



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN  
MOLECULAR**

**EFICACIA DE LOS ANALOGOS DE SOMATOSTATINA  
RADIOMARCADOS  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA0,Tyr3]-  
octreotide) y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0,Tyr3,Thr8]-  
ocreatate) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES  
NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS CON FALLA A  
PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN  
MOLECULAR**

**PRESENTA:**

**DR. SEVASTIAN SALVADOR MEDINA ORNELAS**

**DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ**

**DIRECTOR DE TESIS**



**Ciudad de México Junio 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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**EFICACIA DE LOS ANALOGOS DE SOMATOSTATINA RADIOMARCADOS <sup>90</sup>Y-DOTATOC ([<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3]-octreotide) y <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ([<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3,Thr8]-octreotate) EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS CON FALLA A PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
Subdirectora de Educación Médica del  
Instituto Nacional de Cancerología

---

**Dr. Francisco Osvaldo García Pérez**  
Jefe de Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular  
Asesor de Tesis

---

**Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa**  
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular  
Instituto Nacional de Cancerología  
Profesor Titular del curso de Medicina Nuclear del  
Instituto Nacional de Cancerología

---

**Dra. Norma Yanet Hernández Pedro**  
Dra. en C. Biomédicas adjunta al Departamento de investigación Clínica  
Instituto Nacional de Cancerología  
Asesor Adjunto

---

## **Agradecimientos:**

A Dios

Quien en todo momento me dio la fuerza y la salud para seguir adelante en todo momento, y nunca perderla ante las adversidades que se presentaban.

A mis Padres

Quienes a pesar de que no les dedique el tiempo suficiente, nunca dejaron de alentarme en continuar con mi carrera, y quienes desde los inicios recibí su apoyo y confianza.

A Claudia

Mi esposa y amiga, que siempre me ayudo a impulsarme a continuar con todos mis proyectos, y quien me me ayudo a creer en mí.

Al Dr. Osvaldo García

Mi asesor de tesis y gran maestro, quien me ha enseñado en gran parte los conocimientos y habilidades dentro de la especialidad; quien además me ha mostrado su apoyo y confianza durante todo el proceso de formación

Al Dr. Enrique Estrada

La persona que desde el primer día en que llegue al INCan me mostró su apoyo y confianza, y siempre me ha enseñado a encarar las adversidades sin perder la dignidad ni desfallecer en el intento; además de siempre alentarme a continuar mejorando

A la Dra. Norma Hernández

Por su excelente labor y profesionalismo en la ayuda de la realización del análisis estadístico del presente trabajo

Al Tec. Mario Romero

Por su gran aporte en la adquisición de los estudios y el procedimiento de los mismos.

Al Enf. Omar Balgañón

Por su gran profesionalismo y apoyo en la administración de las terapias, mostrando siempre su gran lado humano

A mis Profesores

Los Dres. Edgar Gómez, Eleazar Ignacio, Mario Patiño, Felicísimo Martínez e Irma Soldevilla, quienes me han ayudado en mi proceso de formación

## ÍNDICE

1. Marco Teórico
    - a) Introducción
    - b) Clasificación
    - c) Signos y síntomas
    - d) Pruebas diagnósticas
    - e) Terapia
    - f) PRRNT
    - g) Eficacia de la terapia
  2. Planteamiento del problema
  3. Justificación
  4. Objetivo general
  5. Objetivos específicos
  6. Pregunta de investigación
  7. Hipótesis
  8. Metodología
    - a) Descripción de variables
    - b) Procedimiento
    - c) Preparación del paciente
    - d) Adquisición de imágenes
    - e) Interpretación de imágenes
    - f) Esquema de terapia
  9. Análisis estadístico
-

10. Discusión
11. Conclusión
12. Bibliografía

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias. Se originan en las células neuroendocrinas de la cresta neural, glándulas endocrinas, islotes o sistema endocrino difuso. Estas células durante el desarrollo embrionario se distribuyen por prácticamente todo el organismo, por este motivo los TNE pueden localizarse en diversos órganos. Las células neuroendocrinas se caracterizan por producir una serie de moléculas (neuropéptidos, neuromodulares o neurotransmisores), que se almacenan dentro de las mismas en los gránulos de secreción y son secretadas a la sangre produciendo su efecto en la misma célula que los ha secretado y las de su alrededor o bien, viajando a través del sistema circulatorio, en otras células de órganos lejanos de dónde han sido secretadas. Su función es ejercer un efecto de control sobre distintas células del organismo, de tal forma que cada hormona actúa sobre unos determinados tejidos de forma específica para mantener el correcto funcionamiento del organismo [1,2].

La serie más grande de pacientes con TNE es la registrada por Yao et al, a partir de datos del SEER con 35 618 casos, durante el periodo de 1973 a 2004. La incidencia ajustada por año fue de 1.09 por 100 000 en 1973, la cual aumentó hasta 5.25 por 100 000 en 2004, con una prevalencia ajustada a este periodo de 10,312 casos, evidenciando que los TNE son más comunes de lo que se pensaba, ya que al comparar esta prevalencia con la de otros tumores gastrointestinales en los Estados Unidos de América (EUA), los TNE fueron más comunes que los tumores de esófago, hígado y vías biliares, estómago y páncreas [3].

La mayoría de TNE 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. Entre los síndromes hereditarios destacan las neoplasias endocrinas múltiples, de herencia autosómica dominante, con potencial afectación de múltiples órganos. Se distinguen dos formas de neoplasias endocrinas múltiples:

### *a) MEN 1*

Es un síndrome hereditario caracterizado por el desarrollo de tumores neuroendocrinos 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 (tumorações benignas de células grasas) y angiomas cutáneos. Es debido a la mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11. Los síntomas clínicos son muy variados dependiendo de la localización tumoral y del tipo de hormona secretada,

incluyendo alteraciones analíticas como hipercalcemia u otras como galactorrea, amenorrea, acromegalia o úlceras gástricas.

#### *b) MEN 2*

Es muy infrecuente, con una incidencia menor a 1 de cada 1.000.000 habitantes. Se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT). Se hereda también de forma autosómica dominante. Existen tres formas, el MEN 2a, el MEN 2b y el carcinoma medular de tiroides familiar (CMTf). En el MEN 2a, el carcinoma medular de tiroides puede asociarse a feocromocitoma (un tipo de tumor maligno de la glándula suprarrenal) y a la hiperplasia de paratiroides. En el MEN 2b, el carcinoma medular de tiroides se asocia a hábito marfanoide y neuromas. Puede asociarse también a feocromocitomas. Se han encontrado mutaciones del gen RET tanto en el MEN 2a como en el MEN2b.

Existen otros síndromes hereditarios dónde podemos encontrar tumores neuroendocrinos:

- Von Hippel Lindau: Se caracteriza por la predisposición al desarrollo de hemangioblastomas en retina y sistema nervioso central, feocromocitomas y/o paragangliomas, cáncer renal, quistes y tumores neuroendocrinos pancreáticos, entre otros. El gen responsable de la enfermedad, gen VHL, se localiza en el cromosoma 3.
- Síndrome del feocromocitoma o paraganglioma familiar: Debido a las mutaciones germinales en los genes SDH.
- Neurofibromatosis tipo 1: Síndrome hereditario caracterizado por la presencia de múltiples neurofibromas y manchas cutáneas características (manchas café con leche), entre otras manifestaciones. Puede asociar tumores neuroendocrinos (feocromocitomas o tumores carcinoides) en aproximadamente un 2% de los casos [1,2,4].

## **CLASIFICACIÓN**

Dentro de este grupo de tumores se incluyen los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP), los tumores neuroendocrinos de primario desconocido, los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma,



neuroblastoma), el carcinoma medular de tiroides, los tumores adenohipofisarios, tumores neuroendocrinos pulmonares y el tumor de células de Merkel [5].

