



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TERAGNOSIS CON RADIOISÓTOPOS EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

Theranostics with Radioisotopes in Neuroendocrine Tumours



Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO. CURSO 2023-2024

AUTOR: ALBERTO CONDE AZÓN
DIRECTOR: DR. ENRIQUE PRATS RIVERA

INDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 2 |
| ABSTRACT | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| 1. CÉLULAS NEUROENDOCRINAS Y SISTEMA HORMONAL DIFUSO | 4 |
| 2. NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS (NEN) | 4 |
| 2.1. TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (NET GI)..... | 6 |
| 2.2. TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PULMÓN | 7 |
| 2.3. TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS | 8 |
| 2.4. OTRAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS | 10 |
| 3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LOS NEN..... | 10 |
| 3.1. SINTOMATOLOGÍA..... | 10 |
| 3.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONVENCIONALES..... | 11 |
| 3.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL | 11 |
| 4. TERAGNOSIS | 12 |
| OBJETIVOS | 13 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 13 |
| DISCUSIÓN | 15 |
| 1. TERAGNOSIS Y CONCEPTOS RELEVANTES | 15 |
| 2. DIAGNÓSTICO | 16 |
| 2.1. PET/TC CON RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA | 17 |
| 2.2. GAMMAGRAFÍA CON RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA | 19 |
| 2.3. PET CON ¹⁸ F-FDG | 20 |
| 3. TRATAMIENTO | 20 |
| 3.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES | 20 |
| 3.2. EFECTOS SECUNDARIOS..... | 22 |
| 4. TERAGNOSIS Y SU IMPACTO EN LAS GUÍAS CLÍNICAS..... | 22 |
| 4.1. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN..... | 23 |
| 4.2. TRATAMIENTO | 26 |
| 4.3. CONTROL DE LOS SINTOMAS HORMONALES..... | 29 |
| 4.4. SEGUIMIENTO | 29 |
| CONCLUSIONES | 31 |
| BIBLIOGRAFIA | 32 |

RESUMEN

Objetivos

El objetivo de este trabajo es valorar la aplicación de la teragnosis en el manejo de los tumores neuroendocrinos, exponiendo su aplicación en el diagnóstico y tratamiento de los mismos y analizar su repercusión en las principales guías de actuación clínica.

Material y métodos

Se revisa la literatura disponible sobre el diagnóstico y tratamiento de NET utilizando PubMed y Google Scholar, obteniendo un total de 34 artículos. Posteriormente, se analiza un total de 17 artículos obtenidos a partir de las principales sociedades clínicas en relación con la teragnosis y los tumores neuroendocrinos: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), ESMO (European Society of Medical Oncology), EANM (European Association of Nuclear Medicine), ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society) y GETNE (Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos). La búsqueda total alcanza los 53 artículos, de los cuales 9 artículos son rechazados.

Resultados y discusión

Se muestran los principales isótopos y moléculas transportadoras usadas en la teragnosis de los NET. Se explican las principales cualidades de los radiofármacos, las aplicaciones y obtención de resultados del PET/TC con receptores de la somatostatina y otras imágenes funcionales utilizadas. Se exponen las principales indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos de la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Finalmente, se analizan las principales aplicaciones de la medicina nuclear en el ámbito del diagnóstico, tratamiento, control de síntomas y seguimiento en las principales guías clínicas de tumores neuroendocrinos.

Conclusiones

La expresión de receptores de somatostatina permite la teragnosis de estos tumores. En el diagnóstico, la gammagrafía ha sido desplazada por el PET/TC con ⁶⁸Ga, recomendado por varias Guías Clínicas en el estadiaje de varios tumores neuroendocrinos. En el tratamiento, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE se postula como una potente alternativa de segunda línea en ciertos NET metastásicos no operables. La aplicación de los radiofármacos en el tratamiento de NET de alto grado y en el seguimiento ofrece dudas actualmente.

Palabras clave

“Theranostics”, “neuroendocrine tumor”, “peptide receptor radionuclide therapy”, “⁶⁸Ga - DOTATATE”, “⁶⁸-Ga-DOTATOC”, “¹⁷⁷Lu-DOTATATE”, “somatostatin receptor” “Positron Emission Tomography”

ABSTRACT

Objectives

The objective of this work is to assess the application of theranostics in the management of neuroendocrine tumors, exposing its use in diagnosis and treatment, and analyzing its impact on clinical guidelines.

Material and methods

Available literature on the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors (NET) has been reviewed using PubMed and Google Scholar. A total of 34 articles have been obtained. Subsequently, 17 articles from major clinical societies related to theranostics and neuroendocrine tumors have been analyzed: SEOM (Spanish Society of Medical Oncology), ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), ESMO (European Society of Medical Oncology), EANM (European Association of Nuclear Medicine), ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society), and GETNE (Spanish Group of Neuroendocrine and Endocrine Tumors). In total, 53 articles have been reviewed, of which 9 articles have been rejected.

Discussion and results

The main isotopes and carrier molecules used in the diagnosis of NETs are presented. The main qualities of radiopharmaceuticals, applications, and results obtained from PET/CT with somatostatin receptors and other functional imaging techniques are explained. The main indications, contraindications, and adverse effects of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy are outlined. Finally, the main applications of nuclear medicine in the diagnosis, treatment, symptom control, and follow-up in the main clinical guidelines for neuroendocrine tumors are analyzed.

Conclusion

The expression of somatostatin receptors allows for the diagnosis of these tumors. In diagnosis, scintigraphy has been replaced by PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA, recommended by Clinical Guidelines for the staging of someneuroendocrine tumors. In treatment, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE is postulated as a potent second-line alternative in certain inoperable metastatic NETs. The application of radiopharmaceuticals in the treatment of high grade NETs and follow-up is uncertain.

Keywords

“Theranostics”, “neuroendocrine tumor”, “peptide receptor radionuclide therapy”, “⁶⁸Ga-DOTATATE”, “⁶⁸-Ga-DOTATOC”, “¹⁷⁷Lu-DOTATATE”, “somatostatin receptor” “Positron Emission Tomography”

INTRODUCCIÓN

1. CÉLULAS NEUROENDOCRINAS Y SISTEMA HORMONAL DIFUSO

Las células neuroendocrinas son un subtipo de células epiteliales especiales con capacidad de secreción hormonal al torrente sanguíneo y capacidad de respuesta ante estímulos neurales que podemos encontrar distribuidas de manera irregular en distintos tejidos. Se encuentran en mayor medida en pulmón, estómago, intestino y páncreas; sin embargo, pueden encontrarse en casi todo el organismo, formando así un sistema hormonal difuso con relevantes funciones endocrinas.^{1,2}

Las células neuroendocrinas (NE) se caracterizan por la expresión de marcadores propios como la cromogranina A, la sinaptofisina o la enolasa neuronal.^{1,3} Presentan capacidad de almacenaje, apreciándose en la microscopía óptica la presencia de gránulos densos. Estos gránulos se tiñen con sales de cromo o plata, por ello son conocidas también como células cromafines o argentafinas. Cuentan también con proteasas, enzimas que permiten modificar el péptido inactivo en la sustancia biológicamente activa, permitiendo una rápida liberación de la hormona al torrente sanguíneo una vez son estimuladas por el sistema nervioso.^{1,2}

Las células NE pulmonares representan el 0,4% de las células del epitelio de las vías respiratorias de conducción y solo el 0,01% del total⁴. Por otro lado, las células NE intestinales solo forman parte del 1% del epitelio intestinal total.³ A pesar de ser pequeñas en número y tamaño, presentan un notable impacto en la práctica médica por su posible progresión hacia un tumor neuroendocrino.^{3,4}

2. NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS (NEN)

Los tumores neuroendocrinos son un conjunto de tumores raros derivados del sistema neuroendocrino difuso. El número de NEN diagnosticadas y la supervivencia se encuentran en aumento, explicado por la incipiente investigación de estos tumores que ha facilitado la mejora de técnicas diagnósticas y la optimización de los tratamientos. A pesar de que la incidencia no es muy alta, la prevalencia es algo más relevante como consecuencia de su lento crecimiento y larga supervivencia. El comportamiento maligno de las NEN se relaciona con el tamaño, el grado y la localización.^{3,5,6}

Se diagnostican con mayor frecuencia en el pulmón y el tracto gastrointestinal, siendo dentro de este último grupo, el intestino delgado y el recto las localizaciones más frecuentes. Pueden ser funcionantes y un 20% tienen relación con síndromes genéticos.^{3,5}

Dentro de las neoplasias neuroendocrinas podemos dividir en dos grupos en función de la diferenciación celular del tumor: neoplasias bien diferenciadas y neoplasias poco diferenciadas.^{7,8}

- Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias bien diferenciadas con morfología regular. Sus células forman agrupaciones rodeadas de escaso estroma. En algunas ocasiones, las células se agrupan dejando una zona central con un estroma amiloide con calcificaciones llamados cuerpos de psammoma.⁸ Las células presentan una forma constante con un tamaño medio, un importante citoplasma, núcleos con forma circular y pequeños nucleolos. La distribución de la cromatina es responsable del patrón característico de “sal y pimienta”.⁸

Se caracterizan por expresar receptores de la somatostatina (SSTR) en su membrana celular.^{5,7,9} La somatostatina es una hormona con una vida media corta (inferior a 180 segundos) que tiene como efectos la inhibición del crecimiento celular y las secreciones hormonales.⁹ Dentro de los subtipos, el SSTR2 y el SSTR5 son los expresados con mayor frecuencia.^{8,10} Esta expresión es más notable en el sistema gastrointestinal.⁸ A nivel inmunohistoquímico, además de los SSTR, se puede detectar sinaptofisina, cromogranina A o CD56 en el tejido tumoral. A su vez, expresan citoquinas como AE1/AE3, CAM5.2, CK7 y CK20, en función del tipo de tumor neuroendocrino.^{7,8}

- Los carcinomas neuroendocrinos (NEC), son neoplasias poco diferenciadas con una morfología irregular y consistencia más sólida. Es frecuente encontrar áreas de necrosis, cuerpos apoptóticos y figuras mitóticas, e incluso, encontrar componentes no neuroendocrinos como células glandulares o escamosas. Las células pueden ser de pequeño tamaño, con poco citoplasma y núcleos irregulares e hiper cromáticos o de gran tamaño, con abundante citoplasma y con nucleolos apreciables en el interior de grandes núcleos.⁸

A nivel inmunohistoquímico, la expresión de sinaptofisina, cromogranina A y SSTR es muy baja o nula, de manera que las citoquinas adquieren un mayor valor diagnóstico. Suelen ser positivos para CD56, aunque es un marcador poco específico.^{7,8}

Según la OMS podemos clasificar los NET en 3 grados en función de tres indicadores: el recuento mitótico, el índice de proliferación Ki67 y la presencia o ausencia de necrosis. Los NEC no atienden a ninguna clasificación ya que por sus características son considerados de alto grado.^{7,8}

