



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACIÓN SUR DEL
DISTRITO FEDERAL UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA G. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XX**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL SPECT/CT EN COMPARACIÓN CON
LA GAMAGRAFÍA PLANAR CON ¹¹¹IN-PENTETREÓTIDE RESPECTO AL
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN EL DIAGNOSTICO DE TUMORES
NEUROENDOCRINOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO
XXI DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ.**

**TESIS QUE PRESENTA:
DR. DANIEL CALDERÓN RODRÍGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA NUCLEAR**

**ASESORES:
DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ.
DRA. ROSA MARIA VILLANUEVA PEREZ.
DR. JUAN SOTO ANDONAEGUI**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA NUCLEAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

Identificación de los investigadores

Datos del alumno:

Calderón Rodríguez Daniel
Teléfono: 52 1 55 6189 6076
Médico Residente De Tercer Año De Medicina Nuclear.
Matricula : 98376028
Universidad: Universidad Nacional Autónoma De México.
Facultad O Escuela: Facultad De Medicina.
Correo Electrónico: Bendil9@Gmail.Com

Datos del Asesor (es):

Dra. Menez Díaz Diana Graciela.

Jefe De La División De Educación En Salud. Umae Del Hospital De Especialidades
Cmnsxxi.
Lugar De Trabajo: Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc.
México Df. C.P 06720
Teléfono: 56276900 Extensión 21462 Y 21467
Correo Electrónico: Diana.Menez@Imss.Gob.Mx

Datos de la tesis :

Sensibilidad y especificidad del spect/ct en comparación con la gamagrafía planar con ¹¹¹in-pentetreótide respecto al estudio histopatológico en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos en la umae hospital de especialidades siglo xxi dr. Bernardo sepúlveda gutiérrez.

Numero de paginas 50

Año 2016

Número de registro

Resumen

Sensibilidad y especificidad del SPECT/CT en comparación con la gammagrafía planar con ¹¹¹In-Pentetreótide en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos en la UMAE hospital de Especialidades Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

Autores: alumno: Daniel Calderón Rodríguez . Asesor metodológico: Diana Graciela Menez Díaz. Asesores: Rosa María Villanueva Pérez. Dr. Juan Soto Andonaegui.

ANTECEDENTES: Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras y heterogéneas cuya incidencia está aumentando¹. Son entidades de difícil diagnóstico, ya que se trata de neoplasias poco frecuentes cuya sintomatología es generalmente inespecífica. Estas neoplasias se caracterizan, en su mayoría, por tener un buen pronóstico y una elevada supervivencia pero es frecuente que el pronóstico se vea empeorado por un retraso en el diagnóstico. Por otro lado, aunque no se trata de tumores con una elevada mortalidad, en muchos casos son procesos muy sintomáticos debido a la liberación de aminas biógenas, o a síntomas derivados del crecimiento del tumor como son la obstrucción intestinal (en el caso de tumores del tracto digestivo) o las neumonías de repetición (en el caso de tumores broncopulmonares). Estos síntomas frecuentemente conllevan una importante disminución de la calidad de vida del paciente¹. Los tumores neuroendocrinos representan el 1,2% -1.5% de todas las neoplasias gastrointestinales, con una incidencia de 1,6 -2,0 nuevos casos por cada 100.000 personas por año². La gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida es una herramienta útil en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. además ofrece información sobre la extensión de la enfermedad y la expresión de receptores de somatostatina en las células tumorales. ¹¹¹In-pentetreótida presenta una sensibilidad del 82–95% según las series⁴. Sin embargo, la especificidad de las imágenes gammagráficas de ¹¹¹In-pentetreótida es mucho menor, especialmente en las imágenes planares en las que existe una importante superposición de estructuras⁶. Otro factor que reduce la especificidad de la gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida es el acúmulo del radiotrazador en tejidos no tumorales. En comparación con la gammagrafía convencional con ¹¹¹In-pentetreótida, la gammagrafía SPECT/CT con ¹¹¹In-pentetreótida permite determinar de una manera más precisa el órgano afecto y la extensión total de la enfermedad.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ¹¹¹In-Pentetreótida en el diagnóstico de tumor neuroendocrinos y la gammagrafía planar de cuerpo entero con ¹¹¹In Pentetreótida en los pacientes derechohabientes del Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se analizarán los resultados obtenidos de los expedientes de gammagrafías planares (rastros corporales) y SPECT/CT con ¹¹¹In Pentetreótide realizados en el departamento de medicina nuclear del hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda CMNSXXI en el periodo de tiempo de enero 2013 a junio 2015. Los resultados positivos y negativos se confrontarán con el método Gold standard de diagnóstico (histopatología) y se expresarán en porcentajes reportando sensibilidad y especificidad así como valor predictivo negativo y positivo.

RESULTADOS: de los 27 estudios obtenidos, 15 fueron mujeres (55.5%), hombres 12 (44.5%) con un promedio de edad de 53 años, al comparar los resultados obtenidos se obtiene una sensibilidad y especificidad a comparar con el método estándar de 4 hrs de 90.9 %, 87.5 % y para 24 hrs. 75% y 80 % respectivamente.

CONCLUSION:

ÍNDICE

RESUMEN	4
ÍNDICE	6
ANTECEDENTES	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	9
OBJETIVO PRINCIPAL	9
JUSTIFICACIÓN	9
MARCO TEÓRICO	12
HISTORIA	12
EPIDEMIOLOGÍA	16
INCIDENCIA Y PREVALENCIA	16
TUMORES BRONCOPULMONARES	17
TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROENTEROPANCREÁTICOS	18
SUPERVIVENCIA	18
PATOLOGÍA	20
SÍNDROME CARCINOIDE	22
CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES	23
TUMORES SECRETORES DE CATECOLAMINAS	23
NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES	24
DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS	25
MARCADORES BIOQUÍMICOS Y TISULARES	25
MARCADORES BIOQUÍMICOS ESPECÍFICOS	25
MARCADORES BIOQUÍMICOS COMUNES A VARIOS TUMORES NEUROENDOCRINOS	26
TRATAMIENTO	26
CIRUGÍA	27
TRATAMIENTO MÉDICO	27
ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA E INTERFERÓN	27
QUIMIOTERAPIA	28
OTRAS TERAPIAS	29
TERAPIA CON RADIONÚCLIDOS UNIDOS A ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA	29
TÉCNICAS DE IMAGEN EN EL ESTUDIO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS	30
LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS	30
RESONANCIA MAGNÉTICA	31
ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA	32
GAMMAGRAFÍA CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA	32
CARACTERÍSTICAS DE LA EMISIÓN RADIACTIVA DEL ¹¹¹IN.	33
LABORATORIO DE RADIOQUÍMICA Y RADIOFARMACIA.	34
LAS GAMMACÁMARAS	34
LA SOMATOSTATINA Y SUS RECEPTORES	35
BIOQUÍMICA DEL ¹¹¹IN-PENTETREÓTIDA	38

BIODISTRIBUCIÓN DEL ¹¹¹IN-PENTETREÓTIDA	38
PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES	39
DISTRIBUCIÓN NORMAL DEL RADIOTRAZADOR	39
OTROS RADIOTRAZADORES ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA	41
^{99m} Tc-DEPREÓTIDA (NEOTECT®)	41
[¹¹¹ IN-DOTA] LANREÓTIDA	41
ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA	41
<u>EQUIPOS HÍBRIDOS SPECT/CT Y PET/CT</u>	<u>42</u>
<u>EQUIPOS HÍBRIDOS SPECT/CT</u>	<u>43</u>
CORRECCIÓN DE ATENUACIÓN BASADA EN EL CT	44
DOSIS DE RADIACIÓN RECIBIDAS	44
<u>SPECT/CT EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS</u>	<u>45</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS:</u>	<u>45</u>
INSTRUCCIONES DE OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y PROCESAMIENTO DE LOS MISMOS:	45
OTRAS ESTADÍSTICAS:	46
ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS:	46
<u>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</u>	<u>47</u>
<u>ASPECTOS ETICOS</u>	<u>48</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>49</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>52</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>55</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>56</u>

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL SPECT/CT EN COMPARACIÓN CON LA GAMAGRAFÍA PLANAR CON ¹¹¹IN-PENTETREÓTIDE RESPECTO AL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO EN EL DIAGNOSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ.

ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras y heterogéneas cuya incidencia está aumentando¹. Son entidades de difícil diagnóstico, ya que se trata de neoplasias poco frecuentes cuya sintomatología es generalmente inespecífica. Estas neoplasias se caracterizan, en su mayoría, por tener un buen pronóstico y una elevada supervivencia pero es frecuente que el pronóstico se vea empeorado por un retraso en el diagnóstico. Por otro lado, aunque no se trata de tumores con una elevada mortalidad, en muchos casos son procesos muy sintomáticos debido a la liberación de aminas biógenas, o a síntomas derivados del crecimiento del tumor como son la obstrucción intestinal (en el caso de tumores del tracto digestivo) o las neumonías de repetición (en el caso de tumores broncopulmonares). Estos síntomas frecuentemente conllevan una importante disminución de la calidad de vida del paciente¹. Los tumores neuroendocrinos representan el 1,2% -1.5% de todas las neoplasias gastrointestinales, con una incidencia de 1,6 -2,0 nuevos casos por cada 100.000 personas por año ². Los tumores neuroendocrinos se derivan de la tejido embrionario de cresta neural que se encuentra en el hipotálamo, la hipófisis, la glándula tiroides, médula suprarrenal y el tracto gastrointestinal. Se desarrollan inicialmente por la capacidad de sintetizar aminas a partir de moléculas precursoras, a continuación, descarboxilar las mismas, produciendo de este modo hormonas polipeptídicas. Las células fueron referidos originalmente como APUD (amine precursor uptake and decarboxylose, por sus siglas en ingles)³.

La gammagrafía con ¹¹¹In-pentetreótida es una herramienta útil en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. además ofrece información sobre la extensión de la enfermedad y la expresión de receptores de somatostatina en las células tumorales. El Radiofármaco que se utiliza para esta técnica de imagen es el ¹¹¹indio(In) Pentetreotide , que se desintegra por captura electrónica , con una vida media física de 68 horas y principales emisiones gamma de aproximadamente 171 y 245 keV. El ¹¹¹In- es quelado a la molécula de octreótido por el ácido dietilen-triaminopenta-acético.

Que a menudo se refiere por su nombre comercial, Octreoscan (Tyco Healthcare, St Louis, Mo). Este se une a receptores de somatostatina sobre la superficie celular, y la sensibilidad de ¹¹¹In-pentetreótide depende del subtipo de receptor. Hay cinco subtipos de receptores de somatostatina, que ávidamente se unen a somatostatina, aunque sólo los subtipos 2 y 5 se unen el análogo de la somatostatina radiomarcado⁴. Sin embargo, ya que el 80% de los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos expresan receptores del subtipo 2, la mayoría de los tumores neuroendocrinos abdominales será ávido a ¹¹¹In-pentetreótide. El diagnóstico de localización en este tipo de lesiones puede ser extremadamente difícil incluso mediante ecografía o CT ⁵.

La gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida presenta una sensibilidad del 82–95% según las series⁴. Sin embargo, la especificidad de las imágenes gammagráficas de ^{111}In -pentetreótida es mucho menor, especialmente en las imágenes planares en las que existe una importante superposición de estructuras⁶. Otro factor que reduce la especificidad de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es el acúmulo del radiotrazador en tejidos no tumorales. En comparación con la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida permite determinar de una manera más precisa el órgano afecto y la extensión total de la enfermedad. De esta manera, el estudio gammagráfico con técnicas tomográficas SPECT/CT puede ser crucial para elegir correctamente el tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN/PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿El SPECT/CT con análogos de somatostatina radiomarcados con ^{111}In incrementa la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos en los pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI respecto a la gammagrafía planar, comparándolos histopatología?

HIPÓTESIS.

- El SPECT/CT y gammagrafía planar con ^{111}In Pentetreotida podría igualar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos respecto al estudio histológico.

OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT/CT con ^{111}In -Pentetreótida en el diagnóstico de tumor neuroendocrinos y la gammagrafía planar de cuerpo entero con ^{111}In Pentetreótida en los pacientes derechohabientes del Hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez Centro Médico Nacional Siglo XXI.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias raras y heterogéneas cuya incidencia, sin embargo, está aumentando. Son entidades de difícil diagnóstico ya que se trata de neoplasias poco frecuentes cuya sintomatología es generalmente inespecífica. En ocasiones, pueden presentarse con síntomas derivados de la secreción de aminas biógenas siendo muy característico el síndrome carcinoide. Sin embargo, este síndrome aparece únicamente en un 7,7% de los tumores neuroendocrinos (19% si se considera la presencia de metástasis) y es habitual que estos tumores crezcan de forma silente presentando, solo en estadios avanzados, síntomas por compresión. Estas neoplasias se

caracterizan, en su mayoría, por tener un buen pronóstico y una elevada supervivencia pero es frecuente que el pronóstico se vea empeorado por un retraso en el diagnóstico. La única opción terapéutica curativa es la cirugía y es solo posible con esta intención cuando la enfermedad está muy localizada.

Por otro lado, aunque no se trata de tumores con una elevada mortalidad, en muchos casos son procesos muy sintomáticos debido a la liberación de aminas biógenas, o a síntomas derivados del crecimiento del tumor como son la obstrucción intestinal (en el caso de tumores del tracto digestivo) o las neumonías de repetición (en el caso de tumores broncopulmonares). Estos síntomas frecuentemente conllevan una importante disminución de la calidad de vida del paciente. Existen tratamientos paliativos basados en la administración de análogos de la somatostatina, fríos o bien unidos a isótopos radiactivos, cuya utilidad depende de la expresión por parte del tumor de receptores de somatostatina.

La gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es una herramienta útil en el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la planificación del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. Ofrece información sobre la extensión de la enfermedad y la expresión de receptores de somatostatina en las células tumorales.

Esta información es fundamental para la planificación de una cirugía con fines curativos u otras formas de tratamientos. Puede ocurrir que tumores neuroendocrinos secretores produzcan síntomas por secreción de aminas biógenas aun cuando se trata de lesiones de muy pequeño tamaño. El diagnóstico de localización en este tipo de lesiones puede ser extremadamente difícil incluso mediante ecografía o CT.

La gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida presenta una sensibilidad del 82–95% según las series. Sin embargo, la especificidad de las imágenes gammagráficas de ^{111}In -pentetreótida es mucho menor, especialmente en las imágenes planares en las que existe una importante superposición de estructuras. Otro factor que reduce la especificidad de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es el acúmulo del radiotrazador en tejidos no tumorales.

Existen numerosas estructuras que presentan captación de radiotrazador. Por un lado, muchos tejidos humanos normales expresan receptores de somatostatina como, por ejemplo, el cerebro, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tiroides, el bazo y los riñones¹. Por otro lado, algunos procesos inflamatorios no tumorales presentan acúmulos de radiotrazador ya que también existe expresión de receptores de somatostatina en linfocitos activados, macrófagos y fibroblastos.

