TNE ileales y en aquellos asociados con MEN-1) y del grado de diferenciación (más alto en TNE bien diferenciados). Un nivel falsamente elevado de cromogranina A es común en pacientes tratados.

con inhibidores de la bomba de protones, aunque la razón de esta relación directa aún no se entiende claramente (28).

Se requiere un análisis histopatológico para confirmar el diagnóstico (26), que se basa en la demostración de neuroendo-
marcadores crinos en el tejido (4,10,17,29). Las pautas actuales recomiendan el inmunomarcaje de marcadores neuroendocrinos generales como la sinaptofisina y la cromogranina A para el diagnóstico (4,17): la cromogranina A es el marcador más utilizado de diferenciación neuroendocrina (5), y la sinaptofisina es un marcador sensible pero no específico expresado por adenomas y carcinomas de la corteza suprarrenal y células normales (30).

Sin embargo, su expresión es limitada en NET poco diferenciados (21).

Debido a sus complejas características biológicas, una clasificación simple de los NET

Clasificación y estadificación patológica

La clasificación como benigna o maligna no es suficiente para estimar su pronóstico ni para seleccionar un tratamiento y un enfoque de seguimiento adecuados. El conocimiento del grado y la diferenciación del tumor es esencial para...

Comprender la biología tumoral y estratificar el riesgo de metástasis y recurrencia del paciente. Los tumores poco diferenciados o de alto grado pueden manifestarse con medicación concurrente.

tastasis en el 50% de los casos (2,7,29).

La clasificación inicial propuesta por La Organización Mundial de la Salud en 2000 se basó únicamente en la diferenciación de células tumorales (29) para estratificar los TNE en tres categorías generales (2,31). En 2005, la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) introdujo nuevas directrices que tenían en cuenta la estadificación TNM (ubicación y tamaño del tumor, invasión local, metástasis ganglionares y a distancia), así como el grado tumoral (índice proliferativo) (4,8,16,32,33), el recuento mitótico y el índice de marcaje Ki-67 (32-34). Con el creciente uso de las directrices de la ENETS y las limitaciones reconocidas de

Tabla 2

Asociación de GEP-NET con síndromes genéticos autosómicos dominantes complejos

Síndrome	Ubicación de la mutación genética	Principales características clínicas	Notas
HOMBRES-1	11q13; el gen de la menina es TSG	Hiperparatiroidismo primario (.95%); Hiperplasia paratiroidea o adenomas (manifestación inicial, generalmente en la tercera década de la vida); tumores neuroendocrinos pancreáticos (25%–75%); no funcionantes (20%–30%), gastrinomas (25%), insulinomas (, 5%); tumores hipofisarios (20%–40%); otros: tumores neuroendocrinos de timo y pulmón, carcinoides gástricos (0%–10%)	Edad media en el momento del diagnóstico, ~30 años (~15 años en familias examinadas); el diagnóstico requiere la presencia de al menos dos de tres lesiones clásicas (paratiroides, páncreas, hipofisis); NET pancreáticos no funcionales generalmente en edades tempranas; gastrinomas/otros funcionales después de los 40 años; tumores malignos pancreáticos. Los NET son la causa más común de muerte (tasa de malignidad informada, 40%–60% para gastrinomas, 27% para no funcionantes)
Síndrome de von Hippel-Lindau	3p25–26	Retina o sistema nervioso central hemangioblastoma (21%–72%); carcinoma de células renales (predominantemente de células claras) con una incidencia de hasta el 75%; afectación pancreática (20%–75%); tumores quísticos (70%–91%), NET (10%–17%; con mayor frecuencia múltiples; 98% no funcionantes); feocromocitoma (7%–18%; hasta el 90% en algunas series)	Edad media en el momento del diagnóstico de NET pancreático: 29-38 años; carcinoma de células renales (frecuentemente bilateral, multicéntrico, sólido); 50% de las muertes; no es infrecuente la metástasis del carcinoma de células renales al páncreas; hemangioblastomas: causa principal de morbilidad y mortalidad (ruptura, hemorragia, efecto de masa); feocromocitomas: tumores frecuentemente bilaterales, rara vez malignos
NF-1	17q11.2	Neurofibromas, gliomas ópticos (15% en niños menores de 6 años), lesiones óseas displásicas; somatostatinas duodenales/periapulares y pancreáticos (1%, generalmente no funcionantes); gastrinomas pancreáticos, insulinomas y no funcionantes notificados; feocromocitoma y paragangliomas (1%–5%)	Riesgo de desarrollar tumores de dos a cuatro veces mayor que la población general (riesgo de malignidad, 5%–15%); somatostatinas: asociados con dilatación biliar, pancreatitis, ictericia, náuseas, dolor, sangrado, vómitos; metástasis (nódulos o hígado) en aproximadamente el 30% de los somatostatinas
complejo de esclerosis tuberosa	9q34 (TSC-1 es TSG) y 16p13.3 (TSC-2 es TSG)	Angiofibromas faciales, hamartomas retinianos, astrocitomas, angiomiolipomas (características principales); tumores hipofisarios, compromiso paratiroideo (adenoma e hiperplasia) (raro); NET pancreáticos (raros): no funcionantes, gastrinomas e insulinomas.	En los niños, el riesgo de malignidad es 18 veces mayor que en la población general; no se consideran los tumores neuroendocrinos una de las características principales

Nota: Se ha demostrado que las mutaciones puntuales, las deleciones, la metilación y las pérdidas y ganancias cromosómicas en los TSG intervienen en el desarrollo de estos tumores. Por ejemplo, se observan deleciones y mutaciones en 11q13 (gen MEN1 o menina) en el 70-90 % de las familias con MEN-1. Las pérdidas del cromosoma 1,11q y las ganancias en 9q son eventos tempranos en el desarrollo de NET pancreáticos. Los NET, particularmente en el páncreas, son más comunes en pacientes con MEN-1 o síndrome de Von Hippel-Lindau que en aquellos con NF-1 (1 %) y complejo de esclerosis tuberosa (raro) (4,9,10,16,21–23,25,86). TSG = gen supresor de tumores.

El sistema de clasificación inicial, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, se modificó en 2010 para incluir el grado y la diferenciación del tumor en los criterios (Tabla 3). (4,21,35). Ese mismo año, se desarrolló un consenso para alentar a los patólogos a incluir las características patológicas esenciales (es decir, grado y estadio) para su interpretación (4,36).

Técnicas de imagen

Para atender adecuadamente a los pacientes afectados por GEP-NET, es necesaria la detección y caracterización precisa de los tumores primarios.

Se requiere la determinación de la lesión, así como la extensión local y la presencia de metástasis, junto con la evaluación de la densidad del receptor transmembrana de somatostatina (SSTR). Asimismo, la monitorización del tratamiento y la detección de recurrencias también son objetivos clínicos importantes.

La elección y el papel posterior de las técnicas de obtención de imágenes dependen del estado del tumor en el momento de la presentación (11).

Técnicas no invasivas: morfológicas
Imágenes

La ecografía transabdominal (US) es una técnica no invasiva fácilmente disponible.

Técnica que podría utilizarse en pacientes delgados para el cribado de órganos sólidos abdominales. Sin embargo, su utilidad suele ser limitada en la evaluación del páncreas debido a la presencia de gas intestinal suprayacente y otras estructuras que a menudo impiden una evaluación óptima, en particular del cuerpo y la cola pancreáticos (3,11). Los NET suelen aparecer en las imágenes ecográficas como una masa hipoeoica rodeada de un halo hiperecoico (3). En general, la ecografía tiene una sensibilidad limitada para la detección de NET-GEP, con valores reportados del 13% al 27% (37).

La tomografía computarizada (TC) con múltiples detectores es una técnica ampliamente disponible con

Alta resolución espacial y temporal; por lo tanto, representa la prueba de imagen inicial más común para evaluar la sospecha de patología abdominal (Tabla 4) (4). Su rápida velocidad de adquisición y sus capacidades de colimación fina, reconstrucciones multiplanares y visualización de imágenes en el plano deseado permiten una mejor detección de lesiones y proporcionan detalles anatómicos para la planificación quirúrgica (3,38). Los parámetros de adquisición de TC multidetector y los protocolos de inyección de medio de contraste yodado pueden personalizarse para examinar múltiples partes del cuerpo o servir como un examen focalizado para satisfacer una necesidad clínica específica o para la evaluación preoperatoria.

Además, los cirujanos y oncólogos están más familiarizados con la interpretación de las imágenes de TC para la toma de decisiones.

En el caso de tumores de intestino delgado, la enterotomía por TC puede realizarse tras distender el intestino delgado con un gran volumen de medio de contraste oral neutro o de baja atenuación (39). Generalmente, se realizan exploraciones sin contraste para evaluar la presencia de calcificación o hemorragia en las lesiones y para planificar la extensión craneocaudal para las posteriores adquisiciones de la fase dinámica tras la inyección del medio de contraste.

Como los GEP-NET y sus metástasis son

A menudo hipervasculares, suelen ser más visibles en la fase arterial temprana de la adquisición (40,41). Por lo tanto, una adquisición multifásica es más apropiada para evaluar estos tumores (42,43). Sin embargo, el rendimiento de la TC se ve influenciado por los protocolos de escaneo, así como por el tamaño de la lesión, su ubicación y el contraste con el tejido circundante. Por lo tanto, la sensibilidad de la TC para la detección y caracterización de lesiones pequeñas...

La terización en el abdomen puede ser menor (1,3,44). Debido a su creciente uso en la práctica clínica, la exposición a la radiación ionizante es otra preocupación en la TC, especialmente en pacientes jóvenes. Sin embargo, actualmente se utilizan diversos enfoques técnicos para reducir la dosis de radiación, como la modulación automatizada de la corriente del tubo, el uso de un voltaje de tubo más bajo para la adquisición de la fase arterial, la reducción del número de fases de adquisición o la eliminación de la fase no contrastada, así como nuevos métodos de reconstrucción de imágenes. Además, la cobertura de enfoque...

La concentración en una región específica de interés también puede ser útil para reducir la dosis.

En comparación, la resonancia magnética (RM) ofrece un contraste intrínseco de tejido blando superior combinado con

Adquisiciones multiplanares para mejorar la detección y caracterización de lesiones (3,21,38,45,46). Los avances recientes en el hardware y software de resonancia magnética también han mejorado la resolución espacial y el tiempo de adquisición de cada secuencia, lo que resulta en apneas más cortas (38). Además, la resonancia magnética no utiliza radiación ionizante (3). Sin embargo, la resonancia magnética es menos accesible, más costosa y, a menudo, requiere más tiempo y la cooperación del paciente. Actualmente, la resonancia magnética se realiza mejor como un examen focalizado en cada parte del cuerpo (p. ej., detección de metástasis hepáticas) para obtener imágenes con mayor resolución espacial mediante la adquisición en el momento adecuado después de la inyección del agente de contraste y evitando el movimiento del paciente. Por lo tanto, el cribado de múltiples regiones para detectar enfermedad metastásica en el mismo examen...

La inación no se realiza de forma rutinaria, y la RM se utiliza mejor como herramienta para la resolución de problemas en pacientes con hallazgos negativos o equívocos en otras técnicas de imagen, como la TC (11). La RM también puede utilizarse para el cribado de pacientes jóvenes con riesgo de desarrollar TNE (22,23). La mayoría de los TNE presentan baja intensidad de señal en T1.

imágenes de RM ponderadas e hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 (3,21,39,46,47). Sin embargo, sus características en la imagen de RM

La edad depende de la composición celular y la biología del tumor. En las imágenes de RM con contraste, estos tumores suelen ser hipervasculares en la fase arterial y presentan diversos grados de heterogeneidad, según el tamaño y el comportamiento del tumor.

Por ejemplo, los NET de crecimiento rápido con un comportamiento agresivo tienden a mostrar cambios quísticos y necrosis en su contienda. Estos componentes necróticos y quísticos generalmente muestran una mayor intensidad de señal y aparecen como áreas de baja intensidad de señal en las imágenes con contraste (3,39,43,44).

Técnicas no invasivas: imágenes funcionales

Imágenes del receptor de somatostatina.—Dado que los NET a menudo se manifiestan con un aumento de la expresión presión de SSTR en la membrana celular

(70%–90% de los carcinoides y 50%–80% de los NET pancreáticos, principalmente en tumores bien diferenciados) (47–51), se pueden realizar imágenes funcionales dirigidas al receptor. Actualmente, se han identificado cinco subtipos principales de SSTR en humanos.

mans (SSTR-1, SSTR-2A y SSTR-2B, SSTR-3, SSTR-4 y SSTR-5). SSTR-2 es el que se expresa predominantemente (49,52,53). La gammagrafía del receptor de somatostatina (SRS) se basa en la alta afinidad de los análogos sintéticos de la somatostatina por el tejido que expresa SSTR. La octreótida, el primer análogo de la somatostatina disponible comercialmente, se introdujo hace 2 décadas y se marcó con indio 111 (¹¹¹In pentetreótida, OctreoScan; Mallinckrodt Medical, St Louis, Mo) para ayudar a diagnosticar lesiones positivas para el receptor mediante gammagrafía (3,52). Todavía se considera el estándar de referencia para la imagen funcional de los NET (3). Al combinar la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con la imagen plana, se ha mejorado la resolución espacial de la imagen con octreótido (16). La captación inespecífica en tejido inflamatorio o en estructuras normales (glándulas suprarrenales, tiroides, bazo, hipofisis, hígado, riñones) y la baja resolución espacial intrínseca son dos limitaciones reconocidas de la gammagrafía de receptores de somatostatina (54,55). Además, el tiempo requerido entre la inyección del radiotrazador y la adquisición de la imagen es de aproximadamente 24 a 48 horas (10,55).

Tomografía por emisión de positrones (PET).—Posteriormente se han desarrollado nuevos análogos de la somatostatina para superar las limitaciones de la octreótida.

Imágenes. Estos análogos permiten el marcaje radiológico con trazadores emisores de positrones que pueden utilizarse con PET/CT (10,55).

Estos incluyen el ácido tetraacético de galio 68-tetraazaci-clododecano-octreotato.

(68Ga-DOTA-TATE [análogo de SSTR-2]), 68Ga-edotreotide (análogo de SSTR-2 y SSTR-5) y 68Ga-DOTA-NOC, también conocido como [68Ga]DOTA-[Na3]-octreótido (análogo de SSTR-2, SSTR-3 y SSTR-5).