Los tumores neuroendocrinos más frecuentes son los TNEGEP. Se dividen clásicamente en dos grandes grupos: tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNP) y tumores carcinoides (TC). Los primeros se originan a partir de células neuroendocrinas dispuestas de manera localizada en los islotes del páncreas, y los segundos se originan de células neuroendocrinas localizadas de forma difusa en la mucosa del tracto gastrointestinal. Sin embargo, según la clasificación más actual ha cambiado, y el término “carcinoide” ya no debe emplearse dado que no refleja la conducta biológica del tumor y, agrupa a todas las neoplasias neuroendocrinas como una única categoría; se pueden dividir en diferentes categorías:

1. Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pTNE), denominados tumores de los islotes pancreáticos.
2. TNE gastrointestinales (GI), bien diferenciados, previamente conocidos como carcinoides.
3. TNE pulmonares, previamente conocidos como carcinoides.
4. TNE poco comunes: Asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1) o tipo 2 (NEM2). Tumores de la médula suprarrenal (feocromocitomas) [2,6,7].

La clasificación de los TNE se basa en la histología. Los TNE son neoplasias con diferenciación neuroendocrina, es decir, sus células expresan diversos marcadores neuroendocrinos específicos, tales como la cromogranina A (CgA) y sinaptofisina. Otros marcadores incluyen CD56 menos específicos y enolasa neuronal específica (NSE). Los tumores neuroendocrinos se clasifican histológicamente basan en el grado de diferenciación (bien o pobremente diferenciado) y el grado tumoral (grados 1-3). La mayoría de los tumores neuroendocrinos se dividen en 3 grados histológicos: bien diferenciado, de bajo grado (G1); grado intermedio (G2); y pobremente diferenciados, de alto grado (G3). La diferenciación del tumor y el grado del tumor a menudo se correlacionan con el recuento mitótico y índice de proliferación Ki-67. De hecho, la clasificación histológica es más comúnmente utilizado, incluyendo tanto el neuroendocrino. Numerosos estudios han confirmado que una elevada tasa mitótica y alto índice Ki-67 se asocian con un curso clínico más agresivo y el pronóstico es peor. En la mayoría de los casos, los tumores de bajo grado (bien diferenciados) tienen un recuento mitótico de menos de 2/10 de campos de alta poder (HPF) y / o un índice de Ki-67 de menos de 3%. Los tumores de grado intermedio por lo general tienen un recuento

mitótico de 2 a 20/10 HPF y / o un índice de Ki-67 de 3% a 20%. En los tumores de alto grado, el recuento mitótico generalmente excede 20/10 HPF y / o el índice Ki-67 excede 20% [5-8]

La clasificación de tumores carcinoides pulmón y timo varía respecto a la vista en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, y en particular no incluye Ki-67 e incluye la evaluación de la necrosis. Tumores neuroendocrinos bien diferenciados de pulmón y el timo se consideran ya sea típica (de bajo grado, <2mitosis / 10 HPF y no necrosis) o atípico (2-10 mitosis / 10 HPF y / o focos de necrosis). Carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciadas son de células pequeñas o de células grandes, con más de 10 mitosis / 10 HPF [8-10].

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES**

Muchos tumores carcinoides son encontrados de forma casual durante la cirugía por otros motivos, como apendicetomía o pancreatitis aguda. En caso de haber síntomas, éstos suelen ser inespecíficos o imprecisos como disconfort abdominal u oclusiones intestinales intermitentes, causando relativamente largos retrasos en el diagnóstico. Los carcinoides gástricos, duodenales y rectales suelen encontrarse de forma casual mediante endoscopia.

- *Síndrome carcinoide*

El síndrome carcinoide ocurre en algunos pacientes con tumores carcinoides, y es debido a la producción hormonal, principalmente de serotonina.

Salvo algunas excepciones, sólo se manifiesta en presencia de metástasis hepáticas o, en ocasiones, pulmonares. Sin embargo, no todos los pacientes con metástasis hepáticas lo presentan. El síndrome carcinoide se divide en típico y atípico. El 95% de los casos son típicos, y se presenta hasta en el 18% de los casos siendo la sintomatología más presente el flushing o enrojecimiento cutáneo de la parte superior del cuerpo, diarrea, fibrosis cardiaca, sibilancias (silbido al respirar), disnea (dificultad respiratoria), telangiectasias (arañas vasculares) faciales y pelagra.

El síndrome atípico (5%) consiste en flushing prolongado, cefalea, lagrimeo y broncoconstricción (estrechamiento de los bronquios). Ambos síndromes están desencadenados por mediadores hormonales,

cuando estos alcanzan el torrente circulatorio. En el síndrome típico, el mediador principal es la serotonina. Su tratamiento se basa en el uso de análogos de la somatostatina [8,11-13].

### **Tumores neuroendocrinos pancreáticos**

Excepto en los PPomas y los no funcionantes, los primeros síntomas son debidos a una secreción hormonal excesiva, mientras que los síntomas tardíos son debidos a una diseminación del tumor (dolor, pérdida de peso o incluso sangrados).

- *Insulinoma*

Las manifestaciones clínicas son debidas a la hipoglucemia secundaria a la excesiva y no regulable producción de insulina. Muchos pacientes tienen síntomas debidos a la falta de glucosa en el cerebro, como cefalea, confusión, alteraciones visuales o carácter irritable. También pueden presentarse síntomas como sudoración, palpitaciones o temblores.

- *VIPoma*

La sintomatología es debida al exceso de secreción de péptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés), y se caracteriza por la presencia de diarreas acuosas profusas, hipopotasemia, hipocloridria y deshidratación. Este cuadro clínico también recibe el nombre de síndrome de Verner-Morrison. Su diagnóstico requiere la demostración de la elevación en plasma de VIP y la presencia de diarrea secretora mayor de 700 ml/día.

- *Glucagonoma*

La sintomatología se debe a la excesiva secreción de glucagón y consiste en una dermatitis característica llamada eritema necrolítico migratorio, hipoaminoacidemia, intolerancia a la glucosa e incluso diabetes mellitus, pérdida de peso y anemia. El eritema necrolítico migratorio está presente en la mayoría de los casos y se inicia alrededor de la boca de forma anular y posteriormente en ingles, periné, nalgas y muslos y se extiende lateralmente produciendo ampollas y erosiones.

- *Somatostatinoma*

Los somatostatinomas se caracterizan por la secreción de somatostatina, que es una sustancia capaz de inhibir la liberación de casi todas las hormonas intestinales y la responsable de la sintomatología clínica,

que es poco específica y consiste en diabetes mellitus, litiasis biliar, diarrea, pérdida de peso, esteatorrea e hipocloridria. Dado que estos síntomas son inespecíficos, en muchas ocasiones se trata de un hallazgo quirúrgico.

- *Gastrinoma*

Se caracteriza por la hipersecreción de gastrina, produciendo una estimulación de la secreción gástrica, con un aumento en la tendencia de formación de úlceras y diarrea. Estas úlceras acostumbran a ser recurrentes y resistentes a los tratamientos convencionales. Esta clínica también es conocida como síndrome de Zollinger-Ellison. El diagnóstico se basa en la demostración de hipersecreción ácida gástrica y niveles elevados de gastrina no justificables por otras causas.

- *PPomas y tumores no funcionantes*

Los PPomas son capaces de secretar polipéptido pancreático aunque no producen síndromes hormonales específicos reconocidos. Suelen diagnosticarse de forma tardía al producir metástasis a otros órganos [8,12]

## **ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS**

### **Bioquímica**

La hormona estudiada dependerá del tumor neuroendocrino que se sospeche clínicamente, y dependiendo si se trata de un tumor funcionante o no funcionante. Ciertos marcadores biológicos no causan un síndrome, pero se puede controlar en ambos TNE funcionales y no funcionales en relación con la progresión y la respuesta al tratamiento. El principal marcador bioquímico en los TNE es la cromogranina A (CgA), una glicoproteína con una amplia gama de biofunciones.