Por último, el radiotrazador se excreta a través de la vesícula biliar, el intestino, los riñones y la vejiga observándose con frecuencia acúmulos de radiotrazador con un patrón variable. Todo ello puede inducir errores en la interpretación de las imágenes y ocasionar hallazgos falsamente positivos.

En el año 2000 se introdujeron las imágenes de fusión SPECT/CT, en México pero no fue hasta el año 2010 que se instalaron dos equipo híbridos Phillis Precedens T16 en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, ya que antes de este año se hacían fusiones artesanales con equipo SPECT E-CAM de siemens, complementado con imágenes en archivo universal DICOM adquiridas fuera del servicio de medicina nuclear.

Estas imágenes se adquieren mediante un equipo híbrido compuesto por una gammacámara y un CT acoplados en un mismo Gantry que comparten una misma mesa de exploraciones. Estos equipos permitieron obtener para cada paciente simultáneamente imágenes de medicina nuclear e imágenes radiológicas, haciendo posible una fusión de gran calidad de ambas. La unión de las dos modalidades permite valorar cada acúmulo de radiotrazador tanto desde el punto de vista funcional como morfológico y discriminar entre los acúmulos en tejidos tumorales y en tejidos no tumorales.

Estudios recientes muestran que la unión de las imágenes de ambas modalidades ha supuesto una mejora en el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida, especialmente en las lesiones de la región abdominal. Se ha observado que la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida presenta una agudeza diagnóstica del 95% en la identificación y localización de los tumores neuroendocrinos, mientras que la del SPECT solo es del 46%. La especificidad y el valor predictivo positivo de la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida son de 86% y 85% respectivamente.

Algunos estudios muestran que las técnicas híbridas SPECT/CT cambian el manejo clínico de los pacientes en proporciones que oscilan entre el 3 y el 14% de los pacientes especialmente evitando cirugías innecesarias.

En comparación con la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida, la gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida permite determinar de una manera más precisa el órgano afecto y la extensión total de la enfermedad. De esta manera, el estudio gammagráfico con SPECT/CT puede ser crucial para elegir correctamente el tratamiento, siendo una cirugía curativa o una quimioembolización el tratamiento de elección en los casos de enfermedad localizada y sin presencia de metástasis, y el tratamiento sistémico, el tratamiento de elección en el caso de existir una diseminación de la enfermedad.

En resumen, los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias infrecuente que muestra una

incidencia en aumento en las últimas décadas. Aunque tienen, en general, un pronóstico bueno este puede verse afectado por un diagnóstico tardío y por una mala elección del tratamiento debido a una estadificación errónea. La gammagrafía SPECT/CT con ^{111}In -pentetreótida es una técnica diagnóstica relativamente novedosa, que según los estudios más recientes, presenta una importante ventaja frente a la gammagrafía convencional con ^{111}In -pentetreótida (imágenes planares y SPECT solo). Esto es debido fundamentalmente a una mejora de la agudeza diagnóstica y de la especificidad de esta técnica.

MARCO TEÓRICO

HISTORIA

El término carcinoide (originalmente "*karzinoide*" es decir, con forma de cáncer) fue acuñado por

Siegfried Oberndorfer en 1907 para describir pequeños tumores neuroendocrinos localizados en el intestino delgado. Siegfried Oberndorfer nació en 1876 en Munich y murió en Estambul en 1944 de un timoma. En 1907, cuando trabajaba en el Hospital de Munich "*Rechts der Isar*" como patólogo, Oberndorfer describió por primera vez una serie de pequeños tumores del intestino delgado en un grupo de 6 pacientes.

En aquella primera descripción, hizo especial hincapié en la naturaleza benigna de estas lesiones. Retrospectivamente, parece obvio que antes del año 1907 ya se habían descrito tumores similares. Cuando Oberndorfer mostró el resultado de su trabajo a la Sociedad Alemana de Patólogos de Dresde, la sugerencia de que estas lesiones fueran un tipo especial de cáncer fue muy debatida. Un importante número de conocidos patólogos eran de la opinión de que dichas lesiones eran de naturaleza benigna (por ejemplo malformaciones o adenomiomas).

Sin embargo, según fueron describiéndose nuevos casos, la teoría de que se trataba de lesiones neoplásicas fue generalmente aceptada. Es más, se observó que era posible encontrar este tipo de tumores en otras localizaciones del tracto gastrointestinal e incluso fuera de este.

En 1910, Huebschmann comparó las células tumorales con las células descritas por Kultchitzky en las criptas de Lieberkühn. Estas células correspondían con las células descritas por Heidenhain en el estómago y por Schmidt y Ciaccio en el tracto gastrointestinal de humanos y animales. Carmèlo Ciaccio las llamó células enterocromafines. Poco después, Pierre Masson, catedrático del Departamento de Patología en la Universidad de Montreal, desarrolló su tinción con plata y demostró que tanto los gránulos de las células de Kultchitzky como las células de los tumores carcinoides se teñían con tinciones de plata. Sugirió que las células de Kultchitzky tenían una función endocrina unitaria y que los tumores carcinoides eran por tanto tumores endocrinos. Esta novedosa teoría fue la primera que sugirió que estos tumores recientemente descritos (los tumores carcinoides) podían ser considerados como una neoplasia endocrina. Posteriormente, en 1928, Masson consideró que las células enterocromafines tenían un origen neural.

Influenciado por la teoría de Masson, Friedrich Feyrter (1895-1973) introdujo por primera vez el concepto de sistema neuroendocrino difuso. Friedrich Feyrter nació en Viena en 1895. Allí realizó sus estudios de medicina que terminó en 1921 y trabajó como patólogo en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Wilhelminen hasta 1929. Durante el tiempo en el que estuvo en este hospital, estudió una serie de muestras del tracto gastrointestinal y observó y describió las células claras "*Helle Zellen*".

En 1934, cuando trabajaba en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad de Viena, publicó un trabajo titulado "*Karcinoid und Karzinom*" que describía la morfología de los carcinoides y su comportamiento biológico.

Este trabajo fue una importante contribución a la descripción de los tumores carcinoides de Oberndorfer ya que estudió la función biológica de las células claras en este tipo de tumores y su relación con los carcinoides.

La aportación más importante de Feyrter es su libro "*Über diffuse endokrine epitheliale Organe*" editado en 1938, basado en 10 años de estudios histológicos del sistema ductal pancreático y del tracto gastrointestinal.

Aunque la teoría era más aplicable al tracto gastrointestinal y al páncreas, se podía aplicar a las membranas mucosas y a las glándulas dispersas por todo en cuerpo.

En su manuscrito, Feyrter modificó el dogma aceptado en aquella época por el cual los órganos epiteliales compactos (como por ejemplo la glándula pituitaria anterior) tenían una función de síntesis y liberación de hormonas a la sangre (endocrina), mientras que los epitelios de superficie funcionaban como barreras o membranas de absorción de sustancias. Ambas estructuras tenían funciones y propiedades diferentes y no intercambiables. Feyrter postuló que la función endocrina estaba presente en ambos tipos de epitelios siendo los epitelios de superficie un ejemplo de órgano epitelial endocrino difuso. Es decir, propuso un sistema endocrino consistente en una red celular difusa en oposición al concepto de órgano endocrino regulador.

Por otro lado, Feyrter propuso que el sistema endocrino difuso estaba relacionado con el sistema nervioso. En su opinión las células endocrinas dispersas por el tracto intestinal formaban una red similar a los plexos de Auerbach o Meissner y eran capaces de regular la homeostasis a través de la síntesis de sustancias bioactivas mediante mecanismos paracrinos, autocrinos y endocrinos.

Pearse contribuyó en gran medida al desarrollo de la teoría de Feyrter. Basándose en métodos histoquímicos, en 1969, Pearse descubrió que algunas células endocrinas (entre las que estaban las células claras descritas por Feyrter) eran capaces de captar y decarboxilar precursores de las aminas por lo que las llamó células APUD (*amine precursor uptake decarboxylation*). Posteriormente, consideró que derivaban de la cresta neural y migraban al epitelio intestinal (de ahí que durante una época, los tumores neuroendocrinos hayan sido conocidos como APUD-omas). Este concepto ha sido desplazado por los conocimientos actuales, que demuestran que las células neuroendocrinas proceden de células madre pluripotenciales locales de origen endodérmico, que se diferencian a través de complejos programas de diferenciación en distintas líneas celulares.

Paralelamente al desarrollo y comprensión del sistema neuroendocrino difuso, se fue reconociendo que los tumores carcinoides y otros tumores de los islotes pancreáticos de similares características, podían causar síndromes hormonales.

El primer síndrome hormonal descrito fue un síndrome hipoglucémico asociado a un tumor de las células de los islotes. En 1931, empezaron a describirse casos de pacientes con diarrea, cianosis, tos y rubefacción.

El primer caso descrito de un síndrome carcinoide fue probablemente realizado por Ransom, que describió una mujer de 50 años con unos pequeños tumores nodulares en el íleon, con metástasis en el hígado y diarrea grave. Sin embargo, no fue hasta 1953 cuando se reconoció completamente el síndrome carcinoide y fue relacionado con la hipersecreción de serotonina.

Inicialmente, Oberndorfer consideró que los tumores neuroendocrinos eran un tipo de neoplasia benigna, sin embargo, el caso descrito por Ramson mostraba, sin lugar a dudas, un tumor carcinoide con metástasis. Puesto que cada vez se observaron más y más casos de tumores neuroendocrinos con metástasis linfáticas y hepáticas, se admitió que los tumores neuroendocrinos también podían ser malignos. La discusión sobre si los carcinoides eran malignos o benignos continuó durante algún tiempo hasta que finalmente se aceptó que era posible que todos los carcinoides tuvieran un potencial maligno, aunque variando desde un bajo grado a un alto grado.

Puesto que las características histológicas de los tumores carcinoides atípicos o anaplásicos no se parecían a las de los carcinoides descritos por Oberndorfer, el término tumor/carcinoma neuroendocrino se introdujo en primer lugar para los tumores pulmonares y posteriormente para todos los demás tumores neuroendocrinos.

En los últimos años, ha quedado claro que tanto la morfología como las características biológicas de los tumores neuroendocrinos presentan una gran heterogeneidad, especialmente en los tumores gastroenteropancreáticos. Esta heterogeneidad ha sido en ocasiones atribuida a la localización del tumor o al péptido sintetizado. Sin embargo, a pesar de esta disparidad morfológica y biológica, a lo largo de los años, se han definido las células del sistema neuroendocrino como un conjunto de células dispersas por todo el organismo y capaces de expresar una serie de marcadores propios de la estirpe neuroendocrina (como la sinaptofisina o la cromogranina A) que les diferencian del resto de las células. A su vez, estas células se diferencian entre sí por la expresión de distintos polipéptidos característicos.

El uso cada vez más habitual de marcadores específicos de tumores neuroendocrinos como la enolasa específica neuronal o la cromogranina (A), ha puesto de manifiesto que algunas neoplasias epiteliales, cuyas características histológicas no parecían concordar con las de un tumor neuroendocrino, han resultado ser de estirpe neuroendocrina.

A pesar de que estos tumores presenten una serie de características histológicas comunes, su comportamiento clínico es muy dispar y ello tiene consecuencias a la hora de establecer el tratamiento más adecuado. En las últimas dos décadas se han hecho grandes esfuerzos para establecer una clasificación de los tumores neuroendocrinos que fuera capaz de discriminar los tumores con un potencial maligno bajo o muy bajo de aquellos con un potencial maligno más elevado.

Este esfuerzo ha dado lugar a las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores neuroendocrinos (gastroenteropancreáticos) y pulmonares. Sin embargo, todavía no existen criterios para determinar el pronóstico de estos tumores.

Epidemiología

Incidencia y prevalencia

Un estudio epidemiológico preciso de la incidencia de los tumores neuroendocrinos es particularmente difícil en primer lugar debido a que se han identificado como entidad patológica independiente hace relativamente poco tiempo y en segundo lugar debido a su clasificación cambiante y aún en desarrollo.

Según el registro de tumores del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, los tumores neuroendocrinos representan el 2,2% de la base de datos en un periodo de observación que va desde 1973 a 2002. La mayor parte está representada por tumores del tracto respiratorio (65,6%), mayoritariamente carcinomas de células pequeñas, seguidos por aquellos originados en el tracto digestivo (17,2%) y un grupo misceláneo que incluye tumores de mama, tracto genito-urinario, sistema endocrino y otros sistemas. Excluyendo los carcinomas pulmonares de células pequeñas, un grupo particularmente agresivo que merece considerarse a parte, el tumor neuroendocrino más frecuente es el del tracto gastrointestinal (66%), seguido de los tumores de sistema respiratorio (31%).

Tanto la incidencia como la prevalencia de tumores neuroendocrinos parecen haber aumentado en países desarrollados en las tres últimas décadas. Es posible que este aumento se deba en gran medida, por un lado, a una mejoría de las técnicas diagnósticas especialmente debido a una mayor disponibilidad de técnicas como la endoscopia o la tomografía computarizada (CT) capaces de detectar tumores asintomáticos, y por otro lado a un mayor conocimiento de esta patología y, por lo

tanto, un mayor uso de marcadores histológicos específicos de los tumores neuroendocrinos que permiten la identificación de tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados.

Sin embargo, en este mismo periodo de tiempo no se ha observado una clara mejoría en las opciones terapéuticas. La supervivencia de estos pacientes es relativamente larga, es decir que el aumento de la prevalencia es mayor que el de la incidencia.

Tumores broncopulmonares

Los tumores carcinoides bronquiales representan el 1-2% de todas las neoplasias pulmonares en adultos y el 20-30% de todos los tumores neuroendocrinos. Los tumores carcinoides broncopulmonares son las neoplasias pulmonares primarias más frecuentes en niños, con una presentación típica en la adolescencia tardía. Los carcinoides típicos son 4 veces más frecuentes que los carcinoides atípicos. La edad media en el diagnóstico en adultos para carcinoma típico es de 45 años mientras que para carcinomas atípicos es de 10 años más.

La incidencia de los tumores carcinoides bronquiales es de 0,2-2 por 100.000 habitantes por año, habiéndose incrementado rápidamente en los últimos 30 años (6% por año). La mayor parte de las series sugieren una mayor incidencia en mujeres con respecto a hombres y en blancos con respecto a negros. En un estudio sueco, la incidencia anual de carcinóide bronquial en hombres y mujeres era de 0,2 y 1,3 por 100.000 habitantes respectivamente. Según los datos de la *Surveillance, Epidemiology and End Results* del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (SEER) la incidencia anual de carcinóide bronquial entre los hombres y mujeres de raza blanca durante los años 1992 y 1999 fueron 0,52 y 0,89 por 100.000 habitantes respectivamente.

Aunque en muchos estudios, entre uno y dos tercios de los pacientes con tumores neuroendocrinos han sido fumadores, no está claramente probado que exista una relación de causa efecto entre el tabaco y los tumores neuroendocrinos. Sin embargo, algunos autores consideran que existe una mayor proporción de fumadores entre los pacientes con carcinoides atípicos.

Los tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células grandes presentan una incidencia del 0,3-3% de todos los cánceres de pulmón. Suelen aparecer en la séptima década de la vida y son 4 veces más frecuentes en varones que en mujeres.