El diagnóstico diferencial entre un NEC de un NET G3 puede ser difícil. Ambos presentan dismorfias celulares y necrosis en la anatomía patológica, aunque los NEC suelen tener una índice Ki67 superior que los NET G3 (> 55% en los NEC). Los NEC tienden a mostrar una mayor sintomatología sistémica inespecífica mientras que la clínica hormonal suele ser producida por los NET G3. Habitualmente hace falta recurrir a las pruebas de imagen y la inmunohistoquímica.^{7,8}

2.1. TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (NET GI)

El sistema gastrointestinal es la localización más frecuente de los tumores neuroendocrinos.³ Representan más del 50% de los NET y son la segunda neoplasia más prevalente en el tracto gastrointestinal, solo superada por el cáncer colorrectal.^{3,6}

En la clasificación del grado de los NET GI, la OMS no tiene en cuenta la presencia de necrosis. Se utiliza únicamente como criterios el índice Ki67 y el recuento mitótico, como se puede ver en la *Tabla 1*.^{7,8}

| | CLASIFICACIÓN | RECUENTO MITÓTICO | ÍNDICE KI67 | OTROS |
|---|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL BIEN DIFERENCIADO (NET GI) | NET G1 | < 2 MITOSIS/ 2 MM ² | < 3% | |
| | NET G2 | 2-20 MITOSIS/ 2 MM ² | 3-20% | |
| | NET G3 | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% | |
| CARCINOMA NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL POCO DIFERENCIADO (NEC GI) | CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% (frecuentemente >70%) | Morfología de células pequeñas |
| | CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% (frecuentemente >70%) | Morfología de células grandes |

Tabla 1. Clasificación de tumores neuroendocrinos gastrointestinales según la OMS en 2022.^{7,8}

Los distintos subtipos que podemos encontrar son:

2.1.1. NET gástrico

Es uno de los subtipos que más ha aumentado su incidencia en los últimos años. La gran mayoría deriva de las células enterocromafines (ECL), en un contexto de hipergastrinemia crónica (la gastrina estimula a las células ECL para la liberación de histamina). Se dividen en 3 grupos: tipo 1 (hiperplasia de células ECL causado por gastritis crónica atrófica), tipo 2 (hiperplasia de células ECL a causa del síndrome de Zollinger-Ellison) y tipo 3 (hiperplasia de células no enterocromafin-like).^{3,6,8}

2.1.2. NET de intestino delgado

Localización más frecuente con aproximadamente el 50% de los casos de NEN GI. Habitualmente derivan de las células ECL y tienen un predominio distal, encontrados en el 80% de los casos en íleon. Son los tumores que con más frecuencia expresan SSTR.^{3,8} Suelen presentar una clínica insidiosa, por lo que suelen ser incidentalomas. Sin embargo, los casos más avanzados pueden presentar un síndrome carcinoide debido a una liberación de aminas y péptidos vasoactivos (principalmente serotonina) al torrente sanguíneo. Es el subtipo de NET que con más frecuencia presenta este síndrome.^{3,8}

Pertencen a este grupo también los gastrinomas y somatostatatomas, de ubicación duodenal,^{3,8} mejor explicados en los NET pancreáticos.

2.1.3. NET apendicular

Son las neoplasias más frecuentes del apéndice. Se diagnostican en mayor medida tras apendicectomía, de manera incidental. Buen pronóstico. ^{3,6,8}

2.1.4. NET de colon

Neoplasias derivadas de las células de Kulchitsky o células enterocromafines. El colon derecho es la localización más frecuente, especialmente el ciego.³ Es NET G1 con mayor tendencia a tener un comportamiento agresivo y varios pacientes presentan metástasis en el momento diagnóstico. ^{3,6,8}

2.1.5. NET rectal

Su incidencia ha crecido en los últimos años, convirtiéndose en la segunda localización más frecuente de los NET GI. A pesar de ello, son tumores buen pronóstico. ^{3,6} La clínica de dolor, estreñimiento o sangre en heces favorece el diagnóstico precoz. ^{3,8}

2.2. TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PULMÓN

Segunda localización más frecuente de las neoplasias neuroendocrinas. Representan aproximadamente el 25% de los tumores neuroendocrinos. ^{3,8,9}

Según la OMS podemos clasificar las NEN de pulmón en carcinoides típicos, carcinoides atípicos, carcinoides con recuentos mitóticos elevados, carcinoma de células grandes (LCNEC) y carcinoma de células pequeñas (SCLC), basándose en los criterios expuestos en la *Tabla 2*. ⁸ La OMS no tiene en cuenta el índice Ki67 para la estadificación, excepto en el carcinoides con recuentos mitóticos elevados, aunque se estima que pueda incorporarse como indicador en próximas actualizaciones. ^{7,8}

| | CLASIFICACIÓN | RECuento MITÓTICO | NECROSIS | OTROS |
|--|--|---------------------------------|-------------|---|
| TUMOR NEUROENDOCRINO PULMONAR BIEN DIFERENCIADO (PNET) | CARCINOIDE TÍPICO (G1) | < 2 MITOSIS/ 2 MM ² | NO | |
| | CARCINOIDE ATÍPICO (G2) | 2-10 MITOSIS/ 2 MM ² | PUEDA HABER | |
| | CARCINOIDE CON RECuentOS MITÓTICOS ELEVADOS (G3) | > 10 MITOSIS/ 2 MM ² | SÍ | Ki67 > 30% y morfología carcinoides atípica |
| CARCINOMA NEUROENDOCRINO PULMONAR POCO DIFERENCIADO (PNEC) | CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS (SCLC) | > 10 MITOSIS/ 2 MM ² | SÍ | Morfología de células pequeñas |
| | CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS GRANDES (LCNEC) | > 10 MITOSIS/ 2 MM ² | SÍ | Morfología de células grandes |

Tabla 2. Clasificación de tumores neuroendocrinos pulmonares según la OMS en 2022 ^{7,8}

Los NET pulmonares (también llamados tumores carcinoides pulmonares) difieren de los NEC pulmonares en la distribución tumoral y el recuento de mitosis. Respecto al recuento mitótico, el punto de corte entre carcinoma y carcinoide está en 10 mitosis/2mm².⁸

Como categoría difícil de valorar, encontramos el tumor con distribución carcinoide (regular, organizada) y recuento mitótico superior a 10 mitosis/2mm². Dado que estos tumores no presentan mutaciones características para los NEC (TP53, Rb1) y su curso clínico, a pesar de ser más agresivo, es más similar al de los tumores carcinoides, es clasificado como “tumor carcinoide con recuentos mitóticos elevados”.^{7,8}

El tumor carcinoide atípico (G2) difiere carcinoide típico (G1) en presentar más de 2 mitosis/2 mm² y poder presentar pequeñas áreas puntiformes de necrosis. Dentro de los NEC, la morfología celular diferencia los LCNEC del SCLC.⁸

El carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) es el tumor neuroendocrino pulmonar más frecuente y el tercer tumor más frecuente de localización pulmonar, con un 10-15% del total de neoplasias pulmonares. Tiene una alta relación con el humo del tabaco y encontramos con frecuencia mutaciones de TP53 y/o Rb1.^{4,8} Pueden ser negativos para cualquier marcador tumoral neuroendocrino.

El carcinoma neuroendocrino de células grandes puede ofrecer dudas con el adenocarcinoma. El diagnóstico diferencial se realiza mediante inmunohistoquímica.⁸

2.3. TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Tercera localización más frecuente de los tumores neuroendocrinos. En ocasiones se engloban dentro de los tumores gastrointestinales, formando el grupo de tumores gastroenteropancreáticos (GEP).^{3,8,9}

Según la OMS, se estadian según los mismos criterios que los NET gastrointestinales, como se puede ver en la *Tabla 3*. Tampoco se tiene en cuenta la presencia de necrosis.

| | CLASIFICACIÓN | RECuento MITÓTICO | ÍNDICE KI67 | OTROS |
|---|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO BIEN DIFERENCIADO (NET) | NET G1 | < 2 MITOSIS/ 2 MM ² | < 3% | |
| | NET G2 | 2-20 MITOSIS/ 2 MM ² | 3-20% | |
| | NET G3 | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% | |
| CARCINOMA NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO POCO DIFERENCIADO (ECN) | CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% (frecuentemente >70%) | Morfología de células pequeñas |
| | CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES | > 20 MITOSIS/ 2 MM ² | > 20% (frecuentemente >70%) | Morfología de células grandes |

Tabla 3. Clasificación de tumores neuroendocrinos pancreáticos según la OMS en 2022 ^{7,8}

Son tumores raros y poco frecuentes en comparativa con el resto de las neoplasias. Suelen ser funcionantes, agresivos y con tendencia a la metástasis (a excepción del insulinooma). Se clasifican en función de la célula endocrina responsable de la neoplasia. ^{3,6,8}

2.3.1. Somatostatinooma

Tumor derivado de las células delta. Pueden localizarse en el páncreas, en la ampolla de Váter o la región periampular. La clínica es inespecífica, aunque ocasionalmente presentan una triada clínica compuesta por: diabetes mellitus, colelitiasis y esteatorrea. Metastatan con frecuencia. ^{3,6,8}

2.3.2. Glucagonoma

Tumor derivado de las células alfa del páncreas. Es frecuentemente maligno y con tendencia a la metástasis. Clínicamente destaca por la presencia de hiperglucemia, acompañado o no de anemia, pérdida de peso y trombosis venosa. En algunos casos, aparece un eritema necrolítico migratorio. ⁶

2.3.3. Gastrinooma

Tumor derivado de las células G que desencadenan una secreción de gastrina excesiva (denominado Síndrome de Zollinger – Ellison). Se ubican en páncreas o duodeno proximal. 2 de cada 10 se asocian al síndrome genético MEN 1. Se muestran clínicamente como úlceras gástricas resistentes al tratamiento y/o diarreas crónicas. ^{3,6,8}

2.3.4. Insulinooma

Tumor derivado de las células beta del páncreas. Es el subtipo pancreático con mejor pronóstico, solo un 10% malignizan. Un 5% de los casos forman parte del síndrome MEN1. Clínicamente caracterizados por hipoglucemia. Dentro de los NET GEP, son los que con menor frecuencia expresan receptores de somatostatina. ^{6,8}

2.3.5. VIPoma

Tumor derivado de las células no-beta de los islotes pancreáticos. Se ubican en la cola del páncreas. En ocasiones, se caracterizan por secretar un péptido intestinal vasoactivo (VIP), desencadenando un síndrome de diarrea acuosa, acompañado o no de hipopotasemia y aclorhidria (Síndrome de Verner-Morrison).^{6,11}

2.3.6. Tumores endocrinos pancreáticos no funcionantes

Se caracterizan por no dar clínica secundaria a hipersecreción hormonal, a pesar de ser de estirpe neuroendocrina. Se sitúan en cabeza de páncreas y dan clínica obstructiva.⁶

2.4. OTRAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS

El sistema neuroendocrino difuso se encuentra distribuido por gran parte de los tejidos del organismo. Por dicho motivo, existen múltiples localizaciones en las que podemos encontrar una NEN, si bien la frecuencia es muy inferior a las localizaciones anteriormente mencionadas, abarcando entre un 3% y un 10% de las mismas.^{9,11}

