



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Medicina Nuclear en el Diagnóstico de Tumores Neuroendocrinos

Diagnosis of Neuroendocrine Tumors by
Nuclear Medicine

Trabajo Fin de Grado

Curso 2019/20



Universidad Zaragoza

Autora: Aurora Vivancos Caro

Director: Dr. Enrique Prats Rivera

Agradecimientos:

Deseo agradecer al Dr. Enrique Prats el apoyo brindado a mi trabajo y su incondicional dedicación a lo largo de estos duros meses.

Índice

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN	3
3.1. Tumores neuroendocrinos	3
3.1.1. Clasificación	3
3.1.2. Subtipos y localizaciones	5
3.1.3. Causas y factores de riesgo	8
3.1.4. Diagnóstico de TNE	9
4. OBJETIVOS	12
5. MATERIAL Y MÉTODO	12
5.1. Búsqueda bibliográfica	12
5.2. Recogida de información	13
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
6.1. Técnicas de Medicina Nuclear	14
A) Gammagrafía	14
B) Tomografía por emisión de positrones (PET)	19
6.2. Algoritmos diagnósticos	23
6.3. Teragnosis	24
7. CONCLUSIONES	26
8. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN

1.1. Objetivos

Revisar y analiza la bibliografía disponible sobre el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (TNE). Señalar las principales ventajas de los métodos de medicina nuclear, analizar los trazadores más adecuados y señalar las principales aplicaciones clínicas acorde a los resultados obtenidos. Como objetivo secundario, analizar la introducción de la teragnosis en dichos tumores.

1.2. Material y Métodos

Se revisan y analizan un total de 29 artículos, conseguidos en las distintas fuentes bibliográficas de Ciencias de la Salud, de los cuales se rechazan 7. Todos ellos relacionados con los tumores neuroendocrinos (TNE) y con su diagnóstico mediante técnicas convencionales y mediante técnicas de medicina nuclear. También se analizan 4 guías de práctica clínica: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) y European Association of Nuclear Medicine (EANM). Se comparan los datos obtenidos y se realiza un breve resumen de cada técnica.

1.3. Resultados/discusión

Se revisa y analiza la utilidad clínica de la gammagrafía con receptores de somatostatina (GRS) y de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG. Se realiza el mismo procedimiento con la tomografía por emisión de positrones (PET) marcada con: ^{18}F -fluorodesoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG), ^{18}F -LDOPA (^{18}F -fluoro-L-dihidroxifenilalanina) y con ^{68}Ga -DOTA-péptidos (^{68}Ga -DOTA-péptidos). Se comentan los algoritmos necesarios para llevar a cabo el diagnóstico de los TNE. Se hace una breve explicación del concepto de teragnosis.

1.4. Conclusiones

La GRS y el PET son técnicas útiles para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los TNE. Ambos utilizan radiotrazadores específicos según el tipo de tumor que se vaya a estudiar. El procedimiento diagnóstico de elección, de disponerse, es el PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos, que como la GRS, utiliza la sobreexpresión de receptores de somatostatina de los TNE. El uso de técnicas funcionales permite el diagnóstico y tratamiento de los TNE: teragnosis.

1.5. Palabras claves

Tumores neuroendocrinos, medicina nuclear, gammagrafía con receptores de somatostatina ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$, PET/TC con ^{68}Ga -DOTA o ^{18}F -FDG, teragnosis.

2. ABSTRACT

2.1. Objectives

The aim of this study is to review and analyse the available bibliography about neuroendocrine tumors (NETs). Pointing out the main advantages in the methods of nuclear medicine, analyse suitable tracers and note the principal clinical application in accordance with the obtained results. As a secondary objective, introduce the word theragnosis.

2.2. Materials and methods

In this study a sum of 29 articles, obtained through the official websites of Health Sciences have been checked, 7 of them have been rejected. All of them are related with NETs and with its diagnosis by common techniques and by nuclear medicine. In addition 4 Clinical Practice Guidelines have been processed: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and European Association of Nuclear Medicine (EANM). Data have been compared and a brief summary of each technique have been done.

2.3. Results

The clinical utility of the somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and ^{123}I -MIBG scintigraphy have been analyzed. The same procedure have been done with positron emission tomography (PET) marked with: ^{18}F -FDG, ^{18}F -LDOPA and ^{68}Ga -DOTA-peptides. The diagnostic algorithms are mentioned. A brief explanation of theragnosis is done.

2.4. Conclusions

Somatostatin receptor scintigraphy and positron emission tomography are useful for diagnosis, staging and tracing of NETs. Both of them use specific radiotracers according to the tumor which is going to be study. The one is PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-peptides, which use the over expression of somatostatin receptors of NENs, as SRS. Using functional techniques molecules with isotopes can be used, allowing us to diagnose and to treat NENs (theragnosis).

2.5. Key words

Neuroendocrine tumors, nuclear medicine, somatostatine receptors scintigraphy ^{111}In or $^{99\text{m}}\text{Tc}$, PET/CT with ^{68}Ga -DOTA or ^{18}F -FDG, theragnosis.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo. Son neoplasias epiteliales de diferenciación neuroendocrina. Pueden surgir en cualquier órgano del cuerpo, ya que estas células se distribuyen en la etapa embrionaria por todo el organismo, a través de las crestas neurales, las glándulas endocrinas, los islotes y el sistema endocrino difuso.^{1,2}

Las células neuroendocrinas se caracterizan por producir hormonas, que se almacenan dentro de las células y son secretadas a la sangre produciendo su efecto en la misma célula, en las de su alrededor o en otras células de órganos lejanos. Estas hormonas ejercen control sobre distintas células del organismo, así cada hormona actúa sobre unos determinados tejidos de forma específica para mantener el correcto funcionamiento del organismo.¹

Los TNE son poco frecuentes, con una incidencia anual ajustada por edad de 5.25 casos por 100.000 habitantes³. Ha aumentado su incidencia en los últimos 30 años principalmente por la mejoría de las técnicas diagnósticas y por la mejor identificación de los casos. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de crecimiento lento y de supervivencia larga. Es por esto que los tumores neuroendocrinos son la segunda neoplasia avanzada más prevalente del tracto digestivo tras el cáncer colorrectal.¹

3.1.1. Clasificación

Dentro de este grupo de neoplasias se incluyen los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP), los tumores neuroendocrinos pulmonares, los tumores neuroendocrinos de origen primario desconocido, los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, simpatoblastoma, neuroblastoma), el carcinoma medular de tiroides, los tumores adenohipofisarios y el tumor de células de Merkel.¹

Se pueden desarrollar tumores neuroendocrinos a partir del sistema endocrino difuso en cualquier órgano de origen endodérmico. Por lo tanto, en la definición también se incluyen tumores de localizaciones como el timo, cervix, mama, próstata, ovario...¹

Dentro de los TNE, los más frecuentes son los TNEGEP. La clasificación de estos tumores ha ido evolucionando en las últimas dos décadas. Actualmente se pueden diferenciar tres grandes grupos, los **TNEGEP de bajo grado**, que hacen referencia en la clasificación antigua a los tumores carcinoides y tumores pancreáticos neuroendocrinos bien diferenciados, se caracterizan además por presentar escasa división celular con < 2 mitosis por 10 HPF y un índice de Ki-67 $\leq 2\%$, por lo que tienen un crecimiento tumoral más lento y por tanto un mejor pronóstico; los **TNEGEP de grado intermedio** presentan un pronóstico intermedio, histológicamente presentan una diferenciación moderada y una mayor actividad de división que los anteriores, se caracterizan por tener entre 2-20 mitosis por 10 HPF y/o un Ki 67 entre 3-20%. Este grupo es el más heterogéneo clínicamente. Por último los **tumores de alto grado (carcinomas neuroendocrinos)** son tumores pobremente diferenciados, que se caracterizan por alto índice de proliferación con un comportamiento claramente más agresivo (Tabla 1).^{1,4}

TNE gastroenteropancreáticos	Características histológicas
Bajo grado	< 2 mitosis/ 10 CGA $\leq 2\%$ Ki67
Intermedio	2-20 mitosis/ 10 CGA 3-20% Ki67
Alto grado	>20 mitosis/ 10 CGA >20% Ki 67

Tabla 1. Clasificación de los TNE gastroenteropancreáticos según la OMS (CGA: campos de gran aumento)

Otra forma de clasificarlos es en función de que exista o no un síndrome clínico producido por la liberación hormonal en algunos subtipos de estos tumores, de este modo se catalogan en **tumores funcionantes o tumores no funcionantes**.¹

Dentro de los **funcionantes** encontramos distintos tipos en función de la célula de los islotes pancreáticos de las que se originan y según la hormona secretada, destacando por tanto, el gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma y el somatostatina. Los TNEGEP de origen intestinal también pueden ser funcionantes produciendo un síndrome carcinoide.¹

En los últimos años dos nuevas clasificaciones de los TNE han sido propuestas por las sociedades americana y europea que intentan estadificar los TNE como el resto de tumores sólidos del organismo, en función del tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis (TNM de la ENETS y el TNM de AJCC), con ligeras diferencias entre ambas que requieren de validación futura.⁵

3.1.2. Subtipos y localizaciones

Los tumores neuroendocrinos pueden aparecer en distintas localizaciones.