Los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células pequeñas** suelen aparecer entre los 60 y 70 años de edad y representan el 9,8% de todos los cánceres pulmonares. En varones, la incidencia ajustada a la edad alcanzó un pico máximo en 1988 de 11,1 casos por 100.000 habitantes y desde entonces ha disminuido hasta ser de 8,5 casos por 100.000 habitantes en 2003. En mujeres, la incidencia ha ido aumentando progresivamente durante los últimos 30 años. Actualmente parece estable (7,2 casos por 100.000 habitantes en 2003) pero no ha dado muestras de disminuir

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

La incidencia de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos es de 2.5 a 5 casos por 100.000 habitantes por año. De entre los localizados en el **tracto gastrointestinal**, los de intestino delgado y más concretamente los de íleo, son los más frecuentes seguidos de los del recto, apéndice, colon y estómago. Se ha observado un aumento de la incidencia ajustada a la edad de los tumores del intestino delgado y del tracto digestivo de un 46.0% y 72.0% respectivamente en los últimos 30 años. Se ha observado además un aumento de la prevalencia en este periodo en individuos de raza blanca (27.4%), de raza negra (50.0%), para varones de cualquier raza (21.3%) y mujeres de cualquier raza (28.6%). Todo ello supone un incremento de la incidencia de 2,4 veces en individuos de raza blanca y 4 veces en individuos de raza negra.

Supervivencia

Los **tumores broncopulmonares carcinoides típicos** tienen un excelente pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 87-100% y a los 10 años del 82-87%. La supervivencia en este tipo de tumores ha aumentado drásticamente en los últimos 30 años. Esto se debe probablemente a que el uso rutinario de marcadores tumorales específicos de los tumores neuroendocrinos ha permitido el diagnóstico de carcinoides bronquiales pobremente diferenciados. La importancia pronóstica de la afectación ganglionar es muy controvertida. Algunos autores opinan que empeora el pronóstico mientras que otros opinan que no. La resección incompleta es el único factor reconocido asociado a un empeoramiento significativo de la supervivencia.

Los **tumores broncopulmonares carcinoides atípicos** presentan una supervivencia a los 5 años del 30-95% y a los 10 años del 35- 56%. A diferencia de los tumores típicos, los carcinoides atípicos tienen una mayor tendencia a metastatizar (16 y 23% en dos series grandes). Por otro lado, parece que aquellos pacientes con metástasis ganglionares tienen un peor pronóstico.

Los **tumores neuroendocrinos broncopulmonares de células grandes** tienen una supervivencia de 15-75% a los 5 años. Los **carcinomas pulmonares de células pequeñas** están asociados a una supervivencia de 4,8% según datos de la SEER de 1973-2003.

La supervivencia en estos tumores ha mostrado un ligero aumento con respecto a los años anteriores (3,9% según datos de la SEER). Esto probablemente refleja que aún no se conoce un tratamiento eficaz en este tipo de tumores.

Existe una importante variabilidad en la supervivencia de los distintos **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos**. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años para los tumores neuroendocrinos de páncreas es muy variable y va desde el 97% para los insulinomas benignos al

30% para aquellos tumores no funcionantes y clínicamente silentes. Por otro lado, la supervivencia a los 5 años de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado es del 60%. Este valor no ha variado desde 1973.

Los tumores neuroendocrinos intestinales y del apéndice (los llamados clásicamente tumores carcinoides y que describió Oberndorfer) son, en su mayor parte, no funcionantes. El intestino delgado y el apéndice son los lugares en los que más frecuentemente asienta el tumor primario. Los **carcinoides apendiculares** son habitualmente de muy pequeño tamaño (confinados al apéndice) y se suelen diagnosticar de manera incidental durante una cirugía abdominal no relacionada o durante una apendicitis aguda.

Los **tumores carcinoides del yeyuno distal y del íleon** metastatizan habitualmente al hígado. El tamaño del tumor no suele predecir el potencial metastático, ya que pueden existir metástasis con tumores primarios de 1 cm de diámetro. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen un mayor riesgo de presentar un síndrome carcinoide pero, además, la afectación metastásica hepática puede producir otros síntomas relacionados con efecto masa o invasión capsular.

Los carcinoides de colon son tumores de gran tamaño y son los que tienen peor pronóstico de todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Es habitual que en el momento del diagnóstico los pacientes presenten ya metástasis hepáticas.

Los carcinoides de recto se diagnostican habitualmente de manera incidental durante una colonoscopia. Suelen ser pequeños, localizados, no funcionantes y raramente metastatizan tal vez debido a su detección precoz.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son en su mayor parte, hasta un 40%, no funcionantes y hasta un 50% de ellos presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. Los tumores no funcionantes originan síntomas derivados del crecimiento local, como dolor e ictericia. Los tumores neuroendocrinos de los islotes pancreáticos funcionantes pueden secretar muchos péptidos y provocar síntomas diversos.

Los **insulinomas** suelen ser tumores pequeños, benignos y funcionantes. Los pacientes presentan hipoglucemias y, como consecuencia, cefalea, confusión, alteraciones visuales o carácter irritable. También pueden presentarse síntomas como sudoración, palpitaciones o temblores. La clínica suele aparecer en situaciones de ayuno o después de la realización de ejercicio.

Los **gastrinomas** pancreáticos son menos comunes que los gastrinomas duodenales pero son habitualmente malignos y aproximadamente el 25% están asociados a un MEN-1.

Los **glucagonomas** son tumores de gran tamaño con metástasis en el momento del diagnóstico). Suelen causar intolerancia a la glucosa e incluso diabetes mellitus, así como pérdida de peso y anemia. En ocasiones puede aparecer un *rash* cutáneo característico (eritema necrolítico migratorio) que se inicia alrededor de la boca de forma anular y que posteriormente se extiende hacia las ingles, periné, nalgas y muslos. Se extiende lateralmente produciendo ampollas y erosiones.

Los **VIPomas** son tumores de gran tamaño con metástasis en el momento del diagnóstico. Producen una sintomatología debida al exceso de secreción de péptido intestinal vasoactivo (*Vasoactive Intestinal Peptide*) que se caracteriza por diarrea severa, hipopotasemia y aclorhidria (síndrome de Whipple; síndrome de Verner-Morrison) .

Se han descrito **otros tumores funcionantes raros** que secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimuladora de la hormona de crecimiento (GH-RH), proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH-RH) y somatostatina. Pueden ser difíciles de diagnosticar porque secretan sus péptidos de manera intermitente, presentan síntomas inusuales y existen niveles hormonales fluctuantes

Los **somatostatinomas** pueden presentar un síndrome clínico poco específico que consiste en pérdida de peso y dolor abdominal. La triada clásica, menos frecuente, es diabetes mellitus, litiasis biliar y esteatorrea. Estos síntomas se deben a las acciones fisiológicas de la somatostatina.

Es característico de los tumores enterocromafines causar una fibrosis mesentérica extensa y en ocasiones isquemia mesentérica. Esta fibrosis puede afectar también al endocardio del lado derecho del corazón y a las válvulas cardíacas tricuspídea y pulmonar con una repercusión en la función cardíaca. El 10-20% de los pacientes con síndrome carcinoide presentan enfermedad cardíaca en el momento del diagnóstico. El tratamiento de estos pacientes incluye valvuloplastia con balón y recambio valvular, lo que puede suponer un aumento significativo en la supervivencia.²

Patología

La clasificación de los tumores neuroendocrinos es confusa y compleja. En gran medida esto es debido a que una parte considerable de los estudios realizados sobre este aspecto se ha centrado en tumores originados en un único órgano o sistema, dando lugar a un gran número de clasificaciones contradictorias. De momento no existe un único sistema de clasificación que sea ideal para todos los tumores neuroendocrinos independientemente de su localización; sin embargo, la mayor parte de los sistemas de clasificación coinciden en que es fundamental categorizar los

tumores en función de su índice de proliferación y su grado de extensión o invasión local.

En general, los tumores neuroendocrinos se dividen en dos categorías: bien diferenciados y pobremente diferenciados. El concepto de diferenciación está muy ligado al concepto de grado de malignidad; sin embargo, existen diferencias entre los dos. La diferenciación se refiere a la medida en la que las células neoplásicas se parecen a las células no neoplásicas de las que proceden. El grado de malignidad se refiere a la agresividad biológica inherente al tumor.

Los tumores neuroendocrinos pobremente diferenciados carecen de las características morfológicas de las células neuroendocrinas en la microscopía de luz (aunque pueden identificarse características de la estirpe neuroendocrina mediante tinciones inmunohistoquímicas) y están asociados a una evolución rápida, un mal pronóstico y por tanto un alto grado de malignidad (G3). Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados conservan las características morfológicas de las células de las que proceden y son, por regla general, benignos. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad en el comportamiento de este grupo de tumores neuroendocrinos ya que un porcentaje no desdeñable presenta metástasis en el momento del diagnóstico.

Lo cual indica que dentro del grupo de tumores neuroendocrinos bien diferenciados existe un espectro continuo que va desde un bajo grado de malignidad (G1) con un pronóstico bueno a un grado de malignidad intermedio (G2) con un comportamiento incierto y en ocasiones más agresivo.

En el año 2000, la OMS estableció una clasificación de los tumores neuroendocrinos. La clasificación de la OMS de los tumores neuroendocrinos se basa en el grado de proliferación celular, tamaño y localización del tumor primario, marcadores de proliferación celular, características histológicas, producción de sustancias bioactivas, invasión local o vascular y la presencia de metástasis.

El grado de proliferación celular se establece mediante la cuantificación del marcador de proliferación celular Ki67, que contribuye a distinguir los grados de diferenciación celular y establecer un pronóstico. La proteína Ki67 es una proteína nuclear de gran tamaño que está intensamente relacionada con la heterocromatina y el nucleolo. La proteína Ki67 se expresa en las fases G1, S, G2 y M, con un pico máximo durante la mitosis.

No se conoce con claridad cuál es su función, pero parece estar relacionada con la organización del nucleolo y en la regulación del ciclo celular. El índice Ki67 se determina por tinción con anticuerpos MIB1.

Se considera una unidad de porcentaje positiva después de contar 2000 células en el área de tinción nuclear más intensa.

Esta clasificación es especialmente útil en los tumores del estómago, páncreas y duodeno. Sin

embargo, no existen definiciones para las lesiones hiperplásicas o displásicas, no existen características asociadas al pronóstico para los tumores del íleon y colon y las lesiones de comportamiento incierto están definidas de una manera ambigua. Es más, existe una ausencia de uniformidad y reproducibilidad en los diagnósticos entre distintos patólogos y distintas instituciones debida en parte a una falta de adhesión a los criterios de la clasificación de la OMS y en parte a que los criterios de la OMS tal vez no sean del todo fiables o reproducibles.

Síndrome carcinoide

Solo un 7,7% de los pacientes con tumores neuroendocrinos presenta síndrome carcinoide, el 19% si se considera la presencia de metástasis. El síndrome carcinoide se debe a la producción hormonal, principalmente de serotonina. Los carcinoides de intestino delgado son los que tienen un mayor riesgo de presentar este síndrome, mientras que este riesgo es mínimo en los del apéndice o recto e intermedio en los de otras localizaciones. El 90% de los pacientes con síndrome carcinoide presenta metástasis hepáticas que vierten sus productos de secreción a la circulación general.

El síndrome carcinoide se divide en típico y atípico. El síndrome carcinoide típico (que ocurre en un 95% de los casos) incluye síntomas como *flushing*, diarrea, fibrosis cardiaca, sibilancias, disnea, telangiectasias faciales y pelagra. El síndrome atípico (5%) consiste en *flushing* prolongado, cefalea, lagrimeo y broncoconstricción y es más propio de tumores neuroendocrinos bronquiales, ya que la serotonina se inactiva en la circulación portal.

El *flushing* o enrojecimiento cutáneo de la parte superior del cuerpo tiene lugar en un 85% de los pacientes con síndrome carcinoide. Este enrojecimiento se caracteriza por su aparición súbita en la cara, cuello y tórax superior, con sensación de calor, que dura de unos segundos a varios minutos, con taquicardia y disminución de la presión arterial. En ocasiones puede prolongarse durante varias horas y ocasionar lagrimeo y edema facial.

La rubefacción puede aparecer de forma espontánea o tras un estrés físico o psíquico, ingesta de alcohol, comida o fármacos.

Si la enfermedad avanza, estos síntomas pueden ser cada vez más frecuentes e intensos, y, como consecuencia de la vasodilatación prolongada, el paciente puede llegar a adquirir una coloración rojo-violácea permanente, con telangiectasias, y a dejar de percibir la sensación de calor. La fisiopatología de la rubefacción se desconoce, pero se relaciona con la producción de bradicininas, taquicininas o histamina, todas ellas vasodilatadoras. Pueden observarse lesiones cutáneas de tipo pelagra, secundarias al consumo y ulterior deficiencia de triptófano.

La diarrea ocurre hasta en un 80% de los pacientes pudiendo, en algunos casos, ser invalidante, pero no necesariamente coincide con los episodios de rubefacción. Aunque por su acción sobre la

secreción y motilidad intestinal se considera que la serotonina es la responsable de la diarrea, también pueden contribuir otros factores como linfangitis, reacciones intestinales o fibrosis mesentérica. Puede acompañarse de dolor abdominal, borborigmos y esteatorrea. La malabsorción intestinal es infrecuente.

Las crisis de broncoespasmo con sibilancias y disnea son menos frecuentes (15%) y suelen coincidir con los episodios de rubefacción. Fisiológicamente, se deben a una contracción del músculo liso bronquial con edema local de las vías aéreas, por acción de las bradicininas y taquicininas.

La frecuencia de aparición de las lesiones fibróticas en placas en el endocardio, válvulas cardiacas, aurículas y ventrículos depende del criterio diagnóstico empleado. Con criterios ecográficos, puede llegar al 70%, pero con criterios clínicos desciende al 33%. Tras la instauración del tratamiento farmacológico esta frecuencia desciende a un 15- 10%. En estos pacientes son frecuentes las metástasis hepáticas. El hecho de que las lesiones aparezcan principalmente en corazón derecho induce a pensar que las sustancias con capacidad para producir fibrosis se liberan directamente al corazón derecho y son inactivadas en la circulación pulmonar, ya que exceptuando los pacientes con carcinoides pulmonares, es excepcional la afectación del corazón izquierdo.

La serotonina y las taquicininas pueden inducir localmente la producción de placas fibróticas a través de otros mediadores. La fibrosis no es únicamente cardiaca, sino que puede desarrollarse en otras localizaciones, dando lugar a síndromes fibroesclerosantes en pericardio, peritoneo, retroperitoneo y pene. La mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos y no presentan una causa ni unos factores de riesgo concretos conocidos. Sin embargo, en algunos casos pueden aparecer agregados en familias como síndromes hereditarios.

Carcinoma medular de tiroides

Representa entre el 3-5% de los carcinomas de tiroides. El 80% son esporádicos y el 20% hereditarios. Aparecen en la 5a o 6a década de vida y es ligeramente más frecuente en mujeres. La presentación más habitual es la de un nódulo tiroideo solitario y en la mayoría de los pacientes la enfermedad se encuentra diseminada en el momento del diagnóstico.