Dentro de esta miscelánea podemos encontrar el carcinoma medular de tiroides, el carcinoma de células de Merkel en la piel, las NEN de cabeza y cuello, las NEN mamarias, las NEN de aparato reproductor femenino, las NEN de aparato genital masculino, las NEN de sistema urinario, los feocromocitomas y los paragangliomas.^{8,9,11}

3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LOS NEN

3.1. SINTOMATOLOGÍA

Los NEN son tumores de difícil sospecha clínica. Por sus características, pueden ser tumores productores de hormonas causando síntomas característicos. Sin embargo, un gran porcentaje no son funcionantes y se manifiestan con síntomas inespecíficos, provocando una larga latencia diagnóstica. Es frecuente su diagnóstico tras procedimientos realizados en el contexto de otras patologías, especialmente en técnicas endoscópicas o cirugías.^{6,12}

En el caso de los NET, los síntomas más marcados aparecen cuando el tumor alcanza un tamaño considerable para generar clínica obstructiva mientras que los NEC suelen cursar con un síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso).^{6,12}

Dentro de los NET funcionantes, las presentaciones clínicas varían en función de la hormona excretada. El síndrome hormonal más frecuente es carcinoide, caracterizado por rubefacción paroxística y diarrea crónica (acompañados o no de broncoespasmo, disnea e incluso insuficiencia cardíaca en casos graves). Si este síndrome aparece, es muy probable que el paciente presente metástasis.^{6,12}

Como excepción a las características anteriores, encontramos las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (y en algunos casos, duodenales), que sí suelen ser productoras de hormonas y presentar síntomas precoces asociadas al tipo hormonal.⁶

3.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONVENCIONALES

La primera prueba a realizar en el despistaje de un tumor neuroendocrino es una analítica general de sangre y orina, junto a los niveles de la hormona correspondiente al tumor sospechado. En los NET GI, se debe pedir cromogranina A sérica en ayunas y 5-HIAA (principal metabolito de la serotonina) en orina.⁶ El NT-proBNP deberá ser solicitado en caso de aparición de síndrome carcinoide.¹³

El TC con contraste es una herramienta principal para el diagnóstico inicial, estadificación, seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento. Por las características hipervasculares de las metástasis de estos tumores, es necesario realizar también el TC trifásico de hígado.^{6,13}

La resonancia magnética tiene especial relevancia en la detección de metástasis hepáticas y óseas, así como en la detección de otros tumores neuroendocrinos no tan frecuentes, como el medular de tiroides o el hipofisario.^{6,13}

El ¹⁸F-FDG PET/TC es una técnica útil en el diagnóstico de NET avanzados que no expresan receptores de la somatostatina.^{12,13}

El uso de la endoscopia es fundamental en el diagnóstico de los NET gastrointestinales. Esta técnica permite la visualización y localización del tumor, la toma de biopsias e incluso en NET localizadas de bajo grado, la resección de la lesión.^{12,13} En el caso de las NEN pancreáticas, la técnica de elección es la ecografía endoscópica, que aporta la posibilidad simultánea de realizar la PAAF.¹²

La broncoscopia o la biopsia transtorácica son las técnicas principales para la toma de muestras en las neoplasias neuroendocrinas pulmonares, recurriendo a la EBUS (ecobroncoscopia con ultrasonido) si fuera necesario.¹²

La biopsia aporta el diagnóstico de certeza. Además, el estudio anatomopatológico permite establecer el grado tumoral, realizar el diagnóstico diferencial con otros tumores del órgano afecto y/o localizar el origen del tumor primario.¹²

3.3. TRATAMIENTO CONVENCIONAL

El tratamiento de elección para los tumores neuroendocrinos con extensión local o locoregional es la cirugía, aunque en NET de pequeño tamaño puede estar justificada la observación. En ocasiones, la resección puede realizarse por técnicas endoscópicas en función del tamaño y la accesibilidad. Para tumores no accesibles o de gran tamaño, se recomienda la resección radical junto a linfadenectomía. En el manejo de la enfermedad metastásica puede considerarse la cirugía en caso de metástasis a distancia en hígado y tumor resecable.^{3,14}

4. TERAGNOSIS

La teragnosis es un concepto reciente en el ámbito de la medicina que se basa en utilizar moléculas idénticas o similares para el diagnóstico y tratamiento de una misma patología. La propia palabra está compuesta por la unión de “terapéutica” y “diagnosis”.¹⁵

Aunque este concepto no es exclusivo de la Medicina Nuclear, se ha visto principalmente potenciado en este área con la utilización de nuevos radiofármacos. En la actualidad, su aplicación está limitada a los tumores neuroendocrinos y los tumores prostáticos, aunque existen otras líneas de investigación, como su aplicación con el inhibidor de la proteína activadora de fibroblastos.¹⁶

Los radiofármacos constan de dos partes: una molécula transportadora capaz de unirse a una proteína específica expresada por el tumor y un isótopo radioactivo.^{10,15,16,17}

El receptor de la somatostatina (SSRT) es la principal diana de los NET y las moléculas transportadoras, los análogos de la somatostatina (SSA).^{10,15,16,17} Existen otras dianas, como el receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el insulinoma, el transportador de norepinefrina en los feocromocitomas o el PSMA en la próstata.^{10,17}

Respecto a los isótopos radiactivos, éstos pueden tener aplicaciones diagnósticas o terapéuticas, que vendrán determinadas por sus características de desintegración y la partícula que emitan durante dicho proceso. A nivel diagnóstico, el ⁶⁸Ga es el isótopo más utilizado en la teragnosis de los tumores neuroendocrinos, seguido por el ^{99m}Tc en la gammagrafía. A nivel terapéutico, el ¹⁷⁷Lu es el principal arma en el tratamiento de las NEN.^{12,16}

OBJETIVOS

Los objetivos planteados han sido los siguientes:

- Introducir el concepto de teragnosis y mostrar su aplicación en la práctica médica.
- Exponer de manera clara y ordenada las características del diagnóstico de NET en medicina nuclear.
- Exponer de manera clara y ordenada las características del tratamiento de NET en medicina nuclear.
- Comparar y analizar la aplicación de la teragnosis en las principales guías clínicas de tumores neuroendocrinos.
- Dar una visión general de la repercusión en la actualidad del diagnóstico y terapia con radiopéptidos en los tumores neuroendocrinos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Google Académico, utilizando las siguientes palabras clave: “theranostics”, “neuroendocrine cell”, “diffuse hormonal system”, “neuroendocrine tumor or NET or neuroendocrine neoplasm”, “somatostatine receptor or SSTR”, “Positron Emission Tomography or PET”, “Scintigraphy or SPECT”, “peptide receptor radionuclide therapy or PRRT”, “isotopes”, “gallium”, “⁶⁸Ga -DOTATATE”, “68-Ga-DOTATOC”, “lutetium”, “¹⁷⁷Lu-DOTATATE”. Se obtuvieron 34 artículos, de los cuales 28 fueron válidos.

Para la realización de la discusión se realizó inicialmente una búsqueda combinando el concepto “theranostics” con las siguientes palabras clave: “gallium”, “isotopes”, “lutetium”, “neuroendocrine tumor or NET or neuroendocrine neoplasm”, “somatostatine receptor or SSTR” con el objetivo de crear el apartado *Teragnosis y conceptos relevantes*. Para el apartado *Diagnóstico*, la obtención de artículos se realizó combinando el término “neuroendocrine tumor or NET” con las siguientes palabras clave: “⁶⁸Ga -DOTATATE”, “68-Ga-DOTATOC”, “Positron Emission Tomography or PET”, “Scintigraphy or SPECT”, “isotopes” and “gallium”. En el apartado *Tratamiento*, la obtención de artículos se realizó combinando el término “neuroendocrine tumor or NET” con las siguientes palabras clave: “lutetium”, “¹⁷⁷ Lu-DOTATATE”, “isotopes” and “peptide receptor radionuclide therapy or PRRT”.

En la selección de artículos, se incluyeron solo los publicados entre 2018 y 2024, a excepción del ensayo clínico NETTER-1, publicado en 2017, pero de especial importancia en el ámbito abordado en este trabajo. Se incluyeron artículos publicados en inglés y español. Se excluyeron artículos vinculados a tumores neuroendocrinos no gastroenteropancreáticos o pulmonares. Se excluyeron artículos vinculados a tumores neuroendocrinos con características demasiado específicas.

El apartado *Teragnosis y su impacto en las guías clínicas* ha sido realizado con la información obtenida de las páginas web de las principales sociedades clínicas en relación con los tumores neuroendocrinos:

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
- ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)
- ESMO (European Society of Medical Oncology)
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)
- GETNE (Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos)
- ASCO (American Society of Clinical Oncology)
- NANETS (North American Neuroendocrine Tumor Society)
- EANM (European Association of Nuclear Medicine).

La información obtenida de las guías de práctica clínica también ha sido parcialmente utilizada en los apartados *Diagnóstico y Tratamiento*. En la selección de dicha información, se incluyeron las guías clínicas publicadas en un plazo inferior a 5 años que hablaran exclusivamente de NET gastroenteropancreáticos o pulmonares. La búsqueda obtuvo un total de 17 artículos, de los cuales 14 fueron válidos.

Finalmente, se utilizó la plataforma Clinical Trials con el objetivo de encontrar ensayos clínicos de actualidad en relación con el tema a tratar.