Los análogos de octreótido marcados con 68Ga se unen directamente a los SSTR y se excretan rápidamente de sitios no diana. Su captación está relacionada con el grado de

expresión del receptor de somatostatina en las membranas de las células tumorales y su afinidad con SSTR. En particular, estos

Tabla 3

Sistemas de clasificación de NET de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y la Organización Mundial de la Salud (2010)

Diferenciación	Calificación	Sistema de calificación	Nomenclatura ENETS	Nomenclatura de la OMS 2010
Bien diferenciado	Bajo (ENETS G1)	<2 mitosis/10 HPF y Índice Ki-67 3%	NET, grado 1 (G1)	Neoplasia neuroendocrina, grado 1
Bien diferenciado	Intermedio (ENETS G2)	2–20 mitosis/10 HPF o Índice Ki-67 = 3%–20%	NET, grado 2 (G2)	Neoplasia neuroendocrina, grado 2
Pobrementemente diferenciado	Alto (ENETS G3)	.20 mitosis/10 HPF Índice Ki-67 . 20%	Carcinoma neuroendocrino de grado 3 (G3), carcinoma de células pequeñas; carcinoma neuroendocrino de grado 3 (G3), carcinoma de células grandes	carcinoma neuroendocrino, carcinoma de células pequeñas de grado 3; carcinoma neuroendocrino de células grandes de grado 3

Fuente.—Referencia 29.

Nota.—La diferenciación se refiere al grado en el cual las células neoplásicas se asemejan a sus contrapartes no neoplásicas (p. ej., los NET bien diferenciados tienen una morfología "organoide" característica: las células son uniformes y producen abundantes gránulos neurosecretores [21]). El grado tumoral (o índice proliferativo) se refiere a la agresividad biológica del tumor. Para los tumores pancreáticos, el grado bajo se define como menos de mitosis/50 HPF y ausencia de necrosis; grado intermedio, como de dos a 50 mitosis/50 HPF o focos de necrosis; y grado alto, como más de 50 mitosis/50 HPF (4). Las neoplasias bien diferenciadas de grado bajo (G1) (NET en la clasificación de la OMS de 2000) demuestran un comportamiento benigno o maligno incierto; las neoplasias bien diferenciadas de grado intermedio (G2) (carcinomas neuroendocrinos en la clasificación de la OMS de 2000) demuestran un grado bajo de malignidad. Las lesiones poco diferenciadas (G3) incluyen variantes de carcinoma de células pequeñas y de células grandes; generalmente, estas lesiones muestran un comportamiento agresivo.

Hoy en día, el término carcinóide se refiere generalmente a los GEP-NET productores de serotonina del íleon o el apéndice que provocan el síndrome carcinóide, mientras que los demás tipos de tumores se denominan NET, seguidos de su localización primaria (2,4,21,29,32,33,35). ENETS = Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, HPF = campo de alta potencia, OMS = Organización Mundial de la Salud.

Tabla 4

Protocolos de imágenes de TC con detectores múltiples para GEP-NET

Sitio	Sin mejorar *	Agente de contraste mejorado†		
		Fase arterial‡	Fase venosa*	Preparación
Páncreas	Abdomen superior	Abdomen superior; 45 segundos después de la inyección del agente de contraste.	Abdomen superior y pelvis	Ninguno
Extrapaneático				
Duodeno	Abdomen superior	Abdomen superior; 35 segundos después de la inyección del agente de contraste.	Abdomen superior y pelvis	Distensión intestinal con 500 mL de agua antes del escaneo
Íleon	Abdomen superior y pelvis	Abdomen superior y pelvis; 35 segundos después de la inyección del agente de contraste.	Abdomen superior	Distensión intestinal (enteroclis por TC) con 1500–2000 mL de agua al 0,5% solución osmótica 1 hora antes de la exploración
Colon	Abdomen superior y pelvis	Abdomen superior y pelvis; 35 segundos después de la inyección del agente de contraste.	Abdomen superior	Ninguno
Derecho	Abdomen superior y pelvis	Abdomen superior y pelvis; 35 segundos después de la inyección del agente de contraste.	Abdomen superior	Ninguno
Apéndice	Abdomen superior y pelvis	Abdomen superior y pelvis; 35 segundos después de la inyección de contraste	Abdomen superior	Ninguno

Nota: La gammagrafía abdominal superior se realiza a través del hígado y el páncreas. La gammagrafía sin contraste se adquiere antes de la inyección del medio de contraste para evaluar la presencia de calcificación y hemorragia en la lesión y planificar el alcance de la gammagrafía para la TC de fase dinámica. La fase arterial debe planificarse para permitir la detección de tumores primarios hipervasculares y metástasis hepáticas. Centrar la gammagrafía en una región de interés específica podría ayudar a reducir la dosis de radiación (de especial importancia en pacientes jóvenes).

*Espesor de sección = 5 mm.

† El volumen del agente de contraste intravenoso es de 100 a 120 ml inyectados a una velocidad de 4 a 5 ml/seg.

‡ Espesor de sección = 1,25–2,5 mm.

Los análogos tienen alta afinidad por el SSTR-2, pero menor por otros subtipos (p. ej., SSTR-3 y SSTR-5). La gammagrafía puede realizarse entre 45 y 90 minutos después de la inyección del radiotrazador (10,48,56).

Además, los escáneres PET/CT híbridos, ahora más ampliamente disponibles en la práctica clínica, permiten una mejor resolución espacial y ambas Los estudios PET y CT multidetector con contraste se pueden obtener en el

mismo entorno (54,56). Sin embargo, los mayores costos y la disponibilidad limitada de generadores de 68Ga a centros especializados siguen siendo impedimentos para su uso rutinario en la atención clínica (10).

Figura 1



Figura 1: La reconstrucción coronal de la imagen de TC en fase arterial con contraste de un NET pancreático funcional en una mujer joven muestra un insulinooma pancreático (flecha) con características de imagen típicas, como tamaño pequeño (9 mm) y realce ávido.

La obtención de imágenes metabólicas de tumores ya se ha popularizado con la aceptación de la PET/CT con flúor 18 fluorodesoxiglucosa (FDG) como la prueba de imágenes oncológicas de elección para muchas neoplasias.

La FDG es un análogo de la glucosa que es captado por las células que utilizan la glucosa para su actividad metabólica, pero la fosforilación posterior impide su liberación de las células. La PET con FDG tiene un valor limitado en

NET bien diferenciados, porque estos tumores a menudo tienen un tamaño casi normal

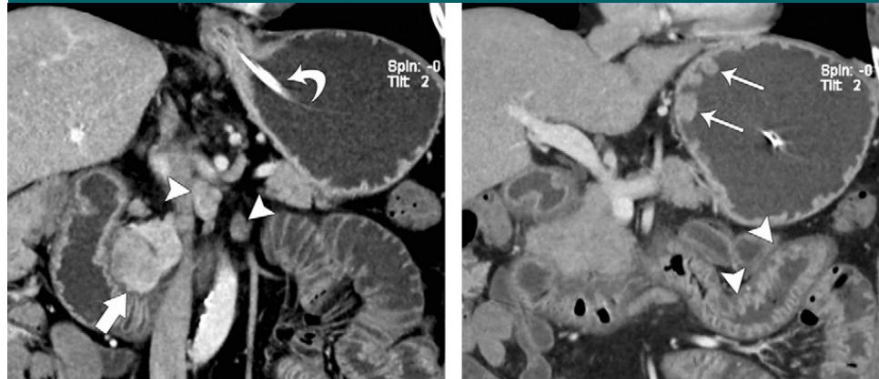
Recambio de glucosa. Sin embargo, la PET con FDG parece ser un marcador prometedor de la agresividad tumoral y la enfermedad metastásica en los TNE (3,4,48,49,57–59).

Técnicas invasivas

La ecografía endoscópica permite el uso de sondas de mayor frecuencia (7,5–12 MHz) colocadas cerca del órgano de interés (3), generalmente estómago, páncreas, duodeno y recto, lo que permite visualizar pequeñas lesiones que no son visibles en las imágenes obtenidas con otros métodos de diagnóstico por imagen. La tasa de detección reportada por ecografía endoscópica es del 45% al 60% para lesiones duodenales y del 80% al 100% para tumores neuroendocrinos pancreáticos (21,60–

62). Además, el rendimiento de la ecografía endoscópica es superior en la porción proximal del páncreas (83%–100%) que en el cuerpo y la cola distales (37%–69%).

Figura 2



a.

b.

Figura 2: Imágenes de TC con contraste y reconstrucción coronal en un hombre de 54 años con síndrome de Zollinger-Ellison y aumento de los niveles séricos de gastrina. (a) Se observa una masa de 4,8 cm que realza, posterior al proceso uncinado (flecha recta), así como ganglios linfáticos regionales patológicamente agrandados y con un intenso realce (puntas de flecha). Flecha curva = sonda nasogástrica en el estómago. (b) También se evidencia engrosamiento de los pliegues del estómago (flechas) y de la pared yeyunal (puntas de flecha). La masa se diagnosticó como un tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado de bajo grado. El tumor primario presentó tinción positiva para cromogranina, sinaptofisina y gastrina (no se muestra).

(24,61). El íleon terminal también puede examinarse mediante ecografía endoscópica utilizando sondas miniatura de alta frecuencia que se introducen a través del canal de biopsia del colonoscopio (63). La ecografía endoscópica permite la aspiración con aguja fina (PAAF) simultánea de las lesiones y los ganglios linfáticos adyacentes, pero esta técnica es invasiva. Otras desventajas de la ecografía endoscópica

Las ecografías escópicas dependen del operador y del campo de visión limitado, lo que puede afectar su desempeño en la detección de lesiones fuera del área de visión inmediata.

Interés generado. Además, los patólogos no siempre se sienten cómodos clasificando los TNE como benignos o malignos en muestras de PAAF guiadas por ecografía endoscópica, con una precisión general del 40% al 47%; en particular, las lesiones con comportamiento incierto son difíciles (64,65).

La gastroduodenoscopia y la colonoscopia juegan un papel fundamental en los TNE del tracto gastrointestinal, incluso para su tratamiento cuando son pequeños y localizados.

(11). La enteroscopia de doble balón y la videocápsula endoscópica son dos técnicas relativamente nuevas para el examen endoscópico del yeyuno y el íleon; se ha demostrado que estos métodos son

Capaz de localizar el intestino delgado NET no detectados con la ayuda de otras modalidades (66), incluso en pacientes con enfermedad metastásica (1,10).

Papel de la imagenología en la detección de tumores y Caracterización

NET pancreáticos

En la actualidad, los tumores no funcionales representan la mayoría de los NET pancreáticos recién diagnosticados (hasta un 60%–80%) (3,68), mientras que los insulinoomas (32%) son los tumores de células de los islotes funcionales más comunes, seguidos por los gastrinomas (9%) (16,21,68).

La tomografía computarizada multifásica con detector múltiple es una prueba de imagen de primera línea aceptada para evaluar el páncreas en busca de lesiones sospechosas (4,16,21). Además, los avances tecnológicos en la tomografía computarizada multidetector también han mejorado la tasa de detección de tumores neuroendocrinos (TNE) de un rango del 14% al 30% (reportado en estudios anteriores) al 69%–94% en estudios recientes (11,43,69–73).

Los tumores neuroendocrinos funcionantes son generalmente pequeños (1–2 cm) y se manifiestan como lesiones hipervasculares bien definidas debido a su rica red capilar (Figs. 1 y 2). Los tumores más grandes (p. ej., glucagonomas) suelen presentar degeneración y heterogeneidad (6,21,74,75). Por otro lado, los tumores no funcionantes son relativamente más grandes (media, 4 cm) en el momento de la detección (6,16), suelen estar bien definidos y encapsulados, y muestran un realce heterogéneo. Este hallazgo se debe a áreas de degeneración quística, necrosis y, con menor frecuencia,

Figura 3

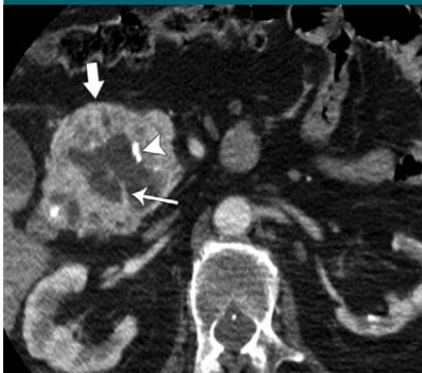


Figura 3: Imagen axial de TC con contraste en un hombre de 75 años que muestra una masa sólida y quística bien definida, con realce arterial (flecha gruesa) en la cabeza pancreática, con calcificaciones (punta de flecha), pared con realce grueso irregular y tabique interno (flecha fina). Esta lesión se encontró incidentalmente. El diagnóstico quirúrgico fue de NET bien diferenciado con focos de carcinoma neuroendocrino poco diferenciado (G3: más de 20 mitosis por 10 campos de alta resolución, índice Ki-67 \geq 20%).

Figura 4



Figura 4: Imagen axial de TC multidetector de fase arterial con contraste en una mujer de 62 años con dolor abdominal y pérdida de peso. Muestra una masa grande (5,5 cm) predominantemente quística (flecha gruesa) con tabiques delgados (flecha delgada) y calcificaciones (punta de flecha) en la cola pancreática. Esta masa se confirmó como un tumor neuroendocrino pancreático no funcionante bien diferenciado durante la evaluación patológica quirúrgica.

Figura 5

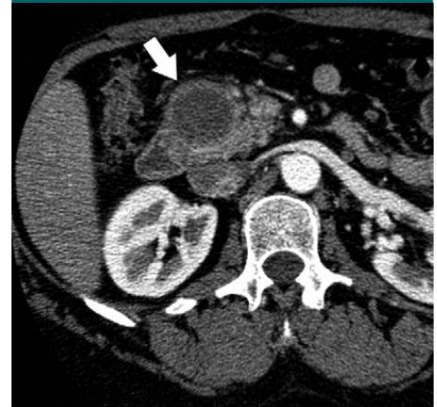


Figura 5: Imagen axial de TC multidetector con contraste en una mujer de 47 años que presentó dolor abdominal que muestra un tumor neuroendocrino (NET) con degeneración quística completa (flecha) en la cabeza del páncreas. El examen anatomopatológico no reveló cambios malignos en este tumor.

Fibrosis (Figs. 3, 4) (6, 38, 74). En ocasiones, son completamente quísticos (Fig. 5), pero suelen presentar un borde hipervascular hasta en el 90 % de los casos (74). En una serie, los TNE quísticos representaron el 17 % de todos los TNE pancreáticos y fueron más grandes que los tumores sólidos; además, presentaban mayor probabilidad de ser sintomáticos y eran 3,5 veces más comunes que los tumores sólidos.

en pacientes con MEN-1 (76). Los tumores agresivos a menudo presentan local

La invasión del retroperitoneo y las metástasis (hasta en el 80% de los casos) a los ganglios linfáticos regionales y al hígado son comunes (6). Se ha reportado una correlación estadísticamente significativa (74,75) entre el gran tamaño del tumor y la presencia de metástasis a distancia, invasión local y vascular (generalmente arterial, rara vez venosa) y calcificación. Además, la calcificación, cuando está presente (hasta en el 20% de los TNE no funcionantes), suele indicar una lesión maligna.