Puede secretar calcitonina, entre otras hormonas, y producir diarrea y *flushing* facial.

Tumores secretores de catecolaminas

Los tumores secretores de catecolaminas se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos. Cuando el tumor aparece en la glándula suprarrenal, se

denomina feocromocitoma. Entre un 15-20% de los tumores secretores de catecolaminas aparecen fuera de la glándula suprarrenal y reciben el nombre de paragangliomas.

Los feocromocitomas son tumores muy infrecuentes. Se estima que ocurren en 0,8 personas cada 100.000 habitantes al año. Aparecen entre la cuarta y quinta década de la vida y son igual de frecuentes en mujeres y en varones. Pueden ser esporádicos o englobarse dentro de síndromes hereditarios (MEN-2 o enfermedad de von Hippel-Lindau). Las manifestaciones clínicas suelen ser debidas a la secreción de catecolaminas y la triada clásica consiste en sudoración, taquicardia y cefalea. Sin embargo, pueden también aparecer otros síntomas como hipertensión arterial, palidez, sensación de angustia y pérdida de peso. Pueden aparecer problemas cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Debido a que estos síntomas son inespecíficos suele haber un retraso diagnóstico de unos 3 años desde el inicio de los mismos. Con el uso cada vez más extendido del CT, es frecuente que el feocromocitoma se diagnostique de manera incidental como una masa asintomática en la glándula suprarrenal.

Neoplasias endocrinas múltiples

El **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 necesaria la presencia de 2 de estas 3 lesiones para diagnosticarlo. También pueden asociarse tumores carcinoides del pulmón y timo, tumores suprarrenales, lipomas y angiomas cutáneos. Este síndrome está causado por una mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11 y tiene una herencia autosómica dominante.

Los síntomas clínicos son muy variados dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada, e incluyen síntomas como galactorrea, amenorrea, acromegalia, úlceras gástricas y alteraciones analíticas como hipercalcemia.

El **MEN-2** es muy infrecuente, con una incidencia inferior a 1 de cada 1.000.000 habitantes y presenta una herencia autosómica dominante. Existen tres formas, el MEN- 2a, el MEN-2b y el carcinoma medular de tiroides familiar. 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; en ocasiones puede asociarse también a feocromocitomas. Se han encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN-2a como en el MEN-2b. Por último, las familias con miembros afectados por carcinoma medular de tiroides como único signo de la enfermedad se engloban dentro del tercer subtipo, el carcinoma medular de tiroides familiar.

Diagnóstico de los tumores neuroendocrinos

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos está basado en la presentación clínica, los análisis de marcadores bioquímicos y tisulares y el examen histológico.

Marcadores bioquímicos y tisulares

El diagnóstico de los tumores neuroendocrinos está basado en una alta sospecha clínica y en una serie de determinaciones analíticas e histológicas. Algunos de los marcadores bioquímicos que se identifican en los fluidos corporales son específicos de un tipo de tumor. Los marcadores específicos se suelen corresponder con la amina o la hormona producida por el tumor, que, por regla general, es la responsable del síndrome paraneoplásico.

Por otro lado, existen marcadores que aparecen en más de un tipo de tumor. Estos suelen estar presentes en la mayoría de las células de estirpe neuroendocrina y permiten establecer la naturaleza endocrina del tumor estudiado. La correlación entre los marcadores tumorales, la sintomatología y la localización de la lesión es importante para facilitar un diagnóstico.

Marcadores bioquímicos específicos

En el caso de los tumores neuroendocrinos del tracto intestinal y pulmonares, los metabolitos de **la serotonina** como **el ácido 5- hidroxindol acético**, pueden medirse en la orina de 24 horas. Para que los valores obtenidos sean correctos son necesarias una serie de restricciones en la dieta (plátanos, nueces, piñas, ciruelas) y en los medicamentos. Esta medida no es necesaria si se usa la cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica.

La medición de la serotonina y el ácido 5- hidroxindol acético plaquetarios evita también este problema. En el carcinóide bronquial o gástrico que carece de la decarboxilasa que transforma el 5-hidroxitriptófano en serotonina, el metabolito aumentado es el 5-hidroxitriptófano pero no la serotonina o el ácido 5- hidroxindol acético. A pesar de ello pueden encontrarse valores elevados por decarboxilación de 5-hidroxitriptófano en el intestino.

En los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los marcadores tumorales están muy relacionados con una serie de síndromes clínicos. Para el diagnóstico de los insulinomas los marcadores bioquímicos incluyen productos como **la insulina** y **el péptido C**. El ayuno de 24-72 horas puede incrementar la sensibilidad de estos marcadores pero puede provocar hipoglucemias muy graves.

Los niveles de **gastrina** en plasma están elevados en la mayoría de los gastrinomas y la sensibilidad de esta prueba puede incrementarse con la infusión de calcio.

Marcadores bioquímicos comunes a varios tumores neuroendocrinos

Entre los marcadores tumorales comunes a varios tumores neuroendocrinos está la **cromogranina A** que es una glicoproteína soluble contenida en las vesículas de las células neuroendocrinas para la cual es posible hacer determinaciones plasmáticas de sus metabolitos o de la propia cromogranina A intacta. Los niveles de cromogranina A están aumentados en el 60-80% de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, en el 75% de los carcinoides bronquiales y en el 60% de los carcinomas de células pequeñas. Es especialmente útil en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos no funcionantes. Además de ser un marcador muy sensible de los tumores neuroendocrinos, existe una correlación entre los niveles de cromogranina A, el volumen del tumor y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no es un marcador específico de los tumores neuroendocrinos, ya que está elevado también en el cáncer de próstata. Además, pueden existir niveles plasmáticos elevados de este marcador en la insuficiencia renal y en la hiperplasia de las células enterocromafines debido a los inhibidores de la bomba de protones o a la gastritis atrófica crónica. Los tumores que cursan con niveles elevados de cromogranina A tienen peor pronóstico.

Otros marcadores séricos que se hallan frecuentemente elevados en los tumores neuroendocrinos son la **enolasa específica neuronal**. El **polipéptido pancreático** que se produce en las células normales de los islotes pancreáticos, en los tumores neuroendocrinos pancreáticos y a veces, en los carcinoides gastrointestinales está elevado en un 40-80% de los tumores pancreáticos. La **adrenomedulina** (un polipéptido hormonal relacionado con la angiogénesis) tiene cierto valor pronóstico en los tumores neuroendocrinos.⁴

Tratamiento

El tratamiento debe estar individualizado y variar en función del estado general de salud del paciente, de la carga tumoral y de los síntomas. La mejor opción terapéutica dependerá de si el objetivo es disminuir el crecimiento del tumor o mejorar los síntomas del paciente mediante la inhibición de la secreción de agentes bioactivos.

Resulta complejo establecer un protocolo de tratamiento adecuado ya que, en la mayor parte de los centros, el número de pacientes con este tipo de tumor es escaso y suele presentar un conjunto de tumores muy variable y difícil de clasificar.

Por otro lado, no existe un método diagnóstico para determinar qué tumores responderán a un determinado tratamiento y cuáles no. Se han propuesto distintos algoritmos terapéuticos para los distintos tipos de tumores neuroendocrinos, pero serán necesarios algunos años para que estos protocolos sean validados. Algunos autores opinan que es necesaria la creación de centros

regionales de referencia en los cuales se lleven a cabo estudios multicéntricos, se creen bancos de tejidos y de sangre que permitan evaluar nuevas opciones terapéuticas y donde se confeccionen nuevos protocolos de tratamiento.

Cirugía

La cirugía es esencial en muchas de las fases del tratamiento de los tumores neuroendocrinos. En aquellos en los que la enfermedad está limitada, sigue siendo el método terapéutico de elección para la curación. En pacientes con enfermedad avanzada, la cirugía citorreductora está recomendada con objetivos paliativos y para aumentar la supervivencia. Sin embargo, los datos que sustentan estas recomendaciones no son muy robustos y es probable que sean necesarios nuevos estudios multicéntricos prospectivos.

Para aquellos pacientes con enfermedad irresecable, la cirugía puede ser útil para salvar una obstrucción intestinal por una fibrosis del intestino delgado y una cirugía extensa puede realizarse con una morbi-mortalidad aceptable (0- 5%).

La mayor limitación de la cirugía se debe al elevado número de pacientes (80%) que tienen metástasis hepáticas, linfáticas o ambas que impiden la resección total del tumor y por tanto su curación.

Tratamiento médico

A grandes rasgos, el objetivo del tratamiento médico es lograr una mejoría de los síntomas así como una supresión del crecimiento y dispersión del tumor. La mejoría de los síntomas puede conseguirse con análogos de la somatostatina. Sin embargo, a la hora de suprimir el crecimiento o la dispersión del tumor, varios agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, se han mostrado muy ineficaces.

Análogos de la somatostatina e interferón

Los análogos de la somatostatina son el pilar del tratamiento sintomático de los tumores neuroendocrinos, y en especial de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Su uso está ampliamente aceptado y se considera eficaz en el control de los síntomas relacionados con el tumor en el 75% de los pacientes y en la reducción de los niveles plasmáticos de marcadores tumorales (disminuyen la frecuencia y/o intensidad de la rubefacción, diarrea y broncoespasmo). Estos fármacos suelen tolerarse bien (incluso después de un uso prolongado), son seguros y presentan efectos adversos leves. Sus efectos secundarios más frecuentes son borborigmos, esteatorrea y litiasis biliar, generalmente asintomática, hasta en un 20% de los pacientes.

Sin embargo, el efecto que tiene en el crecimiento tumoral es limitado: menos de un 5% de los pacientes presentan una regresión tumoral radiológica, aunque alrededor del 50% de los pacientes presentan un tamaño tumoral estable.

Hasta la fecha las formulaciones más eficaces incluyen, para el tratamiento crónico, análogos de liberación prolongada administrados por vía intramuscular cada 28 días (octreótido-LAR: 10 mg, 20 mg, o 30 mg), o por vía subcutánea profunda cada 28 o 56 días (lanreotide autogel: 60 mg, 90 mg, o 120 mg). En caso de crisis puede administrarse simultáneamente octreótido simple por vía subcutánea cada 8 horas para controlar los síntomas de forma rápida y en espera de alcanzar dosis terapéuticas estables con los de liberación prolongada.

El interferón tiene una frecuencia de respuesta elevada en términos de sintomatología y respuesta biológica (aproximadamente el 80% de los pacientes), pero tiene importantes efectos adversos concomitantes.

No existen datos que prueben que la administración conjunta de interferón y análogos de la somatostatina incremente la respuesta tumoral al tratamiento. Sin embargo, esta asociación supone un riesgo significativamente menor de progresión de la enfermedad en comparación con la administración de los análogos de la somatostatina solos, y tiene una supervivencia media mayor (51 frente a 35 meses).

Otros tratamientos incluyen la administración de niacina para evitar las alteraciones cutáneas secundarias al consumo aumentado de triptófano en el tumor; por su parte, el salbutamol, como broncodilatador, actúa sobre los receptores α -adrenérgicos y no induce rubefacción. En caso de diarrea, puede utilizarse loperamida. Los bloqueantes H1 y H2 pueden ser útiles en tumores con secreción de histamina.

Quimioterapia

El uso de diversos quimioterápicos (doxorubicina, 5-fluorouracilo, cisplatino, etoposide, streptozotocina y carboplatino) en el tratamiento de los carcinoides bronquiales y de los tumores neuroendocrinos de células grandes ha mostrado una mínima respuesta y frecuentemente de escasa duración. Debido a esa escasa respuesta a la quimioterapia, pero también a la presencia de importantes efectos secundarios (nefrotoxicidad y citopenia), el uso de estos fármacos en el tratamiento de los carcinoides bronquiales es muy limitado. Los carcinomas pulmonares de células pequeñas presentan una respuesta al tratamiento con quimioterapia (cisplatino y etoposide) en un 70-90% de los casos. Sin embargo, es frecuente que posteriormente los pacientes presenten recidiva

y progresión de la enfermedad.

Los fármacos citotóxicos son la primera línea de tratamiento para los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos pobremente diferenciados o rápidamente progresivos. El etoposide con cisplatino tiene alguna eficacia en los tumores pobremente diferenciados, mientras que la streptozocina con fluorouracilo o doxorubicina beneficia a los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos reduciendo la masa tumoral (evidenciado radiológicamente) en más de un 30% en aproximadamente un tercio de los pacientes. Es frecuente que los estudios que han profundizado en la respuesta tumoral a los diversos quimioterápicos sean retrospectivos, incluyan una población de tumores heterogéneos, no tengan un criterio de inclusión estandarizado y reflejen la experiencia clínica de un único centro.

Otras terapias

Si existe enfermedad cardíaca se administrará el tratamiento correspondiente que variará en función de cada paciente y en casos de dolor por metástasis óseas puede administrarse radioterapia local a dosis bajas.

Terapia con radionúclidos unidos a análogos de la somatostatina

Esta nueva modalidad terapéutica ha demostrado ser eficaz y segura y puede convertirse en una estrategia terapéutica importante para las lesiones que expresen una adecuada densidad de receptores de somatostatina. Los tumores neuroendocrinos sobreexpresan este tipo de receptores, especialmente el subtipo 2, que se internaliza tras su unión al ligando.

La realización de imágenes con análogos de la somatostatina como el ^{111}In -pentetreótida o ^{68}Ga unido a receptores de somatostatina pueden identificar aquellos tumores que expresen receptores de somatostatina y que podrían beneficiarse de una terapia con radionúclidos.

Inicialmente, este tratamiento consistía en una dosis alta de ^{111}In -pentetreótida. Posteriormente, se desarrollaron péptidos con mayor afinidad por los receptores de somatostatina y se conjugaron con el agente quelante ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 1,4,7,10 tetraacético (DOTA). Esto permitió un marcaje más estable con el radionúclido Ytrio-90 (^{90}Y) (emisor beta puro de alta energía) o el Lutecio-177 (^{177}Lu) (emisor de energía beta media y energía gamma). La conjugación del octreótida con un quelante puede cambiar el perfil de afinidad de este por un subtipo de receptor particular. El ^{177}Lu -DOTA-TATE (^{177}Lu -DOTA-Tyr[3]-octreotate), un análogo de la somatostatina selectivo del receptor subtipo 2 presenta un perfil de afinidad especialmente bueno. La dosis máxima tolerada está limitada por los efectos tóxicos en el riñón y en la médula ósea. Los resultados de esta

terapia parecen alentadores en comparación con los datos de los resultados de las terapias previas.

Técnicas de imagen en el estudio de los tumores neuroendocrinos

La tomografía computarizada en los tumores neuroendocrinos

Muchos tumores carcinoides broncopulmonares son detectados incidentalmente en la radiografía de tórax. Suelen aparecer como nódulos o masas aisladas, bien definidas, hiliares o perihiliares. Cuando se detecta una lesión sospechosa en la radiografía de tórax es necesario realizar un CT del tórax y del abdomen superior para determinar el tamaño, las características y la extensión del tumor primario, así como la presencia de metástasis ganglionares mediastínicas y metástasis a distancia.