Para la bibliografía se ha empleado como método de ayuda el gestor bibliográfico Mendeley.

| FUENTE DE INFORMACIÓN | ARTÍCULOS ENCONTRADOS | ARTÍCULOS RECHAZADOS |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| PubMed | 32 | 6 |
| Google Scholar | 2 | |
| SEOM | 2 | |
| ENETS | 6 | 1 |
| NCCN | 1 | |
| ASCO | 2 | |
| ESMO | 2 | |
| EANM | 2 | 1 |
| NANETS | 2 | 1 |
| OTRAS FUENTES | 2 | |
| TOTAL ARTÍCULOS ENCONTRADOS | 53 | |
| TOTAL ARTÍCULOS RECHAZADOS | 9 | |
| TOTAL ARTÍCULOS VÁLIDOS | 44 | |

DISCUSIÓN

1. TERAGNOSIS Y CONCEPTOS RELEVANTES

La medicina sigue el camino de la individualización. Los nuevos tratamientos buscan ejercer la menor toxicidad posible en el tejido sano actuando sobre objetivos específicos de la patología, llevando así al máximo el principio bioético de no maleficencia.¹⁶

Aunque la teragnosis es un término reciente, sus inicios se remontan más de 60 años con el isótopo de yodo en el tratamiento del hipertiroidismo y el cáncer de tiroides. Posteriormente, se ha ido implementando en otros ámbitos hasta alcanzar los tumores neuroendocrinos y prostáticos.^{15,16} En las últimas décadas ha presentado un progreso importante, debido a un mayor conocimiento y producción de isótopos radiactivos, una mayor inversión en nuevos equipos de Medicina Nuclear y una mejor investigación acerca de las dianas terapéuticas.^{15,16,18}

La terapia con péptidos radiomarcados con análogos de la somatostatina lleva utilizándose más de dos décadas en el diagnóstico y tratamiento de los NET, representando la mayor aplicación de la teragnosis en la actualidad.¹⁸ Cada vez hay más literatura que muestra que esta terapia es segura y efectiva, costo rentable y con efectos secundarios poco frecuentes.¹⁶

Los resultados del estudio NETTER-1 no hicieron más que avivar las esperanzas dispuestas en este tema. Los pacientes con NET metastásicas G1 y G2 de intestino medio fueron tratados con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE y comparados con un grupo control tratados con altas dosis de análogos de la somatostatina de larga duración (octeotrido LAR). Las conclusiones obtenidas fueron una mayor calidad de vida y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con terapia de radionucleidos con receptores de péptidos (PRRT). Como consecuencia, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en 2018.^{18,19}

El estudio NETTER-2 se puso en marcha años después con el objetivo de expandir las indicaciones de la terapia con PRRT en los NET. En este ensayo los pacientes seleccionados fueron aquellos con neoplasias bien diferenciadas con grados 2 y grados 3.¹⁸ De nuevo, se comparó un primer grupo en tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE frente a un segundo grupo que recibió dosis altas de octeotrido LAR. Recientemente han sido publicados los resultados del ensayo, mostrando, de nuevo, mejores respuestas en el primer grupo y esperando así que este estudio modifique la práctica clínica.²⁰

Los radioisótopos se escogen en función de sus propiedades de desintegración. Éstos pueden emitir radiación γ (fotones), radiación β^+ (positrones), radiación β^- (electrones) o radiación α (partículas alfa).^{15,16}

- En el caso diagnóstico, los radioisótopos empleados serán aquellos que emitan radiación γ (fotones) o radiación β^+ (positrones).^{9,13,16}

Los isótopos emisores de fotones más relevantes son el tecnecio (^{99m}Tc) y el indio (^{111}In). Unidos a análogos de la somatostatina son utilizados en la gammagrafía.^{9,16} Los isótopos emisores de positrones más destacados son el galio (^{68}Ga), el cobre (^{64}Cu) y el flúor (^{18}F). Asociados a otras moléculas, dan lugar a una imagen PET o PET/TC (si se combina con TC). El ^{68}Ga y el ^{64}Cu se unen a los análogos de la somatostatina, mientras que el flúor se une a la fluorodesoxiglucosa.^{9,16}

- En el caso terapéutico, los radioisótopos seleccionados deben emitir radiación β^- (electrones) o radiación α (partículas alfa). El lutecio (^{177}Lu), emisor de radiación β^- , es el más utilizado, seguido del itrio (^{90}Y). Dentro de los emisores de partículas alfa, destaca el actinio (^{225}Ac) aunque con menor uso.^{9,16}

La información del apartado de los isótopos se resume en la *Tabla 4*.

| TIPO DE RADIACIÓN | OBJETIVO | PARTICULAS EMITIDA | IMAGEN GENERADA | ISÓTOPO |
|----------------------|-------------|--------------------|---|---|
| GAMMA (γ) | DIAGNÓSTICO | FOTONES | GAMMAGRAFÍA | ^{99}Tc ^{111}In |
| BETA + (β^+) | DIAGNÓSTICO | POSITRONES | TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET) | ^{68}Ga ^{64}Cu ^{18}F |
| BETA - (β^-) | TERAPÉUTICO | ELECTRONES | | ^{177}Lu ^{90}Y |
| ALFA (α) | TERAPÉUTICO | PARTICULAS ALFA | | ^{225}Ac |

Tabla 4. Tipos de radiaciones, isotopos más utilizados y sus aplicaciones.¹⁶

Los receptores de la somatostatina cuentan con 5 subtipos. El SSTR-2 es el expresado con más frecuencia y el objetivo principal de los fármacos desarrollados. El SSTR-5 se expresa parcialmente en algunos tumores.¹²

Las moléculas transportadoras guían al isótopo hacia el tumor, utilizando como diana el receptor de la somatostatina, principalmente el SSTR2 y el SSTR5. Por ello, la parte no isotópica del radiofármaco está compuesta por un análogo modificado de la somatostatina (edotreotido, octeotrido...)^{9,15,16} El quelante DOTA actúa como puente entre ambas partes dando lugar a un compuesto final denominado DOTATOC, DOTATATE o DOTANOC, en función del análogo utilizado y el aminoácido de unión entre ambos.¹⁶

2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los NET sigue siendo un reto ya que más de la mitad son diagnosticados en fases avanzadas debido a sus características indolentes. Aun así, la incidencia de estos tumores está en aumento, probablemente justificado por un mayor acceso a pruebas de imagen y una mayor frecuencia de realización de estas.²¹

La tomografía computerizada y la resonancia magnética siguen siendo las pruebas complementarias fundamentales para el estudio de la localización, extensión y seguimiento de los NET. La endoscopia y la ecografía endoscópica también resultan imprescindibles si de NET gastroenteropancreáticos hablamos. Su amplia distribución en los hospitales actuales, así como su aceptable sensibilidad, las convierte en las pruebas de imagen más costo-rentables actualmente.²¹ No obstante, las imágenes funcionales han tenido un creciente impacto en el terreno de las neoplasias neuroendocrinas. Tanto es así que ya forman parte del algoritmo de estadificación inicial de las guías clínicas actuales y en algunos casos, también del seguimiento.²¹

2.1. PET/TC CON RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA

Representa el pilar fundamental de las imágenes funcionales. En los últimos años, ha desplazado a la gammagrafía debido a su mayor sensibilidad, menor tiempo de realización y menor cantidad de radiación.^{12,14,22,23} Tanto es así que ha cambiado el manejo en algunos pacientes que inicialmente fueron diagnosticados con gammagrafía con receptores de la somatostatina y en otros casos, ha cambiado la terapéutica a seguir.²³

A pesar de que el ⁶⁸Ga-SSTR PET es una gran herramienta por sí misma, la posibilidad de combinar las imágenes funcionales con la TC o RM aumenta la precisión del estudio. Actualmente es imprescindible que ambas vayan de la mano.²⁴

2.1.1. Radiofármaco

El ⁶⁸Ga es el isótopo más utilizado. Tiene una vida media corta (68 minutos), lo que reduce la exposición a la radiación. Además, puede ser producido mediante un generador a partir de germanio (⁶⁸Ge), que tiene una vida media larga (271 días) y favorece su almacenamiento, a diferencia de otros isótopos utilizados en el PET, como el ⁶⁴Cu o el ¹⁸F, que requieren un ciclotrón (acelerador de partículas) para su producción.²⁶

La combinación del isótopo de galio y el molécula quelante DOTA junto a la octreotida dio lugar al primer radiofármaco aprobado por la agencia europea de medicamentos (EMA) en 2016 para SSTR-PET, bajo el nombre de ⁶⁸Ga-DOTATOC.^{12,14,25} La FDA aprobó en 2016 el ⁶⁸Ga-DOTA junto al octreotato (⁶⁸Ga-DOTATATE) y en 2019, el ⁶⁸Ga-DOTATOC. La diferencia entre ambos viene determinada por el análogo de la somatostatina: el octreotato presenta una mayor afinidad por el SSTR2 que la octreotida, sin embargo, no presenta afinidad por el SSTR5 a diferencia de la octreotida que aún es capaz de unirse a este subtipo de receptor.^{12,26} A pesar de ello, no se han encontrado diferencias significativas entre los resultados de ambos.²⁶ El ⁶⁸Ga-DOTANOC también es utilizado en algunos hospitales, aunque no ha sido aprobado por la EMA ni por la FDA.¹⁴

Por otro lado, el ⁶⁴Cu emerge como competencia al ⁶⁸Ga, gracias a su vida media más larga que reduce los tiempos críticos de actuación.^{23,24} Se ha podido apreciar que la imagen con ⁶⁴Cu-DOTATATE es comparable al ⁶⁸Ga-DOTATATE y que en imágenes tardías (4 y 24h) aumentaba la captación de lesiones hepáticas, proponiendo así una mejora de la sensibilidad en la detección de metástasis en hígado.²³ Sin embargo, el ⁶⁴Cu-DOTATE expone al paciente a una mayor cantidad de radiación y la necesidad de ciclotrón hace

más difícil su producción.²⁵ Hacen falta más estudios que evalúen comparativamente ambos isótopos.¹⁷ La FDA aprobó el ⁶⁴Cu-DOTATATE en 2020.²³

2.1.2. Aplicaciones diagnósticas del PET/TC con receptores de la somatostatina

Las principales directrices para la utilización se exponen en la *Tabla 5*.^{12,23}

| PRINCIPALES INDICACIONES DE ⁶⁸ Ga-PET/TC |
|---|
| Estadificación inicial tras el diagnóstico histológico de NET. |
| Evaluación de posible de un NET no accesible mediante biopsia |
| Búsqueda del tumor primario de origen desconocido |
| Búsqueda de tumor en pacientes con sintomatología y bioquímica características de NET, sin evidencia neoplásica en imágenes convencionales. |
| Selección de pacientes para terapia de radionucleidos con receptores de péptidos (PRRT) |
| Seguimiento de NET |
| Reestadificación en caso de progresión clínica o bioquímica |

Tabla 5. Principales indicaciones de ⁶⁸Ga-PET/TC^{12,23}

El SSTR PET/TC ha mostrado una mayor tasa de detección de metástasis en ganglios linfáticos, óseas y peritoneales que la TC o la RM.^{14,25}

El grado del tumor y el índice Ki67 presentan una relación inversamente proporcional con la expresión de SSTR2. Los NET G3 y los carcinomas neuroendocrinos suelen mostrar una baja expresividad de este receptor, por lo que el SSTR PET/TC resulta menos eficaz cuanto mayor es el grado tumoral. Por el contrario, cuanto mayor es la agresividad, mayor es la efectividad del PET/TC con ¹⁸F-FDG.^{10,24,25} La expresividad de SSTR2 y la homogeneidad de la captación se relacionan positivamente con el pronóstico.^{10,23} Por lo general, el ⁶⁸Ga-SSTR PET es poco útil para NET G3 y ECN.^{10,24,25}

El subtipo de NEN también es relevante:²⁵

- Los NET yeyunoileales expresan con mayor frecuencia receptores de somatostatina. Es el subtipo donde el ⁶⁸Ga-PET/TC tiene mayor relevancia.
- En los NET gástricos, de colon y recto, la endoscopia es más útil que las imágenes con medicina nuclear en estadios bajos. En estadios superiores, tienen un papel importante enfocado a la exclusión de metástasis y la estadificación del tumor.
- En las NEN pancreáticas, las técnicas de medicina nuclear parecen ser superiores a las convencionales en términos de sensibilidad.
- La PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTATE ha mostrado una alta tasa de detección en NEN de cualquier localización, excepto en pulmones y mediastino²⁵, subtipos de NET que, a pesar de que la expresividad de SSTR en ellos no ha sido estudiada a fondo, no suelen mostrar captación homogénea fuerte en las pruebas funcionales.²⁷