Por lo general, los TNE pancreáticos no causan obstrucción del conducto pancreático ni biliar, pero pueden afectar el conducto pancreático principal en raras ocasiones, lo que resulta en una dilatación grave del tracto ascendente de dicho conducto (75,77). Cuando se detectan incidentalmente,

Los NET suelen ser pequeños (mediana, 3 cm) y los que miden más de 2 cm suelen ser benignos (78–80).

La morfología descrita anteriormente en las imágenes de TC también se puede observar en estudios de RM. Además, los NET pancreáticos aparecen como masas relativamente hipointensas en las imágenes de RM ponderadas en T1 (con y sin saturación grasa) y generalmente muestran una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2 (74). Además, el mayor contraste de tejidos blandos de la RM puede mejorar la detección y caracterización de NET complejos (Fig. 6). La RM tiene una sensibilidad general del 74% al 94% y una especificidad del 78% al 100% (43,69,81). Las técnicas de RM, como la imagen ponderada en difusión y el mapeo del coeficiente de difusión aparente (ADC), ahora cumplen una función complementaria a otras secuencias de RM, en particular para la localización de tumores no hipervasculares (Fig. 7) (82). En un estudio, se observó una correlación inversa entre el Ki-67 tumoral.

Se demostró la relación entre el índice de etiquetado y los valores de ADC en la patología, lo que respalda el papel de las imágenes ponderadas por difusión para ayudar a predecir la biología del tumor (83). Si se valida, esta propiedad de las imágenes ponderadas por difusión podría usarse para monitorear pequeños NET incidentales y tumores detectados en estudios de detección en pacientes de alto riesgo.

Las metástasis hipervasculares al páncreas provenientes del carcinoma de células renales, cistoadenomas serosos sólidos y bazo accesorio intrapancreático (IPAS) en la cola pancreática comparten algunas características de imagen con el NET (25,38,84,85). La RM puede permitir la caracterización del IPAS, ya que el IPAS generalmente manifiesta características de intensidad de señal en las imágenes obtenidas con todas las secuencias de RM y características de realce similares a

los del bazo (84). De lo contrario, la gammagrafía con tecnecio 99m y glóbulos rojos dañados por calor con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)/TC puede ser útil en el diagnóstico de IPAS debido a la captación específica del radiotrazador en el tejido esplénico.

La ecografía endoscópica se realiza generalmente en pacientes con hallazgos equívocos o negativos en la TC/RM cuando existe sospecha clínica de TNE (Fig. 8). En manos expertas, la ecografía endoscópica combinada con biopsia es el método más sensible para detectar TNE pancreáticos (sensibilidad y precisión del 80%), en particular lesiones menores de 2 cm (62, 67, 86). Un estudio reciente ha demostrado que la sensibilidad de la ecografía endoscópica es mayor que la de la TC (91,7 % frente al 63,3 %), en particular para los insulinomas (84,2 % frente al 31,6 %) (67). Los tumores con hallazgos negativos en la TC suelen ser pequeños.

Figura 6



a.

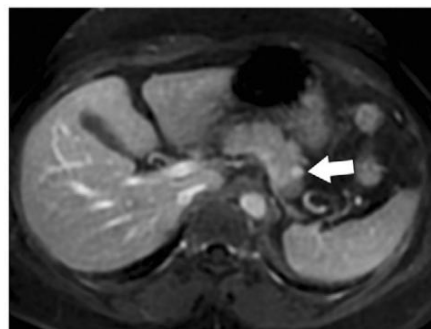
Figura 6: Imágenes axiales de una mujer de 51 años con dolor abdominal vago y pérdida de peso. (a) Imagen de TC en fase arterial con contraste que abarca el cuerpo y la cola del páncreas, sin anomalías. (b) Imagen ponderada en T1 sin contraste, saturada en grasa (tiempo de repetición ms/tiempo de eco ms/tiempo de inversión ms, 2,348/1,048/7; ángulo de giro, 12°) y (c)

contraste mejorado (2,348/1,048/7; ángulo de giro, 12°)

Las imágenes de RM muestran una pequeña lesión hipointensa (6 mm) en la cara superior del cuerpo pancreático (b) (flecha) con intenso realce de contraste (c). El paciente se sometió a enucleación laparoscópica de la lesión. El examen anatomopatológico confirmó el diagnóstico de NET no funcionante, bien diferenciado y de bajo grado.



b.



c.

Figura 8



Figura 8: Imagen ecográfica endoscópica en un hombre de 43 años con sospecha de lesión pancreática, pero con hallazgos normales en la TC con contraste (no se muestra). La ecografía endoscópica realizada para la detección de la lesión mostró una lesión pequeña, hipoeoica y bien definida en la pared duodenal (flecha). Ecografía endoscópica. La biopsia guiada ayudó a diagnosticar el gastrinoma.

y es más probable que sean insulinos. Por lo tanto, un enfoque secuencial de TC seguida de ecografía endoscópica puede ayudar a detectar prácticamente todos los NET pancreáticos (61,67).

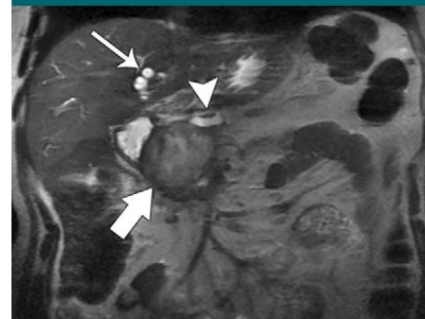
Aunque los NET pancreáticos sobreexpresan receptores de somatostatina (21,69), la utilidad de las imágenes funcionales mediante SRS es limitada, ya que, una vez detectados, la mayoría se resecan quirúrgicamente. Sin embargo, cuando el tumor primario es difícil de detectar o en pacientes con enfermedad metastásica, las imágenes funcionales desempeñan un papel en la detección del tumor y la selección de la terapia dirigida. La sensibilidad para la detección de NET pancreáticos (no funcionantes, gastrinomas, glucagonomas) oscila entre el 75 % y el 100 % (16,38,49,73), pero es menor (14 %–53 %) para los insulinos debido a que expresan insuficientemente SSTR (50 %–60 %) (Fig. 9) (16,38,73).

TNE extrapancreáticos

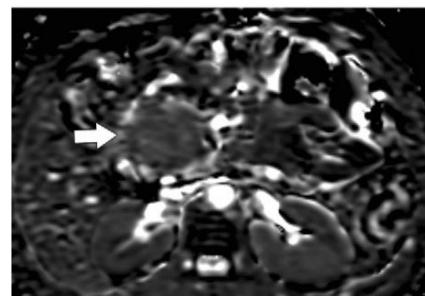
Los NET que surgen en el tracto gastrointestinal representan la mayoría (67%) de tumor primario en

NET (6), y la parte distal del íleon es el sitio más frecuente (hasta un 30%) de GEP-NET (5,7). La detección preoperatoria de un

Figura 7



a.



b.

Figura 7: TNE maligno no funcionante en un hombre de 58 años. (a) Imagen coronal de RM ponderada en T2 (tiempo de repetición ms/tiempo de eco ms, 1538/77,62; ángulo de inclinación, 90°) y (b) mapa axial de ADC (valores b, 0 y 600 s/mm²; 3000/66,4; ángulo de inclinación, 90°) que muestra una masa grande (8,4 cm) en la cabeza pancreática con hiperintensidad leve (flecha grande), dilatación del conducto pancreático principal (punta de flecha) y conductos biliares intrahepáticos (flecha delgada) en a. El tumor mostró difusión restringida (baja intensidad de señal; flecha) en b. La biopsia guiada por TC reveló carcinoma neuroendocrino.

El tracto gastrointestinal es complejo debido al tamaño típicamente pequeño del tumor (87), su longitud y su tortuoso recorrido. La localización de los carcinoides ileales puede ser particularmente compleja; además, son multifocales en el 26%–40% de los casos (4,6,10,38,63).

Los NET gástricos se componen principalmente de células enterocromafines (86,88). Se han descrito tres tipos (14,86): el tipo I (70%–80%) y el tipo II (6%) se asocian con hipergastrinemia y suelen manifestarse como múltiples pólipos benignos pequeños (<1–2 cm) en el fundus y el cuerpo gástricos (6,88). Suelen ser asintomáticos.

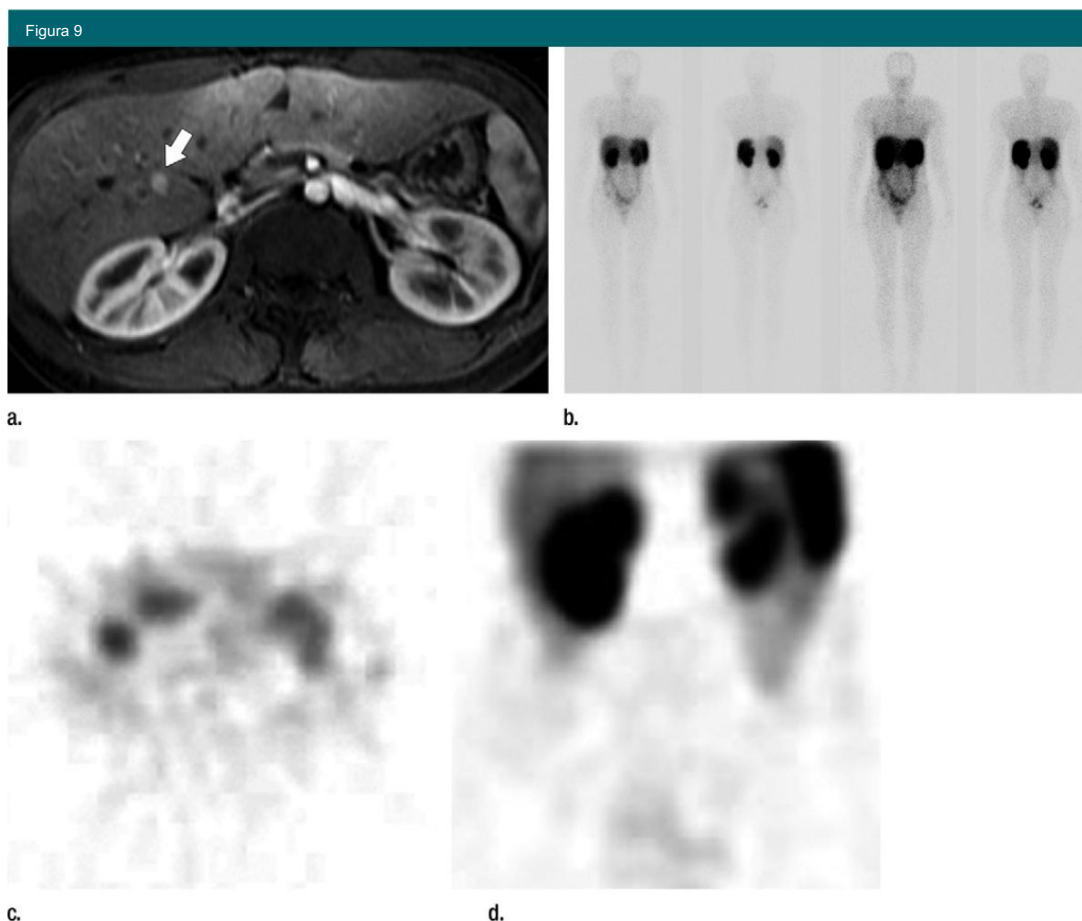


Figura 9: Insulinoma metastásico con hallazgos negativos en la gammagrafía con octreótido en una niña de 15 años sometida a pancreatomecistomía distal (no se muestra la primaria). (a) Imagen axial de RM con contraste (175/1.8; ángulo de giro de 90°) realizada 2 años después de la cirugía por un nuevo evento hipoglucémico que muestra una pequeña lesión con realce arterial (flecha) en el lóbulo derecho del hígado. (b) Gammagrafía corporal total con octreótido e imágenes SPECT axiales y coronales (c) y coronales (d) obtenidas 24 horas después de la inyección de 222 MBq de ^{111}In -octreótido: No se observan áreas focales de captación en el hígado. La paciente se sometió a una hepatectomía parcial, pero desarrolló lesiones adicionales unos meses después. Finalmente, se realizó un trasplante hepático ortotópico. La gammagrafía con octreótido ha reducido la sensibilidad para los insulinomas debido a la expresión limitada de los receptores de somatostatina en la membrana celular tumoral.

y a menudo se descubren incidentalmente durante la endoscopia (6). Los TNE gástricos tipo III (13%–20%) son esporádicos y no se asocian con hipergastrinemia. Se manifiestan como una masa solitaria grande (0,2 cm) en el cuerpo y el fondo gástricos, y presentan un mayor riesgo de diseminación a ganglios linfáticos regionales y metástasis hepáticas (se ha informado de un 50%–70% en casos bien diferenciados y hasta un 100% en casos poco diferenciados). Los pacientes a menudo presentan síntomas relacionados con una masa agresiva o con hemorragia del tracto gastrointestinal superior (5,6,88–

90) La gastroscopia y la ecografía endoscópica son esenciales para localizar la lesión primaria para el diagnóstico histopatológico.

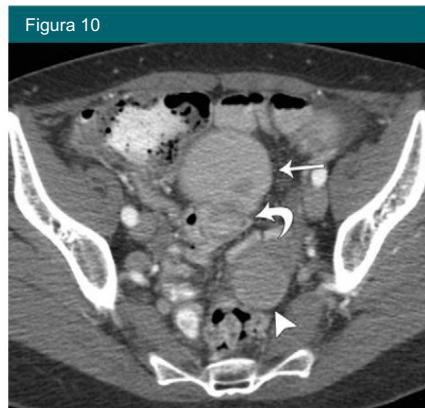
(86). Además, la invasividad tumoral a través de la pared gástrica puede estudiarse de forma fiable mediante ecografía endoscópica (21). En las imágenes de TC con contraste, los tumores de tipo I y tipo II se presentan como numerosas lesiones submucosas que realzan, similares a otros tumores y pólipos gástricos pequeños (6,88). Se recomienda la distensión gástrica con un medio de contraste oral de atenuación neutra, como agua, para mejorar la detección de lesiones pequeñas en la TC con contraste (21).

Las lesiones de tipo III presentan una morfología infiltrativa similar a la observada en los adenocarcinomas y a menudo muestran un realce intenso (5,6,88). En pacientes con tumores de tipo I o tipo II de menor tamaño

En los pacientes con metástasis a distancia de más de 2 cm o aquellos con enfermedad tipo III y lesiones poco diferenciadas, las imágenes por TC y/o RM con contraste son en su mayoría importantes para estadificar las metástasis a distancia (21,24,86).

Los tumores neuroendocrinos duodenales son poco frecuentes (2–3%) (4–6) y, a menudo, se diagnostican incidentalmente durante la gastroscopia, predominantemente en la porción superior del duodeno (5,63). Los tumores de células de gastrina son los más comunes (65%) y un tercio son funcionales (gastrinoma). Las lesiones de mayor tamaño o periampulares pueden causar obstrucción de la ampolla duodenal y provocar pancreatitis (5,6,63,88).