Por regla general, la apariencia de los carcinoides bronquiales en el CT suele ser la de una masa, esférica u ovoidea, bien definida, que estrecha, deforma u obstruye la vía aérea. Pueden ser exclusivamente intraluminales (conformación polipoidea), exclusivamente extraluminales, o, con mayor frecuencia, una mezcla de ambos componentes intra y extraluminales (lesión iceberg). Suelen estar hipervascularizados y hasta en un 30% de los casos existen calcificaciones que suelen seguir un patrón difuso o puntiforme. Los carcinoides broncopulmonares típicos suelen estar localizados próximos a un bronquio central, mientras que los carcinoides atípicos tienen una localización periférica.

Entre el 5-20% de los carcinoides bronquiales están asociados a adenopatías hiliares o mediastínicas. Estas adenopatías pueden deberse a afectación tumoral o tratarse de ganglios reactivos secundarios a inflamación local. Por esta razón, la sensibilidad del CT para la detección de ganglios hiliares o mediastínicos es alta, pero la especificidad es baja (45%).

Los hallazgos en el CT de los tumores neuroendocrinos pulmonares de células grandes son inespecíficos y similares a los de otros carcinomas de células grandes. Suelen ser nódulos o masas de localización periférica, de aspecto bien definido y contornos lobulados aunque, en ocasiones, también espiculados. Aproximadamente un 10% de los casos presentan calcificaciones y es frecuente que la captación de contraste yodado sea heterogénea debido a una necrosis parcial del tumor. La mayor parte de los carcinomas pulmonares de células pequeñas son de localización central y se acompañan de adenopatías hiliares y mediastínicas. Solo en el 5-10% de los casos se presentan como un nódulo sin afectación ganglionar. Es característico que exista desplazamiento o estrechamiento del árbol bronquial y de los grandes vasos así como grandes atelectasias.

La mayor parte de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos están hipervascularizados

y suelen captar contraste yodado durante la fase arterial con lavado del mismo durante la fase venosa portal. Las metástasis hepáticas pueden aparecer isodensas en los estudios sin contraste. Tanto la fase arterial como la fase venosa portal son igualmente útiles para diferenciar las metástasis hepáticas del resto del parénquima hepático normal.

Los carcinomas del intestino delgado producen con frecuencia masas mesentéricas con fibrosis desmoplásica de gran densidad, bien debido a la infiltración del mesenterio por el tumor primario, bien por afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos. El CT es ideal para identificar este tipo de tumores localizados en la raíz del mesenterio y que se caracterizan por presentar una fibrosis circundante que engloba las asas de intestino delgado cercanas.

El CT es una técnica muy precisa para la detección tumores neuroendocrinos pancreáticos; presenta una sensibilidad superior al 80%. Pueden detectarse tumores de 4 mm, sin embargo, si el tamaño tumoral es de menos de 2 cm de diámetro la sensibilidad es menor que para tumores de mayor tamaño.

Los tumores de pequeño tamaño pueden aparecer como lesiones redondeadas e hipervascularizadas, pero también pueden ser lesiones hipodensas o quísticas. Los tumores pancreáticos, no funcionantes pero sintomáticos, VIPomas, y glucagonomas, son generalmente de gran tamaño en el momento del diagnóstico (mayores de 3 cm). La sensibilidad del CT en estos casos es del 100% y es la técnica diagnóstica de imagen de elección.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es una técnica tomográfica de diagnóstico radiológico que permite obtener información tanto morfológica como funcional. Las mayores ventajas son la alta resolución de contraste y que no utiliza radiaciones ionizantes.

La obtención de imágenes en la resonancia magnética se basa en la compleja respuesta de los tejidos al ser sometidos a un campo magnético.

La resonancia magnética no es una técnica de rutina para el estudio de los tumores neuroendocrinos broncopulmonares y suele emplearse para definir hallazgos ambiguos del CT. Sin embargo, puede ser útil una resonancia magnética preoperatoria para diferenciar un carcinoma periférico hipervascularizado de un vaso periférico o para determinar la vascularización de un carcinoma bronquial central. Puede emplearse también cuando se sospecha un carcinoide bronquial secretor de ACTH que no se ha localizado en el CT. La resonancia magnética puede también ser de gran ayuda cuando se quiere estudiar la extensión tumoral al plexo braquial.

Es probablemente la técnica más sensible para el estudio de las metástasis hepáticas. Permite

detectar lesiones sin la necesidad de contraste en las secuencias T1 y T2.

Ecografía endoscópica

La ecografía es una técnica de diagnóstico por la imagen con una reconocida capacidad diagnóstica que presenta como ventajas la ausencia de radiación ionizante, una gran disponibilidad y su naturaleza no invasiva. Las limitaciones más importantes de esta técnica son la necesidad de contar con un endoscopista muy entrenado y la imposibilidad de visualizar con este método la cola del páncreas.

La ecografía permite obtener imágenes anatómicas por la reflexión de ultrasonidos en las distintas estructuras, cuyos ecos reflejados son captados en la superficie del cuerpo.

Tras emitir un pulso de ultrasonidos y recibir su eco, la primera información obtenida es la distancia a la que se encuentra la estructura reflectora.

En ocasiones, los pacientes pueden presentarse con un síndrome hormonal que sugiere la existencia de un tumor neuroendocrino pancreático sin que pueda evidenciarse en los estudios de imagen. En estos casos, es necesario localizar el tumor primario, para lo cual suele ser habitual el uso de técnicas como la ecoendoscopia y la estimulación arterial con toma de muestras. La ecografía endoscópica o ecoendoscopia consiste en el acoplamiento de una sonda de ultrasonido a un endoscopio gastrointestinal, y es especialmente útil en el caso de los tumores neuroendocrinos para el estudio del páncreas y/o de las adenopatías metastásicas peripancreáticas.

La ecografía endoscópica ofrece, además, la posibilidad de realizar una punción y el estudio histológico de la lesión mediante un procedimiento mínimamente invasivo.

Esto último es especialmente útil para la confirmación diagnóstica de los casos dudosos o atípicos o en neoplasias no resecables en las que se requiere confirmación histológica para decidir el tratamiento.

Los estudios que han valorado la ecografía endoscópica muestran una buena sensibilidad en la detección de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Gammagrafía con análogos de la somatostatina

La gammagrafía con receptores de somatostatina se realizó por primera vez en 1987 en pacientes con tumores que expresaban receptores de somatostatina con un análogo de la somatostatina unido a yodo radiactivo. El radiotrazador más empleado es el ¹¹¹In-pentetreótida comercializado como Octreoscan® (Mallinckrodt Medical, Inc, St. Louis, MO). Sin embargo, existen otros radiotrazadores similares, como el ^{99m}Tc-depreótida y ¹¹¹In-lanreótida.

Para realizar una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es necesaria la siguiente serie de elementos: en primer lugar, la producción de un radionúclido emisor de radiación gamma que, en este caso concreto, es el Indio-111 (^{111}In) y que tiene lugar en un ciclotrón; en segundo lugar, el marcaje del análogo de la somatostatina (pentetreótida) con el ^{111}In empleando un quelante, el ácido dietileno-triamino pentacético (DTPA), obteniendo ^{111}In -pentetreótida, operación que se llevará a cabo en un laboratorio de radioquímica con una radiofarmacia para la preparación y administración de la dosis; y en tercer lugar, mostrar la distribución espacial del radiotrazador mediante la imagen obtenida en una gammacámara.

El ciclotrón es un acelerador circular de partículas cargadas, bien con signo positivo (protones o deuterones) o negativo. Estas partículas son aceleradas en un campo magnético oscilatorio hasta que alcanzan una energía cinética suficiente para producir reacciones nucleares al chocar con un material llamado “blanco” o “diana”. Al bombardear el material del blanco con las partículas aceleradas, se inducen reacciones nucleares que dan lugar a la formación de isótopos radiactivos o radionúclidos. El material del blanco o diana varía según el radionúclido que se desee obtener, es intercambiable y su estado físico puede ser sólido, líquido o gaseoso.

Los ciclotrones se clasifican en relación con su energía. Los ciclotrones de alta energía, de más de 22 MeV, permiten fabricar una amplia variedad de radionúclidos que incluye los utilizados en medicina nuclear convencional como son: Indio-111 (^{111}In), Talio-201 (^{201}Tl), Yodo-123 (^{123}I), así como los utilizados para el PET (Tomografía por emisión de positrones) Oxígeno-15 (^{15}O), Nitrógeno-13 (^{13}N), Carbono-11 (^{11}C), y Fluor-18 (^{18}F).

Los de energía superior a 50 MeV permiten la terapia tumoral con neutrones, y los de energía superior a 100 MeV permiten la terapia tumoral con protones, además del análisis por activación neutrónica, análisis de materiales, investigación en radiobiología, física y química. Sin embargo, son de precio muy elevado y funcionamiento muy complejo.

Características de la emisión radiactiva del ^{111}In .

El ^{111}In es un isótopo radiactivo del ión metal indio producido en un ciclotrón. Tiene un período de semidesintegración o vida media de 2,81 días (67 horas) que permite la realización de imágenes secuenciales en varios días. Decae por captura electrónica y emite radiación gamma con un energía de 171 keV en un 90% y 247 keV en un 94%, muy adecuada para la realización de gammagrafías. Además emite electrones Auger y de captura lo que ha hecho de él un isótopo útil para la realización de terapia metabólica.

Laboratorio de radioquímica y radiofarmacia.

El proceso de marcaje del octreótida con el ^{111}In se realiza en un laboratorio de radiofarmacia a veces incluido dentro del propio servicio de medicina nuclear. El proceso de marcaje ha de ser rápido para reducir, en lo posible, la exposición del personal a las radiaciones. Antes de la administración intravenosa del radiotrazador a los pacientes, se han de controlar en el laboratorio las características de calidad radioquímicas y farmacéuticas del radiotrazador, la esterilidad y la ausencia de pirógenos. Antes de la administración intravenosa del radiotrazador a los pacientes, se han de controlar en el laboratorio las características de calidad radioquímicas y farmacéuticas del radiotrazador, la esterilidad y la ausencia de pirógenos.

Las gammacámaras

Son unidades para el estudio de la distribución de un radiotrazador emisor de fotones gamma en el organismo y su representación en imágenes (gammagrafías) que pueden ser planares (es decir en dos dimensiones) o tomográficas (en tres dimensiones).

Una gammacámara consta básicamente de un cabezal de aleación de plomo que es un detector de radiación. Este está constituido por diferentes elementos entre los que se encuentran un colimador, que permite sólo el paso de la radiación emitida paralela al cabezal, un cristal de centelleo (generalmente de yoduro de sodio) capaz de detectar los fotones y transformarlos en un impulso eléctrico, unos tubos fotomultiplicadores capaces de amplificar este impulso eléctrico y un ordenador que procesa el impulso eléctrico y forma la imagen. El ordenador permite además ver y procesar las imágenes adquiridas.

La radiación emitida por el paciente atraviesa los orificios del colimador e incide sobre el cristal de centelleo, donde se producen destellos de luz que son captados por los tubos fotomultiplicadores. Para cada suceso el ordenador realiza dos tipos de procesamiento. En primer lugar, se calcula la posición de cada centelleo. Puede considerarse que cada tubo tiene unas coordenadas x e y en un plano cartesiano, de forma que el tubo fotomultiplicador central es el origen. Por lo tanto puede considerarse que cada tubo fotomultiplicador contribuye con un valor positivo o negativo para la ubicación de x e y . Los tubos fotomultiplicadores más próximos al suceso captan el mayor número de sucesos luminosos, mientras que la contribución de los tubos más alejados es menor.

Los circuitos lógicos de la cámara se emplean para calcular las coordenadas más probables de la localización del suceso en el cristal mediante la suma de los pulsos x e y de todos los tubos fotomultiplicadores. En segundo lugar, se calcula la intensidad final del impulso sumando las intensidades que vienen de todos los tubos fotomultiplicadores para realizar el análisis de la altura

del pulso. Este pulso de sumación se llama pulso Z. Se emplea para determinar si el suceso detectado se engloba en el rango de energía deseado y si debería aceptarse para la formación de la imagen. Si su energía es menor o mayor se discrimina y se rechaza.

Por último, para la formación de la imagen, si el pulso Z se encuentra dentro de la ventana de aceptación energética, el píxel de la matriz del ordenador correspondiente a la posición estimada del suceso se incrementa.

La somatostatina y sus receptores

La somatostatina es un péptido que tiene dos formas activas de 14 y 28 aminoácidos respectivamente (ambos péptidos son productos derivados de una pre-hormona). Tiene una estructura cíclica debida a la existencia de un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína. La somatostatina-14 es idéntica a los últimos 14 aminoácidos terminales de la somatostatina-28. La función de ambos péptidos reside en la región cíclica del péptido maduro en el cual la secuencia de aminoácidos Phe, D-Trp, Lys, Thr es esencial para la unión al receptor de somatostatina. El diseño de los análogos de la somatostatina está basado en esta propiedad.

La cortistatina es un péptido de características similares a la somatostatina que se une a todos los receptores de somatostatina y a los receptores de hormona estimulante de la hormona de crecimiento. Sin embargo, no se conoce su función. La somatostatina tiene una función reguladora y está ampliamente distribuida por el organismo humano. Se encuentra en el sistema nervioso central (hipotálamo, corteza cerebral, médula espinal y tronco del encéfalo), en algunos nervios periféricos, en las glándulas endocrinas, en el sistema inmune, en el tracto gastrointestinal y en el páncreas.

En el sistema nervioso, la somatostatina actúa como un neurotransmisor mientras que en los otros tejidos, tiene una función endocrina cuando es liberada al torrente circulatorio o paracrina cuando actúa sobre las células vecinas.

Los **efectos fisiológicos** de la somatostatina son fundamentalmente inhibitorios. En el sistema nervioso central y periférico y en los órganos periféricos, la somatostatina disminuye la secreción endocrina y exocrina y el flujo vascular, reduce la motilidad intestinal, la contracción de la vesícula biliar e inhibe la liberación tanto fisiológica como tumoral de casi todas las hormonas intestinales (acetilcolina, vasopresina, colecistoquinina, hormona de crecimiento epitelial, glucagón, polipéptido inhibitorio gástrico, gastrina, insulina, motilina, neurotensina, polipeptido pancreático, secretina, serotonina, substancia P, tirotropina, polipéptido vasoactivo intestinal, hormona del crecimiento y calcitonina).

La somatostatina posee también **1)** un efecto antiproliferativo en tumores que ha sido puesto de manifiesto en cultivos de líneas celulares de cáncer de mama, cáncer de pulmón de células

pequeñas, numerosos modelos tumorales animales y numerosos tumores neuroendocrinos humanos; **2**) un efecto de regulación específico de la respuesta del sistema inmune.

El efecto inhibitorio de la somatostatina en la secreción hormonal de varias glándulas llevó a pensar que la somatostatina podía ser beneficiosa en el tratamiento de numerosas enfermedades basadas en una hiperfunción glandular o sobreproducción hormonal tumoral (fundamentalmente debida a tumores neuroendocrinos). Sin embargo, la somatostatina resultó ser ineficaz para este fin ya que, tras la administración endovenosa es rápidamente degradada (en aproximadamente 3 minutos) por la acción enzimática. Por esta razón, a lo largo de los años 80, se desarrollaron una serie de análogos de la somatostatina más resistentes a la degradación enzimática que la propia somatostatina.