2.1.3. Realización y obtención de resultados del PET/TC con receptores de la somatostatina

No se conoce bien que alcance puede tener el efecto de los análogos de la somatostatina (SSA) sobre el PET-TC. Como norma general, se recomienda frenar el tratamiento 4 semanas antes si son SSA de acción larga y 12-24 horas antes si es de acción corta.^{12,23,26}

El bazo, los riñones y la vejiga captan intensamente, de manera fisiológica, el radiotrazador. El hígado presenta una captación moderada y las glándulas salivares, suprarrenales y tiroidea, una captación suave. Colón y páncreas pueden ser marcados de manera variable.^{12,23}

La interpretación de las imágenes se interpreta utilizándose la puntuación de Krenning, que escala de 0 al 4 el nivel de captación en comparación con los órganos que presentan captación fisiológica, como se ve en la *tabla 6*.

| PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE KRENNING | INTENSIDAD DE CAPTACIÓN |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 0 | Nula |
| 1 | Muy baja |
| 2 | Menor o igual a la captación hepática |
| 3 | Superior la captación hepática |
| 4 | Superior a la captación esplénica |

Tabla 6. Escala de Krenning^{14,22,23}

Una imagen patológica no establece el diagnóstico de NET. Los osteoblastos y los glóbulos blancos presentan SSTR2, de manera que fracturas, cambios óseos degenerativos y concentraciones leucocitarias pueden dar lugar a falsos positivos. La captación en la cabeza de páncreas es otra de las causas, necesitando comparación con TC o RM.²³

2.2. GAMMAGRAFÍA CON RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA

Los primeros radiotrazadores utilizados fueron los marcados con ¹¹¹In. El ¹¹¹In petetreotido fue el primer radiomarcador aprobado para el diagnóstico de NET. Posteriormente se han ido desarrollando nuevos radiofármacos con ^{99m}Tc que mostraron una mayor sensibilidad que los iniciales.^{21,23}

La gammagrafía presenta un proceso de actuación similar al PET, donde se combina un isótopo emisor de radiación gamma con un SSA, cuya diana diagnóstica son los SSTR.¹¹

Las lesiones en los órganos con mayor captación fisiológica y las lesiones de menor tamaño pueden quedar enmascaradas debido a la resolución subóptima de la prueba. La interpretación de la imagen también se realiza siguiendo las puntuaciones de Krenning.¹¹

Actualmente, la gammagrafía solo se recomienda en caso de no poder realizar PET/TC.^{11,21,23} En caso de utilizarla, también se recomienda su fusión con TC (SPECT/TC).¹¹

Una segunda utilidad del SPECT/TC viene gracias a una de las propiedades del ^{177}Lu , que permite la realización de gammagrafías de control tras pocas horas de su administración, con el objetivo de conocer si la penetrancia y el alcance han sido correctos.^{28,29}

2.3. PET CON ^{18}F -FDG

El PET-TC con ^{18}F -FDG también tiene relevancia en la estadificación y pronóstico de los NET. La fluorodesoxiglucosa es la molécula transportadora, una sustancia captada por las células con un alto metabolismo y una alta necesidad de glucosa.^{28,30}

La malignidad del tumor se encuentra en directa relación con la captación en el PET con ^{18}F -FDG, así como un peor pronóstico. Por lo general, se recomienda su realización en tumores G3 y ECN.^{10,24,25} La combinación de las interpretaciones de ambas imágenes (SSTR-PET/TC y FDG-PET/TC) parece ser un gran indicador pronóstico.^{23,30}

3. TRATAMIENTO

La aplicación de la medicina nuclear en la terapéutica en estos tumores ha tomado un gran valor gracias al concepto de la “teragnosis”. La posibilidad de dirigir la terapia hacia los SSTR utilizando los mismos ligandos diagnósticos abrió la puerta al tratamiento con radioisótopos. La afinidad por esta diana terapéutica otorga a la PRRT su cualidad más importante: la radiación selectiva de la lesión con baja toxicidad extratumoral.³¹

La cirugía es el principal arma en el tratamiento de los NET. Las terapias farmacológicas entran en juego en NET metastásicos o inoperables, donde los análogos de la somatostatina son el primer escalón terapéutico. Como segunda línea encontramos varias opciones, como la PRRT, que en los últimos años ha tomado más fuerza.^{31,32}

La PRRT exige isótopos con emisión β - ó α , entre los que destacan el ^{90}Y y el ^{177}Lu . Hoy en día, el lutecio se prefiere frente al itrio debido a su mejor penetración, menor emisión de energía²⁸ y parcial emisión gamma, lo que permite realizar gammagrafías de control tras pocas horas de su inyección. Aunque se ha realizado algún estudio con emisores α (actinio y bismuto), todavía no pueden ser considerados en la práctica clínica.^{28,29}

El tratamiento con radiopéptidos se administra por vía intravenosa en unos 40 minutos cada 8 semanas, hasta alcanzar las 4 dosis totales de la terapia. La dosis administrada y la frecuencia de las dosis puede ser modificada en caso de efectos secundarios.^{31,33}

3.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

3.1.1. Indicaciones. Selección de candidatos.

Las indicaciones actuales de la terapia con PRRT limitan en gran medida el objetivo de la curación. Los pacientes que alcanzan esta línea de tratamiento presentan tumores avanzados, refractarios a otros tratamientos. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento con

¹⁷⁷Lu-DOTATATE está enfocado a frenar el progreso de la enfermedad, mejorar la sintomatología y, por ende, la calidad de vida. ³¹

En 2018, la FDA aprobó el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE para tumores neuroendocrinos gastrointestinales metastásicos bien diferenciados, positivos para SSTR y G1/G2, y posteriormente amplió su uso a los NET pancreáticos^{17,18,33} A pesar de ello, se ha visto beneficio de la PRRT en otras situaciones.²⁷

La selección de los pacientes para la terapia tiene un requisito fundamental: presentar positividad con una puntuación 3 o superior en la escala de Krenning en un SSTR PET/TC, demostrando así la expresividad de los receptores de la somatostatina en el tumor a tratar.^{23,27,31} Por otro lado, se requiere una puntuación en la escala ECOG < 2 y una progresión demostrada tras tratamiento con análogos de la somatostatina.³¹

En caso de presentar una recaída tras el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, puede estar indicada la repetición de esta si el paciente presentó un tiempo libre de progreso tumoral de al menos 1 año, aunque la efectividad del segundo ciclo es menor.^{27,31}

3.1.2. Contraindicaciones relativas

Las contraindicaciones relativas son: ^{31,33}

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Toxicidad hematológica sin mielosupresión
- Lactancia
- < 12 años ³⁴

Se exigen una serie de parámetros analíticos basados en los utilizados como criterios de exclusión del ensayo NETTER-1. Queda a valoración multidisciplinar en caso de no alcanzarlos: ³¹

- Hemoglobina > 8g/dL, leucocitos > 3000, neutrófilos > 1000. Plaquetas > 75000.
- Bilirrubina < 3 veces el valor límite alto de normalidad. Albúmina sérica > 30 g/L. Si la albúmina < 30 g/L el tiempo de protrombina ha de ser normal.
- Tasa de filtrado glomerular (TFG) > 50 mL/min.

La insuficiencia renal es un aspecto importante ya que los riñones también expresan SSTR-2.^{27,31,33,35} La PRRT obliga a administrar nefroprotección 30 minutos antes del inicio hasta un mínimo de 4 horas.^{29,31,33} La pauta de nefroprotectores se basa en la administración de una solución con L-arginina y L-lisina y, en caso de no encontrarse disponible, de un preparado de aminoácidos.^{27,33,34} Además, se debe hidratar de manera abundante al paciente para reducir la exposición renal y vesical ^{27,31,33}. Recientemente se ha publicado un estudio con una gran cohorte que apoya los resultados encontrados en estudios anteriores³⁵: la PRRT es una opción segura a nivel renal.^{27,31,33,35}

La afectación hepática como consecuencia de las metástasis podría hacer aumentar las posibilidades de desarrollar una hepatitis por radiación. Sin embargo, la PRRT ha mostrado una baja tasa de hepatotoxicidad en pacientes con un alto porcentaje de hígado afecto.^{27,36}

Tener < 18 años era anteriormente una contraindicación relativa. No obstante, la FDA ha aprobado en abril de 2024 el 177-Lu DOTATATE para pacientes pediátricos con 12 o más años de edad.³⁴

3.1.3. Contraindicaciones absolutas

Las contraindicaciones absolutas son:^{16,31}

- Mielosupresión
- Embarazo (no hay evidencia respecto a la gestación y la PRRT)
- Esperanza de vida inferior a seis meses

3.2. EFECTOS SECUNDARIOS

La PRRT es una terapia generalmente bien tolerada, con efectos adversos poco frecuentes.^{28,31} Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, en relación con la acidosis desencadenada por el preparado de aminoácidos de la prevención renal.^{31,33} Por ello, se recomienda coadministrar medicación antiemética 30 minutos antes de iniciar la nefroprotección.^{31,33,35} Astenia, reducción del apetito y caída del cabello son otros síntomas adversos frecuentes y de duración limitada.³¹

Entre los efectos secundarios más graves encontramos:

- El síndrome carcinoide post-infusión es poco frecuente, pero debe tenerse en cuenta.^{12,31}
- La obstrucción intestinal puede aparecer tras la terapia en pacientes con carcinomatosis peritoneal o mesentérica.^{27,31,32} En algunos casos se recomiendan corticoides tras la administración del radiofármaco.^{27,31}
- La toxicidad renal, gracias a la nefroprotección, es un efecto adverso poco habitual.^{28,31,33,35}
- La toxicidad hepática puede aparecer de manera transitoria, especialmente en pacientes con gran afectación metastásica. Existe poca evidencia de hepatitis crónica por radiación.^{28,31,33}
- La toxicidad hematológica puede aparecer a los pocos meses, frecuentemente en forma de trombocitopenia transitoria. Sin embargo, en aproximadamente un 2% de los pacientes tratados puede convertirse en la complicación más temida de la terapia: el síndrome mielodisplásico y la leucemia aguda.^{27,31,32}

Se deben realizar controles analíticos entre las dosis de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE para controlar la aparición de las posibles reacciones adversas medicamentosas.³¹

4. TERAGNOSIS Y SU IMPACTO EN LAS GUÍAS CLÍNICAS

La creciente incidencia de los tumores neuroendocrinos, así como un mayor interés por los mismos, ha impulsado a las principales sociedades a actualizar sus guías clínicas. La ENETS, NCCN y la ASCO han publicado nuevas directrices para los NET en 2023 y la ESMO modificó su guía clínica en 2020. En España, la SEOM y GETNE realizaron una actualización conjunta en 2022. A pesar de ello, todavía no hay suficiente evidencia científica para establecer algoritmos claros y como consecuencia, existe disparidad en las guías en algunos aspectos.^{14,21,32,33,37}