La clasificación de la OMS del 2010 para tumores digestivos es la más aceptada por la comunidad científica. Estratifica estos tumores basándose en su diferenciación histológica, ki67 e índice mitótico en tres grandes grupos pronósticos: G1 y G2 TNE y G3 CNE (carcinoma neuroendocrino). Sin embargo, en 2017, la clasificación de la OMS para tumores neuroendocrinos fue actualizada, e incluyó los TNE pancreáticos pero no a los gastrointestinales.^{3,4}

En los TNE de pulmón, la clasificación de la OMS de 2015 es la que más se usa, y define 4 categorías (carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas) basándose en características morfológicas, índice mitótico y la presencia de necrosis³. El ki 67 no se requiere para la clasificación de estos tumores.^{3,5}

La **Tabla 2** resume las principales características de la clasificación OMS por localización del tumor.

TNE Pancreáticos OMS 2017	TNE Gastrointestinales OMS 2010	TNE Bronquiopulmonares OMS 2015
Bien diferenciados:		
TNEP G1 ki67 <3; <2 mit/10 CGA	TNEGi G1 ki67≤2%; <2 mit/10 CGA	Carcinoide típico <2 mit/10 CGA; no necrosis
TNEP G2 ki67 3-20%; 2-20 mit/10 CGA	TNEGi G2 ki67 2-20% y/o 2-20 mit/10 CGA	Carcinoide atípico 2-10 mit/10 CGA y/o foco de necrosis
TNEP G3 ki67>20%; >20 mit/10 CGA		
Pobrementemente diferenciados:		
TNEP G3 ki67>20% >20 mit/10 CGA	TNEGi G3 ki67>20% y/o >20 mit/CGA	CNE células pequeñas >10 mitosis/10 CGA
Tipo células pequeñas	Tipo células pequeñas	CNE células grandes
Tipo células grandes	Tipo células grandes	>10 mitosis/10 CGA CNE combinado de células pequeñas >10 mitosis/10 CGA

Tabla 2. Clasificación OMS de TNE pancreáticos, gastrointestinales y pulmonares (CGA: campos de gran aumento; CNE: carcinoma neuroendocrino; TNEGi: tumor neuroendocrino gastrointestinal; TNEP: tumor neuroendocrino pancreático).

A continuación una breve explicación de cada uno de ellos según la SEOM:

A) TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES

Su localización más frecuente es el tracto gastrointestinal.

- **TNE gástricos:** gran parte son no funcionantes, sin metástasis. Presentan un subgrupo con un comportamiento más agresivo. ¹
- **TNE del intestino delgado:** son más frecuentes en varones. En el momento del diagnóstico, más de la mitad presenta enfermedad no localizada. Aparecen más frecuentemente en íleon distal y suelen ser multicéntricos. Presentan con más frecuencia síndrome carcinoide. ¹
- **TNE apendiculares:** diagnosticados generalmente de forma incidental tras procedimientos quirúrgicos por otros motivos. Tienen un comportamiento poco agresivo. ¹
- **TNE de colon:** la mayoría presentan metástasis al diagnóstico y suelen tener un comportamiento más agresivo. ¹
- **TNE de recto:** tienen menos tendencia a metastatizar que los de colon. A veces son localizados de forma precoz gracias a técnicas como la rectoscopia de rutina tras la presencia de sangre en heces, dolor o estreñimiento. ¹

B) TUMORES NEUROENDOCRINOS BRONQUIOPULMONARES

Son los TNE más frecuentes, aunque representan solo el 1-2% de las neoplasias pulmonares del adulto. ⁵

A diferencia de los TNEGEP, la abundancia de Ki67 no es un criterio para clasificarlos, pero tiene valor pronóstico, que se da a la buena o escasa diferenciación celular, pudiendo ser útil en la toma de decisiones terapéutica. ⁵

La mitad de los casos son asintomáticos y se diagnostican como hallazgo de un nódulo en una radiografía de tórax, hecho por otro motivo. La otra mitad debuta con síntomas respiratorios inespecíficos. ⁵

C) TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Se clasifican en función de la célula endocrina pancreática de la que derivan y el tipo de hormona que secretan.

Tumores endocrinos pancreáticos funcionantes:

- **Gastrinoma:** tumores funcionalmente activos que originan el síndrome de Zollinger-Ellison, es un síndrome de secreción inadecuada de gastrina. Un 20% son familiares, formando parte de MEN1. Se dan en la 6ª década de la vida y son más frecuentes en mujeres. Se localizan habitualmente en páncreas o en duodeno (principalmente en la primera y segunda porción duodenal). Algunos presentan metástasis en el momento del diagnóstico.^{1,6}
- **Insulinoma:** habitualmente benignos, producen insulina, condicionando la aparición de hipoglucemia. Sólo una décima parte son malignos. Suelen aparecer en la 5ª década de la vida y son más frecuentes en mujeres.^{1,6}
- **Glucagonoma:** tumor funcionalmente activo que secreta glucagón. Suelen aparecer en la 5ª década de la vida. Un porcentaje elevado de los glucagonomas presentan metástasis en el momento del diagnóstico.^{1,6}
- **Somatostatinoma:** muy infrecuente habitualmente funcionante, que secreta somatostatina, tiene comportamiento maligno. Se localiza con la misma frecuencia en páncreas que en intestino delgado. Puede aparecer asociado con los síndromes neurofibromatosis tipo 1, MEN 1 y Von Hippel-Lindau. Suelen aparecer en la 6ª década de la vida.^{1,6}
- **VIPoma:** tumores funcionalmente activos y con frecuencia malignos, que segregan polipéptido intestinal vasoactivo, originando un síndrome de diarrea acuosa (Síndrome de Verner-Morrison). Suelen ser tumores solitarios, de gran tamaño que se localizan en la cola del páncreas. La mayoría son malignos con extensión extrapancreática. Se dan en la 4ª-5ª década de la vida y es más frecuente en mujeres.^{1,6}

Tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes:

No producen ningún síndrome derivado de la hiperproducción hormonal. Se localizan habitualmente en la cabeza de páncreas, y originan síntomas derivados del crecimiento local, como dolor e ictericia (coloración amarillenta de la piel y mucosas por ascenso de la bilirrubina en sangre). Son relativamente agresivos, y en más de la mitad de los casos presentan comportamiento maligno, con invasión local o metástasis. Suelen darse en la 4ª-5ª década de la vida.^{1,6}

D) OTROS TUMORES NEUROENDOCRINOS

- **Carcinoma medular de tiroides:** representan entre el 3-5% de los carcinomas de tiroides. El 80% son esporádicos y el 20% hereditarios. Generalmente la enfermedad se encuentra diseminada en el

momento del diagnóstico. Secreta calcitonina aparte de otras hormonas. Produce síntomas clínicos como la diarrea y flushing faciales. ¹

- **Carcinomas de la glándula suprarrenal:** es muy infrecuente. A veces puede presentarse dentro de síndromes hereditarios como el Síndrome de Li-Fraumeni, entre otros. ¹
- **Feocromocitomas y paragangliomas:** los feocromocitomas derivan de la glándula suprarrenal y pueden secretar catecolaminas. Entre un 15-20% aparecen fuera de la glándula suprarrenal recibiendo el nombre de paragangliomas. Pueden ser esporádicos o englobarse dentro de síndromes hereditarios. ¹

3.1.3. Causas y factores de riesgo

La mayoría de TNE son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, a veces pueden aparecer agregados en familias, dando lugar a síndromes hereditarios.

Estos síndromes tienen unas características generales comunes ⁶:

- Herencia autosómica dominante
- Penetrancia incompleta
- Expresividad variables
- Gen supresos tumoral

Entre los síndromes hereditarios destacan las neoplasias endocrinas múltiples. Se distinguen dos formas:

a) MEN 1

Es un síndrome hereditario caracterizado por el desarrollo de tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios. Es debido a la mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11. ¹

b) MEN 2

Es muy infrecuente. Se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT). Se hereda también de forma autosómica dominante. Existen tres formas, el **MEN 2a**, el **MEN 2b** y el **carcinoma medular de tiroides familiar (CMTf)**. En el **MEN 2a**, el carcinoma medular de tiroides puede asociarse a feocromocitoma y a hiperplasia de paratiroides. En el **MEN 2b**, el carcinoma medular de tiroides se asocia a hábito marfanoide y neuromas, también a feocromocitomas. Se han encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN 2a como en el MEN2b. ¹

3.1.4. Diagnóstico de TNE

Se sabe que la mayoría de los TNE se diagnostican tarde porque su crecimiento es lento y porque en su gran mayoría son no funcionantes, de manera que no generan síntomas asociados a la secreción hormonal, se encuentran de manera repentina cuando se hacen pruebas por otros motivos.⁵

Cuando aparece la clínica, el diagnóstico inicial suele ser radiológico, mediante ecografía o TC. En ese momento los marcadores tumorales llamados “**generales**”, comunes a todos los tumores neuroendocrinos, y fundamentalmente, la cromogranina A, son una herramienta útil en el diagnóstico. También se pueden usar marcadores “**específicos**” en aquellos TNE que debutan con clínica asociada a su secreción.^{4,5}

A continuación una relación de los marcadores generales de los TNE⁶:

- **CgA (cromogranina A):** puede dar falsos positivos en insuficiencia renal o hepática, también en hipergastrinemia.
- **CEA (antígeno carcinoembrionario):** algunos TNEP y CMT pueden dar falsos positivos.
- **ACTH, PTHrp, GHRH (hormona adrenocorticotropa, proteína relacionada con la hormona paratiroidea, hormona liberadora de la hormona de crecimiento):** producen cuadro clínico de hipercalcemia, acromegalia o síndrome de Cushing.
- **Enolasa neuronal específica:** en hemólisis e insuficiencia renal pueden aparecer falsos positivos.