A pesar de la vigilancia eficaz en los TNEGEP, la CgA no siempre es de gran valor para el diagnóstico y seguimiento de los TNEGEP. Cimitan et al. mostró que sólo 4/9 con TNEGEP habían elevado los niveles de CgA y la sensibilidad de la CgA como biomarcador fue del 37%. Sin embargo, en el estudio nórdico NEC, el 66% de los pacientes tenían niveles elevados en suero de CgA cuando se mide, y el 45% tenían niveles más de dos veces el límite superior normal. Debido a este hallazgo, las directrices

nórdicas sugieren que los niveles de CgA deben medirse en los TNEGEP; de manera contraria las observadas en la revisión más actual de las guías de la NCCN lo sugieren como categoría 3 [14-17].

En una cohorte de 294 Neoplasias neuroendocrinas, 28 tenían niveles de alfa-fetoproteína elevadas. De estas 28 neoplasias, el Ki-67 nivel del índice promedio fue de 21%. El aumento del nivel de alfa-fetoproteína se correlacionaron con el índice Ki-67 y menor supervivencia. Los autores sugirieron que la alfa-fetoproteína podría ser un biomarcador de desdiferenciación, y por lo tanto posiblemente Carcinoma neuroendocrino [18].

En un estudio de carcinoma neuroendocrino esofágico, se encontró que el suero de referencia enolasa neuronal específica (NSE) se correlaciona con la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia global. Los pacientes con bajos niveles basales de suero NSE ( $\leq 17$  ng / ml frente a  $> 17$  ng / ml s-NSE) se encontraron que responden mejor al tratamiento de quimioterapia y tenían una tasa de supervivencia mayor, en comparación con aquellos con niveles basales más alta de suero-NSE. No se sabe si esto se puede extrapolar a TNE de otros sitios, aunque Korse et al. sugiere que puede ejercer NSE uso diagnóstico más alta que CgA [19,20].

El biomarcador recomendado para monitorizar los TNE es la CgA; ya que sus valores séricos pueden ser de utilidad para evaluar la agresividad del tumor y la respuesta al tratamiento, pero se necesitan más estudios antes de la prueba para los niveles séricos de NSE se convierte en rutina [21].

### **Imagen**

Las Imágenes anatómicas de los TNE debe ser lo más detallada y amplia como sea posible para proporcionar información precisa acerca del sitio y extensión del tumor primario, y la localización y extensión de las metástasis regionales y distantes. Una evaluación exacta del grado de afectación hepática mediante ecografía, TAC o RMN es clave para la estadificación precisa y para evaluar la respuesta al tratamiento [21,22].

Los Procedimientos de imágenes funcionales que evalúan los receptores de somatostatina (SSTR) utilizan  $^{111}\text{In}$ -pentetreótido (OctreoScan) con SPECT o PET con marcado con  $^{68}\text{Ga}$  SSA (DOTATOC o DOTATATE), combinado con la imagen morfológica, se utilizan para recoger información esencial para la estadificación, la evaluación del estado SSTR y tomar decisiones sobre los regímenes de tratamiento más adecuadas. Dado el grado de diferenciación y proliferación celular evaluada por el nivel ki-67,

indican que el PET con 18F-FDG puede tener valor pronóstico adicional. La razón por la cual se debe utilizar el radiotrazador 68Ga-DOTA-(NOC, TOC, TATE) para la evaluación de los SSTR, es debido a la elevada afinidad de estos componentes por la sobreexpresión de éstos receptores [23-25].

Es de particular importancia mencionar que dentro de éstos péptidos, existen diferentes grados de afinidad por los receptores de somatostatina; de manera que el 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC y el 68Ga-DOTA-TATE se unen al subtipo de receptor tipo 2 (SSRT2). Particularmente el 68Ga-DOTA-NOC también muestra elevada afinidad por los subtipos 3 y 5 (SSRT3, SSRT5); el 68Ga-DOTA-TOC también tiene afinidad por el subtipo 5 (SSRT5), aunque de menor grado respecto al 68Ga-DOTA-NOC; mientras que el 68Ga-DOTA-TATE tiene predominancia con el subtipo 2 (SSRT2) [26,27].

Múltiples enfoques de tratamiento están disponibles para pacientes que presentan enfermedad metastásica, considerando recientemente terapias moleculares dirigidas. Para la elección del tratamiento más adecuado, la información sobre localización anatómica y la invasión local de estructuras adyacentes, funcionalidad tumoral, estado SSTR y clasificación histológica son obligadas para facilitar el proceso de toma de decisiones dentro del equipo multidisciplinario [28].

## **TERAPIA**

Los pacientes con TNE pueden presentar tumores locales, con o sin metástasis regionales o distantes. El sitio común de metástasis es el hígado. Estos tumores pueden permanecer clínicamente silentes hasta que presenten una carga tumoral hepática significativa. Las opciones terapéuticas incluyen la cirugía, los análogos de somatostatina, el interferón, la quimioterapia, agentes dirigidos molecularmente, terapias locorregionales y PRRNT. Cuidados médicos de apoyo y control del dolor también desempeñan un papel importante en el manejo del paciente. Estas opciones no son mutuamente excluyentes y, en su mayor parte, son intercambiables. Opciones de atención, incluyendo la PRRNT, debería ser elegido y aplicado en una secuencia correcta por un equipo multidisciplinario con experiencia. Este enfoque debe proporcionar el máximo beneficio y reducir al mínimo los riesgos y efectos secundarios y garantizar la mejor calidad de vida alcanzable para el paciente. La cirugía con intención curativa siempre debe llevar a cabo siempre que sea posible; en casos seleccionados, y dentro de un enfoque multidisciplinario, la PRRNT puede ser beneficioso como terapia neoadyuvante para rendir un paciente accesible a la cirugía. Para los tumores funcionalmente activos, estrategias citorreductoras, por ejemplo,

quimioembolización transarterial (TACE), embolización transarterial (TAE), la ablación por radiofrecuencia (RFA) y otras técnicas tales como la radiación interna selectiva terapia (SIRT), siempre se debe considerar con la intención de mejorar los síntomas clínicos [28,29].

La terapia óptima de los TNE es la extirpación quirúrgica temprana antes del desarrollo de metástasis regionales o distantes. Desafortunadamente, muchos pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad es metastásica. La eliminación del tumor primario se indica para prevenir complicaciones como sangrado u obstrucción del intestino delgado. Incluso en la presencia de metástasis en el hígado, la eliminación del tumor primario tiene varias ventajas y parece tener un impacto pronóstico positivo sobre la supervivencia. Algunas metástasis hepáticas solitarias o aisladas se pueden extirpar quirúrgicamente, mientras que una infiltración hepática más difusa es tratada generalmente con un enfoque locorregional. Enfoques locorregionales o terapias blanco ablativas predominantemente hacia las metástasis hepáticas, conducen al control del tumor y el alivio de los síndromes de secreción funcionales. Diferentes técnicas se aplican en función de individuo hallazgos (tamaño y distribución de hígado número lesiones, su morfología, focal o difusa, y su vascularización), actividad funcional de la red y disponibles a nivel local especialización. En un individuo con pocas lesiones hepáticas es preferible una resección de la lesión primaria. En aquellos con enfermedad multifocal o enfermedad hepática difusa causando una alta carga tumoral, TACE y TAE son las opciones preferidas, la embolización local es un conjunto de técnicas que son particularmente útiles en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas funcionalmente activas. Siguiendo TACE, las tasas de respuesta sintomática de 60-95% y bioquímica del 50-90% ,y radiológica hasta una respuesta del 33-80%. La Duración de la respuesta se sitúa entre 18 y 24 meses. Semejante las tasas de respuesta se consiguen con solo TAE. En general, el procedimiento puede requerir más de una sesión de tratamiento para garantizar la eficacia y consolidación del tratamiento y para minimizar el riesgo de complicaciones [30-32].