La molécula fue modificada de varias maneras siempre preservando la actividad biológica de la molécula original. Se introdujeron D-aminoácidos y se acortó la molécula original resultando en una serie de compuestos de 8 aminoácidos todos ellos análogos de la somatostatina que han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos: octreótido, valpreótido y lanreótido.

Las acciones de la somatostatina sobre los tejidos están mediadas por los **receptores de somatostatina**, unos receptores de membrana de los cuales han sido clonados 5 subtipos (receptores de somatostatina tipos 1 a 5), que han recibido su nombre a medida que han ido descubriéndose. Todos ellos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a la proteína G, caracterizados por tener 7 dominios transmembrana.

La parte extracelular es la responsable de la unión de la somatostatina al receptor, mientras que la parte intracelular transmite la señal al interior de la célula. La activación de los receptores de somatostatina inhibe la adenilato ciclasa (con una consecuente disminución del AMP cíclico intracelular) pero también regula otras vías de señalización como los canales iónicos, la tirosín-fosfatasa, las fosfolipasas C y A2 y la proteínquinasa C en distintos órganos.

Cuatro de los genes son intrones (todos salvo el tipo 2). El tipo 2 tiene dos isoformas generadas a partir del mismo gen: tipo 2A y tipo 2B, una variante 23 aminoácidos más corta. La función de la tipo 2B es desconocida.

Aparentemente, los receptores de somatostatina actúan en conjunto. Sin embargo, hay constancia de que existen acciones selectivas propias de algunos receptores (acción citotóxica del tipo 3, inhibición del crecimiento celular de los receptores tipo 1, tipo 2, tipo 4 y tipo 5). También existe un distinto grado de internalización dependiendo del receptor: el tipo 3 tiene el mayor índice de internalización mientras que el tipo 1 en ocasiones no se internaliza. Aquellos ligandos (habitualmente de pequeño tamaño y rápidamente degradables) que o bien no se internalizan o bien

se internalizan muy poco tienen como consecuencia un tiempo de residencia en el interior de las células neuroendocrinas muy breve. Esta característica puede obstaculizar su uso en medicina nuclear.

Los receptores de somatostatina están expresados en muchos tejidos humanos normales, como el cerebro, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tiroides, el bazo (linfocitos activados), los riñones, las células inmunes, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso.⁷

Por otro lado, se han identificado receptores de somatostatina in vitro en un gran número de neoplasias humanas. En particular, es frecuente que en los tumores neuroendocrinos se encuentre una expresión de receptores de somatostatina de gran densidad. Por ejemplo, expresan receptores de somatostatina los adenomas pituitarios productores de GH, los adenomas no funcionantes, los tumores de los islotes pancreáticos, los tumores carcinoides del tracto intestinal y del pulmón, los feocromocitomas, los paragangliomas, el cáncer medular de tiroides y el carcinoma pulmonar de células pequeñas. En la mayoría de estos tumores el receptor de somatostatina que se expresa mayoritariamente es el tipo 2 aunque puede haber pequeñas cantidades de otros subtipos de receptores de somatostatina estén también presentes de manera concomitante. También expresan receptores de somatostatina los sarcomas y los carcinomas prostáticos. En estos el subtipo predominante es el tipo 1, mientras que en los adenomas no funcionantes de la hipófisis el subtipo predominante es el tipo 3. Se ha demostrado in vitro que las venas que rodean muchos de los carcinomas humanos expresan receptores de somatostatina independientemente de la expresión de receptores de somatostatina en el tumor.

La presencia de receptores de somatostatina en los tumores neuroendocrinos es la base del diagnóstico por la imagen con análogos de la somatostatina.

Además de la expresión de receptores de somatostatina en células tumorales, existe también expresión de receptores de somatostatina en lesiones no tumorales. Es importante conocer que existe expresión de receptores de somatostatina en linfocitos activados, macrófagos y fibroblastos.

Los granulomas sarcoidóticos activos expresan receptores de somatostatina en las células epiteliales; las articulaciones inflamadas en el contexto de una artritis reumatoide activa expresan receptores de somatostatina especialmente en los vasos de las membranas sinoviales; en la enfermedad inflamatoria intestinal existe expresión de receptores de somatostatina en el sistema vascular de la región del tracto intestinal afectada. La expresión de receptores de somatostatina no es por lo tanto específica de procesos tumorales.

Es de gran importancia conocer la expresión de los receptores de somatostatina tanto en los tejidos normales como en las lesiones no tumorales, ya que tiene relevancia tanto en el diagnóstico (fuente

de falsos positivos) como en la terapia (especialmente a efectos dosimétricos).

Los receptores de somatostatina pueden dividirse en función de sus características farmacológicas y estructurales en dos subfamilias: los de la clase 1 (tipo 2, tipo 3 y tipo 5) por un lado y los de la clase 2 (tipo 1 y tipo 4) . Los receptores de clase 1 presentan una gran afinidad por los péptidos endógenos de somatostatina (somatostatina-14 y somatostatina-28) así como por los análogos de la somatostatina sintéticos (octreótido, lanreótido y valpreótido). Los receptores de clase 2 presentan afinidad únicamente por los péptidos endógenos. Puesto que las imágenes de medicina nuclear están basadas en la unión de análogos de la somatostatina a los receptores de somatostatina, dan una idea de la expresión y distribución de los receptores tipo 2, tipo 3 y tipo 5 fundamentalmente.⁷

Bioquímica del ¹¹¹In-pentetreótida

El primer radiotrazador usado en la gammagrafía con análogos de la somatostatina fue el [**¹²³I, Tyr³**] **octreótida**. Este radiotrazador presenta varios inconvenientes. En primer lugar, el marcaje del [Tyr³] octreotide con ¹²³I es complejo y solo es posible realizarlo en las radiofarmacias de algunos servicios de medicina nuclear. En segundo lugar, el ¹²³I con una determinada actividad específica es caro, difícil de encontrar y no siempre está fácilmente disponible. Por último, existe un importante acúmulo de radiotrazador en el intestino, ya que una gran parte del radiotrazador es rápidamente eliminado a través del hígado y del sistema biliar. Esto dificulta la interpretación de las imágenes planares y tomográficas del abdomen superior.

Gran parte de estos problemas fueron solucionados al sustituir el ¹²³I por ¹¹¹In. Por un lado, al tener una vida media más larga que el ¹²³I o que el ^{99m}Tc, el ¹¹¹In permite realizar imágenes secuenciales en varios días, a las 24-48 horas de la inyección del radiotrazador.

Por otro lado, el marcaje del ¹¹¹In al análogo de la somatostatina (octreótida) es más sencillo. Sin embargo, para el marcaje del ¹¹¹In al octreótida es necesaria la formación de un complejo entre la octreótida y un quelante. [**¹¹¹In –DTPA⁰**] **octreótida o ¹¹¹In-pentetreótida**, comercialmente conocido como Octreoscan[®], es el radiotrazador más frecuentemente utilizado en la realización de gammagrafías con análogos de la somatostatina.

Biodistribución del ¹¹¹In-pentetreótida

Tras su inyección intravenosa el ¹¹¹In-pentetreótida se distribuye rápidamente por el compartimento vascular, desde donde se une a los receptores de somatostatina que se expresan en la superficie de algunas células.

El radiotrazador se une con alta afinidad a los receptores de somatostatina tipo 2 y tipo 5, en menor grado al tipo 3 y mínimamente al tipo 1 y tipo 4.

El ^{111}In -pentetreótida se une a los receptores de somatostatina y el complejo radiotrazador-receptor es internalizado dentro de la célula mediante invaginación de la membrana plasmática y la formación de vesículas. Estas vesículas intracelulares llamadas endosomas, se acidifican rápidamente, lo que causa la disociación del ligando y del receptor. El ^{111}In -pentetreótida es transportado a los lisosomas, donde se procesa y los receptores son reciclados y enviados a la membrana plasmática mediante un proceso llamado externalización. Todo el proceso lleva aproximadamente 15 minutos. La somatostatina es muy sensible a la acción de los lisosomas y su vida media dentro de la célula es muy breve. Sin embargo, las diferencias estructurales del ^{111}In -pentetreótida, una molécula más corta y con D-aminoácidos, la hacen más resistente a la acción de los lisosomas e impiden su paso a través de las membranas celulares.

El ^{111}In -pentetreótida es captado también por el riñón, por donde es excretado rápidamente. A las 4 horas de la inyección solo el 10% de la dosis, aproximadamente, está todavía en circulación. Este rápido aclaramiento potencia la relación tejido diana- fondo, debido a lo cual es posible realizar imágenes a las 4 horas de la inyección del radiotrazador. También existe cierta eliminación hepato-biliar y, aunque esta es minoritaria (2%), es frecuente que exista actividad intestinal en las imágenes de las 48 horas pero es poco frecuente que aparezca a las 4 horas.

Protocolo de adquisición de imágenes

La dosis empleada para la realización de imágenes con ^{111}In -pentetreótida es de 200 MBq (con por lo menos 10 μg de péptido). Esta dosis permite realizar, además de las imágenes planares, imágenes tomográficas que pueden mejorar la sensibilidad para la detección de tumores neuroendocrinos y facilitan una mejor localización anatómica. Por regla general, se adquieren imágenes planares de todo el cuerpo en proyecciones anterior y posterior y en ocasiones se completa el estudio con imágenes tomográficas de las zonas de mayor interés.

Debido a su vida media relativamente larga del ^{111}In -pentetreótida es posible realizar imágenes secuenciales a lo largo de varios días. El rápido aclaramiento renal del ^{111}In -pentetreótida permite realizar imágenes a las 4 horas de la inyección del radiotrazador. Sin embargo, también pueden adquirirse imágenes a las 24 horas obteniendo así una menor actividad de fondo.

Distribución normal del radiotrazador

En una gammagrafía normal con ^{111}In -pentetreótida puede observarse captación en bazo, hígado y

riñones y en algunos pacientes en el tiroides y la hipófisis. Puede observarse también en mayor o menor medida actividad en la vejiga urinaria y en el tracto gastrointestinal. La actividad observada en bazo, hígado, tiroides e hipófisis se debe a la unión del radiotrazador con receptores de somatostatina.

Sin embargo, la actividad observada en riñón se debe fundamentalmente a la reabsorción del radiotrazador por las células tubulares renales tras el filtrado glomerular (aunque existen receptores de somatostatina en las células tubulares renales humanas). La mayor parte del radiotrazador se elimina a través del riñón, pero una pequeña parte se elimina a través del hígado y del sistema hepatobiliar, por lo que es frecuente observar actividad intestinal.

Existen una serie de circunstancias que pueden inducir a error en la interpretación de las imágenes: la visualización de la vesícula biliar, anormalidades tiroideas, bazos accesorios, accidentes cerebrovasculares recientes, actividad en el lecho quirúrgico debido a una intervención reciente, actividad difusa en campos pulmonares tras tratamiento radioterápico o captación en glándulas mamarias entre otros.

Otra circunstancia que puede inducir a una interpretación errónea de las imágenes con análogos de la somatostatina es la coexistencia de dos patologías que expresen receptores de somatostatina como, por ejemplo, una sarcoidosis y un tumor neuroendocrino.

Los análogos de la somatostatina no marcados con isótopos radiactivos usados en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos compiten con la captación del ^{111}In -pentetreótida. Por esa razón este tipo de fármacos suelen suspenderse unos días antes de la realización de la gammagrafía. Sin embargo, en ocasiones, el tratamiento con análogos de la somatostatina no marcados con isótopos puede producir una disminución de la captación hepática y esplénica que puede hacer que la captación de radiotrazador en las metástasis hepáticas parezca más intensa. Durante el tratamiento con análogos de la somatostatina no marcados, la captación de radiotrazador está disminuida tanto en el bazo como en los tumores neuroendocrinos, ya que los receptores de somatostatina están bloqueados con análogos de la somatostatina no marcados. Sin embargo, aunque la captación de ^{111}In -pentetreótida esté disminuida durante el tratamiento (puede ser un 50% menor), los tumores neuroendocrinos permanecen visibles debido a que presentan una gran densidad de receptores de somatostatina. Este fenómeno debe ser tenido en cuenta, ya que indica que a pesar de que estos pacientes están siendo tratados con altas dosis de análogos de la somatostatina no marcados (1500 $\mu\text{d}/\text{d}$ o más si la administración es subcutánea) aún existen muchos de receptores de somatostatina que no están ocupados.

Otros radiotrazadores análogos de la somatostatina

^{99m}Tc-depreótida (Neotect®)

Es otro análogo de la somatostatina comercializado que ha sido aprobado especialmente para el diagnóstico de cáncer pulmonar en pacientes con nódulos pulmonares. Debido a la gran actividad de fondo de la región abdominal y a la corta vida media del isótopo que no permite realizar imágenes tardías, este radiotrazador no resulta especialmente adecuado para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos abdominales.

[¹¹¹In-DOTA] lanreótida

Es otro análogo de la somatostatina con un perfil de afinidad por los receptores de somatostatina ligeramente diferente que el ¹¹¹In-pentetreótida. En comparación con este último, tiene una menor sensibilidad para detectar tumores neuroendocrinos pero presenta ventajas diagnósticas en otro tipo de tumores, como puede ser el cáncer diferenciado de tiroides.

Análogos de la somatostatina

El Galio-68 (⁶⁸Ga) es un isótopo con un 89% de emisión de positrones (511 keV) y 3,2% de emisión gamma (1.077 keV). Tiene una vida media de 68 minutos y se obtiene fácilmente a través de la elución de un generador de Germanio-68 (⁶⁸Ge).

El ⁶⁸Ge tiene una vida media larga (270,8 días) por lo que es posible usar el generador durante un periodo de 9 meses a un año dependiendo de la demanda de ⁶⁸Ga. El uso de generadores evita el alto coste que supone poner en marcha y mantener un ciclotrón.

El ⁶⁸Ga puede unirse de manera muy sólida a un octreopéptido (análogo de la somatostatina) mediante un quelante (DOTA) formando un complejo DOTA/octreopéptido. El primer complejo sintetizado fue el DOTA-TOC ([DOTA, Tyr³] octreótido), pero pronto se sintetizaron otros como el DOTA-NOC ([DOTA, 1- Nal³] octreótido) o DOTA-TATE ([DOTA, Try³, Thr⁸] octreótido). Este tipo de compuestos muestra una gran afinidad por los receptores de somatostatina, especialmente por el tipo 2, mayor incluso que la que presenta el ¹¹¹In-pentetreótida (entre otras cosas, debido a que la presencia del ⁶⁸Ga en la cavidad del DOTA aumenta la afinidad del radiotrazador por los receptores de somatostatina comparada con la que presenta cuando se une a otros isótopos como el ⁹⁰Y o en ¹¹¹In. El que presenta una afinidad más intensa por el tipo 2 es el complejo DOTA-TATE seguido del complejo DOTA-TOC y del DOTA-NOC. El complejo DOTA-NOC presenta además una afinidad por los receptores tipo 3 y tipo 5 mayor que los complejos DOTA-TATE y DOTA-TOC y el ¹¹¹In

pentetreótida. Estudios recientes determinan que resulta más eficaz para el diagnóstico, estadificación y seguimiento de los tumores neuroendocrinos el uso de ^{68}Ga DOTA-NOC (frente a ^{68}Ga DOTA-TATE, ^{68}Ga DOTA-TOC o ^{111}In octreótido)

Aparte de la mayor afinidad que presentan los radiotrazadores PET por los receptores de somatostatina, las imágenes PET tienen una mayor resolución espacial que las imágenes SPECT. Por esta razón, la sensibilidad de los equipos PET es mejor que las de los equipos SPECT.