La endoscopia y la biopsia son esenciales para confirmar el diagnóstico histopatológico.



a.



b.

Figura 10: Enterografía por TC en una mujer de 67 años con dolor abdominal recurrente durante 9 meses, pérdida de peso y oclusión parcial intermitente del intestino delgado. (a) Imagen axial de TC con contraste obtenida tras la ingestión positiva de medio de contraste oral que muestra una leve dilatación del asa distal del intestino delgado (flecha recta) sin ninguna masa evidente ni engrosamiento de la pared en el sitio de transición en el íleon (flecha curva). (b) Imagen axial de enterografía por TC con contraste obtenida con la ingestión de medio de contraste oral neutro que revela una masa con intenso realce en el sitio de transición (flecha gruesa) sobre el fondo de medio de contraste oral neutro que distiende las asas del intestino delgado (flecha fina). En la pelvis izquierda, se evidencia un mioma uterino incidental (punta de flecha en a y b). La paciente se sometió a una laparotomía exploratoria y resección de aproximadamente 90 cm de íleon terminal y colon derecho con evidencia de múltiples nódulos duros en el íleon terminal y ganglios linfáticos en el mesenterio. Se diagnosticaron tumores carcinoides multifocales bien diferenciados con varios focos de invasión subserosa. Este caso ejemplifica la importancia de una técnica adecuada y la elección del medio de contraste oral para mejorar la detección de lesiones.

(86) y establecer la profundidad de la infiltración tumoral en la pared y evaluar

para agrandamiento de los ganglios linfáticos regionales observado en



Figura 11: Imagen de TC coronal con contraste en un hombre de 58 años con diverticulitis, diarrea intermitente y enrojecimiento facial ocasional que muestra una masa mesentérica de 2,3 cm con focos de calcificación.

(flecha) en el cuadrante superior derecho, asociada a una intensa reacción desmoplásica (punta de flecha). Los niveles séricos de ácido 5-hidroxiindolacético, el principal metabolito de la serotonina, estaban notablemente elevados.

La hemicolectomía derecha laparoscópica arrojó un carcinoma neuroendocrino invasivo en íleon distal (2 cm), con invasión perineural y linfovascular y nódulos mesentéricos metastásicos regionales.

Ecografía endoscópica (63). Estos tumores suelen ser difíciles de detectar con TC y RM.

Las imágenes se deben a su ubicación (40% intramural, 50% intraluminal) y tamaño pequeño (principalmente 1-2 cm) (5,6,88).

A diferencia de los adenocarcinomas, aparecen como pequeños pólipos intraluminales hipervasculares o lesiones intramurales (6,88,91).

A pesar de su pequeño tamaño, los NET duodenales pueden manifestarse con metástasis en los ganglios linfáticos en el 11%–50% de los casos (hasta el 90% en gastrinomas funcionantes) (5,6,63,92), mientras que las metástasis hepáticas ocurren tardíamente (5).

Los TNE ileales suelen ser esporádicos y múltiples en el 26%–30% de los casos (63). Las metástasis hepáticas están presentes al momento del diagnóstico en el 20% de los casos (5,6,15).

La presentación común es indolente e inespecífica (dolor vago, sangrado, obstrucción intestinal parcial intermitente).

(6) El síndrome carcinoide clásico está presente en el 6%–30% de los pacientes, se asocia con metástasis hepáticas en más del 95% de los casos y se debe a la liberación de compuestos vasoactivos en

Circulación sistémica. En raras ocasiones, este síndrome se presenta si existe afectación retroperitoneal directa, con drenaje venoso que desvía el hígado (6,26,63).

En pacientes con sospecha de padecer esta afección, las imágenes por TC o RM con contraste suelen ser las pruebas de diagnóstico preferidas, y la distensión del intestino delgado para una enterografía por TC o RM enfocada o un examen de enteroclisia es deseable para mejorar la detección de lesiones (Fig. 10).

(93) Estos tumores se manifiestan como una pequeña masa polipoide hipervascular o como un engrosamiento asimétrico o concéntrico de la pared intestinal.

A menudo, las características secundarias, como la reacción desmoplásica en el mesenterio y la linfadenopatía con o sin calcificación, se reconocen más fácilmente en las imágenes de TC y RM que la lesión primaria en el intestino delgado adyacente (Fig. 11). Con poca frecuencia, el paciente puede presentar obstrucción intestinal, intususcepción, isquemia de asa o infarto debido a una desintegración extensa.

Respuesta mioplástica que compromete la luz intestinal o la circulación mesentérica.

lación (5,88).

Una consideración diagnóstica diferencial difícil en estos pacientes con respecto a la TC y la RM es la enfermedad mesentérica crónica.

Paniculitis (también conocida como mesenteritis esclerosante). Esta entidad comparte algunas características morfológicas de la respuesta desmoplásica en el mesenterio del intestino delgado, y el diagnóstico tisular de la masa mesentérica también puede ser difícil debido a la extensión.

fibrosis siva inherente tanto a la enfermedad desmoide

Tumores y paniculitis mesentérica.

Tumores desmoides y metástasis mesentéricas

Las pruebas también pueden plantear un dilema diagnóstico poco común (94). Series recientes de imágenes (39,95,96) en las que se evaluó el papel de la enterografía por TC y la enteroclisia por RM en neoplasias del intestino delgado (incluidos los TNE) han mostrado una mejor sensibilidad (100% y 86%–94%, respectivamente) y especificidad (96,2% y 95%–

98%, respectivamente) para la detección de tumores.

La enteroscopia de doble balón y la cápsula endoscópica pueden utilizarse para localizar TNE pequeños, pero tienen una baja rentabilidad diagnóstica del 33 % y el 45 %, respectivamente, para los TNE ileales primarios (66,97). Los tumores pequeños del intestino medio son los más difíciles de diagnosticar con las técnicas de imagen y no invasivas de uso común.

Estudios; por lo tanto, se considera la realización de imágenes de SRS funcional en estos pacientes, con una sensibilidad general reportada del 80-90 % para la gammagrafía con octreótido (98). Además, según las directrices más recientes (26), todos los pacientes con TNE del intestino medio (incluso sin metástasis hepáticas) y aquellos con síndrome carcinoide y síntomas sospechosos (principalmente, insuficiencia tricuspídea debido a fibrosis) deben someterse a una ecocardiografía para descartar cardiopatía carcinoide (63,93).

El apéndice es el sitio de los TNE-GEP en aproximadamente el 20% de los casos, y hasta el 70% de estas lesiones se descubren durante una apendicectomía realizada por posible apendicitis. Estas lesiones son pequeñas (menos de 1 cm) y, por lo tanto, rara vez se diagnostican prospectivamente con base en hallazgos de imagen en pacientes con sospecha de apendicitis (5,99,100). Los TNE en el apéndice tienen el pronóstico más favorable debido a su biología más indolente, y el riesgo de recurrencia tumoral o metástasis es poco común.

tumores pequeños (5,6,100).

Los NET de colon, aunque son raros, suelen estar poco diferenciados, son grandes (5 cm) (5), se comportan como adenocarcinomas y, por lo tanto, se tratan de manera similar al adenocarcinoma de colon.

(14,24,101). La incidencia de carcinoides rectales ha aumentado en las últimas tres décadas (21%–27% de todos los TNE-GEP) (5,6,101), y la mayoría se detectan incidentalmente en la evaluación endoscópica para la detección del cáncer colorrectal.

(7) o para otras indicaciones (50%).

Con poca frecuencia se manifiestan con síntomas rectales de sangrado o dolor (101).

Aproximadamente el 80% de las lesiones rectales son localizadas y los pacientes presentan una alta tasa de supervivencia (1,14). La ecografía endoscópica es ideal para evaluar la profundidad de la invasión tumoral en la pared rectal (102) y la afectación ganglionar regional (103). La resonancia magnética se utiliza cada vez más para evaluar la extensión tumoral y la afectación ganglionar, al igual que en el adenocarcinoma rectal. De hecho, los avances técnicos permiten la adquisición de imágenes con alta resolución espacial y cortes finos, útiles para una estadificación local adecuada.

En pacientes con NET colorrectales mayores de 2 cm o que presentan

Si se observa invasión de la pared rectal o más allá de ella en imágenes endoscópicas de ecografía o resonancia magnética, se debe descartar la propagación de la enfermedad a otros órganos mediante TC con contraste. Si bien la radiocirugía de contraste (SRS) puede determinar la presencia de metástasis que expresan SSRT y guiar la selección del tratamiento (101), no se recomienda de forma rutinaria en TNE rectales menores de 2 cm. cm sin invasión de la muscular

propia debido al riesgo excepcionalmente bajo de metástasis (2% frente a 48% si se invade la muscularis) (5,101).

A pesar de los avances en los enfoques diagnósticos, entre el 20% y el 50% de los TNE primarios son difíciles de localizar (18) y el diagnóstico se basa en el análisis histológico de las lesiones metastásicas (10).

Además, no existe una única prueba de imagen que satisfaga todas las expectativas clínicas en la evaluación de los TNE primarios (Tabla 5). Por lo tanto, a menudo se requiere un enfoque diagnóstico multimodal que combine técnicas no invasivas e invasivas para la evaluación y el tratamiento de pacientes con TNE-GEP (18).

Detección de NET primarios desconocidos

En pacientes que presentan carcinoma metastásico de un tumor primario desconocido, adenocarcinomas o tumores indiferenciados

Los tumores son responsables en la mayoría de los casos, seguidos de los melanomas y carcinomas de células escamosas (104). Sin embargo, entre el 11 % y el 14 % de estos pacientes pueden tener un NET, más comúnmente de bajo grado (Fig. 12) (7,104,105). Aunque estos pacientes tienen un mal pronóstico, la detección del sitio del tumor primario puede prolongar la supervivencia en aproximadamente 1 a 2 años (104). Los hallazgos iniciales de la biopsia del sitio metastásico pueden sugerir el diagnóstico de NET. Aunque el sitio del NET primario no se puede determinar rutinariamente a partir del tejido, ahora hay nuevos marcadores específicos (es decir, CDX2, PDX1, Isl1, TTF1) disponibles para indicar el posible sitio primario (29,106–110).

La localización típica de estos tumores es el tracto gastrointestinal; por lo tanto, las investigaciones diagnósticas y las técnicas de imagen deben centrarse en los sitios de origen del tumor. Sin embargo, la detección exitosa de GEP-NET primarios mediante técnicas de imagen ha sido poco deseable (87).

Estudios (87,110) han reportado sensibilidades bajas de detección tumoral, del 0% al 22% para la TC multidetector, del 50% para la enteroclis por TC y del 38% al 45% para la cápsula endoscópica. En otro estudio, la PET/TC con 68Ga-DO-TA-NOC pudo permitir la detección de sitios primarios ocultos en el abdomen en el 59% de los pacientes, en comparación con el 39% para la SRS y solo el 20% para la TC multidetector (104). Sin embargo, no existen recomendaciones claras sobre la mejor opción.

Estrategias para identificar el tumor primario en pacientes con metástasis hepáticas de un TNE (87,104). Es más práctico realizar primero una TC con contraste y una SRS para identificar el tumor primario y evaluar la extensión de las metástasis.

Enfermedad, así como en pacientes en quienes el tumor primario permanece sin detectar (87).

Generalmente, se realiza exploración quirúrgica para buscar sitios primarios en el intestino delgado.

Diversos estudios han reportado un éxito del 77% al 86% en la localización del tumor mediante cirugía (87,111).

Imágenes en la enfermedad metastásica

Todos los tumores neuroendocrinos (TNE) son potencialmente malignos, pero los poco diferenciados presentan un comportamiento más agresivo (6,18). Se reporta diseminación regional y a distancia de la enfermedad en el 20%–40% de los casos (7). Los tumores no funcionantes del páncreas y el tracto gastrointestinal tienen mayor probabilidad de metástasis (6,112). Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos y el hígado, seguidos de los pulmones y los huesos (7%–15%), peritoneo y mesenterio (6%, principalmente en carcinoides ileales), tejido blando, cerebro (1,5%) y mama (113–115).

En los tumores neuroendocrinos del intestino delgado, se ha demostrado una correlación entre el tamaño del tumor primario y la probabilidad de metástasis, con metástasis presentes en el 15%–25% de los pacientes con un diámetro del tumor primario menor a 1 cm, en el 58%–80% de los pacientes con un diámetro del tumor de 1–2 cm, y en más del 75% de los pacientes con un diámetro del tumor mayor a 2 cm (38,104). En pacientes con metástasis hepáticas y carcinoma...

El síndrome noide, el síndrome de Cushing y la cardiopatía carcinoide se presentan en hasta el 20% de los casos (63,112,116). Además, la presencia de metástasis hepáticas es el factor más importante que...