Dentro de los marcadores específicos se encuentran⁶:

- **Serotonina:** para tumor carcinoide. Tiende a acumularse en plaquetas, por lo que es un marcador muy errático.
- **5-HIAA (ácido 5-hidroxindolacético):** para tumor carcinoide.
- **Histamina:** para tumor carcinoide.
- **Insulina y proinsulina:** para insulinomas.
- **Glucagón:** para glucagonoma. Falsos positivos en diabetes descompensada, ayuno, hipoglucemias, etc.
- **VIP (péptido intestinal vasoactivo):** para vipoma. Puede dar niveles normales al inicio con clínica típica.
- **Gastrina:** para gastrinoma. Puede aparecer elevado en causas no tumorales de hipergastrinemia.
- **Somatostatina:** para somatostatinaoma.
- **Polipéptido pancreático:** para tumor pancreático y carcinoide (en aproximadamente el 50% de los TNE pancreáticos, fundamentalmente no funcionantes y en menor porcentaje, en carcinoides). Mejora la sensibilidad de la CgA si se determina conjuntamente en TNEP y carcinoides.

Ante la sospecha de un tumor neuroendocrino, fundamentalmente por la clínica, y la presencia de unos marcadores tumorales generales y/o específicos, se debe proceder al diagnóstico de localización del tumor primario, de posibles metástasis, así como de otros tumores asociados en casos de síndromes endocrinos familiares. Para ello, las técnicas de imagen son una herramienta fundamental.^{3,5,6}

El diagnóstico de los TNE mediante las técnicas de imagen se pueden clasificar en morfológicas y funcionales, en dependencia de la capacidad de detección y valoración de extensión a través de sus datos morfológicos o del grado de actividad que presenta el tumor. Las técnicas de diagnóstico por imagen son principalmente morfológicas, la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las más frecuentemente utilizadas, fundamentalmente la TC. La ecografía es otra técnica disponible en el manejo de estos tumores en sus diversas formas, tales como la ecografía transabdominal y variantes invasivas tales como la ecografía endoscópica y ecografía intraoperatoria.⁵

A continuación se da una breve explicación de su utilización según la SEOM:

- **Ecografía abdominal:** muy útil para visualizar metástasis hepáticas, menos útil para lesiones pancreáticas, salvo lesiones grandes.^{1,5,6}
- **Ecografía intraoperatoria:** sensibilidad muy alta (80-95%) para diagnosticar lesiones pancreáticas y hepáticas durante la cirugía, incluso siendo de pequeño tamaño, en torno a 3 mm.^{1,6}
- **Ecografía endoscópica:** mayor sensibilidad (85-95%) para TNE de páncreas, sobre todo los de la cabeza. Tiene la ventaja de poder realizar PAAF y obtener material histológico. En tumores gástricos o rectales orienta sobre la profundidad que alcanzan las lesiones.^{1,6}
- **Ecocardiograma:** detecta afectación cardíaca, a nivel de la válvula tricúspide y pulmonar secundaria al síndrome carcinoide.^{1,6}
- **TC:** se utiliza la TC helicoidal, reduce los artefactos por movimientos y presenta una captación muy precisa de las imágenes en fase arterial. La mayoría de los TNE son pequeños y muy vascularizados, y se localizan mejor en fase arterial, aunque se aconsejan las imágenes en 3 fases: arterial, parenquimatosa y venosa, sobre todo en tumores abdominales. La sensibilidad con estos métodos puede alcanzar hasta un 90%, aunque dependerá del tamaño y la localización (mejor a mayor tamaño y más sensible los localizados en la cabeza del páncreas, las metástasis hepáticas y pulmonares). Las lesiones se realzan con el uso de contraste. Se usa en tumores pobremente diferenciados, primarios de colon, metástasis de hígado que se quieren operar y en TNE de pulmón.
1,3,5,6
- **RM:** sensibilidad levemente superior al TC, mejor para la detección de metástasis óseas y hepáticas.
1,3,5,6

- **Entero-TC:** permite visualizar tumores carcinoides intestinales pequeños, no visibles por TC, RM ni tránsito intestinal. ^{1,6}
- **Arteriografía:** es una técnica compleja no accesible en muchos centros, se basa en la alta vascularización de estos tumores para su localización. ^{1,6}
- **Enterocclisis:** tránsito intestinal completo mediante radiología convencional. ^{1,6}

También son de utilidad las técnicas endoscópicas ⁶:

- **Broncoscopia:** para la detección de tumores carcinoides bronquiales.
- **Gastroscopia:** diagnóstico y resección de algunos tumores neuroendocrinos. Útil la ecoendoscopia para determinar la afectación locorregional, así como en tumores pancreáticos.
- **Colonoscopia:** detección de neoplasias neuroendocrinas rectales y de colon, junto con la ileoscopia se utiliza en los localizados en el íleon terminal. Igualmente es útil la ecoendoscopia para el grado de extensión del tumor rectal.
- **Cápsula endoscópica:** mediante la ingesta de una cápsula se permite el registro de imágenes, llegando a zonas de intestino delgado que no son accesibles por otros métodos endoscópicos.
- **Enteroscopia de doble balón:** con un fino enteroscopio se explora el intestino delgado, permite tomar material para biopsia.
- **EBUS:** ecoendoscopia bronquial por ultrasonidos

Tradicionalmente, TC y RM se han usado para el estadio inicial y la evaluación de los TNE, ya que aportan excelentes detalles anatómicos del tumor y presentan gran exactitud diagnóstica. Los TNE primarios y sus metástasis generalmente muestran una mejoría tras la administración de contraste intravenoso. La principal sensibilidad del TC es del 73% para detectar tumores primarios y del 80% y 75% para detectar metástasis hepáticas y extrahepáticas, respectivamente. ⁷

La RM es la mejor modalidad convencional para detectar metástasis hepáticas de TNE. Su sensibilidad es del 95'2% ^{4,7}. Sin embargo, la exactitud diagnóstica de las imágenes anatómicas se ve limitada por el tamaño y la morfología de la lesión y los métodos de imagen morfológicos tienen un uso limitado para definir la verdadera extensión de los tumores, con respecto a las metástasis, dado que los cambios morfológicos son precedidos de alteraciones moleculares ⁸. Por lo tanto pueden fallar en lesiones primarias y metástasis imperceptibles ⁸. También TC y RM pueden tener dificultades en diferenciar tumores y metástasis mesentéricas de estructuras intestinales.

En las últimas décadas, la introducción de las técnicas funcionales de medicina nuclear, [gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) y la tomografía por emisión de positrones (PET)], están cambiando por completo el enfoque diagnóstico de los TNE. La unión de compuestos marcados a receptores de la

somatostatina, los cuales están sobreexpresados en los TNE, han mostrado una mayor precisión en la detección de estos tumores.⁸

4. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo de revisión bibliográfica son:

1. Recoger y analizar la bibliografía disponible respecto diagnóstico de TNE.
2. Comparar las técnicas de diagnóstico convencionales y los métodos de diagnóstico de Medicina Nuclear.
3. Comparar y analizar las distintas técnicas de diagnóstico en Medicina Nuclear.
4. Introducir el concepto de teragnosis y el beneficio que aporta al manejo de los TNE.
5. Analizar las principales indicaciones de las técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de los TNE.

5. MATERIAL Y MÉTODO

Para la elaboración del presente trabajo perteneciente a la asignatura del Trabajo Fin de Grado de la Universidad de Zaragoza, se han seguido una serie de pasos, reflejado a continuación.

5.1. Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en: PUBMED, GOOGLE ACADÉMICO y ALCORZE.

Se han usado las palabras clave “Neuroendocrine tumos”, “Nuclear Medicine”; “Radionuclide imaging”; “Diagnostic techniques and procedures”; “Radioisotope”; “Scintigraphy”; “SPECT”; “Tomography”; “Octreotide”; “68Ga-DOTA”; “18F-DOPA”; “18F-FDG”. Estas búsquedas se han centrado en adquirir conocimientos generales de los TNE, así como de las técnicas de imagen de medicina nuclear protagonistas de este trabajo.