La ventaja de este tipo de radiotrazadores frente al resto de las técnicas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos es que con los análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga es posible establecer con una gran fiabilidad el estado de los receptores de somatostatina previo al tratamiento con análogos de la somatostatina marcados con isótopos radiactivos dando lugar a una nueva modalidad diagnóstico terapéutica conocida como "*Theranostics*".

Equipos híbridos SPECT/CT y PET/CT

Las gammagrafías son imágenes fisiológicas que dan información sobre la función (normal o anormal) de un amplio conjunto de órganos, proporcionando una importante información diagnóstica en una gran variedad de enfermedades. Para la realización de una gammagrafía es necesario introducir en el interior del paciente un radiotrazador, es decir un fármaco que va unido a una partícula radiactiva. Una vez en el interior del organismo, este se distribuye siguiendo una vía metabólica fisiológica.

La gammacámara es el instrumento que permite recoger la distribución del radiotrazador en el organismo en forma de imágenes. Consta de una serie de elementos que permiten detectar la radiación emitida por el radiotrazador y transformarla en imágenes. Inicialmente, las imágenes de medicina nuclear eran sobre todo imágenes planares. Las imágenes planares son sencillas de adquirir e interpretar pero presentan el inconveniente de la superposición de planos: algunas estructuras se superponen y ocultan otras, dificultando así el diagnóstico. Debido a las limitaciones de los estudios planares, surgió la necesidad de desarrollar sistemas de adquisición que hicieran posibles los estudios tomográficos: así surgieron el SPECT y el PET. Paralelamente al desarrollo de los sistemas tomográficos de medicina nuclear y por razones análogas, se experimentó un desarrollo de los sistemas tomográficos radiológicos como el CT.

La principal limitación de los estudios de medicina nuclear (planares o tomográficos) es la falta de información anatómica. Las lesiones, aun cuando presentan una elevada captación de radiotrazador, pueden resultar difíciles de localizar e interpretarse como captación en tejidos adyacentes, lo que supone una disminución de la sensibilidad. Esto es particularmente problemático en aquellas regiones en las que existe una elevada captación de radiotrazador de manera fisiológica.

Por ejemplo, en el caso de los tumores neuroendocrinos la región más problemática es, quizás, la región abdominal, ya que es posible que adenopatías localizadas en el abdomen sean confundidas con acúmulo fisiológico del radiotrazador en intestino. Por otro lado, los radiotrazadores no son tumor-específicos y muestran un aumento de la captación también en algunas lesiones benignas y acúmulo fisiológico en determinadas regiones como el intestino o el tracto urinario. Esto supone un aumento de los hallazgos falsos positivos. Inversamente, los estudios radiológicos proporcionan imágenes de gran calidad de las estructuras tisulares y una información morfológica muy detallada, pero apenas dan información sobre la función.

Por esta razón, y desde hace mucho tiempo, las imágenes de medicina nuclear se emplean para complementar a las imágenes radiológicas y viceversa, ya que la sensibilidad y la especificidad de ambas técnicas juntas es mayor que la que muestra cualquiera de ellas por separado.

Por otro lado, una ventaja añadida de las imágenes de fusión es que las imágenes de medicina nuclear se presentan en un formato anatómico, que es más sencillo de interpretar. Las imágenes radiológicas, aparte de ser más habituales, tienen una interpretación más intuitiva y son la técnica de imagen con la que el clínico está más familiarizado. Por esta razón, las imágenes gammagráficas, cuando se presentan unidas a las imágenes morfológicas, tienen como consecuencia una mejor aceptación y un aumento de la confianza en estas técnicas.

Equipos híbridos SPECT/CT

Los primeros equipos híbridos SPECT/CT consistían en un gammacámara de doble cabezal colocada en frente de un CT que compartía con este último la mesa de exploración. El primer equipo híbrido fue introducido en 1999 por General Electric Healthcare Systems y constaba de un CT de adquisición lenta (no helicoidal). Las imágenes adquiridas con este CT no eran de una calidad óptima y no podían usarse con fines diagnósticos pero sí servían para usarlas como corrección de atenuación. El CT de adquisición lenta presentaba la ventaja de que en las zonas en las que hay movimiento fisiológico (como por ejemplo las bases pulmonares y el abdomen superior) las imágenes eran similares a las del SPECT. Sin embargo, presentaba la desventaja de que al adquirirse durante un tiempo prolongado era más fácil que estuviera con artefacto por movimientos del paciente y que ello produjese, a su vez, artefactos en la corrección de atenuación.

Posteriormente, se introdujeron modelos de SPECT/CT en los cuales el CT era un sistema diagnóstico ya existente previamente en el comercio. Este es el caso del equipo híbrido SPECT/CT dual-head E-Cam de Siemens Healthcare comercializado en 2004. En el caso de estos equipos, las imágenes del CT eran de gran calidad y podían usarse como herramienta diagnóstica además de para la realización de la corrección de atenuación. La dosis de radiación de estos sistemas es de 20

mGy (2 rads) en el caso de emplear el sistema para obtener imágenes de calidad suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, todos estos sistemas CT pueden operar con una dosis de radiación más baja obteniéndose imágenes de menor calidad pero con la calidad suficiente para realizar la corrección de atenuación y la localización anatómica. Debido al éxito que han experimentado los sistemas SPECT/CT, se han ido desarrollando nuevos equipos que constan de un CT diagnóstico de hasta 64 detectores.

Corrección de atenuación basada en el CT

Los equipos híbridos fueron inicialmente introducidos con el fin de realizar una corrección de atenuación con imágenes fiables que permitiera evitar el uso de fuentes radiactivas externas (Hasegawa BH, 1989). Mediante el uso de fuentes radiactivas externas se obtienen unos datos (datos de transmisión) con los que se realiza un mapa de coeficientes de atenuación. Los datos de emisión son los que se obtienen cuando se adquieren imágenes de un paciente al que previamente se ha inyectado un radiotrazador. En el caso concreto de las imágenes tomográficas para una interpretación fiable de los datos de emisión se requiere una corrección de atenuación. Esta corrección de atenuación se realiza mediante los datos de transmisión obtenidos con fuentes de Gadolinio-153 (^{153}Gd) o de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ entre otros. Mediante el CT (estudio de transmisión) se obtiene un mapa de coeficientes de atenuación fiable que permite realizar una corrección de atenuación específica para cada paciente.

El CT ofrece dos ventajas fundamentales frente al uso de fuentes radiactivas externas, que son la brevedad del tiempo que tarda en adquirirse y la menor cantidad de ruido. Es fundamental conocer que cualquier ruido o error en la corrección de atenuación se traduce inmediatamente en un error en las imágenes de medicina nuclear (SPECT; estudio de emisión). Por lo tanto, cualquier reducción en el ruido en los datos de transmisión contribuye de manera directa a la calidad de la imagen de los datos de emisión. Por otro lado, al reducir el tiempo de adquisición se reduce también la posibilidad de movimientos del paciente.⁸

Dosis de radiación recibidas

Existe un interés creciente por la dosis de radiación recibida por el paciente tras la realización de pruebas de imagen, especialmente debido a que en los últimos años esta ha aumentado notablemente. Los parámetros de adquisición del CT asociado a una exploración de medicina nuclear suelen estar elegidos para limitar la dosis de radiación a la que se expone al paciente, especialmente en el caso de la realización de CT no diagnósticos (únicamente para localización anatómica y corrección de atenuación). La principal medida para disminuir la dosis de radiación emitida consiste en disminuir el producto entre intensidad de la corriente del filamento catódico que produce el haz de rayos y el tiempo de exposición (es decir el miliamperaje). Algunos sistemas

SPECT/CT tienen un CT de bajo coste que opera a bajo miliamperaje, pero también tiene tiempos de exploración más largos, de manera que la exposición del paciente no es tan baja como cabría pensar. La dosis de radiación de una exploración de cuerpo entero SPECT/CT con un CT diagnóstico (depende del radiotrazador usado) oscila entre 20-30 mSv y puede ser reducida a 5-15 mSv si se realiza un CT de baja dosis.⁸

SPECT/CT en los tumores neuroendocrinos

La especificidad de los radiotrazador empleados en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos, fundamentalmente los análogos de la somatostatina, se ve reducida por el acúmulo de los radiotrazadores en tejidos no neoplásicos. Por ejemplo, existe una captación específica en la glándula hipófisis, en el tiroides o en el bazo porque en estos órganos existen células que expresan receptores de somatostatina. Además, este tipo de radiotrazadores se acumulan en el hígado, en la vesícula biliar, en el riñón y en la vejiga porque se eliminan a través de estos órganos. Puede verse también acúmulo patológico de radiotrazador en algunos procesos inflamatorios. Las imágenes híbridas SPECT/CT permiten distinguir entre la captación tumoral y la captación fisiológica en tejidos sanos o no tumorales, lo cual supone un incremento en la exactitud diagnóstica. También se ha estudiado el impacto del SPECT/CT en el manejo de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

- Recursos humanos y materiales:
- Un (1) médico nuclear adscrito al servicio de medicina nuclear.
- Un (1) médico residente de tercer año de la especialidad de medicina nuclear.
- Una computadora personal con programa de procesamiento de hoja de cálculo y paquete de procesamiento estadístico SPSS®
- Hoja de registro de datos impresa diseñada para este protocolo (cien piezas impresas) y versión digital de la misma.
- Archivo de estudios de medicina nuclear realizados con ¹¹¹In Pentetreótida realizados en el periodo de enero de 2012 a febrero de 2016 (previa autorización del servicio de medicina nuclear).

INSTRUCCIONES DE OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y PROCESAMIENTO DE LOS MISMOS:

1. **Se realizará cronograma de actividades para la realización de este protocolo.**
2. El médico residente de tercer año recabará los estudios de medicina nuclear de gammagrafía convencional con ¹¹¹In Pentetreótida y ¹¹¹In Pentetreótida SPECT/CT de hombres y mujeres mayores de 18 años realizados en el servicio de medicina nuclear del

hospital de especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez del Centro Medico Nacional Siglo XXI , adquiridos y archivados en el periodo de tiempo del mes de enero de 2013 al mes de junio de 2015, así como su expediente clínico completo y el reporte de patología con numero de folio asignados a los mismos previa autorización.

3. Todos los datos obtenidos serán acotados y recolectados en la hoja de recolección de datos creada para este protocolo de investigación cuyo encargado será el medico residente de tercer año en medicina nuclear.
4. El universo será expresado en números arábigos, los pacientes seleccionados se agruparan según genero y edad , expresando en edad en promedio por cada género, posteriormente serán agrupados de la siguiente forma: Pacientes con técnica gammagráfica planar con diagnostico positivo de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina. Pacientes con técnica gammagráfica planar con diagnostico negativo para tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina. Así mismo se agruparan los estudios con SPECT/CT : Pacientes con técnica SPECT/CT con evidencia morfológica y molecular de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina y pacientes con técnica SPECT/CT sin evidencia morfológica y molecular de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina.
5. Todos los resultados serán confrontados con su respectivo reporte histológico e inmunohistoquimico. Para determinar su origen es decir si es resultado verdadero positivo, falso positivo, verdadero negativo y falso negativo respectivamente.
6. El análisis estadístico se expresara en porcentaje y reportando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Otras estadísticas:

- Los tumores estarán agrupados según su estirpe histológica y según su resultado mediante el análisis inmunohistoquimico.
- Todos los tumores serán analizados para su representación mediante numero y graficas de barra para su valor en referencia a prevalencia e incidencia .
- Todas las variables cualitativas serán analizadas en porcentajes y proporciones y serán representadas en graficas de barra y/o pastel.

ANÁLISIS DE DATOS ESTADÍSTICOS:

Desarrollo de tabla de contingencia(Confrontación de datos).
Los datos se expresaran de la siguiente forma:

- Pacientes con técnica de diagnóstico con gammagrafía planar de cuerpo entero con diagnóstico positivo de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina, en la siguiente forma de abreviatura y diseño: pacientes con gammagrafía positiva (Fig 1).
- Pacientes con técnica de diagnóstico de gammagrafía planar con diagnóstico negativo de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina en la siguiente forma de abreviatura y diseño: pacientes con gammagrafía negativa, (Fig 1).
- Pacientes con técnica de diagnóstico SPECT/CT con evidencia morfológica y molecular de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina, en la siguiente forma de abreviatura y diseño: pacientes con SPECT/CT positivo (Fig.) 2
- Pacientes con técnica de diagnóstico SPECT/CT sin evidencia morfológica y molecular de tejido con sobreexpresión de receptores de somatostatina, en la siguiente forma de abreviatura y diseño: pacientes con SPECT/CT negativo (Fig. 2).
- Todos los resultados serán confrontados con los resultados de los reportes histopatológicos y se reportarán los totales.
- Los resultados de los estudios de diagnósticos gammagrafícos que solo capten en el estudio de 24 horas serán agrupados bajo los mismos parámetros antes descritos y confrontados de la misma forma con estudio histológico.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U. M. A. E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sensibilidad y especificidad del SPECT/CT en comparación con la gammagrafía planar con ¹¹¹In-Pentetreótida en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos en la UMAE hospital de Especialidades Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

Nombre del paciente: _____

Número de Afiliación: _____ Fecha: __/__/__

Edad: _____ años. Genero: Fem () Masc ()

Diagnóstico de envío: _____

Estudio de imagen: SI () NO () Fecha del estudio: __/__/__

Diagnostico del estudio de imagen: _____

Gamagrafía planar con ¹¹¹In-Pentetreótida: Fecha de estudio: __/__/__

Suspendió la somatostatina: SI () NO ()

Resultado: positivo () Negativo ()

Hallazgos: _____

SPECT/CT con 111 In-Pentetreótida: Fecha de estudio: __/__/__

Resultado: positivo () Negativo ()