Tabla 5

Imágenes morfológicas y funcionales y técnicas invasivas para GEP-NET

Sitio	TC multidetector*	Imágenes por resonancia magnética†	SRS‡	PET con FDG§	Ecografía endoscópica o endoscopia
Pancréatico					
					Detección de pequeños lesiones, particularmente de 2 cm (62,67,86); aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica para evaluación histopatológica
Funcional	Pequeños (1–2 cm), bien definidos, hipervasculares.	Características adicionales: Hiperintenso en T2, T1 hipointensa	Insulinomas: baja expresión de SSTR (50%–60%) (22,38,73)		La mejor modalidad para la detección de tumores pequeños (67)
No funcional	Encapsulado grande (~4 cm), realce heterogéneo; son comunes los cambios necróticos o quísticos; ocasionalmente puramente quísticos; calcificaciones en tumores malignos; invasión local y metástasis (hasta el 80% de los casos) (6)	Características adicionales: Hiperintenso en T2, T1 hipointensa	Resolución de problemas		Diagnóstico de tejidos en lesiones incidentales
Rendimiento (%)	69–80 (43,69–73)	74–94 (43,69,81)	Insulinomas: 14–53; no funcionantes, gastrinomas, glucagonomas: 75– 100 (16,38,49,73)		84,2–91,7 (67)
Metástasis	El hígado es el sitio común; realce arterial con lavado en fase tardía; sensibilidad, 82%–100% (11,120)	Características adicionales: Hiperintenso en T2, T1 iso- a hipointensa; Sensibilidad, 55%–79% (10,120)	Sensibilidad, 81%–96% (4,11,117,120,126)	Evaluación de desdiferenciación postratamiento	Campo de visión restringido; posible endoscopia. Aspiración con aguja fina guiada por ecografía
Extrapancréatico					
Estómago	Los tipos I y II son lesiones polipoides o submucosas realzadas, de 2 cm; las lesiones más grandes pueden presentar ulceraciones; La TC puede pasar por alto lesiones menores de 1 cm; la TC y la radiografía de doble contraste producen hallazgos similares a los de otras lesiones submucosas o polipoides; el tipo III son grandes (0,2 cm) con morfología infiltrativa (maligna) y pueden estar ulceradas				Gastroscofia para localizar lesión; hallazgos similares a los de otros Lesiones submucosas o polipoides; ecografía endoscópica para evaluar la profundidad de la invasión tumoral en la pared. y biopsia
Duodeno	Generalmente pequeños (1–2 cm), Lesión que realza la fase arterial; posible ulceración; 50%: pólipos intraluminales; 40%: masa intramural; posible dilatación biliar obstructiva (lesiones grandes o periampulares)	Características adicionales: Hiperintenso en T2, Hipointensa en T1			Detección de pequeños lesiones, particularmente de menos de 2 cm (62,67,86); aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica para evaluación histopatológica

Tabla 5 (continúa)

Tabla 5 (continuación)					
Imágenes morfológicas y funcionales y técnicas invasivas para GEP-NET					
Sitio	TC multidetector*	Imágenes por resonancia magnética†	SRS‡	PET con FDG§	Ecografía endoscópica o endoscopia
Intestino delgado	Lesión hipervascular	Características adicionales:	80%–90% (98)		Posible ecografía endoscópica
	(intraluminal/intramural) o engrosamiento intestinal; hallazgos adicionales: reacción desmoplásica (mesenterio), masas mesentéricas con o sin calcificación; calcificación en el 70% de las masas mesentéricas.	Hiperintenso en T2. Hipointenso en T1; se visualiza mejor en mejorado con gadolinio Imágenes de RM ponderadas en T1 con supresión de grasa; sensibilidad de la enteroclis por RM: 86%–94% (96,97)			evaluación de la terminal ileon (minisondas a través del canal de biopsia del colonoscopia); otras técnicas incluyen la biopsia con balón doble. enteroscopia y cápsula endoscópica (rendimiento diagnóstico, 33% y 45%, respectivamente) (67,98)
Apéndice	Lesiones generalmente pequeñas (<1 cm) que realzan; mural circunferencial difuso engrosamiento; posibles hallazgos asociados de apendicitis (el tumor primario puede no verse fácilmente)				
Colon	Comúnmente grande (~5 cm) lesiones ulcerosas (más frecuentes en el colon ascendente [derecho]) o necróticas; riesgo de intususcepción colocolónica, obstrucción intestinal				Colonoscopia: localización y biopsia
Derecho	Generalmente pequeño (1 cm) lesiones submucosas				Endoscopia: nódulo solitario pequeño o masa polipode; ecografía endoscópica para evaluar la profundidad de la invasión tumoral en la pared. y guía de biopsia
Metástasis	Lo mismo que para el páncreas.	Lo mismo que para el páncreas.	Lo mismo que para el páncreas.	Lo mismo que para el páncreas	Lo mismo que para el páncreas
Nota.—Los números entre paréntesis son referencias.					
* Las ventajas incluyen una adquisición más rápida, una resolución espacial superior y visualización multiplanar.					
† Las ventajas incluyen un examen enfocado, un contraste superior de tejidos blandos; capacidad de representar y caracterizar pequeñas lesiones en el páncreas y el hígado.					
‡ Las ventajas incluyen sensibilidad para las lesiones que expresan SSTR y capacidad de evaluar a los pacientes para terapias biológicas.					
§ Las ventajas incluyen la capacidad de demostrar tumores malignos y poco diferenciados.					
Las ventajas incluyen la capacidad de demostrar tumores pequeños y guiar la biopsia.					

Influye en la supervivencia y el pronóstico del paciente (104). El número de metástasis parece afectar aún más la supervivencia (117,118). La insuficiencia hepática es la causa más común de muerte, seguida de la obstrucción intestinal y la isquemia (24).

Todas las modalidades de imagen disponibles con frecuencia pasan por alto metástasis hepáticas pequeñas (<0,5 cm) (10,119). Los estudios sobre ecografía para la detección de metástasis hepáticas en TNE (49%) o un relleno progresivo.

Escaso: La sensibilidad se reporta como variable (14%–88%) (10,11,120), mientras que la especificidad es mayor (92%–100%) (11,120). En las imágenes de TC o RM con contraste multifásico, las lesiones hepáticas suelen ser hipervasculares en la fase arterial y muestran un lavado en la fase tardía.

fase (~70% de los casos) (38,112,118,121). Con menor frecuencia, presentan un patrón hipovascular (49%) o un relleno progresivo.

que imita al hemangioma (10%) (121).

La TC multidetector tiene una sensibilidad media reportada del 82% al 100% y una especificidad del 83% al 100% (11,120). En las imágenes de RM sin contraste, las metástasis hepáticas son generalmente iso- a hipointensas en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintensas de moderadas a fuertes en las imágenes ponderadas en T2. En particular, las imágenes de eco de espín rápido ponderadas en T2 con supresión grasa (alto contraste)

Figura 12



a.



b.

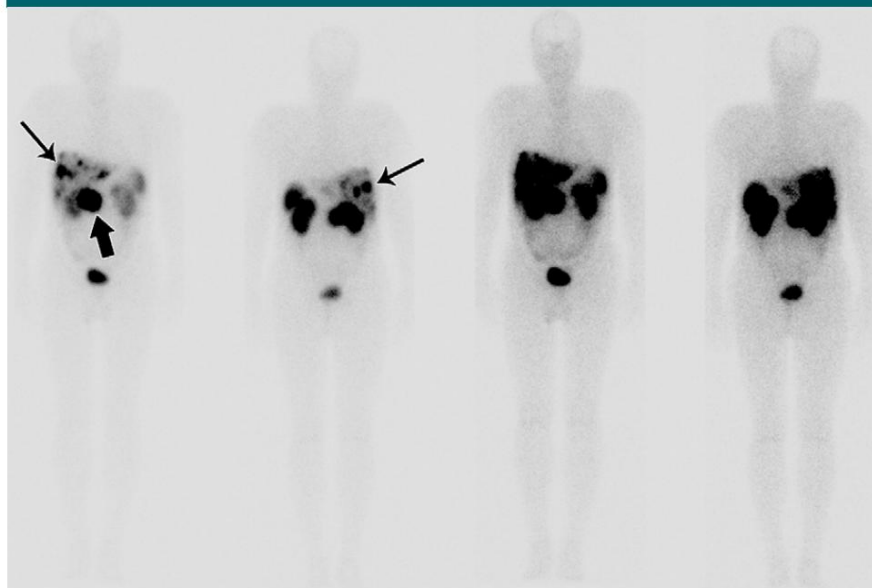
Figura 12: Imágenes de un hombre de 48 años con enfermedad de Crohn conocida. Se detectó incidentalmente una lesión hepática indeterminada en una TC abdominal con contraste (no se muestra); no se observaron otras anomalías. (a) La imagen axial de RM arterial con contraste de fase (4,63/2,26; ángulo de inclinación de 90°) muestra una única lesión con realce arterial (flecha) en el segmento VIII. La biopsia de la lesión guiada por TC condujo al diagnóstico de TNE metastásico de origen intestinal (positivo para CDX-2 en el análisis inmunohistoquímico). (b) La enterografía coronal venosa con contraste de fase, realizada para evaluar el intestino delgado, muestra una masa de 2 cm con realce (flecha) en el íleon distal.

El paciente se sometió a resección quirúrgica del íleon, confirmándose el diagnóstico de un TNE de bajo grado (G1; índice Ki-67, 2%). Se realizó ablación por radiofrecuencia de la lesión hepática.

entre la lesión y el hígado) y se ha demostrado que las imágenes ponderadas en T1 con contraste de fase arterial temprana son las más sensibles para la detección de metástasis hepáticas.

de origen endocrino (112,118,121). La

Figura 13



a.



b.

Figura 13: TNE pancreático metastásico bien diferenciado en un hombre de 57 años. (a) Las gammagrafías corporales completas con octreótido y (b) las imágenes axiales SPECT obtenidas 24 horas después de la inyección de 185 MBq de pentetreótido 111In muestran múltiples focos de aumento de la captación del radiotrazador en el hígado (flechas finas). Otro foco grande de captación del radiotrazador se observa en el epigastrio, justo a la derecha de la línea media (flecha gruesa), consistente con una masa en la cabeza del páncreas hallada en imágenes de TC previas (no se muestra). La imagen b ayuda a distinguir correctamente entre la excreción renal fisiológica del radiotrazador (posterior) y la masa pancreática (anterior).

tasa media global de detección para RM im-
La tasa de envejecimiento es del 80% al 85% (11), la sensibilidad es del 55% al 79% (10,120) y la especificidad es del 88% al 100% (120). El uso de imágenes ponderadas por difusión y ADC puede mejorar la capacidad de detección y caracterización de la RM para lesiones hepáticas malignas (122,123). En un estudio reciente (124), las metástasis hepáticas de TNE presentaron ADC significativamente menores que las de lesiones hepáticas benignas.

Las imágenes funcionales desempeñan un papel crucial en la evaluación de los NET metastásicos.

A pesar de la baja resolución espacial, se ha informado que la SRS tiene una alta sensibilidad (81%–96%) y especificidad (hasta 88%) para la detección de metástasis hepáticas (4,11,117,118,120,125) con radionúclidos de receptores peptídicos (Fig. 13). Sin embargo, las tasas de detección reportadas en el

La literatura es discordante: según diferentes autores, la SRS puede permitir la detección de más lesiones hepáticas por paciente que otros estudios de imagen (10,117,120).

Sin embargo, en un estudio publicado por Drom-ain et al. (118) en 2005, la resonancia magnética mostró un número mucho mayor de metástasis hepáticas. El valor adicional de

La SRS está relacionada con su capacidad para ayudar a evaluar el estado SSTR de las lesiones. (55), y en el 20%–55% de los pacientes, los hallazgos de SRS pueden afectar sustancialmente el manejo terapéutico (117,126). Por lo tanto, los NET primarios o las lesiones metastásicas con altas concentraciones de SSTR son adecuados para el tratamiento con análogos de la somatostatina o para el tratamiento con radionúclidos de receptores peptídicos (Fig. 13). PET con 68Ga-DOTATOC.

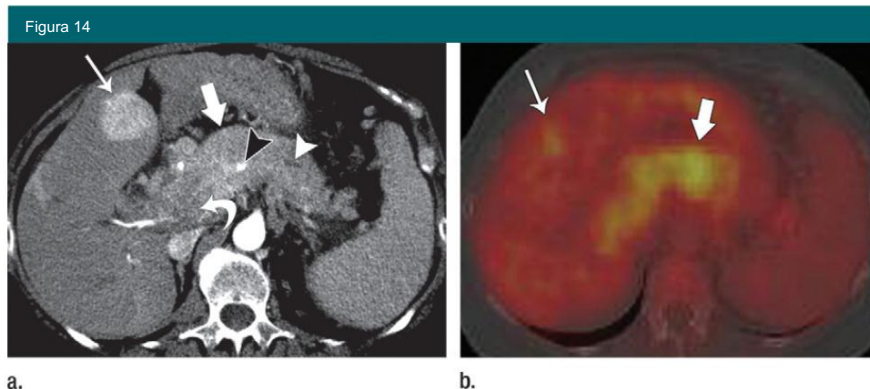


Figura 14: Imágenes de una mujer de 61 años que presentó síntomas de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal y diarrea durante dos semanas. (a) La imagen axial de TC con contraste de fase arterial precoz muestra una masa infiltrante y realzada en la cabeza y el cuerpo pancreáticos (flecha gruesa), que dilata el conducto pancreático principal (punta de flecha blanca), envuelve la arteria esplénica (punta de flecha negra) e invade la vena porta (flecha curva). También se observan dos metástasis hepáticas, en el segmento IV (flecha fina) y el segmento VII (no se muestra). (b) La imagen PET/TC con FDG fusionada correspondiente muestra una captación evidente del radiotrazador en la masa pancreática (flecha gruesa) y una captación moderada en la lesión hepática (flecha fina). La biopsia hepática arrojó el diagnóstico de un tumor neuroendocrino metastásico bien diferenciado.

pueden mostrar sitios adicionales de diseminación metastásica (10,127), pero, nuevamente, los generadores de ^{68}Ga no están ampliamente disponibles (10).

La prevalencia de metástasis ganglionares de TNE del intestino delgado está relacionada al tamaño del tumor primario: 20%–30% para tumores menores de 1 cm, 60%–80% para lesiones de 1–2 cm, y 80% para tumores mayores de 2 cm (38). Los criterios morfológicos (diámetro del eje corto ≥ 1 cm, forma redondeada) utilizados no son lo suficientemente precisos como para permitir la evaluación de la afectación ganglionar. Aunque solo unos pocos investigadores han estudiado el valor de las imágenes para metástasis ganglionares de NET, el papel de las técnicas funcionales es predecible, según los resultados obtenidos para otras neoplasias (128,129). En un estudio realizado por Prasad et al (104) la PET con ^{68}Ga -DOTANOC ayudó a identificar la afectación ganglionar en todos los pacientes, mientras que la TC ayudó a identificar la afectación ganglionar en solo el 50%. Para las metástasis óseas, la SRS mostró una sensibilidad variable (50%–70%), en comparación con las gammagrafías óseas (90%–100%) y la RM (100%) (120). Recientemente, ^{68}Ga -

DOTATOC PET ha demostrado

Alta sensibilidad (97%) y especificidad (92%) para la detección temprana de metástasis óseas (130). Los tumores poco diferenciados con un alto índice de proliferación tienden a expresar escasamente SSTR y son

Típicamente positivo para FDG. Por lo tanto, la PET con FDG y la PET/TC son potentes marcadores pronósticos, que permiten la identificación de tumores neuroendocrinos (NET) caracterizados por un crecimiento agresivo o una mayor propensión a la invasión y la metástasis (Fig. 14) (3,48,49,57–59).

Tratamiento

La resección quirúrgica completa es el tratamiento de primera línea y potencialmente curativo de los TNE-GEP primarios, independientemente de su origen (86). Sin embargo, el abordaje quirúrgico se ve influenciado por el tamaño y la ubicación de la lesión, el estadio de la enfermedad y los síntomas del paciente. Se considera una resección limitada cuando la lesión no es invasiva y

De pequeño tamaño (<2 cm): insulinomas pequeños (131), carcinoides gástricos tipo I o II, lesiones duodenales pequeñas y tumores rectales no invasivos (132) y apendiculares (100).

Sin embargo, se recomienda la cirugía radical (generalmente laparotomía) junto con la resección de los ganglios linfáticos de drenaje para los NET del intestino delgado (a menudo pequeños y múltiples), los pacientes con MEN-1 con duodeno y/o lesiones pancreáticas mayores de 2 cm (a menudo múltiples), NET no funcionantes (generalmente malignos), carcinoides gástricos tipo III (gastrectomía), tumores cecales y colónicos (que se comportan más como su contraparte del adenocarcinoma), NET rectales mayores de 2,5 cm o invasivos (14,24,131) y tumores invasivos.

carcinoides apendiculares grandes (0,2 cm) o ubicados en la base junto con hemicolectomía derecha (24,100).