En un segundo tiempo se han utilizado los términos “(NETs OR neuroendocrine tumor*) AND (diagnostic imaging)”; “(NETs OR neuroendocrine tumor*) AND (radionuclide imaging) AND diagnosis”; “(NETs OR neuroendocrine tumor*) (scitigraphy) (SPECT)” con los filtros de publicación: en los 5 últimos años, free full text, inglés y español.

También, con el fin de revisar las últimas versiones de las Guías de Práctica Clínica de los TNE, se buscó información en las páginas web de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) y de la European Association of Nuclear Medicine (EANM).

Para el sistema de referencias bibliográficas se ha utilizado el gesto bibliográfico Mendeley con el objetivo de unificar la bibliografía.

5.2. Recogida de información

La recogida de información se ha realizado tras la lectura de los distintos artículos encontrados tras la búsqueda anteriormente citada. Se seleccionó un total de 29 artículos, de los que se ha intentado extraer la información necesaria para este trabajo. De los 29 artículos se descartaron finalmente 7, quedando un total de 22 artículos incluidos en la bibliografía de este trabajo. También se ha usado información recogida de las guías de práctica clínica SEOM, SEEN, ENETS y EANM.

ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE PUBMED	N=4	
ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE ALCORZE	N=10	RECHAZADOS N=3
ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE GOOGLE ACADÉMICO	N=2	
ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE SEOM	N=1	
ARTÍCULOS SELECCIONADOS DE OTRAS FUENTES	N=12	RECHAZADOS N=4
TOTAL ARTÍCULOS	N=29	
ARTÍCULOS DESCARTADOS FINALMENTE	N=7	

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los métodos radiológicos convencionales (TC y RM) junto a la ecografía endoscópica, combinadas con las técnicas funcionales, son las técnicas de imagen básicas en el diagnóstico de los TNE ⁷. Sin embargo, existen factores que limitan su detección por estos procedimientos, como son el pequeño tamaño de las lesiones y su variable distribución. Además TC y RM pueden tener dificultades en diferenciar tumores o lesiones mesentéricas de estructuras intestinales y tienen limitaciones en definir la verdadera extensión del tumor en cuanto a metástasis, dado que los cambios morfológicos son siempre precedidos de alteraciones moleculares. ⁸

Las técnicas funcionales son capaces de detectar alteraciones de manera más precoz que las anatómicas, lo que unido a la especificidad que supone el contar con análogos marcados de los receptores de somatostatina, hacen que el uso de estas técnicas resulte especialmente prometedor en el estudio de los TNE. Pese a las limitaciones de las técnicas funcionales, como la dificultad en la valoración de lesiones con alta captación fisiológica como el hígado, la GRS ha sido durante años la técnica “molecular” de elección. En los últimos años la introducción del PET/TC ha permitido una visión más precisa de los TNE. ⁸

La detección del tumor primario en un paciente con una lesión metastásica confirmada es de una importancia fundamental para la selección del tratamiento correcto de los TNEGEP. Las técnicas de imagen convencionales fracasan en la detección del tumor primario en un 25-75% de los casos, por lo que las técnicas PET se utilizan cada vez más como segunda alternativa.⁷

Las células constitutivas de los TNE se caracterizan por dos propiedades: la capacidad de captar y concentrar precursores que les permiten sintetizar aminas y péptidos, e igualmente, la expresión en su membrana de receptores de aminas en diferente grado. Estos mecanismos de captación y expresión de receptores en su membrana permiten la utilización de diferentes radiofármacos y son el fundamento de las técnicas de imagen funcionales utilizadas en Medicina Nuclear. Las técnicas de imagen funcionales pueden utilizar dos tipos de trazadores: radiofármacos convencionales y los nuevos radiofármacos emisores de positrones.⁷

También se pueden obtener imágenes híbridas, combinando una imagen funcional con una imagen morfológica (TC). Sus ventajas son la mejor cuantificación de la captación del trazador, el aumento de sensibilidad y especificidad derivado de la fusión directa de la información anatómica y funcional, y además el plus de la información derivado de la imagen TC. Las técnicas híbridas son de dos tipos^{5,7}:

- Gammagrafía y SPECT/TC: tomografía por emisión de fotón único (¹²³I-MIBG, ¹³¹I-MIBG, ¹¹¹In-pentetreótide, ^{99m}Tc-Tectrotyde) combinada con tomografía axial computarizada.
- PET/TC: tomografía por emisión de positrones (¹⁸F-FDG, ¹⁸F-fluorodopa, ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos (NOC, TOC, TATE)) combinada con tomografía axial computarizada.

6.1. Técnicas de Medicina Nuclear

A) Gammagrafía

Gammagrafía de receptores de somatostatina (¹¹¹In-DTPA-D-Phe-octreótida, ^{99m}Tc-HYNIC-D-Phe¹-octreótica):

Los receptores de somatostatina se encuentran en numerosas células de origen neuroendocrino. La gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) es una técnica funcional de gran utilidad para diagnosticar TNEGEP. Los TNEGEP expresan más receptores de somatostatina (SSTR) que el tejido normal. La expresión de SSTR por el tumor varía con el grado de diferenciación celular, los tumores más diferenciados son los que más expresan estos receptores. Existen 5 subtipos de SSTR, siendo los más numerosos los receptores tipo 1 y 2. La captación del radiofármaco se basa en la densidad de receptores de membrana que posea el tumor y la unión a los mismos, presentando en general mayor afinidad para los receptores del subtipo 2.^{2,5,7,9-11} (Figura 1).

Hay una gran variedad de péptidos conocidos como análogos de la somatostatina (ASS) con diferente afinidad por los diferentes tipos de receptores. Entre los análogos marcados, uno de los primeros más utilizado fue el octreótido marcado con ^{111}In (hoy en día se usa más $^{99\text{m}}\text{Tc}$), que utiliza como quelante el dietilentriaminopentaacético (DTPA) para producir el ^{111}In -DTPA-Pentetreotide (OctreoScan®) ^{2,7}. Este método ha demostrado una gran exactitud diagnóstica para la visualización de los TNGEP. Además presenta una elevada sensibilidad y especificidad cuando se combina con el SPECT ^{2,7}. El grupo ENETS la recomienda como exploración diagnóstica de primera línea, tras la realización previa de TC. ^{5,7}

Aunque de forma que incidental, se puede encontrar actividad de receptores de somatostatina en zonas de inflamación debida a la expresión de linfocitos activados y macrófagos, y en tumoraciones que, bien porque generan una reacción inflamatoria o bien porque expresan receptores van a concentrar el radiofármaco, generalmente de manera leve o moderada. ⁵

Como principales causas de falsos positivos se encuentran ⁵:

- **Por activación de células inmunes:**

- Cavidad nasal e hilios pulmonares en infecciones respiratorias. Neumonía bacteriana y bronquiectasias.
- Acumulación pulmonar o pleural difusa tras radioterapia o terapia con bleomicina.
- Zonas quirúrgicas o colostomías recientes.
- Pancreatitis.
- Enfermedades autoinmunes: artritis reumatoide, tiroiditis, enfermedad de Graves.
- Granulomas (tuberculosis, sarcoidosis)

- **Neoplasias:**

- Astrocitomas
- Meningioma
- Tumores óseos
- Carcinoma indiferenciado de tiroides. Nódulos tiroideos benignos.
- Linfomas
- Carcinoma de próstata. Carcinoma de células renales. Sarcomas.

Algunos TNE no presentan captación en el estudio con análogo radiomarcado, dando lugar a falsos negativos. En su mayoría son debidos a la falta de expresión de receptores, algo que se ve en los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados que pierden las características propias de la célula neuroendocrina normal o en tumores que expresan en su membrana subtipos de receptores con poca afinidad por la pentetreotida, lo que ocurre con mayor frecuencia en el insulinoma o el CMT. También puede encontrarse

falsos negativos en metástasis hepáticas, esto ocurre en lesiones isocaptantes respecto al parénquima hepático circundante o en lesiones con necrosis; en estos casos es fundamental la imagen morfológica (TC o RM) para la correcta interpretación de las imágenes.⁵

Otros ASS marcados con ^{111}In son los siguientes: ^{111}In -DOTA-[Tyr] octreotide (DOTA-TOC), ^{111}In -DOTA [I-Na13] (DOTA-NOC), ^{111}In -DOTA [Na18Thr8] octreotide (DOTA-NOC-ATE) y ^{111}In -DOTA [BzThr3Thr8] octreotide (DOTA-BOC-ATE). El principal interés de los derivados octreotate en comparación con el octreotido clásico es su posibilidad de marcaje con emisores de alta energía (^{177}Lu) y, por lo tanto, su utilización para terapia.⁷

Existen también los ASS marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, entre ellos ^{5,7}:

- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotide ($[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Neo SPECT®), comercializado para la detección del nódulo pulmonar solitario. Parece tener mayor afinidad por los receptores 2, 3 y 5.
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-Thr3-octreotide ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tectrotyde), se emplea para la detección de cualquier TNE bien diferenciado con un bajo grado o intermedio de malignidad, TNE mixtos asociados a otros componentes, adenomas hipofisarios, CMT y neoplasias de origen simpático. Tiene más afinidad por el receptor subtipo 2. Es el más empleado en la actualidad. La principal ventaja de utilizar este radiotrazador, es que está marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$, lo que implica: 1) Mayor calidad de imagen; 2) Menor tiempo de exploración (2-4 horas) y 3) Mejor dosimetría para el paciente.
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-Thr3-octreotate ($[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -HYNIC-TATE).