El SIRT introducido recientemente ha mostrado variable respuesta tasas entre los centros individuales. Sin embargo los estudios son insuficientes. En un único estudio prospectivo en 34 pacientes la tasa de respuesta objetiva fue del 50%. Dada la falta de estudios comparativos de las diferentes técnicas utilizado para las terapias locorregionales ablativos y locales, la elección de la técnica será muy dependiente de los médicos experiencia en los diferentes centros y por persona criterios tales como el número, el tamaño, la vascularización y la distribución de las lesiones [32,33].

Entre los tratamientos médicos, octreotide y lanreotide son los dos agonistas SSTR más utilizados. Desempeñan un papel esencial en el control de los TNE sintomáticos y asintomáticos y deben considerarse como tratamiento de primera línea. Los SSA puede ser utilizado con virtualmente todas las otras opciones terapéuticas disponible. Como la gran mayoría (87-92%) de los TNE expresan SSTR2, los pacientes siempre se debe ofrecer esta terapia junto otras opciones terapéuticas concomitantes. Los SSA de acción prolongada poseen acción inhibidora secretora, y están aprobados para el alivio de los síntomas del síndrome carcinoide, tales como el enrojecimiento y diarrea u obstrucción bronquial, y para impedir crisis carcinoide. Se ha informado de que el tratamiento con la SSA puede controlar el síndrome clínico en el 40-90% de los pacientes. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a ser refractarios al control del síndrome, y la necesidad de aumentos de dosis de SSA. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con progresión tumoral requieren un tratamiento adicional, incluyendo el uso de PRRNT. El reciente estudio PROMID realizado en Alemania mostró la eficacia de la acción prolongada de la SSA como antiproliferativo agente terapéutico en TNE intestino medio. En este estudio, el tiempo hasta la progresión del tumor en los pacientes que recibieron octreotide LAR 30 mg por vía intramuscular mensual fue más del doble que en los pacientes que recibieron sólo placebo (6,0 vs. 14,3 meses). Las Guías de la NCCN y muy recientemente las directrices eNETS han añadido octreotide como una opción para tratamiento antiproliferativo. El interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con TNE, especialmente aquellos con síndrome carcinoide, para más de 25 años. Es considerado el principal fármaco antisecretor utilizado para el tratamiento de funcional. IFN- $\alpha$  reduce eficazmente los síntomas relacionados a hipersecreción en pacientes con síndrome carcinoide de manera similar a la SSA. Respuestas de crecimiento tumoral parciales son se han observado en el 10-15% de los pacientes con carcinoides malignos y estabilización en 39%. IFN- $\alpha$  también ha sido demostrado ser eficaz en los tumores neuroendocrinos de páncreas. El efecto secundario muy común de IFN- $\alpha$ , es decir, un síndrome similar a la gripe ", limita tanto el uso de alta dosis y la duración del tratamiento debido a la intolerancia obligando a su interrupción. La quimioterapia sistémica es eficaz en algunos pacientes, especialmente aquellos con NET poco diferenciado/carcinoma neuroendocrino (grado 3, OMS 2010), o NET progresiva del páncreas. Sin embargo, en los TNE bien diferenciados los del intestino medio / NET (de grado medio, OMS 2010) las tasas de respuesta a la quimioterapia son bajas (7 a 20%) y un aumento de supervivencia no se ha demostrado [34-38].

Los tratamientos estándar para el carcinoma neuroendocrino (grado 3) es cisplatino y etopósido. La tasa de respuesta con esta combinación es 42 a 67%, y su duración suele ser corta, que van de 8 a 9



meses. La combinación de irinotecán y cisplatino o la quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo o capecitabina y oxaliplatino) pueden ser una alternativa. La PRRNT es muy rara vez es una opción de tratamiento adecuada para carcinoma neuroendocrino (grado 3), debido a la baja expresión de SSTR, pero puede ser considerado tras el fracaso de quimioterapia y si <sup>111</sup>In-pentetreótido (OctreoScan) o <sup>68</sup>Ga-DOTATOC / DOTATATE PET / CT demuestra moderada a la alta expresión de SSTR. La quimioterapia sistémica basado en estreptozotocina (STZ) se considera una terapia estándar para la progresiva TNE pancreáticos con baja o moderada capacidad proliferativa. Las combinaciones de STZ y 5-fluorouracilo y / o doxorubicina se ha demostrado que conducir a tasas de remisión parcial de 35-40%. Estudios recientes fase II han demostrado eficacia de la quimioterapia basada ya sea con temozolomida, fármacos antiangiogénicos o capecitabina. En los últimos años, la eficacia de las terapias moleculares para las redes de tratantes se ha evaluado en ensayos clínicos. Estas terapias incluyen inhibidores de la angiogénesis, inhibidores individuales o múltiples de la tirosina quinasa, para los que los ensayos clínicos ya están en marcha. Los fármacos con la mayor evidencia de eficacia son sunitinib y everolimus (RAD-001). Ambos conducen a la extensión de la supervivencia libre de progresión (PFS) de los pacientes con NET avanzada de páncreas. Para everolimus, un inhibidor de mTOR, hay evidencia de la eficacia en el control de NET que surge de otros sitios asociados con el síndrome carcinoide . Los fármacos antiangiogénicos desarrollados son sunitinib y el bevacizumab anti-anticuerpo VEGF. En un estudio fase II del bevacizumab en combinación con octreotide LAR llevó a respuesta parcial del tumor en el 18% de los pacientes y enfermedad estable en 77%. Un reciente estudio internacional de fase III de sunitinib versus placebo en pacientes con tumor pancreático neuroendocrino bien diferenciados progresiva se interrumpió prematuramente debido a la superioridad notable de sunitinib evidentes por una PFS de 11,1 vs. 5,5 meses. El objetivo alcanzado fue tasa de remisión de menos de 10%. Everolimus se ha estudiado en más de 1.000 pacientes con la red y se ha incluido en varios ensayos clínicos (ensayos RADIANT-1, RADIANT-2, RADIANT-3, RAMSETE) [39-44].

La actividad antitumoral de everolimus ha sido confirmada en RADIANT-1 en pacientes TNE pancreáticos metastásico con enfermedad progresiva tras el fracaso de al menos una línea de la quimioterapia citotóxica. El ensayo estudió a 160 pacientes divididos en dos grupos con o sin terapia de acetato de octreotida intramuscular mensual. El grupo de combinación de terapia mostró significativamente una PFS más largo (16,7 frente a 9,7 meses). La eficacia de everolimus se ha confirmado en un ensayo internacional controlado con placebo en 410 pacientes con NET pancreático progresiva (RADIANT-3). Everolimus reduce significativamente el riesgo de progresión de la

enfermedad y conduce a una prolongación de la SSP en 6,4 meses (11 frente a 4,6 meses) en comparación con placebo. La tasa de Control de la Enfermedad fue (respuesta parcial + enfermedad estable), sin embargo, se observó una mayor con everolimus que con placebo con la mejor atención de apoyo (77,7% vs. 52,7%). Los efectos secundarios grado 3 ó 4 fueron raros; los efectos secundarios más frecuentes incluyen estomatitis, la anemia y la hiperglucemia. En mayo de 2011 la FDA aprobó el everolimus para el tratamiento de los TNE de origen pancreático progresivos en pacientes con enfermedad irrecable, localmente avanzada, o metastásica. En el enfoque de apoyo global para el paciente, y cuando la entrega de PRRNT, la nutrición y el control del dolor son una componente esencial de la atención. El tratamiento del dolor en pacientes con NET sigue los principios generales seguidos en adultos y oncología pediátrica. El tratamiento eficaz de los TNE, tales como PRRNT, pueden aliviar el dolor, incluyendo el dolor de huesos. El tratamiento de la metástasis ósea dolorosa también es obligatoria la administración de los bifosfonatos como terapia de apoyo [44-46].

