



## ¿Cómo se diagnostican los tumores neuroendocrinos pancreáticos? (How are pancreatic neuroendocrine tumors diagnosed?)

Edgardo Mengual-Moreno<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>

Maribel Lizarzábal-García<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas “Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón”. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 10 de Agosto 2022

Aceptado: 10 de Septiembre 2022

### RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET) surgen de las células pancreáticas endocrinas y comprenden del 3 al 5% de los cánceres de páncreas. Existen actualizaciones en el diagnóstico, incluido el análisis histopatológico, biomarcadores, imágenes y endoscopia. Se deben optimizar las herramientas diagnósticas validadas y visualizar herramientas futuras.

**Palabras claves:** tumores neuroendocrinos pancreáticos, diagnóstico, biomarcadores, endoscopia.

### ABSTRACT

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) arise from pancreatic endocrine cells and comprise 3-5% of pancreatic cancers. There are updates in the diagnosis, including histopathological analysis, biomarkers, imaging, and endoscopy. Validated diagnostic tools should be optimized and future tools envisioned.

**Key words:** pancreatic neuroendocrine tumors, diagnosis, biomarkers, endoscopy.

**Autor de correspondencia:** Edgardo Mengual-Moreno, Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas “Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón”. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: [mengual88@hotmail.com](mailto:mengual88@hotmail.com)



## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP), son un grupo de tumores con una heterogeneidad significativa y un comportamiento clínico complejo. La tasa de incidencia de TNEP es de 1,0 casos nuevos *por* 100 000 personas *por* año en los Estados Unidos y representa del 2 % al 4 % de todas las neoplasias pancreáticas (1,2).

Todos los TNEP tienen potencial maligno. Estos tumores se derivan de las células de los islotes pancreáticos y podrían subclasificarse en subgrupos funcionales y no funcionales. Los P-NET funcionales, incluidos insulinoma, gastrinoma, VIPoma y glucagonoma, causan síndromes clínicos de hipersecreción hormonal. Las presentaciones clínicas de los P-NET funcionales se relacionan principalmente con los efectos hormonales, como la hiperglucemia en el insulinoma y la diarrea secretora de gran volumen en el VIPoma. Por el contrario, los P-NET que no funcionan suelen ser hallazgos incidentales en estudios de imágenes para otras causas o efectos de masa en etapas tardías (3).

El insulinoma es el TNEP funcional más común. En casos sospechosos de insulinoma, se deben realizar pruebas de glucosa en sangre, insulina, péptido C y proinsulina en ayunas de 72 h junto con pruebas de drogas para sulfonilureas. Las pruebas de laboratorio para los niveles séricos de glucagón y VIP serían útiles para el diagnóstico de glucagonoma y VIPoma. El nivel de CgA circulante también es un marcador de diagnóstico sensible y específico, con la excepción del insulinoma (4).

Los estudios de imágenes más comunes para TNEP incluyen Ultrasonido endoscópico, Tomografía Axial Computarizada, Resonancia magnética y Gammagrafías con Radioisótopos. La gammagrafía con receptor de péptido similar al glucagón-1 radiomarcado, es otra herramienta sensible para detectar pequeños insulinomas. Los TNEP podrían presentarse como lesiones quísticas de paredes delgadas sin comunicación con el conducto pancreático que clínica y radiológicamente pueden simular neoplasias quísticas mucinosas (5).

Microscópicamente, son neoplasias bien diferenciadas. Los marcadores neuroendocrinos y epiteliales están indicados para el diagnóstico. Se justifica la inmunorreactividad de Ki-67 para asignar el grado del tumor. La inmunorreactividad a la insulina es necesaria en el diagnóstico de insulinoma en casos de tumores multifocales o insulinomatosis (6).

## DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

### - IMÁGENES CONVENCIONALES

Las imágenes convencionales, como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), son herramientas diagnósticas fundamentales para localizar, caracterizar y estadificar los TNEP (7).

La RMN se usa con menos frecuencia que la TAC debido al aumento del costo, el tiempo de adquisición y la posibilidad de artefactos de movimiento. La TAC multifásica con contraste intravenoso es fundamental para aumentar la rentabilidad diagnóstica (8).

Los TNEP son generalmente hipervasculares y muestran realce en la fase arterial tardía, y las metástasis también son hipervasculares y se visualizan mejor en la fase arterial. Para la detección de metástasis en el hígado, la RM es más sensible que la TAC (9).



### - IMÁGENES FUNCIONALES

La gammagrafía de receptores de somatostatina, se ha utilizado desde la década de 1990 para evaluar TNEP. <sup>111</sup>In-pentetreotide, un análogo de la somatostatina radiomarcado, podía detectar de forma segura y eficaz los TNEP con más eficacia que las imágenes convencionales (10). El <sup>68</sup>Ga-DOTATOC en comparación con las técnicas de receptores de serotonina más antiguas y encontró un rendimiento diagnóstico más alto en un 30% (11).

La tomografía por emisión de positrones (PET)/CT y la resonancia magnética PET/MRI con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, ambas modalidades de imágenes funcionan de manera similar en la identificación de tumores primarios abdominales y el rendimiento de metástasis en los ganglios linfáticos (12).

Los avances en la aplicación de la automatización y la inteligencia artificial podrían mejorar la consistencia diagnóstica y la precisión de las imágenes funcionales.

### COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCÓPICA Y ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO

La Colangio-Pancreatografía Retrógrada Endoscópica y el Ultrasonido Endoscópico son las herramientas endoscópicas más importantes para obtener imágenes y acceder al sistema biliar pancreático. El Ultrasonido Endoscópico es más sensible que otras modalidades como tomografía o resonancia magnética para diagnóstico de TNEP (13).

Esta herramienta diagnóstica, proporciona información adicional sobre la profundidad de la invasión y puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos locales. Otras ventajas incluyen la capacidad de realizar una aspiración con aguja fina para obtener tejido para análisis citológico y molecular, así como colocar una sonda de ablación por radiofrecuencia para candidatos quirúrgicos (14). Las desventajas incluyen la dependencia del operador (15).

### DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La Organización Mundial de la Salud divide los tumores neuroendocrinos en bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados (16). Los TNEP se dividen en tumores de bajo grado (G1, Ki-67 < 3%), de grado medio (G2, Ki-67 3–20%) y de alto grado (G3, Ki-67 > 20%) de acuerdo con el índice de proliferación Ki-67, calculado a partir de la proteína nuclear Ki-67 (17).

El diagnóstico histológico se basa principalmente en la tinción inmunohistoquímica para los marcadores tumorales neuroendocrinos: sinaptofisina, cromogranina A y receptores de somatostatina (18).

### BIOMARCADORES

Los biomarcadores se miden en plasma: cromogranina A, pancreastatina, enolasa específica de neuronas y neuroquinina A. Estos biomarcadores fueron considerados inicialmente con muchos elogios y actualmente son ampliamente utilizados, tienen sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas, no pueden identificar la progresión temprana de la enfermedad y son incapaces de proporcionar información sobre la biología molecular del tumor, como la proliferación celular y la señalización del factor de crecimiento. Varios factores, como la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, los tumores malignos y el uso de medicamentos con inhibidores de la bomba de protones pueden causar resultados falsos positivos de



cromogranina A. En tal sentido, este último biomarcador, tiene una especificidad del 10% al 35% y su sensibilidad oscila entre el 32% y el 92% (19). No se recomienda el uso de cromogranina A, como herramienta de detección, y tiene una mayor utilidad para monitorear la respuesta a la terapia y la vigilancia después de que se haya realizado un diagnóstico.

Si los pacientes tienen síntomas sospechosos de TNEP funcionales, algunos biomarcadores, como la insulina, y el glucagón, son específicos, aunque su uso es limitado en el diagnóstico preciso (20).

### CONCLUSIONES

Existen múltiples avances en técnicas diagnósticas de TNEP. La clasificación de la OMS de ha cambiado a lo largo de los años, y la actualización significativa más reciente es la distinción entre tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. El diagnóstico amerita un enfoque multidisciplinario: clínico, laboratorio e imágenes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Milan SA, Yeo CJ. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Opin Oncol* 2012;24(1):46-55.
2. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, Kleeff J. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2014;20(38):13893-8.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):153-71.
4. Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, Meng CT, Sun Z, Bai CM, Zhao DC, Zhang TP, Zhao YP, Song YL, Wang YH, Chen J, Lu CM. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord* 2014;14:64.
5. Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, Gloor B, Martius F, Maecke H, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4398-405.
6. Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S, Tsunoda T, Kohno T, Shiraishi K. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1119.
7. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29(2):165-183.
8. Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(3):919-935.
9. Jawlakh H, Velikyan I, Welin S, Sundin A.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/MRI and  $^{11}\text{C}$ -5-HTP-PET/MRI are superior to  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT for neuroendocrine tumour imaging. *J Neuroendocrinol* 2021;33(6):e12981.



10. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995;36(4):542-9.
11. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28(12):1751-7.
12. Sawicki LM, Deuschl C, Beiderwellen K, Ruhlmann V, Poeppel TD, Heusch P, Lahner H, Führer D, Bockisch A, Herrmann K, Forsting M, Antoch G, Umutlu L. Evaluation of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/MRI for whole-body staging of neuroendocrine tumours in comparison with <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur Radiol* 2017;27(10):4091-4099.
13. Ginès A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):291-6.
14. Hasan MK, Hawes RH. EUS-guided FNA of solid pancreas tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(2):155-67.
15. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013;266(1):38-61.
16. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33(1):115-154.
17. Milione M, Maisonneuve P, Grillo F, Mangogna A, Centonze G, Prinzi N, Pusceddu S, Garzone G, Cattaneo L, Busico A, Bossi P, Spaggiari P, Pellegrinelli A, Del Gobbo A, Ferrero S, Kankava K, Pruneri G, Rolli L, Roca E, Bercich L, Tironi A, Benvenuti MR, Gallazzi MS, Romano R, Berruti A, Pastorino U, Capella C. Ki-67 Index of 55% Distinguishes Two Groups of Bronchopulmonary Pure and Composite Large Cell Neuroendocrine Carcinomas with Distinct Prognosis. *Neuroendocrinology* 2021;111(5):475-489.
18. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev* 2020;41(2):371-403.
19. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwekkeboom D, Strosberg J, Meyer T, Moss SF, Washington K, Wolin E, Liu E, Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e435-e446.
20. Malczewska A, Oberg K, Kos-Kudla B. NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis. *Endocr Connect* 2021;10(1):110-123.