Indicaciones GRS ^{6,7}:

- Localización de tumores primarios y enfermedad metastásica.
- Progresión de la enfermedad.
- Monitorización de la cirugía, RT o QT.
- Selección de pacientes candidatos a terapia con ASS y radionúclidos.

Limitaciones ^{6,7}:

- Contraindicación en embarazo.
- Interrumpir lactancia.
- Cuidado con insuficiencia renal.

Preparación GRS ⁴⁻⁷:

- Suspender tratamiento con ASS o realizar antes de la siguiente dosis. Hidratación adecuada.
- Adquisición a las 3-4 h.

Imagen normal ^{2,5,6}:

- Captación fisiológica en hígado, bazo, riñones y vejiga; en ocasiones en la glándula pituitaria, tiroides y vesícula. Es aconsejable la fusión con imágenes TC o estudio SPECT-TC.

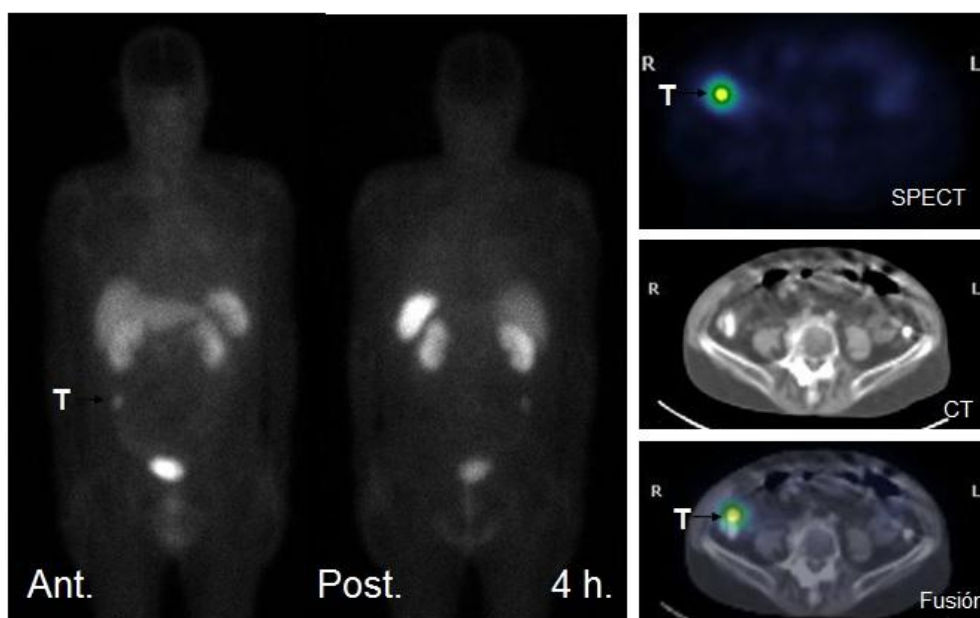


Figura 1. GRS marcado con ¹¹¹In. Tumor carcinoide intestinal. Estudio de fusión SPECT/TC. Cortesía de la Unidad Clínica de Medicina Nuclear de Aragón.

Gammagrafía con ¹²³I-metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG):

La metayodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de la guanetidina, de estructura similar a la noradrenalina, pero con menos afinidad por los receptores postsinápticos α y β . Puede ser marcada con ¹²³I, para la obtención de imágenes o ¹³¹I para terapia metabólica. ⁵ (Figura 2)

MIBG se usa para la detección de tumores derivados de la médula adrenal. Es muy útil en el diagnóstico y tratamiento de feocromocitomas y neuroblastomas. También puede usarse en paragangliomas extraadrenales y otros TNE que no expresen receptores de somatostatina. Actualmente MIBG se usa fundamentalmente en feocromocitomas y paragangliomas, en los TNE es menos útil que la GRS o el PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos. La gammagrafía con MIBG debe ser utilizada cuando las otras técnicas de imagen fallan en la localización del TNE o cuando se plantea la terapia metabólica con MIBG. ^{5,7}

Algunos casos de falsos negativos en los estudios con ¹²³I-MIBG, es la falta de secreción hormonal por parte del tumor, que suele darse en los paragangliomas parasimpáticos no secretores de catecolaminas. En estos casos la sensibilidad de la MIBG es solo de un 40-50%, pero la diferenciación neuroendocrina de estos tumores permite utilizar los ASS radiomarcados para el diagnóstico. La segunda causa de falsos negativos es

la toma de algunas drogas y fármacos que deben retirarse 48-72 horas antes del estudio, siempre que sea posible.^{5,7}

Indicaciones^{6,7}:

- Indicaciones oncológicas: detección, localización, estadiaje y seguimiento de TNE y sus metástasis. En particular feocromocitomas, paragangliomas y neuroblastomas. En TNE es menos útil que la GRS o el PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTAs. Estudio de la captación tumoral para decidir tratamiento con altas dosis de ¹³¹I-MIBG. Evaluación de la respuesta al tratamiento.
- Otras indicaciones (no oncológicas): estudios funcionales de la médula adrenal, innervación simpática del miocardio.

Preparación^{5,6}:

- Bloqueo tiroideo: yoduro potásico, perclorato potásico o solución de Lugol.
- Retirar los siguientes fármacos: opioides, cocaína, tramadol, antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, agentes antihipertensivos, antipsicóticos.
- Adquisición de imagen a las 3-4 horas y a las 24 horas.

Imagen normal^{5,6}:

- Captación fisiológica en glándulas salivares, hígado, bazo, pulmones, musculatura, miocardio y sistema urinario. Ligera en ambas suprarrenales en el 75% de los casos.

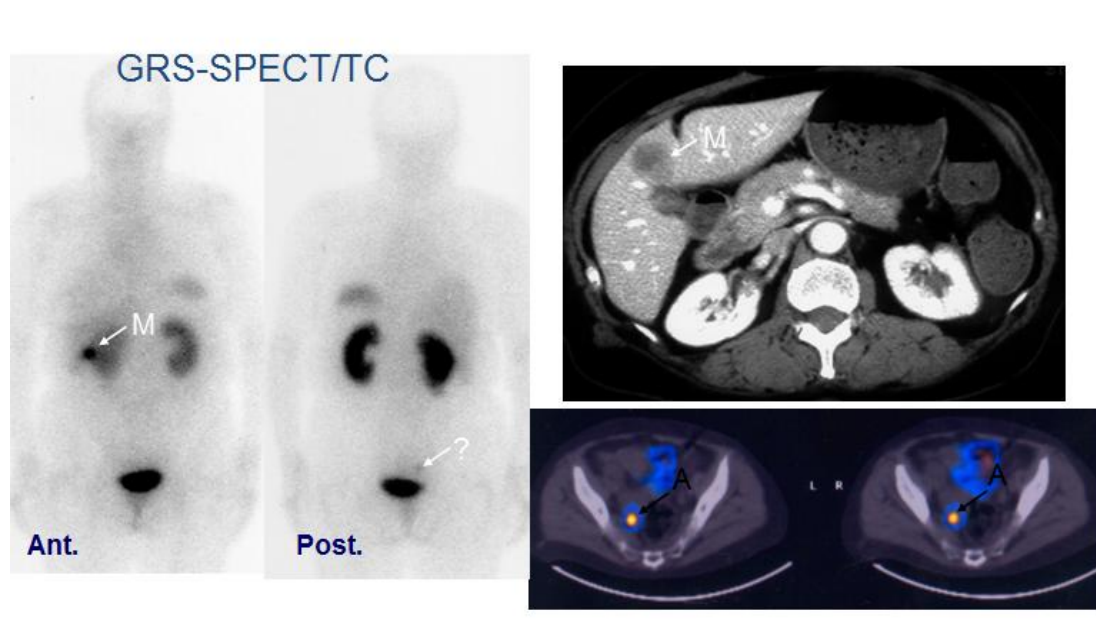


Figura 2. TNEP intervenido. La GRS pone de manifiesto la presencia de metástasis hepática y adenopatía pélvica. Cortesía de la Unidad Clínica de Medicina Nuclear de Aragón.

B) Tomografía por emisión de positrones (PET)

La gran ventaja del PET/TC es la capacidad de fusionar una imagen funcional con una anatómica. El TC aporta la posibilidad de la localización y el diagnóstico anatómico. El PET permite la corrección por la atenuación de las imágenes. Además respecto a la gammagrafía, la PET ofrece mejor resolución espacial y permite la cuantificación de la captación del trazador por las lesiones, facilitando su empleo en el seguimiento.⁷

De acuerdo a las propiedades de las células neuroendocrinas, se pueden diferenciar dos tipos fundamentales de trazadores PET^{5,7,8}:

- Trazadores relacionados con el metabolismo celular: ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (glucosa); ^{18}F -DOPA y ^{11}C -5-HTP (precursor de aminas biógenas); ^{11}C -HE y ^{11}C -Metomidate (síntesis/almacenamiento/secreción de hormonas); ^{18}F -FLT (proliferación).
- Trazadores PET relacionados con receptores de superficie celular: ^{68}Ga -DOTA-péptidos.