## **PRRNT**

La PRRNT usando octreotide radiomarcado se intentó por primera vez en la década de 1990. La prueba inicial de un ensayo fase I investigó la seguridad y eficacia del uso de altas actividades del compuesto de diagnóstico  $^{111}\text{In}$ -octreótido como un radiofármaco terapéutico. Los resultados en términos de eficacia clínica se atribuyeron al efecto de la emisión intracelular de los electrones de conversión por  $^{111}\text{In}$  después de la internalización del péptido complejo receptor. Remisiones parciales fueron excepcionales, y además, tres pacientes desarrollaron leucemia o Síndrome mielodisplásico del grupo que recibió la más alta acumulada dosis (90-100 GBq). En Europa,  $^{111}\text{In}$ -pentetreótido fue abandonado como una opción de terapia a favor de los más eficiente emisores  $\beta$   $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$ .  $^{111}\text{In}$ -pentetreótido es, sin embargo, todavía utilizado por algunos en el EE.UU. debido principalmente a la falta de disponibilidad de radiotrazadores beta emisores de luz. Emisores beta de alta energía, tales como  $^{90}\text{Y}$  con una radiación  $\beta$  ya en el tejido blando, eran considerado más prometedor para el tratamiento de tumor voluminoso [28,47].

Un compuesto analógico, Tyr3-octreotida, con una afinidad similar al Perfil de SSTRs, fue desarrollado. Vinculado a un macrocíclico quelante (DOTA), permite un radiomarcado simple y estable de  $^{111}\text{In}$  y  $^{90}\text{Y}$  a [DOTA0, Tyr3] -octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) [44]. PRRNT usando  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC

se utilizó por primera vez en 1996 en un paciente en Basilea, Suiza. La excelente respuesta después de varios ciclos de 90YDOTATOC llevo a altas expectativas en cuanto a la terapéutica potencial de PRRNT en pacientes con NET. Desde entonces otros centros de todo el mundo han llevado a cabo ensayos clínicos con 90YDOTATOC. Desde el año 2000, octreotato (Tyr3, Thr8- octreotida), un análogo de nuevo con afinidad mejorada para SSTR2, se ha sintetizado. El análogo quelado [DOTA0, Tyr3] -octreotato (DOTATATE) se puede marcar con el  $\beta$ - y  $\gamma$ - isótopo emisor de 177Lu y se ha utilizado en estudios clínicos [48].

## **EFICACIA DE LA TERAPIA**

La PRRNT con análogos de la somatostatina 90Y-DOTATOC y 177Lu-DOTATATE ha sido explorada en NET por más de una década. Los conocimientos actuales y estudios clínicos indican que es posible para suministrar dosis tumorocidas (por ejemplo, > 200 Gy) absorbida a los tumores neoplásicos que expresan receptores sst2, dando lugar a respuestas objetivas parciales o totales en hasta a 30% de los pacientes. Las mejores respuestas objetivas han sido reportadas en los TNE gastroenteropancreáticos (con respuestas parciales que van del 9% al 29% y la remisión completa de 2% a 6%), y las tasas similares se han logrado en TNE de tórax (pulmón) y tumores neuroectodérmicos (feocromocitomas, paragangliomas). Resultados menos favorables se han reportado para los TNE del timo, carcinoma medular de tiroides y los carcinomas de tiroides indiferenciadas. Los resultados también han sido reportados para tumores que expresan SSTR-positivo incluyendo meningiomas, meduloblastomas, neuroblastomas y astrocitomas [49-56].

Existen algunos reportes en los analizan dosis tumoral absorbida, siendo uno de los mas representativos el realizado por Ilan E, et al. En el que evaluo 24 lesiones de 24 pacientes diferentes tratados con diferentes ciclos 177Lu-DOTATATE a intervalos de 8 semanas. La dosis absorbida fue calculada con imágenes secunaciales utilizando SPECT/CT a las 24, 96 y 168 h después de la administración del péptido mediante el sistema OLINDA. La dosis absorbida observada fue 10 a 340 Gy. [57].

Los análisis de Supervivencia han demostrado que los pacientes con alta SSTR expresión tumoral al comienzo del estudio, y tratados con cualquiera 177Lu- DOTATATE o 90Y-DOTATOC, muestran significativamente mayor tasa de respuestas objetivas que se traducen en mucho más tiempo la

supervivencia. Una respuesta bioquímica favorable también ha demostrado ser predictivo de la mejora de la supervivencia global en pacientes con medular (calcitonina) y dediferenciado cáncer de tiroides-no yodo captantes (tiroglobulina) sometidos Tratamiento 90Y-DOTATOC. La respuesta sintomática, particularmente una mejora duradera en la diarrea después de tratamiento con 90YDOTATOC, demostró tener un impacto en PFS. Los datos iniciales indican que los tratamientos de combinación con los dos isótopos 90Y y 177Lu vinculados ya sea para DOTATOC o para DOTATATE administrada en el tratamiento secuencial ciclos o como una infusión de cócteles para varios ciclos mejorar la supervivencia. Sin embargo, Se necesitan ensayos prospectivo aleatorizado más grandes para confirmar estos resultados. En los niños y adultos jóvenes sólo un ensayo clínico controlado fase I de PRRNT se ha llevado a cabo utilizando 90Y-DOTATOC a los niveles de actividad de 1,11, 1,48 y 1,85 GBq / m2 por ciclo en tres ciclos a intervalos de 6 semanas. Tres pacientes mostraron una respuesta parcial, cinco una respuesta menor, cinco enfermedad estable y dos enfermedad progresiva. Los Resultados de la dosimetría fueron similares a las estimaciones de dosimetría en adultos. La evaluación de la respuesta a PRRNT incluye la evaluación de las respuestas funcionales y morfológicas, bioquímicas y las respuestas sintomáticas y calidad de vida. Exploraciones postterapéuticas 177Lu-DOTATATE proporcionaron información valiosa sobre la intensidad de la captación y localización del trazador, y por lo tanto se puede utilizar para evaluar la respuesta a los ciclos de tratamiento previo. La línea de tiempo para evaluar respuesta puede variar según las necesidades clínicas (agresividad y la extensión de la enfermedad), pero por lo general el primer seguimiento se recomienda después de 3 meses, y los exámenes de seguimiento deben realizarse después de 3-6 meses. La evaluación de la función renal es de suma importancia, como el riñón, junto con la médula ósea, es el órgano crítico en PRRNT. El seguimiento debe incluir la evaluación de los niveles de creatinina sérica. En los pacientes con factores de riesgo preexistentes de toxicidad renal (grupo de alto riesgo), en particular de hipertensión larga evolución y mal control de la misma, y diabetes mellitus controlada, o previamente documentada daño renal, principalmente quimioterapia nefrotóxica, Se recomienda métodos más precisos los para evaluar la función renal. Estas técnicas pueden incluir Mediciones de TFG mediante 99mTc-DTPA o medición del aclaramiento 99mTc-MAG3. Entre ciclo seguimiento; un hemograma completo se debe realizar cada 2-4 semanas. Una mayor frecuencia se puede adoptar si clínicamente es requerido. Las pruebas de función renal y hepática deben estar disponibles antes de confirmar los ciclos posteriores. Después de una cuidadosa evaluación clínica, los pacientes con valores inferiores a la sangre los límites indicados para el primer ciclo PRRNT deben recibir una actividad inferior y / o el intervalo a la siguiente PRRNT ciclo debe ser extendido. En los casos graves, la interrupción de