4.1. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La realización del SSTR PET-TC tiene como principales objetivos la estadificación tumoral y valoración para terapia PRRT. Existe unanimidad entre las sociedades en la preferencia del ⁶⁸Ga- PET/TC por encima del SPECT/TC. La gammagrafía solo debe usarse en casos en los que el PET no pueda realizarse, teniendo en cuenta su menor sensibilidad.^{14,21,32,33,37}

4.1.1. NET gastrointestinales

4.1.1.1. GI-NET G1 y G2

La ASCO, ESMO y SEOM en España adoptan una postura uniforme para el diagnóstico con imágenes funcionales en los NET GI, recomendando su realización como parte de la estadificación tumoral en las neoplasias con G1 o G2. Es cierto que, tanto la ASCO como la SEOM señalan que la evaluación de metástasis debe evitarse en TNE < 1cm de bajo grado, donde la vigilancia activa puede ser una opción aceptable.^{21,32}

Por otro lado, la ENETS remarca la necesidad de analizar el abordaje los NET GI por separado.³⁷ Sus principales indicaciones se resumen en la *Tabla 7*. La NCCN y la ENETS realizan recomendaciones más precisas para el diagnóstico de los distintos subtipos de tumores neuroendocrinos gastrointestinales:

- En los tumores gástricos de tipo 1, la NCCN no recomienda la realización de PET-TC SSTR de entrada, a diferencia de la ENETS, que sí valora la realización si el NET gástrico si es de alto riesgo mayores de 1cm o invade la capa muscular (T2) con grado G2 y Ki67 elevado (sugiere con Ki67 > 10% sin exactitud) o presencia de invasión vascular. Ambas guías sugieren la realización de imágenes funcionales en caso de encontrar metástasis en otras pruebas de imagen.^{33,38} En los tumores gástricos de tipo 2 y tipo 3, la NCCN recomienda la realización de PET TC SSTR, mientras que la ENETS la considera apropiada en los tipo 3. Respecto a los tipo 2, la ENETS no realiza aportación.^{33,38}
- En los tumores duodenales, sí existe recomendación por parte de la ENETS y la NCCN. No obstante, esta última no la considera imprescindible.^{33,38}
- Existen diferencias entre ambas guías en cuanto al criterio para aconsejar SSTR PET en los NET rectales dentro de los G1, donde el tamaño tumoral necesario en la ENETS es > 1cm, mientras que, en la NCCN, la resección endoscópica es suficiente si el tumor es < 2cm y no invade la muscular propia. Ambas lo

recomiendan en TNE rectales G2 (37,45), aunque la ENETS prefiere PET-FDG si el Ki67 es > 10% y hay metástasis diagnosticadas en otras pruebas.^{33,37}

- Hay consenso entre la ENETS y la NCCN para recomendar SSTR PET en NET colónicos. Esta unanimidad se respalda en la inclusión de NET de colon derecho (localización más frecuente) en el ensayo NETTER-1, aunque no existan resultados por separado de este subgrupo.^{33,37}
- La NCCN recomienda fuertemente las imágenes funcionales SSTR en tumores yeyunoileales.³³ La ENETS no ha actualizado sus directrices respecto a las NET de intestino medio, aunque parece lógico recomendarlo ya que es la indicación más clara de PRRT (segunda línea de G1 y G2 metastásicos de intestino medio) y ésta requiere de una prueba 68Ga-PET/TC positiva.³¹

| | ENETS | NCCN |
|--------------------------|---|--|
| NET YEYUNOILEALES | RECOMENDADA* | RECOMENDADA |
| NET COLÓNICOS | RECOMENDADA | RECOMENDADA |
| NET RECTALES | RECOMENDADA SI > 1CM y Ki67 < 10% | APROPIADA SI > 2CM O INVADE LA MUSCULAR PROPIA |
| | APROPIADA SI Ki67 >10% | |
| NET GÁSTRICOS | TIPO 1: APROPIADA SI FACTORES DE RIESGO TUMORALES | TIPO 1: NO RECOMENDADA |
| | TIPO 2. NO SE REFLEJA | TIPO 2: RECOMENDADA |
| | TIPO 3: APROPIADA | TIPO 3: RECOMENDADA |
| NET DUODENALES | RECOMENDADA | APROPIADA |
| NET PANCREÁTICOS | RECOMENDADA | APROPIADA |

Tabla 7. Indicaciones de la NCCN y ENETS para la realización de ⁶⁸Ga-PET/TC en función del subtipo de tumor neuroendocrino gastroenteropancreático G1 y G2.^{33,37-39}

*La ENETS no ha actualizado su guía, pero comenta que los NET colorrectales siguen las mismas indicaciones que los yeyunoileales gracias a los resultados del ensayo NETTER-1.³⁷

4.1.1.2. GI-NET G2 con alto índice proliferativo y G3

No existe una preferencia clara entre la PET SSTR y el PET FDG en estos casos.

La EANM recomienda como opción preferente la realización de ambas pruebas por la complementariedad de ambas, ya que el PET FDG es un buen indicador pronóstico y de

progresión.²³ La ASCO y la ESMO consideran también óptimo la aplicación de ambas pruebas, aunque en caso de elegir tras valorar el coste-beneficio, se prefiere el PET FDG para estos casos^{14,32} y la SEOM no deja clara su preferencia entre ambas.²¹ La ENETS considera mejor opción el PET-FDG en G3 o G2 con SSTR PET negativo³⁸, aunque en el caso de las NET rectales, el PET-FDG se prefiere si G2 metastásico con Ki67 > 10%.³⁷ La NCCN es la única guía que, aunque valora el PET-FDG, recomienda el PET SSTR para los NET G3 si presentan un Ki67 < 55% (valores superiores a esa cifra suelen relacionarse con carcinomas neuroendocrinos).³³ Este apartado se resume en la *Tabla 8*.

| ⁶⁸Ga-SSTR vs ¹⁸F-FDG en NET GEP G2 con alto Ki67 y G3 | |
|--|---|
| EANM | Ambas |
| ASCO | Ambas (pero preferencia PET/TC con ¹⁸ F-FDG) |
| ENETS | ¹⁸ F-FDG |
| NCCN | ⁶⁸ Ga-SSTR (si Ki67 < 55%) |
| ESMO | Ambas (pero preferencia PET/TC con ¹⁸ F-FDG) |

Tabla 8. Preferencia de PET/TC con ⁶⁸Ga-SSTR vs ¹⁸F-FDG en tumores neuroendocrinos GEP G2 con alto índice proliferativo y G3.^{14,32,33,37,38}

4.1.2. NET pancreáticas

Las directrices son similares a las gastrointestinales. La ASCO, la ESMO y la SEOM en España aconsejan el ⁶⁸Ga-PET/TC siguiendo las pautas de los NET gastrointestinales.^{14,21,32} Tanto la ENETS como la NCCN recomiendan la realización en PET-TC en tumores pancreáticos neuroendocrinos funcionantes y no funcionantes, aunque la NCCN no la recomienda como prueba fundamental.^{33,39,40} Requiere especial cuidado el insulinoma, por ser el GEP NET que menos frecuentemente expresa SSTR, donde el PET dirigido al GLP-1 puede ser una mejor opción.⁴⁰ Las NET pancreáticas G3 siguen las pautas de los NET gastrointestinales.^{14,21,32,39}

4.1.3. NET pulmonares

Los NET pulmonares expresan con menor frecuencia el SSTR que los NET GEP. Existen menos guías clínicas, principalmente por la falta de evidencia en estos tumores. La NANETS lanzó una guía clínica en 2020, actualizando los criterios de la ENETS en 2015 para los NET pulmonares.⁴¹ La ESMO actualizó sus directrices en 2021.⁴² La NCCN y la SEOM también los incluyen, sin alcanzar la importancia otorgada a los NET GEP.

Respecto al ⁶⁸Ga-SSTR PET/TC, la guía clínica de la NANETS recomienda realizarlo en NET pulmonares G1 y G2 para la estadificación de la enfermedad metastásica o en masas de aspecto carcinoide no accesibles por biopsia, sin embargo, la considera poco útil para la estadificación de lesiones pequeñas sin presencia de metástasis en las pruebas diagnósticas convencionales.⁴¹ La NCCN, siguiendo esta línea, considera el SSTR PET/TC como una prueba valorable en tumores NE broncopulmonares G1 y G2.³³ Por otro lado, la ESMO sí recomienda la utilización del SSTR PET en NET pulmonares G1 y G2 como parte de la estadificación tumoral.⁴²

4.2. TRATAMIENTO

La terapia con ^{177}Lu -DOTATATE lleva consigo como requisito la expresión de SSTR en la lesión tumoral demostrada en imagen funcional de receptor de somatostatina, preferiblemente PET. Si no se demuestra positividad, no se valora la PRRT en ninguna guía.

En la actualidad, la principal opción terapéutica para la enfermedad locorregional es la cirugía. La PRRT solo es valorada en los algoritmos de tratamiento dentro del abordaje de la enfermedad metastásica o en pacientes inoperables. ^{14,21,32,33,37}

Las guías clínicas suelen situar a la PRRT junto a otras opciones terapéuticas sistémicas, donde su elección por encima de opciones de su mismo escalón terapéutico viene determinado por el patrón y la fuerza de la captación. El éxito del ^{177}Lu -DOTATATE tiene una estrecha relación con una intensa y homogénea captación de todas las lesiones tumorales visualizadas en ^{68}Ga -SSTR PET/TC. Sin embargo, en varias ocasiones no se cumple alguno de estos requisitos, lo que hace cuestionar su efectividad. ^{14,21,32,33,37} Actualmente no se han establecido umbrales ni patrones de captación que aseguren el efecto positivo. ²¹

Dentro de las principales opciones terapéuticas sistémicas en la enfermedad metastásica, encontramos los SSA, el everolimus, los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente sunitinib) y la quimioterapia. ^{14,21,32,33,37}

4.2.1. NET gastrointestinales

4.2.1.1. GI-NET grado 1 (G1) y grado 2 (G2) metastásico inoperable

Los algoritmos de las guías clínicas concuerdan en situar a la PRRT como la principal alternativa de segunda línea a los SSA en tumores yeyunoileales G1 y G2. También hay consenso para el mismo criterio en tumores colorrectales G1 y G2. Es la indicación más clara de ^{177}Lu -DOTATATE, sustentada en el ensayo clínico NETTER-1. ^{14,21,32,33,37} A pesar de que la ENETS sugiere separar en próximos ensayos las NET yeyunoileales y las colónicas, sí que recomienda tratar las NET colónicas siguiendo las pautas de las NET yeyunoileales hasta que se revelen nuevos datos. ³⁷

En el resto de los subtipos de NET gastrointestinales, la SEOM, ASCO y ESMO también sitúan a la PRRT como la principal alternativa de segunda línea a los SSA. ^{14,21,32,43} La ENETS presenta discrepancias en los tumores gastroduodenales, donde no muestra preferencia por la PRRT, everolimus o quimioterapia y deben ser valorados en función de las características del tumor como segunda línea al fracaso de SSA en tumores G1 y G2 de crecimiento lento. ³⁸ En los NET rectales, la ENETS concuerda con la SEOM, ASCO y ESMO. No obstante, añade que, tanto en los NET colorrectales puede usarse la PRRT de primera línea (a valorar frente a everolimus o quimioterapia), en tumores G2 de progresión rápida con Ki67 > 10%. ³⁷ Por último, la NCCN sitúa a everolimus y la PRRT (a valorar entre ambos) como principales tratamientos de segunda línea en los NET gastrointestinales no situados en intestino medio, quedando de tercera línea la quimioterapia. ³³ Este apartado se refleja en la *tabla 9*.