PET con ^{18}F -FDG (^{18}F -fluorodesoxi-D-glucosa):

La ^{18}F -FDG, es un análogo marcado de la glucosa, y el radiofármaco PET que más se usa en patología oncológica, los tumores con mayor tasa de crecimiento son los que presentan mayor captación. Aunque la ^{18}F -FDG no es el trazador de elección en los TNE, ya que los tumores de crecimiento lento y aquellos muy bien diferenciados no suelen presentar alta avidéz por la glucosa. Algunos autores como Kayani y colaboradores encuentran que la captación global de otros trazadores como el ^{68}Ga -DOTATATE es mayor de forma global en TNE de bajo grado (Ki67 < 2%), mientras que lesiones con Ki67 > 20% muestran una mayor tasa de captación de FDG.^{5,7,11}

También puede resultar de utilidad en tumores con baja expresión de receptores de somatostatina como el insulinoma o el CMT. Sin embargo el papel de la ^{18}F -FDG en los TNEGEP está aún por definir.⁷

Las principales limitaciones para su uso son: 1) Menos sensibilidad para tumores bien diferenciados; 2) Algunos procesos inflamatorios e infecciosos pueden ser detectados en el PET/TC con FDG al ser concentrada por los macrófagos, dando así falsos positivos⁵. ^{18}F -FDG tiene un impacto importante en el pronóstico, no tanto en el diagnóstico de los TNE.¹¹

Indicaciones^{6,11}:

- Detección de metástasis de carcinoma neuroendocrino localizado o en TNE G2 por biopsia con evolución atípica que haga sospechar zonas G3.
- Utilidad como factor pronóstico de los TNE al correlacionarse con una progresión precoz de la enfermedad y menor supervivencia por existir una mayor desdiferenciación celular.

Mecanismo ⁶:

- La ¹⁸F-FDG entra en la célula de la misma manera que la glucosa y queda atrapada tras la fosforilación. Refleja el metabolismo intracelular de la glucosa, que está muy aumentado en una gran variedad de células tumores de alto índice proliferativo.

Preparación ^{5,6}:

- Ayuno previo de 6 h y control de glucemia antes de la administración. Inyección intravenosa de forma lenta; adquisición de las imágenes 60 min después de la administración.

Imagen normal ⁶:

- Captación fisiológica en córtex cerebral, miocardio, hígado, riñones y aparato urinario.

PET con ¹⁸F-LDOPA (¹⁸F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina):

Se utiliza en TNE en base a la capacidad de estos tumores de captación y descarboxilación de los precursores de las aminas, como 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Además se ha descrito un aumento de actividad de la L-DOPA-descarboxilasa en los TNE, lo que permite su visualización mediante PET con ¹⁸F-DOPA. ^{5,7}

Indicaciones ^{5,6,11}:

- Localización de tumores carcinoides, CMT, feocromocitomas, tumores derivados de los islotes pancreáticos e hiperinsulinismo congénito. Aquellos tumores que tiene una expresión baja o variable de receptores de somatostatina, como los tumores neuroectodérmicos.

Mecanismo ⁶:

- La alta afinidad de los TNE por la ¹⁸F-DOPA se debe a:
 - La existencia de un transporte transmembrana de aminoácidos muy activo.
 - Posiblemente de mayor relevancia, por la existencia de una marcada actividad de la enzima AADC.

Preparación ⁵⁻⁷:

- Ayuno de 6 horas. Evitar glucagón.
- Inyección intravenosa de forma lenta, adquisición de las imágenes de 30-90 minutos tras administración.

- La utilización de carbidopa está en duda. Por un lado, incrementa la sensibilidad de la ^{18}F -DOPA en feocromocitomas adrenales o paragangliomas abdominales, porque potencia la captación tumoral mediante el incremento de la concentración en plasma, bloquea la captación fisiológica que pueda existir en páncreas y disminuye la excreción renal. Sin embargo, puede disminuir la sensibilidad en tumores derivados de los islotes pancreáticos.

Imagen normal ⁵⁻⁷:

- Captación fisiológica en estriado, miocardio, hígado, área pancreática, músculos y aparato urinario.

PET con ^{68}Ga IO-DOTA-péptidos: ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE Y ^{68}Ga -DOTANOC:

Se han desarrollado nuevos trazadores PET para la visualización de los TNE basados en la unión específica a los receptores de superficie celular. Las células de los TNE se caracterizan por sobreexpresar receptores de somatostatina a los que se unen trazadores PET como los ^{68}Ga -DOTA-péptidos. ^{2,5,7,9-12}

Se han desarrollado diferentes análogos de somatostatina derivados del octreótido, lanreótido y vapreótido. Los derivados del octreótido son los más importantes desde el punto de vista de su utilidad clínica ^{7,11}:

- [^{68}Ga -DOTA0-Tyr3] octreotide (^{68}Ga -DOTA-TOC)
- [^{68}Ga -DOTA0-Tyr3] octreotate (^{68}Ga -DOTA-TATE)
- [^{68}Ga -DOTA0-1NaI3] octreotide (^{68}Ga -DOTA-NOC)

En recientes estudios ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/TC se ha mostrado superior a las imágenes de SPECT ¹¹. Además el PET-TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos ofrece varias ventajas sobre la GRS, que incluyen una mayor precisión para la detección de lesiones por TNE, menor dosimetría y menor tiempo de adquisición. ^{8,12,13}

DTPA-octreotide, en cambio, realiza imágenes de peor calidad, altas dosis de radiación (aunque $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es menos radiactivo) y hay que realizar imágenes a las 24 h, pero la ventaja es su disponibilidad. Otras modalidades de imagen funcional, como ^{18}F FDG son inefectivas para detectar TNE bien y moderadamente diferenciados, debido a los niveles de glucosa cercanos a la normalidad que tienen estos tumores. ^{4,11-13}

Las ventajas que ofrecen respecto a la GRS son las siguientes: 1) Síntesis y proceso de marcaje sencillo. 2) La adquisición del estudio PET/TC consume menos tiempo que la GRS (2 horas en lugar de 4 y sin imagen de 24 h). 3) Permiten, mediante el cálculo del índice SUV máximo, realizar una valoración semicuantitativa de la actividad en regiones de interés que recientemente ha demostrado tener valor pronóstico. 4) Además, la mayor resolución espacial del PET en comparación con la gammacámara convencional, proporciona mejor visualización de las lesiones pequeñas. 5) Aporta información pronóstica. ^{2,4,7}

El problema de ^{68}Ga -DOTA-péptidos (al igual que en todos los trazadores que usan análogos de somatostatina) son los falsos negativos, aparecen en tumores de pequeño tamaño, en órganos con captación fisiológica y lesiones con baja expresión de receptores de membrana ^{2,4,5}. Los falsos positivos pueden obedecer a áreas de captación fisiológica del ^{68}Ga -DOTA-péptidos, como el proceso uncinado del páncreas, en el que una captación focal puede simular un proceso neoplásico. ^{4,5}

La sensibilidad del ^{68}Ga -DOTA-péptidos junto con PET/TC varía en los distintos tipos de tumores, dependiendo de la densidad de los receptores de somatostatina. Teóricamente su sensibilidad se reduce en pacientes que reciben dosis terapéuticas de octreotido. ^{2,11,14}

Indicaciones ^{2,4-7,11}:

- Diagnóstico, localización y estudio de extensión de neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas, tumores del sistema simpático adrenal, CMT, adenoma pituitario, meduloblastoma, carcinoma de células de Merckel, cáncer microcítico de pulmón y meningioma.
- Seguimiento de pacientes con enfermedad conocida en la detección de enfermedad residual, recidiva o progresión tumoral.
- Selección de pacientes candidatos a terapia con ASS y con radionúclidos (^{177}Lu -DOTA o ^{90}Y -DOTA-péptidos).
- Monitorización de la respuesta al tratamiento considerando que existe la posibilidad de desdiferenciación tumoral.

Advertencias de uso ^{2,10}:

- En el caso de que una paciente pueda estar embarazada, es necesario tomar una decisión clínica considerando los beneficios frente a los posibles daños.
- La lactancia debe ser interrumpida hasta que la radiación al niño sea menor de 1 mSv, generalmente 12 horas después, ya que no se puede controlar la radiación de la paciente todo el tiempo.
- La radiación ionizante del ^{68}Ga -DOTA debe ser evaluada en sujetos menores de 18 años.

Mecanismo ^{2,5-7,10,11}:

- Los ^{68}Ga -DOTA-péptidos se unen de forma específica a los receptores de somatostatina (todos a los SSR-2; DOTA-NOC también frente SSR-3 y SSR-5; DOTA-TOC a SSR-5). Las imágenes PET se basan en la emisión de positrones del ^{68}Ga , cuya vida media es de 68 min y que se obtiene de un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ obviándose la necesidad de un ciclotrón.
- Los ^{68}Ga -DOTA-péptidos se eliminan rápidamente de la sangre. No se detectan metabolitos radioactivos en orina o suero tras 4 h. La excreción se hace a través de los riñones.