PRRNT podría ser considerado. Un seguimiento a Mediano y largo plazo debe realizarse también, lo cual debe incluir un hemograma completo (incluyendo corpuscular medio volumen), pruebas de función renal y pruebas de función hepática deben realizarse cada 8-12 semanas durante los primeros 12 meses, y a partir de entonces dos veces al año si está clínicamente indicado. La evaluación de respuesta al tratamiento incluye la consideración de la clínica, bioquímica, morfológica y PET / SPECT y el bienestar del paciente. Respuesta morfológica es determinado por TC con contraste o RM. La respuesta Objetiva se puede determinar usando Criterios RECIST, y SWOG. Para evaluar la respuesta morfológica, La TC es la técnica de imagen preferida, pero no se descarta el uso de la resonancia magnética. En algunos pacientes, la TC y la RM puede proporcionar información complementaria. En cualquier caso, la misma modalidad de imagen debe ser empleado durante el seguimiento del paciente individual. Dependiendo de la enfermedad duración y en la biología del tumor, estos exámenes son repetir cada 3-6 meses, pero puede ampliarse hasta una vez cada 12 meses en el largo plazo de seguimiento en pacientes con una respuesta duradera [28, 58-61].

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La imagen funcional es un instrumento valioso para evaluar el curso de la enfermedad, y se ha demostrado que es capaz de predecir la respuesta morfológica. Combinada la imagen funcional y la imagen morfológica puede en muchos casos reflejar mejor el verdadero comportamiento del tumor después PRRNT. Sin embargo, la imagen funcional con PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC aún no es aceptado como un sustituto para formación de imágenes morfológica como un medio para evaluar tumor respuesta a un tratamiento, ni la PRRNT es una terapéutica aceptada como segunda línea de tratamiento.

## **JUSTIFICACIÓN**

La mayoría de los tumores neuroendocrinos son neoplasias malignas de lento crecimiento que expresan receptores de somatostatina (SSTRS). Los candidatos para recibir terapia con péptidos radiomarcados son pacientes que presentan carcinomas neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, definidos como grado 1 y 2 acorde a la clasificación de la OMS 2010; y la mejor herramienta de imagen que se dispone actualmente en el mundo para corroborar dicha expresión de éstos receptores es la imagen híbrida PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC/DOTATATE.

En el instituto contamos con 30 pacientes con diagnóstico confirmado carcinoma neuroendocrino metastásico, con falla o progresión a tratamiento sistémico con análogos de somatostatina, y que han presentado sintomatología constitucional.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia de los análogos de somatostatina radiomarcados  $^{90}\text{Y}$ -dotatoc ( $[\text{}^{90}\text{Y}\text{-DOTA0,Tyr3}]\text{-octreotide}$ ) y  $^{177}\text{Lu}$ -dotatate ( $[\text{}^{177}\text{Lu}\text{-DOTA0,Tyr3,Thr8}]\text{-ocreatate}$ ) en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos con falla a primera línea de tratamiento, tomando en cuenta la herramienta PET/CT con  $^{68}\text{Ga}\text{-DOTATOC}$  para evaluar la respuesta al tratamiento. Siendo Respuesta metabólica completa con la resolución total de la captación, Respuesta metabólica parcial: Reducción mayor del  $>15\%$  en el  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  después del primer ciclo, Enfermedad estable con disminución entre  $15\%$  a  $20\%$  en el  $\text{SUV}_{\text{máx}}$  y Progresión de la enfermedad con un incremento mayor al  $20\%$  en el  $\text{SUV}_{\text{máx}}$ , o la aparición de nuevas lesiones.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Establecer el valor y la utilidad del PET/CT con  $^{68}\text{Ga}\text{-DOTATOC}$  en la valoración de respuesta al tratamiento
- Estimar supervivencia global
- Estimar supervivencia libre de progresión
- Determinar la utilidad de un nuevo protocolo de protección renal sin aminoácidos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1 ¿La administración de péptidos radiomarcados en pacientes con carcinoma neuroendocrino metastásico bien y moderadamente diferenciado tendrán una eficacia terapéutica que se correlacione con los cambios a nivel molecular evaluados por PET/CT con  $^{68}\text{Ga}\text{-DOTATOC}$ ?

2 ¿El PET/CT con  $^{68}\text{Ga}\text{-DOTATOC}$  servirá de herramienta para evaluar la respuesta a la terapia con péptidos radiomarcados, que se correlaciones clínica y bioquímicamente)

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con carcinoma neuroendocrino metastásico bien y moderadamente diferenciado expresan receptores de somatostatina, serán sometidos a tratamiento con PRRNT, tendrán enfermedad estable posterior a 1 ciclo de terapia , y disminución de la actividad metabólica tumoral posterior a mas de 1 ciclo de terapia, sin afección renal significativa (disminución de mas del 30% del flujo plasmático renal efectivo respecto a la basal, lo cual se correlacionara con un aumento de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

## **METODOLOGIA**

**Tipo de estudio:** Retrospectivo unicéntrico.

**Universo de trabajo:** Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino (gastroenteropancreático, broncopulmonar, MEN2A, MEN2B, feocromocitoma y paraganglioma) diagnosticada por el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología, con enfermedad metastásica y falla o progresión a tratamiento sistémico estándar, con evidencia de sobreexpresión de receptores de somatostatina identificados mediante la técnica PET/CT con 68-Ga-DOTATOC; reclutados de diciembre del 2014 a febrero del 2016

### **Criterios de inclusión:**

Evidencia de sobreexpresión de receptores de somatostatina confirmados por PET/CT con 68Ga-DOTATOC.

Pacientes mayores de 18 años



Ambos géneros

Diagnosticados mediante patología y estudios de inmunohistoquímica positivos

Falla a primera línea de tratamiento (sandostatina)

Pacientes sin tratamiento que vayan a iniciarlo posterior al estudio basal.

ECOG 1-2

Karnofsky >60%

**Criterios de exclusión:**

Pacientes femeninos embarazadas

Falla renal de reciente diagnóstico (FG <60ml/min)

Plaquetas <75,000/ $\mu$ l (para  $^{90}\text{Y}$ ); <90,000/ $\mu$ l (para  $^{177}\text{Lu}$ )

WBC <3,000/ $\mu$ l, con cuenta absoluta de neutrófilos <1,000/ $\mu$ l

Pacientes con segunda neoplasia primaria

ECOG >2

Karnofsky  $\leq$ 50%

Desorden psiquiátrico severo no contralado

**Criterios de eliminación:**

Pacientes que hayan sido tratados previamente con más de 4 ciclos de péptidos radiomarcados

Pacientes sin diagnóstico de carcinoma neuroendocrino inoperable o sin falla a tratamiento sistémico

Pacientes que muestren un deterioro severo de la función tubular renal evaluada por  $^{99\text{mTc}}$ -MAG-3

## **Descripción de variables**

### **1.-Variables independientes:**

#### **Cuantitativas**

- Tiempo de seguimiento
- Presencia o ausencia de expresión de receptores de somatostatina evidenciados por PET/CT

con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC

- Niveles de Cromogranina A sérica
- Número de metástasis con sobreexpresión de receptores de somatostatina
- Número de ciclos recibidos de sandostatina
- Ciclos de QT previa