Hallazgos: _____

Resultado histopatológico: Folio: _____

Hallazgos/Diagnóstico: _____

ASPECTOS ETICOS

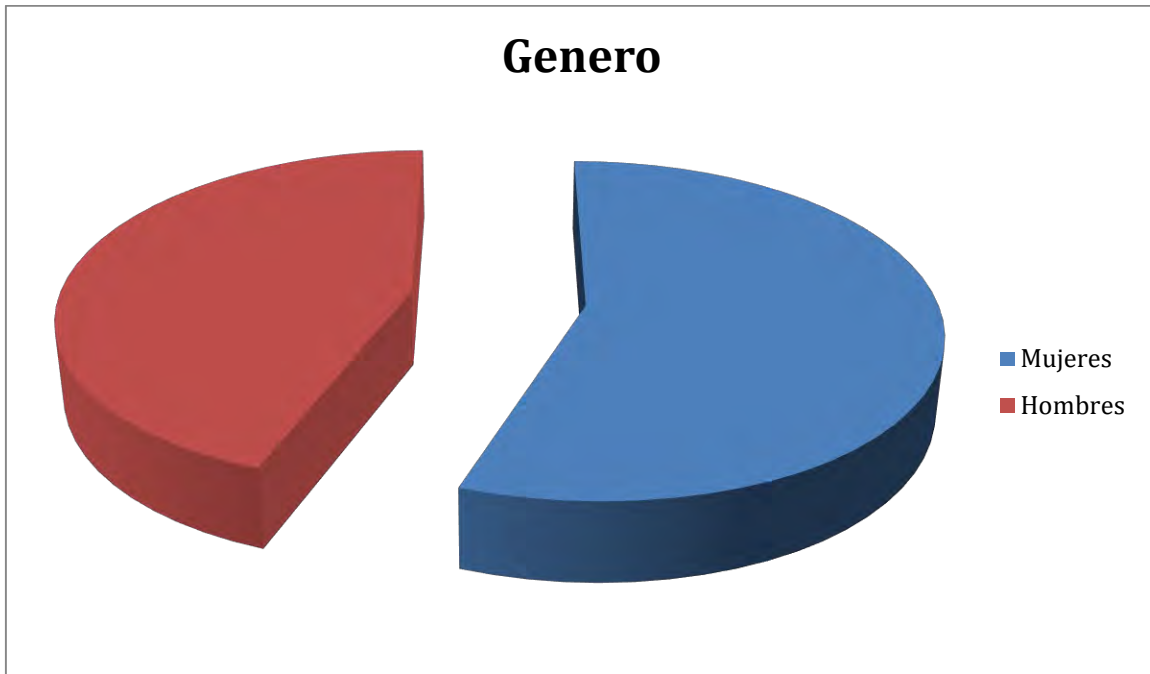
Este estudio cumple con las disposiciones y acuerdos promulgados por la Asociación Médica Mundial a través de la Declaración de Helsinki, y su revisión en la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en octubre del año 1975. (Referencia Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. ARBOR CLXXXIV)

Conforme a lo establecido en el Título Quinto de la Investigación para la Salud en su Capítulo Único, artículos 96 al 103 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, así como apegado al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su artículo número 17 esta investigación **es de tipo I** : Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. (Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud).

RESULTADOS

Población estudiada:

27 pacientes de los cuales 15 (55.55%) son y 12 (44.44%) son del sexo masculino, con un rango de edad 33-81 (55.81), mediana de 53 años y moda 81.



Grafica 1. Grafica de pastel sobre el porcentaje de género estudiado.

Se procede a realizar el procesamiento estadístico de los datos obtenido y recolectados en los estudios SPECT/CT de 4 y 24 hrs comparándolo con el método estándar de este instituto el rastreo gammagráfico planar en el programa estadístico IBM SPSS(R) obteniendo los siguientes resultados.

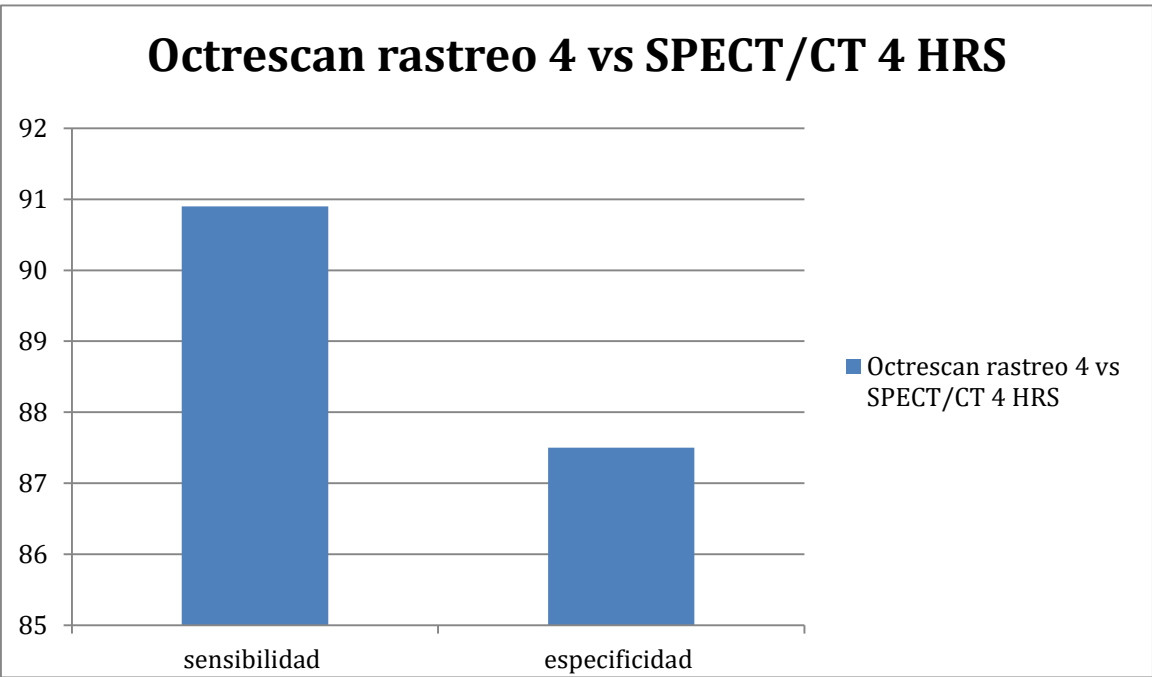
Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Octreo4 * SPECTCT4HRS	27	100.0%	0	0.0%	27	100.0%

Octreo4 * SPECTCT4HRS Crosstabulation

			SPECTCT4HRS		Total
			Positivo	Negativo	
Octreo4	Positivo	Count	10	1	11
		% within Octreo4	90.9%	9.1%	100.0%
	Negativo	Count	2	14	16
		% within Octreo4	12.5%	87.5%	100.0%
Total	Count		12	15	27
	% within Octreo4		44.4%	55.6%	100.0%

Tabla 1. Rastreo 4 horas VS SPECT/CT 4 hrs.



Grafica 2. Sensibilidad y especificidad 4 hrs.

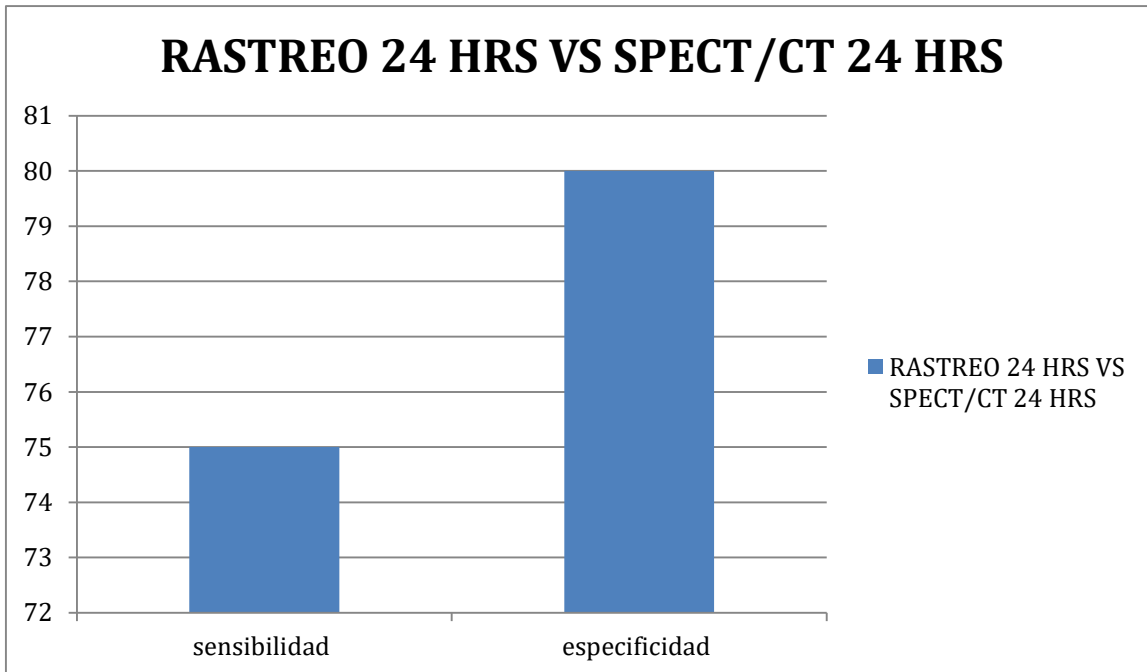
Tabla 2. Rastreo 24 horas VS SPECT/CT 24 hrs.

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Octreo24 * SPECTCT24HRS	27	100.0%	0	0.0%	27	100.0%

Octreo24 ^ SPECTCT24HRS Crosstabulation

			SPECTCT24HRS		Total
			Positivo	Negativo	
Octreo24	Positivo	Count	9	3	12
		% within Octreo24	75.0%	25.0%	100.0%
	Negativo	Count	3	12	15
		% within Octreo24	20.0%	80.0%	100.0%
Total		Count	12	15	27
		% within Octreo24	44.4%	55.6%	100.0%



Grafica 3. Sensibilidad y especificidad 24 hrs

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Octreo4 * SPECTCT24HRS	27	100.0%	0	0.0%	27	100.0%

Octreo4 * SPECTCT24HRS Crosstabulation

			SPECTCT24HRS		Total
			Positivo	Negativo	
Octreo4	Positivo	Count	8	3	11
		% within Octreo4	72.7%	27.3%	100.0%
	Negativo	Count	4	12	16
		% within Octreo4	25.0%	75.0%	100.0%
Total		Count	12	15	27
		% within Octreo4	44.4%	55.6%	100.0%

Figura 4. Rastreo 4 horas VS SPECT/CT 24 hrs.



Grafica 5 .Grafica de sensibilidad.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de los tumores primarios neuroendocrinos es difícil; el pequeño tamaño de la mayoría de ellos y la variable localización anatómica colocan a las diferentes pruebas diagnósticas por imagen ante un reto difícil de resolver.

La morbilidad asociada a la secreción de diferentes sustancias, por estos tumores y su difícil control farmacológico, hacen que el diagnóstico definitivo de localización sea fundamental para el tratamiento.

Actualmente se pueden utilizar diferentes técnicas de diagnóstico por la imagen para su detección: TC (tomografía computada), resonancia magnética, ecografía y gammagrafía pero ninguna de ellas se ha mostrado muy superior a las otras en cuanto a sensibilidad y especificidad.

La técnica estándar (gammagrafía planar) es aun recomendada por las guías internacionales en la actualidad y realizada en este instituto, sin embargo los resultados obtenidos al comparar la técnica híbrida ofrece una sensibilidad de 90.9 % y 87.5% respectivamente la cual concuerda con la literatura internacional, aunado a esto el aumento en la especificidad en el estudio de 24 horas asociado a la técnica helicoidal tomográfica la cual incrementa su eficacia diagnóstica y estadística.

En lo valorado de los diagnósticos de indicación del estudio no existe alguna tendencia en cuanto a patología, esto quizá debido a su heterogeneidad propia de este padecimiento, sin embargo su prevalencia e incidencia es más común en mujeres como la mayoría de los pacientes en este estudio.

Al comparar estudios gammagráficos convencionales de 4 horas y 24 horas versus SPECT/CT correspondientes, estos mejoran su especificidad en el estudio de 24 horas y su sensibilidad en el estudio de 4 horas.

CONCLUSIONES

Las diversas técnicas de imagen surgen como complemento diagnóstico para este tipo de patologías, a través de la historia han demostrado ser una ventaja en cuanto a la localización de esta estirpe tumoral permitiendo su manejo quirúrgico en algunos casos.

Los marcadores biológicos como la cromogranina A, gastrina, sinaptofisina y otros métodos histoquímicos permiten evaluar y caracterizar el potencial tumoral. En la actualidad el avance tecnológico en métodos de imagen molecular ofrece una alternativa poco invasiva y altamente eficaz en comparación con otros métodos diagnósticos, a saber la utilización de análogos de somatostatina marcados con ^{99m}Tc y el actualmente recomendado ^{111}In son ampliamente utilizados por centros hospitalarios de tercer nivel ofreciendo resultados similares descritos en este estudio. Cabe mencionar el advenimiento de la utilización de ^{68}Ga con péptidos radiomarcados los cuales incrementan su poder diagnóstico con la utilización de la tomografía por emisión de positrones, técnica la cual incrementa la sensibilidad y especificidad en más de 90% debido a su mayor resolución espacial y mayor variedad de afinidad a receptores de somatostatina y menor tiempo de adquisición. Adicionalmente la literatura internacional ha acuñado el término Teracnóstico ya que permite realizar el diagnóstico y terapia marcando variedad de moléculas dirigidas a este tipo de receptores (1,2,3,4,5) con otro tipo de radioisótopos anteriormente descritos en este estudio.

El objetivo primordial de este estudio además de mencionar las alternativas de imagen molecular de nueva generación como el PET/CT es describir la utilización de los análogos de somatostatina marcados con ^{111}In que aunque posee menor resolución espacial es aun la técnica estándar recomendada internacionalmente sigue ofreciendo adecuados resultados

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
- 2.- Samuel Chang, MD, Dongil Choi, MD, Soon Jin Lee, MD, Won Jae Lee, MD, Mi-hyun Park, MD, Sang Won Kim, MD, Da Keun Lee, MD, Kee-Taek Jang, MD. Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Classification, Pathologic Basis, and Imaging Features 1. *RadioGraphics* 2007; 27:1667–1679
- 3.- Charles M. Intenzo, MD, Serge Jabbour, MD, Henry C. Lin, MD Jeffrey L. Miller, MD, Sung M. Kim, MD, David M. Capuzzi, MD Edith P. Mitchell, MD Scintigraphic Imaging of Body Neuroendocrine Tumors. *RadioGraphics* 2007; 27:1355–1369
- 4.- de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10:451– 458.
- 5.- Kaltsas GA, Rockall A, Papadogias D, Reznek R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(1):15-27.
- 6.- Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med.* 2006;36(3):228-47.
- 7.- Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, et al. Octreo- SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;52(4):323-33.
- 8.- Pfannenberg AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD, et al. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(6):835-43.
- 9.- Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, et al. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(5):565-73.

10.- Giovanna Pepe, Emilio Bombardieri, Alice Lorenzoni, Arturo Chiti. Single-Photon Emission Computed Tomography Tracers in the Diagnostics of Neuroendocrine Tumors. PET Clin 9 (2014) 11–26

11.- M.G. Stabin, P.P.M. Kooij, W.H. Bakker, T. Inoue, K. Endo, J. Coveney, R. de Jong, y A. Minegishi. Radiation Dosimetry for Indium-111-Pentetreotide J Nucl Med 1997 38:1919-1922