Preparación ^{2,4-7,10,11}:

- Ninguna. Aunque no hay consenso sobre la interrupción o no de los ASS. Si se interrumpe el uso de ASS se recomienda que el intervalo de interrupción entre el tratamiento y el uso de ⁶⁸Ga-DOTA-peptidos sea de 1 día en moléculas de vida media corta y 3-4 semanas para análogos de vida media larga. No hace falta realizar ayuno. Adquisición de las imágenes de 30-90 minutos de la administración intravenosa.

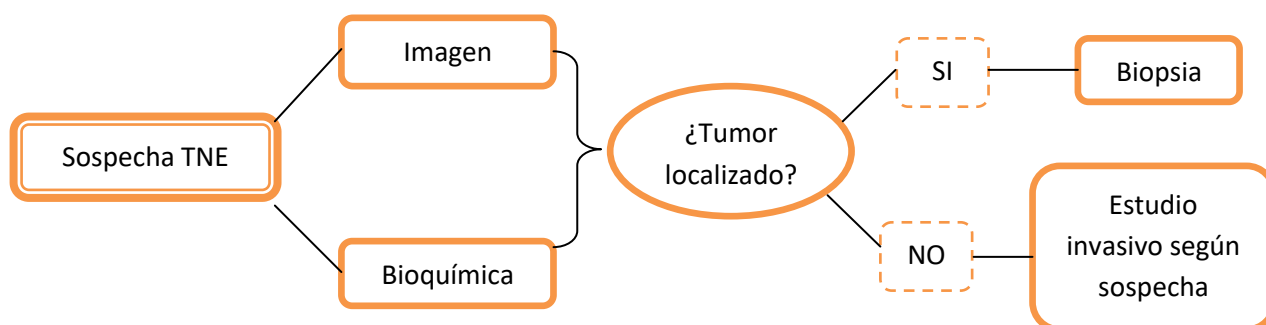
Imagen normal ^{2,4-7,11}:

- Captación fisiológica en glándula hipofisaria, hígado, bazo y tracto urinario

6.2. Algoritmos diagnósticos

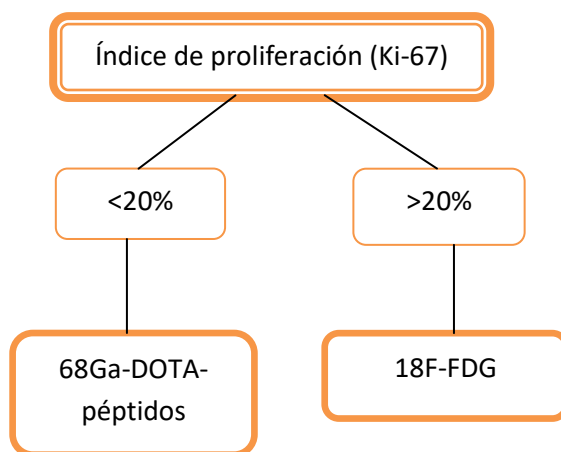
La mayoría de los TNE se diagnostican tarde porque generalmente son asintomáticos. Cuando haya una sospecha clínica (pérdida de peso no explicada, síntomas obstructivos en el caso de TNEGP, tos o hemoptisis en TNE de pulmón) o si se localizan de manera incidental, se recomienda la realización de un estudio de imagen mediante TC toraco-abdomino-pélvico. Esta prueba servirá para orientar el resto de estudios, tanto de imagen como estudios bioquímicos ⁵. Los estudios bioquímicos se orientarán según si hay síntoma específicos (usando estudios hormonales específicos) o síntomas inespecíficos (usando un marcador general como la CgA). Otras pruebas de imagen que se pueden realizar después del TC son: RM, RSI (prueba de imagen para receptores de somatostatina) o PET. Ésta última junto con la GRS juegan un papel fundamental en el diagnóstico de los TNE debido a las limitaciones que presentan las técnicas de diagnóstico anatómicas en cuanto a especificidad y localización precisa de estos tumores. Una vez localizado el tumor primario podremos realizar una biopsia de éste. En cambio si no ha sido posible localizarlo pero presenta síntomas específicos podremos hacer un estudio invasivo según la sospecha clínica (**Algoritmo 1**). ⁶

Debido a la complejidad de la naturaleza de los TNE, es necesaria la colaboración de especialistas de distintas especialidades y el uso de métodos bioquímicos, radiológicos y quirúrgicos específicos. ⁷



Algoritmo 1. Sospecha clínica de los TNE.

Aparte de las técnicas de diagnóstico convencionales que se pueden usar en la búsqueda de TNE, también se pueden usar técnicas más específicas de medicina nuclear como son: el PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos y los trazadores metabólicos como ^{18}F -FDG, los cuales pueden mejorar el pronóstico y la calidad de vida. Para el uso de una técnica u otra se tiene en cuenta el índice de proliferación. Si el índice de proliferación es menor al 20%, como es lo habitual en los TNE bien diferenciados, utilizamos el PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos. En cambio si el índice de proliferación es mayor al 20%, lo que implica lesiones más indiferenciadas, usaremos ^{18}F -FDG (Algoritmo 2).¹⁵



Algoritmo 2. Algoritmo diagnóstico con PET

6.3. Teragnosis

Los TNE son neoplasias raras, generalmente originadas en el sistema digestivo. Suelen ser tumores bien diferenciados y por tanto de crecimiento lento. Pero como no suelen dar síntomas, en el momento del diagnóstico, suelen estar en un estado avanzado con afectación de ganglios linfáticos o metástasis a distancia y por tanto inoperables.¹⁴⁻¹⁷

El tratamiento es multidisciplinar y debe individualizarse en función del tipo de tumor, carga tumoral y síntomas. Las herramientas terapéuticas incluyen: cirugía, radiología intervencionista (quimioembolización y ablación por radiofrecuencia), tratamientos médicos con análogos de somatostatina (octreotido o lanreotido), interferon α , quimioterapia, radioterapia, tratamientos dirigidos con inhibidores de la multi-tirosin quinasa (sutinib) o mTOR y la terapia de radionucleidos con receptores de péptidos (PRRT) con análogos de somatostatina marcados.^{14,16-18}

El índice de curación es bajo, por eso la localización y la evaluación de la enfermedad son cruciales para el manejo clínico inicial de los TNE¹⁴. Sin embargo, ha surgido el concepto de teragnosis, basado en la utilización de un marcador molecular tanto como para imagen como para tratamiento (MIBG, DOTATATE) y

parece prometedor en el tratamiento de los TNE ¹⁶. El término de teragnosis apareció en 1940 cuando se empezaron a usar los isótopos radiactivos de yodo (¹³¹I y ¹²³I) para tratar patología del tiroides. En el siglo XXI, la teragnosis es un parte de la medicina personalizada y precisa. Hay radiotrazadores disponibles para usar con SPECT y con PET. Los trazadores del PET (¹⁸FDG y ⁶⁸Ga) tienen mayor afinidad que los trazadores del SPECT (¹¹¹In o ^{99m}Tc). En la parte terapéutica los emisores β de alta energía (¹⁷⁷Lu y ⁹⁰Y) son mejores que ²²³Ra y los emisores α. ^{15,18,19}

Para los TNE, los rastreadores de teragnosis incluyen MIBG (¹²³I para imagen y ¹³¹I para terapia) y DOTATATE (⁶⁸Ga para imagen y ¹⁷⁷Lu para terapia). MIBG es efectivo para feocromocitomas, paragangliomas y neuroblastomas progresivos o inoperables, mientras que PRRT es efectivo para TNEGi inoperables o progresivos. ^{16,18}

La terapia de radionucleidos con receptores de péptidos (PRRT) se basa en el uso de ¹⁷⁷Lu o ⁹⁰Y, que son emisores β, combinados con análogos de somatostatina (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) para unirse a los receptores. Las indicaciones para usar esta terapia son: TNE inoperables o metastásico y que expresen receptores de somatostatina mediante PET con ¹¹¹In-pentetreotide o ⁶⁸Ga-radiomarcado. ^{15,16,19} (Figura 3).