#### **Cualitativas**

- Tipo de carcinoma neuroendocrino
- Nivel del SUVmáx de las diferentes lesiones vistas por el observador en el PET/CT

#### **Tipo de variables:**

- Variables Cuantitativas Fijas: Tipo de carcinoma neuroendocrino
- Variables Cuantitativas Discretas: número de metástasis con presencia o ausencia de expresión de receptores de somatostatina.
- Escala de medición: semicuantitativo SUVmáx

## **2.-Variable dependiente:**

- Estabilización, aumento o disminución del SUV<sub>máx</sub> de las lesiones con sobreexpresión de receptores de somatostatina
- Actividad administrada
- Estabilización o disminución de la filtración glomerular

## **Escala de medición:**

- Semicuantitativo SUV<sub>máx</sub>
- Nanogramos/mililitro (Cg A)

## **Categorías:**

- Respuesta metabólica completa con la resolución total de la captación
- Respuesta metabólica parcial: Reducción mayor del >15% en el SUV<sub>máx</sub>
- Enfermedad estable con disminución entre 15% a 30% en el SUV<sub>máx</sub>
- Progresión de la enfermedad con un incremento mayor al 30% en el SUV<sub>máx</sub>, o la aparición de nuevas lesiones.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las metas del presente trabajo fueron determinar la supervivencia global establecido desde el inicio de la PRRNT hasta la muerte por cualquier causa, o el último seguimiento; supervivencia libre de progresión fue establecida como la aplicación inicial de la PRRNT hasta la progresión tumoral, muerte por cualquier causa, o el último seguimiento.

Con el fin de describir los valores de las variables continuas se emplearon como medidas de tendencia central la media o la mediana y como medidas de dispersión la desviación estándar o los valores mínimo y máximo, dependiendo de la distribución paramétrica o no de los datos. La comparación entre las

características generales de pacientes con Tumores Neuroendocrinos Metastásicos de variables continuas se realizó con la prueba *t* de Student o con su alternativa no paramétrica *U* de Man-Whitney cuando esté indicado de acuerdo a su distribución. El análisis de variables nominales u ordinales se efectuó con prueba de  $X^2$  o prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor significativo de *p* cuando éste fue  $\leq 0.05$ . En el grupo de pacientes se asoció con luteo con las variables clínico-patológicas como edad, género, histología y estadio clínico. Y las variables significativas se utilizaron en un análisis multivariado de regresión logística. Se analizó la sobrevida global de pacientes con Kaplan-Meier y comparado con log-Rank. Las variables estadísticamente significativas que presentaron una  $p < 0.1$ , fueron incluidas en análisis multivariados utilizando el modelo de Cox. Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS (V. 23.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

## PROCEDIMIENTO

Se reclutaron 30 pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino inoperable o metastásico, con evidencia de sobreexpresión de receptores de somatostatina evidenciadas por PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC.

La progresión de la enfermedad fue confirmada dentro de los 6 meses antes de comenzar la terapia con péptidos radiomarcados, conforme a los criterios RECIST 1.1 mediante CT, o la aparición de nuevas lesiones o progresión de las mismas, vistas por PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC obtenidas en todos los pacientes como requisito para someterse a la terapia. Las características a detalle se incluyen en la tabla 1.

El diagnóstico de enfermedad de carcinoma neuroendocrino fue realizado por patología e inmunohistoquímica. Algunos pacientes fueron diagnosticados fuera del Instituto Nacional de Cancerología, sin embargo todas las pruebas positivas fueron incluidas. A todos los pacientes se les realizó gammagrama renal con 5mCi de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG-3 previo a la terapia, con un rango aproximado de 10 días previos a recibir su primera terapia.

Los pacientes no se sometieron a una previa administración de péptidos radiomarcados hasta la progresión. Por otra parte todos aquellos agentes antineoplásicos fue suspendida, enfatizando en los análogos de somatostatina de acción prolongada por 4 semanas antes de la administración de péptidos radiomarcados. El seguimiento fue de aproximadamente  $3.1 \pm 1.8$  meses para los 30 pacientes en esta revisión.

La reconstrucción, fusión e interpretación se llevó a cabo por el médico especialista en medicina nuclear en todos los pacientes. Algunos estudios se reconstruyeron e interpretaron bajo la acción de diferentes médicos en el instituto. La adquisición fue hecha por el personal técnico adscrito al área de medicina nuclear del instituto. A todos los pacientes se les solicito de manera previa al tratamiento niveles de Cg A sérica; sin embargo no todos contaban con dicho estudio; dejando solo a 22 pacientes con niveles basales de Cg A sérica.

<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes con NET (N = 30)</b>		
<b>Característica</b>	<b>Pacientes</b>	
	<b>No.</b>	<b>%</b>
Sexo		
Masculino	14	46.6
Femenino	16	53.3
Edad (años)		
Rango	20-70	
Media	55	
Duración de la enfermedad (años)		
Rango	1-10	
Media	5.5	
Tratamiento previo a la PRRNT		
Cirugía	3	10
Sandostatina	8	26.7
QT	3	10
RT	3	10
≥2 tratamientos	13	43.3
Cirugía + RT	2	
Cirugía + QT	1	
Cirugía + sandostatina	4	
QT + RT	1	
Sandostatina + QT	2	
Sandostatina + RT	1	
Cirugía/RT/QT/sandostatina	2	
Extensión de la enfermedad		
Metástasis única	4	13.3
>1 metástasis, <9 metástasis	18	60
>10 metástasis	8	26.7
Grado de diferenciación de acuerdo al ki-67		
1	19	63.4
2	11	36.6
SUVmáx promedio (de acuerdo al grado de avidéz) por <sup>68</sup> Ga-DOTATOC		
Grado 1	1	3.3
Grado 2	24	80
Grado 3	5	16.6
VTMAT promedio		
VTMAT 1	8	26.7
VTMAT 2	13	43.3
VTMAT 3	9	30
Tipo		
GEP	14	46.6
Broncopulmonar	8	26.7
MEN2A	1	3.4
MEN2B	1	3.4
Paraganglioma	2	6.7
Feocromocitoma	1	3.4
Primario desconocido	3	10
FPRE (por gammagrama renal con <sup>99m</sup> Tc-MAG-3)		
>300ml/min	7	23.3
<300; >200ml/min	17	56.7
<200; >100ml/min	6	20
ECOG		
0-1	22	73.3
2	8	26.7

## **Régimen de Tratamiento**

### <sup>90</sup>Y-DOTATOC

- Actividad para administrar: 100 mCi (3.7 GBq)/m<sup>2</sup> de superficie corporal
- Número de ciclos: 1-3
- Intervalo entre cada ciclo: 8-16 semanas

### <sup>177</sup>Lu-DOTATOC

- Actividad para administrar: 150-200 mCi (5.55-7.4 GBq)
- Número de ciclos: 1-3
- Intervalo entre cada ciclo: 8-16 semanas

## **Preparación del paciente**

Junto con la médula ósea el riñón es el órgano crítico, debido a que la reabsorción tubular y la subsecuente retención en el intersticio debido a la irradiación del radiofármaco, es mandatoria la protección renal. Existen diferentes protocolos para lograrlo, el que utilizamos en el INCan se basa en la aplicación únicamente de solución. a cada paciente previo a la administración del radiofármaco se registraron sus signos vitales y se le medicó con 8mg de Ondansetrón IV + 8mg de dexametasona IV en 100mL de solución salina, con la finalidad de evitar las náuseas y vómitos que como efecto secundario al radiofármaco pudiesen presentarse

## **Administración del radiofármaco**

Se aplicaron 49 dosis de péptidos radiomarcados (21 dosis de <sup>90</sup>Y-dotatoc [<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3}-octreotide] y 28 dosis de <sup>177</sup>Lu-dotatate [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3,Thr8}-ocreatate]) a 30 pacientes. 100mCi de <sup>90</sup>Y a 8 pacientes, 100mCi de <sup>177</sup>Lu a 15 pacientes; 150mCi de <sup>90</sup>Y a 9 pacientes, 150mCi de <sup>177</sup>Lu a 7 pacientes; 200mCi de <sup>90</sup>Y a 4 pacientes, 200mCi de <sup>177</sup>Lu a 6 pacientes.