Incluso cuando hay metástasis hepáticas

Actualmente, la cirugía puede ser curativa, con una tasa de supervivencia a 5 años de hasta el 60–80% (133). La resección hepática parcial puede realizarse simultáneamente con la extirpación del tumor primario (86). Generalmente, no se considera la resección hepática en pacientes con hepatopatía multifocal o con diseminación extrahepática (133). Sin embargo, en pacientes seleccionados, generalmente jóvenes, se ha propuesto la resección en dos etapas y la cirugía citorreductora (133,134). El trasplante hepático como opción terapéutica es viable en pacientes seleccionados con TNE metastásicos irresecables (criterios de Milán).

(24,135). El abordaje quirúrgico con fines paliativos también se utiliza con frecuencia para tratar el dolor, así como complicaciones como sangrado, perforación u obstrucción, incluso en la enfermedad metastásica (24). En pacientes con síntomas debido al aumento de la secreción hormonal de la enfermedad metastásica

enfermedad que se consideran no elegibles para la resección, terapias citorrductoras locales-regionales como técnicas de embolización por ablación por radiofrecuencia (embolización blanda o quimioterapia transarterial).

La embolización y la radioembolización se han aplicado con éxito para controlar los síntomas o la carga tumoral (35%–90%) (86,133,136,137). Además, las terapias ablativas citorrductoras, además de la resección quirúrgica, pueden ofrecer una mejor supervivencia y calidad de vida a los 5 años en comparación con los pacientes que no se someten a cirugía (70%–90% vs 50%) (24).

Existe una variedad de tratamientos médicos disponibles para los TNE, pero pocos han sido objeto de ensayos controlados bien diseñados (136). El tratamiento biológico con análogos de la somatostatina (octreótido, lanreotido) y radionúclidos dirigidos al receptor está disponible para tumores que expresan SSTR. Los pacientes cuyos tumores están bien diferenciados o con baja...

Los tumores primarios o metástasis con índice de proliferación son los tratamientos más adecuados.

Indicaciones para el tratamiento con estos agentes (136,138,139). El grado de expresión de SSTR también puede servir como marcador predictivo de una mejor respuesta al tratamiento.

(54,140,141). Los análogos de la somatostatina pueden producir un efecto antiproliferativo (8,138,142) y controlar los síntomas sistémicos en pacientes con lesiones funcionales o NET metastásicos y en aquellos con carcinoma

síndrome cinoide (136,138). Interferón- α Se puede combinar con análisis de somatostatina. registra y reduce los síntomas en el 30%–70% de los casos (principalmente NET pancreáticos no funcionales o tumores de crecimiento lento o en pacientes con enfermedad diseminada) y en algunos estudios ha demostrado recuperación tumoral.

Respuesta o estabilización en hasta el 70 % de los pacientes (86,133,136). Se están investigando radionúclidos dirigidos a receptores como opciones terapéuticas adicionales en pacientes sintomáticos con metástasis hepáticas (133), pero su disponibilidad se limita a unos pocos centros especializados (136).

En pacientes con biología tumoral agresiva (altamente proliferativa o poco diferenciada) o lesiones metastásicas sin captación en las imágenes de SRS, se puede considerar la quimioterapia sistémica (86,136,143). Incluso sin una remisión prolongada (mediana de 6 meses), la quimioterapia citotóxica puede producir una tasa de respuesta del 42% al 67% para los TNE altamente proliferativos (índice Ki-67 \geq 20%).

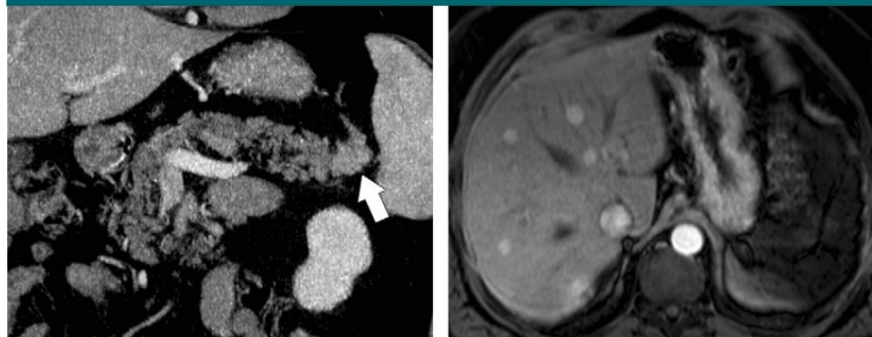
Por otra parte, un bajo índice de proliferación (índice Ki-67, 2%) tiende a sugerir resistencia a la quimioterapia; por lo tanto, el papel de los agentes citotóxicos en tumores bien diferenciados es limitado (tasa de respuesta, 15%) (8,24,136,139,143).

Para pacientes en quienes otras terapias han fracasado, se están investigando en ensayos clínicos nuevos fármacos dirigidos a la angiogénesis tumoral (bevacizumab, everolimus, sunitinib). Si bien se ha demostrado una actividad antitumoral alentadora, los datos sobre la supervivencia de los pacientes no son claros. Por lo tanto, aún no se ha establecido el papel de estos agentes antiangiogénicos en el tratamiento de los TNE (133, 136, 138, 144, 145).

Hacer un seguimiento

El enfoque de seguimiento se relaciona con el estado del tumor en el momento del diagnóstico y el estadio de la enfermedad, que afectan directamente la duración de la supervivencia (26). No se indican rutinariamente estudios adicionales después de una resección curativa de un tumor pequeño (<2-cm) insulinooma esporádico, tumores apendiculares menores de 1 cm diagnosticados

Figura 15



a.

b.

Figura 15: Recurrencia de un pequeño tumor neuroendocrino pancreático no funcionante en una mujer de 66 años con hematuria microscópica. (a) Imagen coronal de TC con contraste de fase venosa, obtenida del protocolo de hematuria. La TC muestra una lesión sólida de 2,5 cm con realce en la cola pancreática (flecha). Se consideró el diagnóstico diferencial con esplenúlos intrapancreáticos, junto con la posibilidad de un tumor neuroendocrino incidental. La gammagrafía con coloides de azufre (no mostrada) fue negativa para tejido esplénico en el páncreas. La pancreatocetomía distal laparoscópica y la esplenectomía dieron como resultado el diagnóstico de un tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado con actividad mitótica moderada (tres mitosis por 10 campos de alta resolución). Cuatro meses después de la cirugía, una TC de seguimiento con contraste (no mostrada) mostró lesiones hepáticas. (b) La RM axial arterial con contraste de fase (5,11/2,3; ángulo de inclinación de 10°) obtenida para la evaluación de lesiones hepáticas muestra múltiples lesiones hepáticas con realce arterial. La biopsia guiada por TC reveló un tumor neuroendocrino pancreático metastásico.

En apendicetomías, y en tumores benignos resecables por endoscopia (TNE no invasivos de <2 cm), rectales y gástricos tipo I (21,100,146). Sin embargo, se requiere seguimiento para lesiones más agresivas: tumores pancreáticos no funcionantes o tumores mayores de 2 cm (24), lesiones gástricas tipo III (21), tumores apendiculares invasivos mayores de 2 cm, TNE ileales y colónicos (146) y aquellos con enfermedad metastásica.

El seguimiento de los TNE requiere un enfoque multidisciplinario, que incluye estudios bioquímicos (cromogranina A, hormonas, aminas vasoactivas), radiológicos e histológicos (146). La técnica de imagen de elección debe ser la que mejor muestre el tumor en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, se recomienda la imagenología SSTR para tumores con SSTR positivo, mientras que el seguimiento de los TNE SSTR negativo debe basarse en la TC o RM multidetector (26).

La TC o la RM con contraste desempeñan un papel fundamental en la evaluación a largo plazo tras la cirugía. El protocolo de seguimiento incluye estudios de imagen cada 6 meses durante el primer año y, posteriormente, anualmente si son negativos (Fig. 15). El intervalo de seguimiento es más corto (3 meses) para lesiones de grado intermedio y alto.

(146) y en pacientes sometidos a quimioterapia o terapias biológicas (8).

La evaluación de la respuesta al tratamiento mediante TC se basa principalmente en los cambios en la carga tumoral (38,139).

La gammagrafía con octreótido se puede utilizar para predecir la respuesta a terapias dirigidas en lesiones que son positivas en las imágenes SRS en el momento del diagnóstico (38,139). Una lesión que es negativa en las imágenes SRS después del tratamiento puede indicar una remisión completa o heterogeneidad de la lesión debido a la necrosis, como en la desdiferenciación tumoral posterior, que se asocia con un peor pronóstico (139).

Sin embargo, aún no se ha definido el papel de la gammagrafía con octreótido de rutina en el seguimiento (98). La radiocirugía de revascularización esporádica (SRS) generalmente se requiere cada 2 años (o 12 meses en lesiones más agresivas [G2 o G3]) o cuando aparece una nueva lesión en las imágenes de TC o RM (146). La PET con FDG puede desempeñar un papel adicional. Dado que la PET con FDG ayuda principalmente a identificar tumores poco diferenciados, la imagen con doble trazador (con análogos de la somatostatina y FDG) podría ser útil en la evaluación postterapia para evaluar la posible desdiferenciación tumoral (3,139).

Otros biomarcadores de imagen como la perfusión y la difusión ponderada

Figura 16

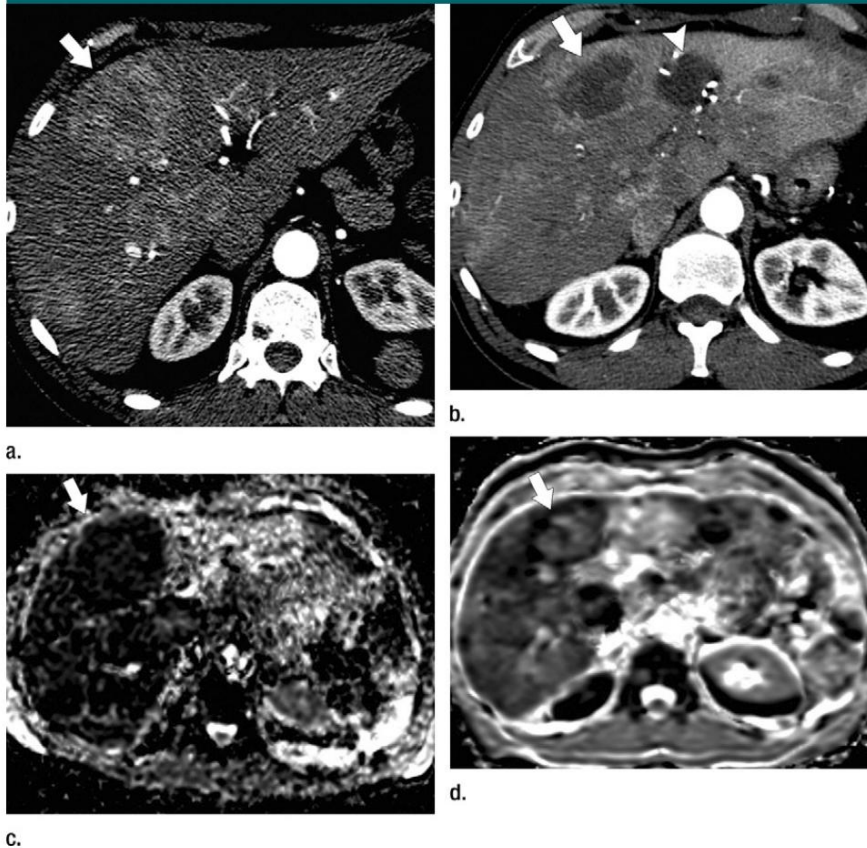


Figura 16: Carcinóide ileal metastásico en un hombre de 54 años. La imagen axial de TC arterial con contraste de fase, obtenida (a) antes del tratamiento con análogos de la somatostatina, muestra una masa heterogénea con realce (flecha) en el lóbulo hepático derecho. (b) En la imagen axial de TC arterial con contraste de fase, obtenida un año después del tratamiento, la masa presenta un gran componente necrótico, con viabilidad tumoral reducida y retracción parcial (flecha). Además, una zona hipodenuante (punta de flecha) adyacente a la lesión principal se relaciona con una colección posoperatoria. (c, d) En los mapas de ADC obtenidos (c) antes ($b = 0 \text{ s/mm}^2$; $3000/83,6$; ángulo de inclinación de 90°) y (d) después del tratamiento ($b = 600 \text{ s/mm}^2$; $3000/65,4$; ángulo de giro, 90°) el mismo día de la TC, el tumor muestra una difusión restringida en c (flecha) y una intensidad de señal aumentada en d (flecha), lo que está relacionado con la necrosis inducida por el tratamiento en la lesión metastásica.

Se están evaluando las imágenes para evaluar la efectividad del tratamiento dirigido al órgano dentro de las semanas posteriores al inicio de la terapia (Fig. 16). Un aumento en el ADC del tumor después de la trans-LA quimioembolización arterial se correlaciona con una respuesta a la terapia (147). De manera similar, la perfusión por TC se puede utilizar para evaluar la respuesta a los fármacos antiangiogénicos (p. ej., bevacizumab) tan pronto como 48 horas después del inicio de la terapia (38).

Detección en pacientes de alto riesgo con Defectos genéticos

Según las directrices más recientes (26), el examen clínico para excluir

En todos los casos de NET se deben realizar estudios en síndromes oncológicos complejos (p. ej., NEM-1) y obtener antecedentes familiares. En pacientes asintomáticos con NEM-1, los familiares deben someterse a vigilancia regular para la detección temprana del tumor.

El protocolo típico para el MEN-1 incluye evaluaciones clínicas y bioquímicas (calcio sérico, hormona paratiroidea, cromogranina A) cada 6 a 12 meses y estudios de imagen después de los 15 años con RM (de cabeza y abdomen) y TC multidetector (de tórax), que se repiten cada 2 a 5 años (9,23). La ecografía endoscópica y la RM se consideran complementarias para la evaluación de tumores pancreáticos en pacientes.

con MEN-1 (148). En pacientes con enfermedad de Von Hippel-Lindau, el cribado debe comenzar desde la infancia o la primera infancia e incluir una revisión anual de la retina.

examen, análisis de laboratorio (catecolaminas) e imágenes de los riñones (ecografía abdominal; resonancia magnética después de los 20 años o si los hallazgos ecográficos son anormales), páncreas, glándulas suprarrenales (a partir de la adolescencia del paciente), cerebro y columna vertebral (resonancia magnética a partir de los 10 años)

(9). En casos de neurofibromatosis tipo 1, la evaluación clínica (presión arterial, piel, mediciones de crecimiento, cambios esqueléticos, pubertad precoz), un examen oftalmológico anual (para gliomas ópticos) y la educación del paciente parecen ser útiles para detectar complicaciones y se consideran adecuados (9,149). No existen recomendaciones específicas para la vigilancia de tumores endocrinos (somatosis, feocromocitoma) (22). Los estudios de imagen basales (RM cerebral y de columna vertebral, radiografías convencionales de huesos, evaluación de tórax y abdomen) no parecen influir en el manejo, y su papel depende de la historia clínica y los hallazgos físicos (9,149). En niños con complejo de esclerosis tuberosa, se indican RM cerebral, ecografía renal y un electrocardiograma al momento de la presentación. No se han desarrollado guías de práctica para la vigilancia de TNE (hipofisario, paratiroideo y pancreático), y el cribado de estas entidades no está incluido en la práctica clínica.