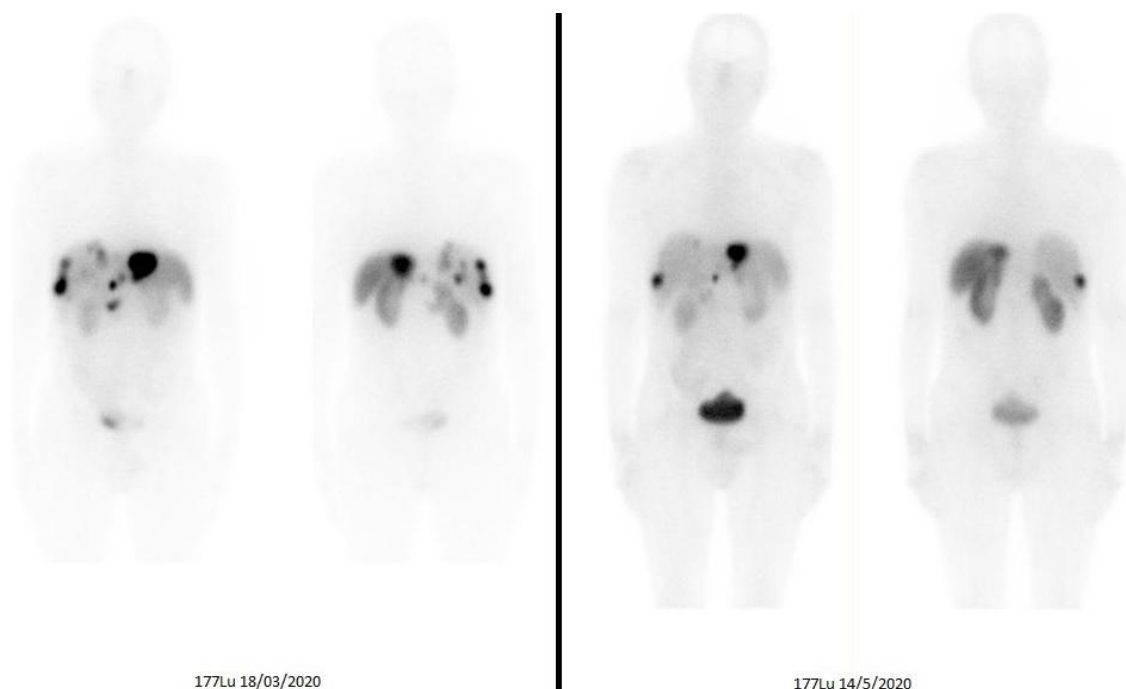


Figura 3. Paciente con TNE de páncreas con metástasis hepáticas. Rastre con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE después del 1^{er} y 2^o ciclo del tratamiento. Respuesta metabólica parcial. Cortesía de la Unidad Clínica de Medicina Nuclear de Aragón.

La PRRT con análogos de somatostatina radiomarcados como ^{90}Y -DOTATOC es una modalidad de tratamiento prometedora en el manejo de pacientes con TNE metastásicos.^{11,14,18-20}

Los efectos adversos de la PRRT son pocos y leves, en especial cuando se usan agentes renales protectores. Se han detectado algunos efectos adversos tardíos y serios como son: síndrome mielodisplásico, fallo renal o leucemia. La media de duración de respuestas a la terapia con ^{90}Y -DOTATOC y ^{177}Lu -DOTATATE es de 30 a 40 meses, respectivamente.¹⁹

Mediante el estudio NETTER-1, realizado en 8 hospitales del mundo se comparó la eficacia y seguridad de ^{177}Lu -DOTATE frente a altas dosis de somatostatina de acción prolongada (LAR) en pacientes con TNE de intestino medio, los cuales habían empeorado tras el tratamiento con dosis convencionales de LAR. Generalmente, la primera línea de terapia sistémica en los TNE consiste en el uso de análogos de somatostatina para el control de la secreción hormonal y para el control del tamaño del tumor. Con la excepción de everolimus, que se usa para el tratamiento de TNE no funcionantes, hasta ahora no había opciones de tratamiento de segunda línea.²¹

Los pacientes de este estudio, que recibieron tratamiento con ^{177}Lu -DOTATE vivieron más tiempo sin que el cáncer avanzara que los pacientes que fueron tratados con dosis altas de LAR.²¹

Todo ello ha contribuido a situar a la PRRT como una terapia a tener en cuenta en las guías internacionales de tratamiento de los TNE. En las últimas guías ENETS sobre el tratamiento de TNE, se recomienda el uso de PRRT en los siguientes casos²²:

- Todos los pacientes con enfermedad metastásica en el hígado no susceptible de cirugía o trasplante.
- Todos los pacientes con TNE intestinal metastásico, excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.
- Todos los pacientes con TNE pancreático con metástasis distal, excepto: tumores resecables, con receptores de somatostatina negativos o carcinoma neuroendocrino.

7. CONCLUSIONES

Los TNE son un conjunto de tumores que comparten dianas moleculares, éstas se pueden aprovechar para usar técnicas de medicina nuclear tanto para su diagnóstico como para tratamiento. Por lo que en este trabajo se llega a la conclusión de que:

- 1) Los TNE son tumores de crecimiento lento y sintomatología larvada, que requieren un abordaje multidisciplinar.

- 2) La exactitud diagnóstica de las imágenes anatómicas se ve limitada por el tamaño y la morfología de la lesión. Además tienen un uso restringido para definir la verdadera extensión de los tumores con respecto a las metástasis.
- 3) Las técnicas de medicina nuclear, GRS o PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos aprovechan la sobreexpresión de receptores de somatostatina que tienen los TNE, dando imágenes más especificidad que las técnicas morfológicas.
- 4) La GRS usando octreótido marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{111}In , es un procedimiento de utilidad en el diagnóstico de los TNE. La gammagrafía con ^{123}I -MIBG útil en el diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas.
- 5) El PET utiliza fundamentalmente trazadores relacionados con receptores de superficie celular como el ^{68}Ga -DOTA-péptidos, pudiendo emplear trazadores relacionados con el metabolismo celular, como el ^{18}F -FDG, en lesiones más indiferenciadas.
- 6) Las técnicas funcionales, resultan de gran utilidad en el diagnóstico, estadificación y valoración de la respuesta al tratamiento de los TNE.
- 7) Dentro de las técnicas funcionales, el PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos es, de disponerse, la técnica de elección.
- 8) El diagnóstico de los TNE es siempre multidisciplinar, realizando de inicio un TC toraco-abdomino-pélvico que orientará para realizar el resto de los estudios, en especial GRS o PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos.
- 9) El tratamiento de estos tumores debe ser individualizado según el tipo de tumor. Usando técnicas funcionales podemos utilizar moléculas que unidas a distintos isótopos, permiten diagnosticar y tratar la enfermedad (teragnosis).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hernando J, Capdevila J. Tumores neuroendocrinos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino?showall=1>
2. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA- conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):2004–10.
3. Capdevila Castillón J, Castellano DE, Díaz Pérez JÁ, Escudero Emperador MP, Grande Pulido E, López Vivanco G, et al. Guía práctica de Diagnóstico , Tratamiento y Seguimiento de Tumores Neuroendocrinos. 3rd ed. 2016. 175 p.
4. de la Cueva Barrao L et al. Diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Editrain, editor. America clínica. 2013. 168 p.
5. Castaño Á, Astudillo A. Notas. In: García Carbonero R, editor. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. 2nd ed. 2013. p. 407.
6. González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(1):55–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1980-7>
7. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Baladron Zanetti MJ, Kuyumcu S, et al. Neuroendocrine tumor diagnosis and management: 68 Ga-DOTATATE PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2018;211(2):267–77.
8. Ambrosini V, Castellucci P, Nanni C, Fanti S. Técnicas de medicina nuclear en la valoración de los tumores neuroendocrinos. In: Soriano A, Martín-Comín J, editors. La medicina nuclear en la práctica clínica. 2nd ed. Barcelona: Aula Médica; 2012. p. 75–83.
9. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, et al. The impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors: Experience from a national referral center in the United Kingdom. *J Nucl Med*. 2016;57(1):34–40.
10. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800–16.
11. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F–DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1588–601.
12. Tolomeo A, Lopopolo G, Dimiccoli V, Perioli L, Modoni S, Scilimati A. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/CT in comparison to 111In-Octreotide SPECT/CT in management of neuro-endocrine tumors: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19162.
13. Tierney JF, Kosche C, Schadde E, Ali A, Virmani S, Pappas SG, et al. 68Gallium-DOTATATE positron emission tomography–computed tomography (PET CT) changes management in a majority of patients with neuroendocrine tumors. *Surg (United States)*. 2019;165(1):178–85.
14. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, Reischl G, Müssig K, Bares R, et al. Peptide receptor radionuclide

therapy of neuroendocrine tumors with 90Y-DOTATOC: Is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of 68Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 2014;95(3):289–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.07.006>

15. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: Theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2012;42(3):190–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2012.01.002>
16. Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular Imaging and Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(10).
17. Bundschuh RA, Habacha B, Lütje S, Essler M. Therapy of Patients with Neuroendocrine Neoplasia—Evidence-Based Approaches and New Horizons. *J Clin Med*. 2019;8(9):1474.
18. Numair Younis M, Bashir H. THERANOSTICS-NEUROENDOCRINE TUMORS. *J Cancer Allied Spec*. 2018;4(2):3–4.
19. Öberg K. Molecular imaging radiotherapy: Theranostics for personalized patient management of neuroendocrine tumors (NETs). *Theranostics*. 2012;2(5):448–58.
20. Virgolini I. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): clinical significance of re-treatment? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):1949–54.
21. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125–35.
22. Aller Pardo J, Del Olmo García MI, Arbizu Lostao J, Mitjavila Casanovas M, Vallejo Casas JA, Capdevilla Catillón J, et al. Consenso de manejo de la terapia con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos (TNEs).