4.2.1.2. GI-NET grado 3 (G3) metastásico inoperable

La eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE está limitada en los NET G3 debido a que con frecuencia no expresan positividad para SSTR.³¹

Algunas guías, como la ESMO o la ENETS en los NET gastroduodenales no valoran la PRRT en los GI-NET de grado 3.^{14,38} Por lo general, la mayoría de las guías, como la ASCO, SEOM en España y ENETS en los NET colorrectales, sitúan la terapia con radiopéptidos en tercer escalón, junto a everolimus y sunitinib, en caso de que el paciente fracase a los regímenes quimioterápicos CAPTEM y FOLFOX.^{21,32,37,43} La NCCN valora la inclusión en ensayo clínico como primera opción, donde puede entrar en juego la PRRT y como segunda opción, sitúa a todas las terapias sistémicas en un mismo escalón y sugiere individualizar.³³ Este apartado se refleja en la *tabla 9*.

| | NET G1 y G2 | NET G3 |
|--------------|---|--|
| ESMO | PRINCIPAL OPCIÓN | NO VALORADA |
| ASCO | PRINCIPAL OPCIÓN | VALORABLE EN 3ª LÍNEA |
| SEOM | PRINCIPAL OPCIÓN | VALORABLE EN 3ª LÍNEA |
| ENETS | PRINCIPAL OPCIÓN EN NET YEYUNOILEALES, COLÓNICOS Y RECTALES | VALORABLE EN 3ª LÍNEA EN NET YEYUNOILEALES, COLÓNICOS Y RECTALES |
| | OPCIÓN VALORABLE EN NET GÁSTRICOS Y DUODENALES | NO VALORADA EN NET GÁSTRICOS Y DUODENALES |
| NCCN | PRINCIPAL OPCIÓN EN NET YEYUNOILEALES Y COLONICOS | PRINCIPAL OPCIÓN EN CONTEXTO DE ENSAYO CLÍNICO (1ª LÍNEA) |
| | OPCIÓN VALORABLE EN NET GÁSTRICAS, DUODENALES Y RECTALES | OPCIÓN VALORABLE DE 2ª O 3ª LÍNEA |

Tabla 9. Preferencias en la segunda línea de tratamiento de los NET gastrointestinales metastásicos inoperables^{14,21,32,33,37,38,43}

Actualmente se está llevando a cabo el ensayo COMPOSE (NCT04919226) para comparar la eficacia de la PRRT frente al régimen CAPTEM en NET GEP grado 2 y grado 3. Por otro lado, recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico NETTER-2, mostrando resultados favorables para la PRRT frente a dosis altas de SSA en pacientes con GEP-NET de grado 2 o grado 3, con SSTR positivos y Ki67 entre 10% y 55%. Estos datos pueden conllevar una modificación de los algoritmos diagnósticos próximamente.²⁰

4.2.2. NET pancreáticos

4.2.2.1. NET pancreáticos grado 1 (G1) y grado 2 (G2) metastásico inoperable

A pesar de que la PRRT se encuentra aprobada para el tratamiento de NET pancreáticas G1-G2 que progresan a los SSA, su eficacia es inferior a la de los NET gastrointestinales.²¹

Por lo general, se prefiere everolimus y sunitinib, fármacos aprobados para el tratamiento de los NET pancreáticos avanzados como segunda línea al fracaso del SSA, quedando la PRRT relegada a una tercera línea junto a la quimioterapia. Esto se refleja en las guías clínicas de la NCCN y ESMO.^{14,33} La ENETS y la SEOM, al contrario que las guías anteriores, no muestra preferencia en ningún caso por estos dos fármacos frente a la PRRT y la sitúa junto a ambos como segunda línea al fracaso de SSA o de la quimioterapia.^{21,39,40} La ASCO considera que no existe suficiente evidencia para poder estandarizar el tratamiento, y sugiere valorar entre las posibles terapias de segunda línea al fracaso de SSA (sunitinib, QT, PRRT, everolimus) en función de las características del tumor.^{32,43} Este apartado se resume en la *tabla 10*.

| EVEROLIMUS/ SUNITINIB VS PRRT VS QUIMIOTERAPIA | |
|--|---|
| ESMO | EVEROLIMUS/SUNITINIB |
| ASCO | TODAS |
| SEOM | TODAS (SI KI67% > 10 SE PREFIERE QUIMIOTERAPIA DE 1ª LÍNEA) |
| NCCN | EVEROLIMUS/SUNITINIB |
| ENETS | TODAS |

Tabla 10. Opciones terapéuticas de segunda línea preferidas por cada guía clínica en NET pancreáticos metastásicos inoperables.^{14,32,39,40}

Actualmente, se está llevando a cabo el estudio OCCLURANDOM (NCT02230176), que compara sunitinib con PRRT en NET pancreáticos avanzados con SSTR positivo, con el objetivo de dilucidar la mejor opción de segunda línea en los NET pancreáticos.

4.2.2.2. NET pancreáticos grado 3 (G3)

Como en los NET GI, la eficacia de la terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATATE se encuentra limitada una menor expresividad de SSTR en los NET pancreáticos G3.²¹

La NCCN considera la inclusión en ensayo clínico como primera opción. La ENETS no valora la PRRT en este punto más allá de ensayos clínicos.^{33,39}

En la SEOM, ESMO y ASCO, la PRRT es una opción de tercera o cuarta línea, prefiriéndose la quimioterapia, principalmente CAPTEM y otros regímenes, everolimus y sunitinib.^{14,21,43}

Los resultados del ensayo NETTER-2 también pueden tener repercusión en este punto.²⁰

4.2.3. Pulmonares

La frecuencia con la que estos tumores neuroendocrinos no expresan SSTR y la falta de literatura limita la aplicación de la PRRT en este punto.⁴¹ Sin embargo, hay ciertas guías que sí la incluyen en el algoritmo.

4.2.3.1. NET pulmonares grado 1 (G1) y grado 2 (G2) metastásico inoperable

La SEOM, ESMO y NCCN consideran en el tercer escalón la PRRT, por detrás de SSA y everolimus, a valorar frente a quimioterapia.^{21,33,42} La NANETS realiza un matiz a las guías anteriores, colocando a la PRRT en segunda línea a valorar frente a everolimus en caso de ser un tumor funcionante.⁴¹

Ninguna guía valora la PRRT en tumores neuroendocrinos pulmonares G3.

4.3. CONTROL DE LOS SINTOMAS HORMONALES

Los síndromes derivados de la hipersecreción hormonal de los tumores neuroendocrinos funcionantes aparecen recogidos en algunas guías clínicas. Otras, como la NCCN, no cuenta con algoritmo actualizado frente a este aspecto.³³

En el ámbito de los tumores funcionantes, sí hay consenso en recomendar continuar con el tratamiento con SSA en caso de optar por la PRRT como opción terapéutica, retirándose entre 12 y 24 horas antes de la terapia con radiopéptidos los SSA de acción corta. No se recomienda en caso de ser no funcionante.^{14,21,33,43,44}

La SEOM, tanto en el síndrome carcinoide como en los síndromes hormonales pancreáticos, menciona que la PRRT podría ayudar en el control, sin embargo, no la incluye en su algoritmo.²¹

La ESMO y la ASCO valoran la terapia con radiopéptidos en el control del síndrome carcinoide refractarios, una vez se han optimizado los análogos de la somatostatina y se ha añadido telotristat de etilo.^{14,32} La ENETS concuerda en opinión con ambas guías clínicas si el tumor es indolente, sin embargo, matiza que prefiere como segunda línea tras los SSA, la PRRT más telotristat de etilo y SSA si el tumor es agresivo.⁴⁴

En los síndromes hormonales pancreáticos, la ASCO valora la PRRT como tercera línea si el tumor es poco agresivo pero sus síntomas son refractarios a SSA y everolimus.⁴³ La ENETS, sin embargo, la recomienda de tercera línea, independientemente de la agresividad del tumor, en gastrinomas e insulinomas, e incluso de segunda línea en VIPoma y glucagonomas.⁴⁰

4.4. SEGUIMIENTO

Sin duda, este es uno de los puntos con más controversia entre las guías. Tanto la ASCO, la ESMO, la NCCN y la SEOM, hacen una recomendación genérica sin atender al subtipo de NET.^{14,21,32,33} Sin embargo, esta es una característica que si tienen en cuenta la ENETS.³⁷⁻⁴⁰ Como es lógico, las opciones de seguimiento solo son valorables si se demostró positividad para el SSTR durante la fase diagnóstica.³¹

La ASCO no recomienda las pruebas de imagen con SSTR para la evaluación de la respuesta, ya que las pruebas de imagen pueden presentar variaciones en la captación sin ser representación de un cambio tumoral.³² La NCCN tampoco recomienda en el seguimiento de rutina el PET/TC con ⁶⁸Ga SSTR de los tumores que remiten o son estables. El único caso que la NCCN incluye el PET-SSTR es en NET que continúan en notable progresión a pesar de tratamiento.³³

La SEOM no considera imprescindible el PET/TC con ⁶⁸Ga SSTR en el seguimiento. Recomienda valorarla y en caso de considerarse, realizarse cada 2 años en tumores G1 y G2.²¹ Sin embargo, la ESMO sí recomienda las imágenes con ⁶⁸Ga-DOTATATE después de 12 a 36 meses si se ha demostrado positividad de SSTR2 anteriormente.¹⁴ Estos datos se reflejan en la *tabla 11*.

La ENETS realiza una aportación más individualizada en este punto.³⁷⁻⁴⁰ No obstante, no hay datos actualizados de los tumores de intestino medio ya que se encuentra proceso de renovar la guía clínica.