Recomendaciones de alquiler. Se requieren estudios de imagen específicos, según los síntomas sugestivos de NET. La resección se considera la primera línea de tratamiento para tumores pancreáticos en pacientes con enfermedad de Von Hippel-Lindau (22) y en pacientes con MEN-1 (24). Las pruebas de seguimiento deben individualizarse según el tamaño y el comportamiento de crecimiento de cada tumor, pero los intervalos entre estudios de imagen (TC, RM) suelen ser de entre 1 y 2 años (146).

Conclusiones

Los GEP-NET son un grupo heterogéneo y complejo de neoplasias con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, aunque en la actualidad son más

Se detectan frecuentemente mediante estudios de imagen o endoscópicos. El diagnóstico histológico de los TNE-GEP se basa en la demostración

estratificación de marcadores neuroendocrinos en

El tejido y, dependiendo de la manifestación clínica, se pueden analizar varios marcadores séricos y urinarios. La imagenología contribuye significativamente a la atención del paciente, y su función principal consiste en la detección y caracterización de las lesiones primarias, la estadificación y el seguimiento posterior. Las imágenes morfológicas, como la TC multidetector y la RM, son las técnicas más utilizadas para la evaluación inicial y la exclusión de la enfermedad metastásica.

El papel de las imágenes funcionales (SRS, PET) se relaciona con el aumento de la expresión de receptores de somatostatina en la membrana celular. El grado de expresión de SSSTR en el momento del diagnóstico es útil como indicador pronóstico y puede influir en el manejo clínico, lo que indica el potencial para el tratamiento con terapias dirigidas, que representan una alternativa a la cirugía, el único tratamiento potencialmente curativo. Tanto las técnicas de imagen morfológica como las funcionales desempeñan un papel complementario, determinado principalmente por el estado del tumor en el momento de la presentación.

Divulgación de conflictos de intereses: DVS Actividades financieras relacionadas con el presente artículo: ninguna que declarar. Actividades financieras no relacionadas con el presente artículo: la institución cuenta con subvenciones o subvenciones pendientes de GE Healthcare; el autor recibe regalías de Elsevier. Otras relaciones: ninguna que declarar. PAB No existen conflictos de intereses relevantes que declarar. CF No existen conflictos de intereses relevantes que declarar. MAB Actividades financieras relacionadas con el presente artículo: ninguna que declarar. Actividades financieras no relacionadas con el presente artículo: recibe regalías de Springer.

Otras relaciones: ninguna que revelar.

Referencias

[PubMed] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. Epidemiología de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):1–18, vii.

2. Rindi G. Las directrices ENETS: el nuevo sistema de clasificación TNM. *Tumori* 2010;96(5):806–809.

3. Tan EH, Tan CH. Imagenología de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *World J Clin Oncol* 2011;2(1):28–43.

4. Turaga KK, Kvols LK. Avances recientes en la comprensión, el diagnóstico y

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):113–132.

5. Chang S, Choi D, Lee SJ, et al. Neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal: clasificación, base patológica y características imagenológicas. *RadioGraphics* 2007;27(6):1667–1679.

6. Heller MT, Shah AB. Imagenología de tumores neuroendocrinos. *Radiol Clin North Am* 2011;49(3):529–548, vii.

7. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. Cien años después del «carcinoma»: epidemiología y factores pronósticos de tumores neuroendocrinos en 35.825 casos en Estados Unidos. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063–

3072.

8. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; Grupo de Trabajo de las Directrices de la ESMO. Tumores gastroenteropancreáticos neuroendocrinos: Directrices de práctica clínica de la ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 5):v223–v227.

9. Toumpanakis CG, Caplin ME. Genética molecular de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):729–732.

10. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61–72.

11. Sundin A, Vulliamme MP, Kaltsas G, Plöckinger U; participantes de la Conferencia de Consenso de Mallorca; Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos. Guías de Consenso de ENETS para los Estándares de Atención en Tumores Neuroendocrinos: exámenes radiológicos.

Neuroendocrinología 2009;90(2):167–183.

[Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 12. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. Estudio epidemiológico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en Japón. *J Gastroenterol* 2010;45(2):234–243.

13. Modlin I, Zikusoka M, Kidd M, Latich I, Eick G, Romanyshyn J. La historia y epidemiología de los tumores neuroendocrinos. En: *Manual de tumores neuroendocrinos*. Bristol, Inglaterra: BioScientifica, 2006; 7–37.

14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Análisis de 5 décadas de 13.715 tumores carcinoides. *Cancer* 2003;97(4):934–959.

15. Modlin IM, Sandor A. Análisis de 8305 casos de tumores carcinoides. *Cancer* 1997;79(4):813–829.

16. Oberg K. Tumores endocrinos pancreáticos. *Se-min Oncol* 2010;37(6):594–618.

17. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, et al. Directrices de consenso de ENETS para los estándares de atención en tumores neuroendocrinos

Mors: hacia un enfoque estandarizado para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y su estratificación pronóstica. *Neuroendocrinología* 2009;90(2):162–166.

18. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(18):305–

312.

19. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Factores de riesgo asociados con tumores neuroendocrinos: un estudio de EE. UU. Estudio de casos y controles basado en la evidencia. *Int J Cancer* 2008;123(4):867–873.

20. Nascimbeni R, Villanacci V, Di Fabio F, Gavazzi E, Fellegara G, Rindi G. Microcarcinoma solitario del muñón rectal en la colitis ulcerosa. *Neuroendocrinología* 2005;81(6):400–404.

21. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. Directrices de tratamiento de NANETS: tumores neuroendocrinos bien diferenciados del estómago y el páncreas. *Páncreas* 2010;39(6):735–752.

22. Lodish MB, Stratakis CA. Tumores endocrinos en neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa y síndromes relacionados. *Mejores prácticas Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(3):439–449.

23. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, et al. Cribado de pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1): un análisis crítico de su utilidad. *World J Surg* 2009;33(6):1208–1218.

24. Boudreaux JP. Cirugía para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GE-PNETS). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):163–171, ix.

25. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL): actualización sobre los aspectos clinicopatológicos y genéticos. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):165–171.

26. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guías para el manejo de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (incluidos los carcinoides). *Gut* 2012;61(1):6–32.

27. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Cromogranina A como marcador de neoplasia neuroendocrina: un estudio multicéntrico italiano. *En-docr Relat Cancer* 2007;14(2):473–482.

28. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Cromogranina A: función biológica y utilidad clínica en la enfermedad tumoral neuroendocrina. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2427–2443.

29. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. La clasificación patológica de los tumores neuroendocrinos: una revisión de los sistemas de nomenclatura, clasificación y estadificación. *Páncreas* 2010;39(6):707–712.
30. Lloyd RV. Marcadores prácticos utilizados en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos. *Endocr Pathol* 2003;14(4):293–301.
31. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Tipificación histológica de tumores endocrinos. En: *Clasificación histológica internacional de tumores de la OMS. 2.ª ed.* Berlin, Alemania: Springer, 2000.
32. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. Estadificación TNM de tumores (neuro)endocrinos del intestino anterior: una propuesta de consenso que incluye un sistema de clasificación. *Virchows Arch* 2006;449(4):395–401.
33. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. Estadificación TNM de tumores neuroendocrinos del intestino medio y posterior: una propuesta de consenso que incluye un sistema de clasificación. *Virchows Arch* 2007;451(4):757–762.
34. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Factores pronósticos en neoplasias endocrinas pancreáticas: análisis de 136 casos con una propuesta para grupos de bajo grado e intermedio. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2633–2642.
35. Bosman F, Carneiro F, Hruban RH, Theise N. *Clasificación de la OMS de tumores del sistema digestivo*. Lyon, Francia: IARC Press, 2010.
36. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Informe patológico de tumores neuroendocrinos: aplicación del proceso de consenso de Delphic al desarrollo de un conjunto mínimo de datos patológicos. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–313.
37. Modlin IM, Gustafsson BI, Kidd M. Tumores carcinoides gastrointestinales. En: *Howden CW, et al. Advances in enfermedades digestivas*. Bethesda, Maryland: AGA Institute Press, 2007.
38. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imagenología de tumores neuroendocrinos. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):409–432, vii.
39. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennes-son N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Valor de la enterocistis por TC en sospecha de tumores carcinoides del intestino delgado. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(3):629–633.
40. Dumortier J, Ratineau C, Roche C, Lombard-Bohas C, Chayvialle JA, Scoazec JY. Angiogénesis y tumores endocrinos [en francés]. *Bull Cancer* 1999;86(2):148–153.
41. Procacci C, Carbognin G, Accordini S, et al. Tumores endocrinos no funcionantes del
- Páncreas: posibilidades de caracterización por TC helicoidal. *Eur Radiol* 2001;11(7):1175–1183.
42. Herwick S, Miller FH, Kepke AL. Resonancia magnética de tumores de células de los islotes pancreáticos. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(5):W472–W480.
43. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Tumor de células de los islotes pancreáticos: TC bifásica frente a RM en la detección de tumores. *Radiology* 2000;216(1):163–171.
44. Woodard PK, Feldman JM, Paine SS, Baker ME. Tumores carcinoides del intestino medio: hallazgos de TC y perfiles bioquímicos. *J Comp-put Assist Tomogr* 1995;19(3):400–405.
45. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. Resonancia magnética de tumores carcinoides: espectro de apariencia en el tracto gastrointestinal y el hígado. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(3):261–269.
46. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercom PD, et al. Resonancia magnética de tumores neuroendocrinos pancreáticos. *Br J Radiol* 2001;74(886):968–973.
47. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. Gammagrafía del receptor de somatostatina versus análisis de cromogranina A en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos de diferentes tipos: papel clínico. *Ann Oncol* 2003;14(7):1135–1141.
48. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Imagenología funcional de tumores neuroendocrinos con PET/TC combinada utilizando 68Ga-DOT-ATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotato) y 18F-FDG. *Cancer* 2008;112(11):2447–2455.
49. Miederer M, Weber MM, Fottner C. Imágenes moleculares de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(4):923–935.
50. Oberg K. Vías diagnósticas. En: *Manual de tumores neuroendocrinos*. Bristol, Inglaterra: BioScientifica, 2006; 101–121.
51. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Distribución sistémica de los subtipos del receptor de somatostatina en humanos: un estudio inmunohistoquímico. *En-docr J* 2005;52(5):605–611.
52. Bakker WH, Krenning EP, Reubi JC, et al. Aplicación in vivo de [111In-DTPA-D-Phe1]-octreótido para la detección de tumores positivos para el receptor de somatostatina en ratas. *Life Sci* 1991;49(22):1593–1601.
53. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Estandarización de la imagenología en tumores neuroendocrinos: resultados de un proceso Delphi europeo. *Eur J Radiol* 2001;37(1):8–17.
54. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. Especificidad de la gammagrafía del receptor de somatostatina
- Radiografía: estudio prospectivo y efectos de las localizaciones de falsos positivos en el manejo de pacientes con gastrinomas. *J Nucl Med* 1999;40(4):539–553.
55. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Guías de procedimiento para la obtención de imágenes tumorales mediante PET/CT con péptidos conjugados con 68Ga-DOTA: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):2004–2010.
56. Miederer M, Seidl S, Buck A, et al. Correlación de la expresión inmunohistopatológica del receptor 2 de somatostatina con valores de captación estandarizados en PET/CT con 68Ga-DOTA-TOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):48–52.
57. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Valor limitado de la tomografía por emisión de positrones con flúor-18 fluorodesoxiglucosa para la obtención de imágenes de tumores neuroendocrinos. *Eur J Nucl Med* 1998;25(1):79–83.
58. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, Sundin A, Bergström M, Långström B. Avances en PET para la detección de tumores endocrinos. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(2):311–324.
59. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A. Imágenes de medicina nuclear de tumores neuroendocrinos. *Ann Oncol* 2001;12(Suplemento 2):S51–S61.
60. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. La ecografía endoscópica es muy precisa y orienta el manejo de los pacientes con tumores neuroendocrinos del páncreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2271–2277.
61. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. TC, ecografía endoscópica y protocolo combinado para la evaluación preoperatoria de insulinomas pancreáticos. *AJR Am J Roent-genol* 2003;181(4):987–992.
62. McAuley G, Delaney H, Colville J, et al. Imagenología preoperatoria multimodal de insulinomas pancreáticos. *Clin Radiol* 2005;60(10):1039–1050.
63. Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Los tumores neuroendocrinos del intestino delgado están en aumento: Aspectos tempranos y tratamiento. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2(10):325–334.
64. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. PAAF guiada por ecoendoscopia endoscópica en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos antes de la cirugía. *Gastrointest Endosc* 2004;60(3):378–384.
65. Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. EUS-FNA predice la supervivencia a 5 años en tumores endocrinos de páncreas. *Gastrointest Endosc* 2009;70(5):907–914.

66. van Tuyt SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG. Detección de tumores neuroendocrinos del intestino delgado mediante videocápsula endoscópica. *Gastrointest En-dosc* 2006;64(1):66–72.
67. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. La ecoendoscopia sigue siendo superior a la tomografía computarizada multidetector para la detección de tumores neuroendocrinos pancreáticos. *Gastroin-test Endosc* 2011;73(4):691–696.
68. Hruban RH, Klimstra DS, Pitman MB. Tumores del páncreas. En: Atlas de patología tumoral. Washington, D. C.: Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, 2007; 23–376.
69. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, Shapiro AM, Sandha GS. El impacto de la ecoendoscopia preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos. *Can J Gastroenterol* 2008;22(10):817–820.
- [PubMed] 70. Guinness A, Vázquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersma MJ. Utilidad de la aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-FNA) en el diagnóstico de neuropatías funcionantes. Tumores roendocrinos. *Endoscopias Gastrointestinales*. 2002;56(2):291–296.
71. Palazzo L, Roseau G, Chaussade S, Salm-eron M, Gaudric M, Paolaggi JA. Tumores endocrinos pancreáticos: contribución de la endoscopia ultrasónica en el diagnóstico de localización [en francés]. *Ann Chir* 1993;47(5):419–424.
72. Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Tomografía computarizada con detectores múltiples y tumores pancreatoduodenales neuroendocrinos. *Acta Radiol* 2006;47(3):248–256.
73. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, et al. Ultrasonografía endoscópica y gammagrafía de receptores de somatostatina en la localización preoperatoria de insulinomas y gastrinomas. *Gut* 1996;39(4):562–568.
74. Lewis RB, Lattin GE Jr, Paal E. Tumores endocrinos pancreáticos: correlación radiológica-clínica-copatológica. *RadioGraphics* 2010;30(6):1445–1464.
75. Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Imágenes multimodales de lesiones sólidas neoplásicas y no neoplásicas del páncreas. *Radiografía* 2011;31(4):993–1015.
76. Bordenanou L, Vagefi PA, Sahani D, et al. Neoplasias endocrinas quísticas pancreáticas: ¿un tipo de tumor distinto? *J Am Coll Surg* 2008;206(3):1154–1158.
77. Rha SE, Jung SE, Lee KH, Ku YM, Byun JY, Lee JM. Hallazgos en TC y RM de tumores endocrinos del páncreas según la clasificación de la OMS. *Eur J Radiol* 2007;62(3):371–377.
78. Han JH, Kim MH, Moon SH, et al. Características clínicas y factores predictivos de malignidad en tumores neuroendocrinos pancreáticos [en coreano]. *Korean J Gastroenterol* 2009;53(2):98–105.
79. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, et al. Implicaciones de los tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes detectados incidentalmente: resultados a corto y largo plazo en pacientes. *Arch Surg* 2011;146(5):534–538.
80. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, et al. Patrones evolutivos en la detección y resultados de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas: la experiencia del Hospital General de Massachusetts de 1977 a 2005. *Arch Surg* 2007;142(4):347–354.
81. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detección de tumores de células de los islotes pancreáticos pequeños y funcionales: selección de secuencias de RM para una sensibilidad óptima. *Radiology* 2000;214(2):483–490.
82. Anaye A, Mathieu A, Closset J, Bali MA, Metens T, Matos C. Localización preoperatoria exitosa de un pequeño insulinoma pancreático mediante resonancia magnética ponderada por difusión. *JOP* 2009;10(5):528–531.
83. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, et al. Imágenes por resonancia magnética ponderadas por difusión en tumores endocrinos pancreáticos correlacionadas con características histopatológicas. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(5):1071–1079.
84. Hwang HS, Lee SS, Kim SC, Seo DW, Kim J. Bazo accesorio intrapancreático: análisis clínico-patológico de 12 casos. *Páncreas* 2011;40(6):956–965.
85. Sun HY, Kim SH, Kim MA, Lee JY, Han JK, Choi BI. Espectro de imágenes por TC de tumores serosos pancreáticos: basado en una nueva clasificación patológica. *Eur J Radiol* 2010;75(2):e45–e55.
86. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastrointestinales. Declaración de consenso de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS). *Neuroendocrinología* 2004;80(6):394–424.
87. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB y otros. Identificación de tumores primarios desconocidos en pacientes con metástasis hepáticas neuroendocrinas. *Arch Surg* 2010;145(3):276–280.
88. Levy AD, Sobin LH. De los archivos de la AFIP: Carcinoides gastrointestinales: características de imagen con comparación clinicopatológica. *RadioGraphics* 2007;27(1):237–257.
89. Bordi C. Carcinoides gástricos. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Supl 2):S94–S97.
90. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al. Tumor de células ECL y carcinoma endocrino pobremente diferenciado del estómago: evaluación pronóstica mediante análisis patológico. *Gastroenterología* 1999;116(3):532–542.
91. Levy AD, Taylor LD, Abbott RM, Sobin LH. Carcinoides duodenales: características imagenológicas y comparación clínico-patológica. *Radiología* 2005;237(3):967–972.
92. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Tumores del intestino delgado: características epidemiológicas y clínicas de 1260 casos del registro de tumores de Connecticut. *Arch Surg* 2007;142(3):229–235.
93. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Pautas de consenso para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos digestivos: tumor/carcinoma yeyuno-ileal bien diferenciado. *Neuroendocrinología* 2008;87(1):8–19.
94. Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. Hallazgos de TC en mesenteritis esclerosante (pánico-uitis): espectro de la enfermedad. *RadioGraphics* 2003;23(6):1561–1567.
95. Masselli G, Poletini E, Casciani E, Bertini L, Vecchioli A, Gualdi G. Neoplasias del intestino delgado: evaluación prospectiva de la enterocolitis por RM. *Radiología* 2009;251(3):743–750.
96. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. Enterocolitis por RM en el diagnóstico de neoplasias del intestino delgado. *Radiología* 2010;254(3):765–773.
97. Bellutti M, Fry LC, Schmitt J, et al. Detección de tumores neuroendocrinos del intestino delgado mediante enteroscopia de doble balón. *Dig Dis Sci* 2009;54(5):1050–1058.
98. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. Guía de consenso de NANETS para el diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos: tumores neuroendocrinos bien diferenciados de yeyuno, ileon, apéndice y ciego. *Pancreas* 2010;39(6):753–766.
99. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohmann CA Jr, Kende AI. Neoplasias primarias del apéndice: espectro radiológico de la enfermedad con correlación patológica. *RadioGraphics* 2003;23(3):645–662.
100. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, Papa MZ, Zip-pel DB. Carcinoides apendicular en un gran centro terciario: hallazgos patológicos y evaluación de seguimiento a largo plazo. *Am J Surg* 2011;201(6):805–808.
101. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. Guías de consenso de NANETS para el diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastrointestinales (TNE): TNE bien diferenciados del colon distal y el recto. *Pancreas* 2010;39(6):767–774.

102. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, et al. Indicaciones de polipsectomía endoscópica para tumores carcinoides rectales y utilidad clínica de la ecografía endoscópica. *Dis Colon Rectum* 2005;48(2):285–291.
103. Fujishima H, Misawa T, Maruoka A, Yoshi-naga M, Chijiwa Y, Nawata H. Tumor carcinoides rectal: detección ultrasonográfica endoscópica y extirpación endoscópica. *Eur J Radiol* 1993;16(3):198–200.
104. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Ho-ersch D, Fanti S, Baum RP. Detección de tumores neuroendocrinos primarios desconocidos (CUP-NET) mediante PET/TC con receptor (68)Ga-DOTA-NOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):67–77.
105. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Epidemiología de tumores neuroendocrinos: comparación entre Noruega y Norteamérica. *Cancer* 2008;113(10):2655–2664.
106. Jaffee IM, Rahmani M, Singhal MG, Younes M. La expresión del factor de transcripción intestinal CDX2 en tumores carcinoides es una Marcador de origen del intestino medio. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1522–1526.
107. Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LI, Biemond I, Lamers CB. Panorama del diagnóstico actual y avances recientes en tumores neuroendocrinos del tracto gastroenteropancreático: el enfoque diagnóstico. *Neth J Med* 2011;69(1):14–20.
108. Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Utilidad de CDX2 y TTF-1 en dif- Diferenciando carcinoides gastrointestinales de pulmonares. *Am J Clin Pathol* 2005;123(3):394–404.
109. Srivastava A, Hornick JL. La tinción inmunohistoquímica para CDX-2, PDX-1, NESP-55 y TTF-1 puede ayudar a distinguir los tumores carcinoides gastrointestinales de los tumores carcinoides pancreáticos endocrinos y pulmonares. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):626–632.
110. Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderhol-zer W. El rendimiento de la endoscopia con cápsula inalámbrica en la detección de tumores neuroendocrinos en comparación con la enterocolis por TC. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):660–665.
111. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Tratamiento quirúrgico de tumores carcinoides en estadio avanzado: lecciones aprendidas. *Ann Surg* 2005;241(6):839–845; discusión 845–846.
112. Elsayes KM, Menias CO, Bowerson M, Osman OM, Alkharoubi AM, Hillen TJ. Imagenología de tumores carcinoides: espectro de hallazgos con correlación patológica y clínica. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(1):72–80.
113. Gutiérrez G, Daniels IR, García A, Ramia JM. Carcinomatosis peritoneal de pequeña
- Tumor carcinoides intestinal. *World J Surg On-col* 2006;4:75.
114. Hlatky R, Suki D, Sawaya R. Metástasis carcinoides en el cerebro. *Cáncer* 2004;101(11):2605–2613.
115. Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, et al. Metástasis óseas en tumores carcinoides: Características clínicas, características de imagen y marcadores del metabolismo óseo. *J Nucl Med* 2003;44(2):184–191.
116. Fenwick SW, Wyatt JL, Toogood GJ, Lodge JP. Resección hepática y trasplante para tumores carcinoides primarios del hígado. *Ann Surg* 2004;239(2):210–219.
117. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, et al. Gammagrafía del receptor de somatostatina en la detección de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *J Nucl Med* 2003;44(3):359–368.
118. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detección de metástasis hepáticas a partir de endo- Tumores crinos: una comparación prospectiva de la gammagrafía del receptor de somatostatina, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. *J Clin Oncol* 2005;23(1):70–78.
119. Elias D, Lefebvre JH, Duvillard P, et al. Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos con un examen patológico de corte fino: son muchas más de las que se cree. *Ann Surg* 2010;251(2):307–310.
120. Gibril F, Jensen RT. Usos diagnósticos de análogos del receptor de somatostatina radiomarcados en tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. *Dig Liver Dis* 2004;36(Supl. 1):S106–S120.
- [Resumen] 121. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. Imágenes por resonancia magnética de metástasis hepáticas causadas por tumores neuroendocrinos: comparación de cuatro técnicas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(1):121–128.
122. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, et al. Caracterización de lesiones hepáticas focales mediante mediciones de ADC utilizando una técnica de resonancia magnética ecoplanar de disparo único con ponderación por difusión y activación respiratoria. *Eur Radiol* 2008;18(3):477–485.
123. Koh DM, Brown G, Riddell AM, et al. Detección de metástasis hepáticas colorrectales mediante RM con MnDPDP e imágenes ponderadas por difusión (DWI) solas y en combinación. *Eur Radiol* 2008;18(5):903–910.
124. Vossen JA, Buijs M, Liapi E, Eng J, Bluemke DA, Kamel IR. Análisis de las características operativas del receptor (ROC) de la resonancia magnética ponderada por difusión para diferenciar el hemangioma hepático de otras lesiones hepáticas hipervasculares. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(5):750–756.
- [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 125. Chiti A, van Graafeiland BJ, Savelli G, et al. Imagenología de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos mediante análogos de somatostatina radiomarcados. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Supl. 2):S190–S194.
126. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. Impacto clínico de la PET/CT con 68Ga-DOTANOC en pacientes con tumores neuroendocrinos. *J Nucl Med* 2010;51(5):669–673.
127. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. PET con 68Ga-DOTA-Tyr3-octreótido en tumores neuroendocrinos: comparación con gammagrafía del receptor de somatostatina y TC. *J Nucl Med* 2007;48(4):508–518.
128. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, et al. Valores y limitaciones del 18F-fluorode- Tomografía por emisión de positrones con oxiglucosa para la evaluación preoperatoria de pacientes con masas pancreáticas. *Páncreas* 2000;20(2):109–116.
129. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Rendimiento de la prueba de tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada para la estadificación mediastínica en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas: un metanálisis. *Ann Intern Med* 2003;139(11):879–892.
130. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. Metástasis óseas en pacientes con tumor neuroendocrino: PET con 68Ga-DOTA-Tyr3-octreo-tide en comparación con TC y gammagrafía ósea. *J Nucl Med* 2009;50(8):1214–1221.
131. Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Tumores/ carcinomas gástricos bien diferenciados. *Neuroendocrinología* 2006;84(3):158–164.
132. Kasono K, Hyodo T, Suminaga Y, et al. La ecografía endoscópica con contraste mejora la localización preoperatoria de insulinomas. *Endocr J* 2002;49(4):517–522.
133. Harring TR, Nguyen NT, Goss JA, O'Mahony CA. Tratamiento de metástasis hepáticas en pacientes con tumores neuroendocrinos: una revisión exhaustiva. *Int J Hepa-tol* 2011;2011:154541.
134. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Cirugía en dos pasos para metástasis hepáticas bilobulares sincrónicas de tumores endocrinos digestivos: un abordaje seguro para la resección radical. *Ann Surg* 2008;247(4):659–665.
135. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Tumores neuroendocrinos metastásicos en el hígado: ¿cómo seleccionar pacientes para trasplante hepático? *J Hepatol* 2007;47(4):460–466.
136. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Terapia sistémica para tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreático. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):R75–R90.

137. Pitt SC, Knuth J, Keily JM, et al. Metástasis neuroendocrinas hepáticas: ¿quimioembolización o embolización blanda? *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1951–1960.
138. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Mod-lin I. Nuevas terapias farmacológicas para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39(3):615–628.
139. Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Imagenología molecular como patología molecular in vivo para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: implicaciones para el seguimiento tras la terapia. *J Nucl Med* 2005;46(Supl. 1):76S–82S.
140. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Imágenes del receptor de somatostatina con indi-um-111-pentetreótida en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos: seguridad, eficacia e impacto en el manejo del paciente. *J Nucl Med* 1995;36(4):542–549.
141. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. Impacto clínico de la gammagrafía del receptor de somatostatina en el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *J Nucl Med* 1997;38(6):853–858.
142. Ducreux M, Ruzsiewicz P, Chayvialle JA, et al. Efecto antitumoral del análogo de la somatostatina de acción prolongada, lanreotida, en tumores neuroendocrinos. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3276–3281.
143. Gonzalez MA, Biswas S, Clifton L, Corrie PG. Tratamiento de tumores neuroendocrinos con 5-fluorouracilo infusional, ácido folínico y estreptozocina. *Br J Cancer* 2003;89(3):455–456.
144. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Malato de sunitinib para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos. *N Engl J Med* 2011;364(6):501–513.
- [PubMed] 145. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus para la enfermedad neuroendocrina pancreática avanzada. *N Engl J Med* 2011;364(6):514–523.
146. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. Directrices de consenso de ENETS para los estándares de atención en tumores neuroendocrinos: seguimiento y documentación. *Neuroendocrinología* 2009;90(2):227–233.
147. Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, et al. Evaluación mediante resonancia magnética funcional de la respuesta tumoral en pacientes con metástasis hepática neuroendocrina tratados con quimioembolización arterial transcatheter. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(1):67–73.
148. Barbe C, Murat A, Dupas B, et al. Imágenes por resonancia magnética versus ecografía endoscópica para la detección de tumores pancreáticos en neoplasia endocrina múltiple tipo 1. *Dig Liver Dis* 2012; 44(3):228–234.
149. Ferrer RE, Huson SM, Thomas N, et al. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de personas con neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81–88.