- En los NET gastroduodenales, recomienda el seguimiento con PET-TC con ⁶⁸Ga si las imágenes convencionales y la bioquímica no muestra coherencia entre sí en el seguimiento de un NET metastásico. En la enfermedad no metastásica gastroduodenal, solo recomienda como opción a elegir, sin ajustar intervalo de seguimiento, en los TNE gástricos tipo III (muy infrecuentes).³⁸
- Respecto a los NET rectales, recomienda realizar ⁶⁸Ga en:³⁷
 - o NET G1 resecables > 1cm o < 1cm, pero con invasión linfática y/o vascular. Ga68 PET-TC tras la cirugía y a los 12 meses.
 - o NET G2 y G3 resecables, independientemente del tamaño. ⁶⁸Ga-SSTR PET-TC tras la cirugía y a los 12 meses.
 - o Respecto a la enfermedad metastásica, resalta la falta de evidencia y no realiza recomendaciones.
- En los NET colónicos, recomienda realizar ⁶⁸Ga-SSTR PET TC en:³⁷
 - o NET G1 y G2 de gran tamaño que hayan sido tratados mediante cirugía. ⁶⁸Ga-SSTR PET TC cada dos años.
 - o En los G3 resecados lo recomienda, decidiendo entre ⁶⁸Ga PET TC o ¹⁸F-FDG, sin establecer intervalo.
 - o En la enfermedad metastásica, resalta la falta de evidencia y no realiza recomendaciones.
- En los tumores pancreáticos que han sido resecados, recomienda un PET-TC a los 6 meses de la cirugía y cada 12-24 meses. En los no operables, lo recomienda cada 12 o 24 meses.³⁹
- No hay aplicación del ⁶⁸Ga-SSTR en el seguimiento de los tumores pulmonares en ninguna guía clínica.

| SEGUIMIENTO CON ⁶⁸ Ga-SSTR PET/TC | |
|--|---|
| ASCO | Sí. Cada 12-36 meses |
| ESMO | No |
| SEOM | Valorable. Cada 24 meses. |
| NCCN | No |
| ENETS | Valorable en función de las características de cada subtipo de tumor. |

Tabla 11. Valoración de seguimiento con ⁶⁸Ga-SSTR PET/TC en NET GEP.^{14,21,32,37-39}

CONCLUSIONES

- La teragnosis en los tumores neuroendocrinos se basa en utilizar moléculas transportadoras junto a distintos isótopos, diagnósticos y terapéuticos, frente a una misma diana, los receptores de la somatostatina, permitiendo un abordaje individualizado de los mismos.
- El PET/TC con ^{68}Ga -DOTA ha desplazado a la gammagrafía con receptores de la somatostatina gracias a mayor sensibilidad y mejor dosimetría en el diagnóstico de NET.
- La principal utilidad del PET/TC con ^{68}Ga -DOTA es la estadificación inicial, la búsqueda de un NET primario desconocido y la selección de pacientes candidatos a PRRT.
- En el tratamiento de los tumores neuroendocrinos, el radiofármaco más utilizado es el ^{177}Lu -DOTATATE.
- El tratamiento con ^{177}Lu -DOTATATE es una alternativa terapéutica que cuenta con evidencia respecto a su aceptable tolerancia y sus efectos secundarios poco frecuentes.
- Las guías clínicas consideran imprescindible la realización de un PET/TC con ^{68}Ga -DOTA en tumores neuroendocrinos G1 y G2 de intestino medio y colónicos.
- No existe un consenso sobre la decisión entre PET-FDG o ^{68}Ga -SSTR PET/TC en tumores neuroendocrinos G3 en los algoritmos diagnósticos.
- Existe disparidad en el seguimiento con ^{68}Ga -SSTR PET/TC en las guías clínicas.
- La PRRT es la principal opción terapéutica de segunda línea tras el fracaso de los SSA en NET yeyunoileales y colorrectales G1 y G2.
- En los tumores neuroendocrinos pancreáticos G1 y G2 metastásicos inoperables ciertas guías sitúan a la PRRT de segunda línea junto a everolimus y sunitinib, mientras que otras muestran preferencia por estos.
- En los tumores neuroendocrinos GEP G3, la PRRT no es superior a otras opciones terapéuticas para ninguna guía clínica.
- La PRRT puede ser una opción posible dentro del control de síntomas hormonales en algunos casos refractarios.
- En la actualidad, se están llevando a cabo varios estudios que pretenden vislumbrar la posición de la PRRT frente a las principales opciones de tratamiento. Estos datos, sumados a los recientes resultados del ensayo NETTER-2, hacen esperar que las indicaciones continúen en constante cambio.

BIBLIOGRAFIA

1. Andersson-Rolf A, Clevers H, Dayton TL. Diffuse Hormonal Systems. [Updated 2021 Aug 7]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279025/>
2. Medical Subject Heading: MESH (D055099) [Internet]. 2009. Neuroendocrine Cells [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=neuroendocrine+cell>
3. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(8):791-807. doi:10.4251/wjgo.v12.i8.791
4. Noguchi M, Furukawa KT, Morimoto M. Pulmonary neuroendocrine cells: physiology, tissue homeostasis and disease. *Dis Model Mech*. 2020;13(12). doi:10.1242/dmm.046920
5. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, et al. Neuroendocrine tumor diagnosis and management: 68 Ga-DOTATATE PET/CT. *Am J Roentgenol*. 2018;211(2):267-277. doi:10.2214/AJR.18.19881
6. Hernando J, Capdevila J. Tumores neuroendocrinos - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino>
7. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. *Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms*. Vol 33. Springer US; 2022. doi:10.1007/s12022-022-09708-2
8. Gheorghişan-Gălăţeanu AA, Ilieşiu A, Lambrescu IM, Țăpoi DA. The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors—An Overview of the Latest Classifications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2). doi:10.3390/ijms24021418
9. Ichikawa Y, Kobayashi N, Takano S, Kato I, Endo K, Inoue T. Neuroendocrine tumor theranostics. *Cancer Sci*. 2022;113(6):1930-1938. doi:10.1111/cas.15327
10. Richter S, Steenblock C, Fischer A, et al. Improving susceptibility of neuroendocrine tumors to radionuclide therapies: personalized approaches towards complementary treatments. *Theranostics*. 2024;14(1):17-32. doi:10.7150/thno.87345
11. Figiel JH, Viniol SG, Görlach J, Rinke A, Librizzi D, Mahnken AH. Update Regarding Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2020;192(2):171-182. doi:10.1055/a-1001-2412
12. Kopp RM, Espinosa-Olarte P, Alonso-Gordoa T. Diagnosis in Neuroendocrine Neoplasms: From Molecular Biology to Molecular Imaging. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):1-21. doi:10.3390/cancers14102514
13. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, et al. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg*. 2023;10(March):1-16. doi:10.3389/fsurg.2023.1064145
14. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304
15. Clínica Universidad de Navarra. La teragnosis, el dos en uno de la precisión médica. *NoticiasCun*. 2019;(110):8-10.
16. Carreras-Delgado JL, Blanes-García AM, Wakfie-Corieh CG, Cabrera-Martín MN, Ortega-

- Candil A, Rodríguez-Rey C. Theranostics in Nuclear Medicine. *An Ranm*. 2020;137(01):54-59. doi:10.32440/ar.2020.137.01.rev06
17. Fortunati E, Argalia G, Zanoni L, Fanti S, Ambrosini V. New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(5):703-720. doi:10.1007/s11864-022-00967-z
 18. Vercher-Conejero JL. Quo Vadis, Teragnosis? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2022;41(6):341-344. doi:10.1016/j.remnm.2022.10.003
 19. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/nejmoa1607427
 20. Ferone D, Halperin D, Myrehaug S, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *Endocr Abstr*. 2024:3972488. doi:10.1530/endoabs.99.oc7.2
 21. Castellón JC, Gordo TA, Bayonas AC, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2692-2706. doi:10.1007/s12094-023-03205-6
 22. Al-Toubah T, Montilla-Soler J, El-Haddad G, Haider M, Strosberg J. Somatostatin receptor expression in lung neuroendocrine tumors: An analysis of DOTATATE PET scans. *J Nucl Med*. 2023;64(12):1895-1898. doi:10.2967/jnumed.123.266185
 23. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2023;64(2):204-210. doi:10.2967/jnumed.122.264860
 24. Canakis A, Lee LS. Current updates and future directions in diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*. 2022;14(5):267-290. doi:10.4253/wjge.v14.i5.267
 25. Voge D, Schmidt SA, Gnutzmann D, et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors—Current Status and Advances in Diagnostic Imaging. *Diagnostics*. 2023;13(17). doi:10.3390/diagnostics13172741
 26. Hennrich U. [68 Ga] Ga-DOTA-TOC : The First FDA-Approved 68 Ga-Radiopharmaceutical for PET Imaging. 2020:1-12.
 27. Hope TA, Bodei L, Chan JA, et al. NANETS/SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(2):222-227. doi:10.2967/JNUMED.119.240911
 28. Piscopo L, Zampella E, Pellegrino S, et al. Diagnosis, Management and Theragnostic Approach of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13). doi:10.3390/cancers15133483
 29. Lee L, Ramos-Alvarez I, Jensen RT. Predictive Factors for Resistant Disease with Medical/Radiologic/Liver-Directed Anti-Tumor Treatments in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Recent Advances and Controversies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5). doi:10.3390/cancers14051250
 30. Di Franco M, Zanoni L, Fortunati E, Fanti S, Ambrosini V. Radionuclide Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms: An Update. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(5):538-550. doi:10.1007/s11912-024-01526-5
 31. Prado-Wohlwend S, Bernal-Vergara JC, Utrera-Costero A, Cañón-Sánchez JR, Agudelo-Cifuentes M, Bello-Arques P. Terapia con péptidos radiomarcados con [177Lu]Lu-DOTA-TATE. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2022;41(1):55-65. doi:10.1016/j.remnm.2021.11.001

32. Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, et al. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(32):5049-5067. doi:10.1200/JCO.23.01529
33. Bergsland E, Benson B, Berman Z et al. (August 2, 2023). Neuroendocrine and adrenal tumors - NCCN Guideline 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
34. FDA approves lutetium Lu 177 dotatate for pediatric patients 12 years and older with GEP-NETS: Food and Drug Administration - FDA © 2024 [Internet]. [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lutetium-lu-177-dotatate-pediatric-patients-12-years-and-older-gep-nets>
35. Baum RP, Fan X, Jakobsson V, et al. Long-term Nephrotoxicity after PRRT: Myth or Reality. *Theranostics*. 2024;14(2):451-459. doi:10.7150/thno.92487
36. Gococo-Benore DA, Kuhlman J, Parent EE, et al. Evaluation of Hepatotoxicity from Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and a Very High Liver Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2023;64(6):880-884. doi:10.2967/jnumed.122.264533
37. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(6):1-15. doi:10.1111/jne.13309
38. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(8):1-14. doi:10.1111/jne.13306
39. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, et al. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(12). doi:10.1111/jne.13343
40. Hofland J, Falconi M, Christ E, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023;35(8):1-19. doi:10.1111/jne.13318
41. Singh S, Bergsland EK, Card CM, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1577-1598. doi:10.1016/j.jtho.2020.06.021
42. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021;32(4):439-451. doi:10.1016/j.annonc.2021.01.003
43. Riechelmann RP, Taboada RG, de Jesus VHF, Iglesia M, Trikalinos NA. Therapy Sequencing in Patients With Advanced Neuroendocrine Neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2023;(43):1-18. doi:10.1200/edbk_389278
44. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(7). doi:10.1111/jne.13146