Una vez que el paciente se medicó con Ondansetrón y dexametasona, se procede a la administración del Gelafundin (gelatina succinilada) en bolo a una infusión de 1ml/kg para 10 minutos, previo a la infusión del radiofármaco. Una vez concluido se administra la actividad del radiofármaco diluida en 100mL de solución salina para 30 minutos. Al término se continúa con la infusión de gelafundin, pero se reajusta, a una infusión de 0.02mL/kg para 4 h.

Durante la administración se monitorizaron los signos vitales cada 30 minutos, debido a que durante la infusión del radiofármaco se pueden producir liberación masiva de hormonas y estimulación de los receptores correspondientes, produciendo síntomas específicos dependiendo el lugar donde se encuentre el tumor, tales como síndrome carcinoide, hipotensión, hipoglicemia, hipertensión, hipergastrinemia y desbalance electrolítico.

El intervalo entre cada tratamiento fue de 8-16 semanas. Y de acuerdo a la legislación vigente en México de la dosimetría ambulatoria para pacientes que reciben tratamiento con radionúclidos, no hubo necesidad de hospitalizar a ningún paciente.

### **Adquisición de imágenes**

Se evaluaron 30 pacientes con diferentes tipos de tumores neuroendocrinos (tabla 1). A todos los pacientes se les realizó, con un rango de 10 a 20 días previos a recibir la terapia, y 8-12 semanas posterior al último ciclo, un estudio de PET/CT en un equipo modelo Biograph mCT 20 by SIEMENS Healthcare. Con cristales de Oxiortocilicato de Lutecio. Los pacientes fueron citados con un ayuno de 6 horas previas al estudio, se administraron de 5 mCi de Ga68 DOTATOC por vía endovenosa y permanecieron en reposo e hidratándose durante 60 minutos en una habitación aislada. Adquisición: el protocolo de adquisición consto de una CT de cuerpo entero de baja dosis (120 kVs y 200mAs), se configuraron 16 detectores a 1.2mm, colimados a 5mm de grosor de corte, pitch de 1.5. Para la reconstrucción de las

imágenes se utilizó una matriz de 512 x 512, con un grosor de corte de 2mm y un incremento de reconstrucción de 1mm, el filtro empleado fue de 40-Homogeneo y una ventana para partes blandas, se aplicó contraste iodado I.V. con una concentración de 350 mg/ml de Iversol, la adquisición fue en fase venosa. Para el PET se adquirieron de 9 a 11 camas (dependiendo de la talla del paciente) abarcando desde el vertex hasta el tercio medio del muslo, el tiempo de adquisición por cama fue de 2 min, la reconstrucción de las imágenes fue en una matriz de 200 x 200, zoom de 1.00, con un filtro Gausseano y FWHM de 6mm, se emplearon 4 Iteraciones y 16 subconjuntos, se les aplicó corrección por atenuación y dispersión empleando el mapa de la CT. Análisis: las imágenes fueron analizadas en la plataforma Syngo. via SIEMENS con el plugin TrueD.

### Interpretación de imágenes

Los criterios que se tomaron en cuenta para la evaluación de cada uno de los PET/CT fueron los siguientes:

*Captación NO maligna:* biodistribución habitual que corresponde a hipófisis, glándulas salivales, captación discreta en glándula tiroides, hígado, bazo, captación discreta en cabeza de páncreas, captación intestinal lineal, no focal de moderada intensidad; eliminación vía renal (figura 1).

*Captación maligna:* cualquier captación fuera de las estructuras que normalmente captan por la biodistribución habitual, cualquier estructura con mayor captación que el hígado (figura 2).

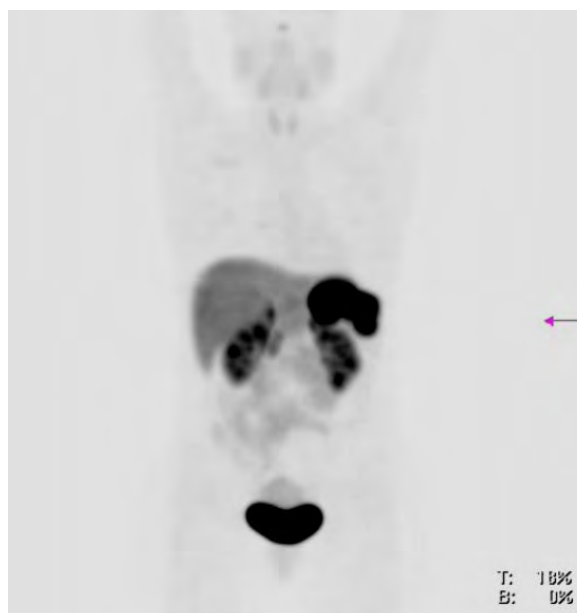


Figura 1. MIP en el que se observa biodistribución normal del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC



Se realizó análisis lesión por lesión de cada paciente, tanto anatómica como funcionalmente mediante la medición de cada una por los SUVmáx. Posteriormente se catalogaron en 3 categorías de acuerdo al grado de avidéz por parte del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (SUVmáx). Se les asigno un grado dependiendo esto, de manera que si la captación existía, pero era menor que la del hígado (biodistribución habitual) se les asigno grado 1; si la captación era mayor al hígado pero menor a la observada en bazo se les asigno grado 2; y si la captación era mas elevada que la del bazo se les asigno grado 3.

Adicionalmente se calculó el volumen tumoral metabólicamente activo total (VTMAT) por cada paciente, consiste en dibujar un contorno específico de la lesión con sobreexpresión de los receptores de somatostatina, que se traduce en el volumen de interés (VOI) de todas las lesiones metastásicas, evitando el contorno de los órganos con biodistribución normal, realizando lo anterior se suman todos los volúmenes de las lesiones metastásicas y, finalmente asignando 3 niveles a las resultantes (figura 4):

- \*VTMA  $< 400\text{cm}^3$  (grado 1)
- \*VTMA  $> 401\text{cm}^3$ ;  $< 1000\text{cm}^3$  (grado 2)
- \*VTMA  $> 1001\text{cm}^3$  (grado 3)

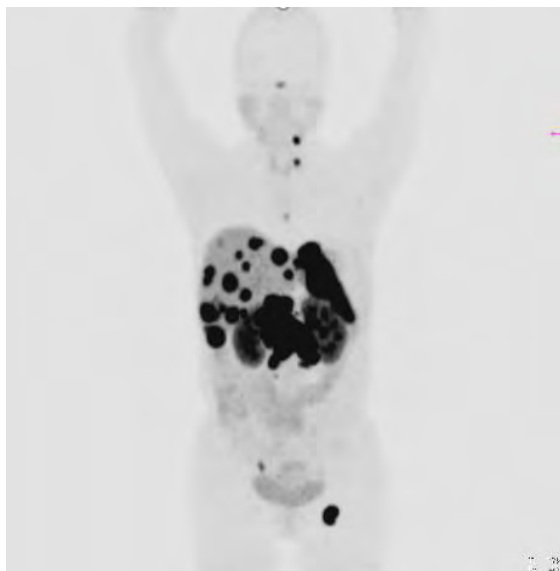


Figura 2. MIP en el que se observa biodistribución normal del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, con zonas focales de captación anormal a nivel cervical, hepático, pancreático y óseo

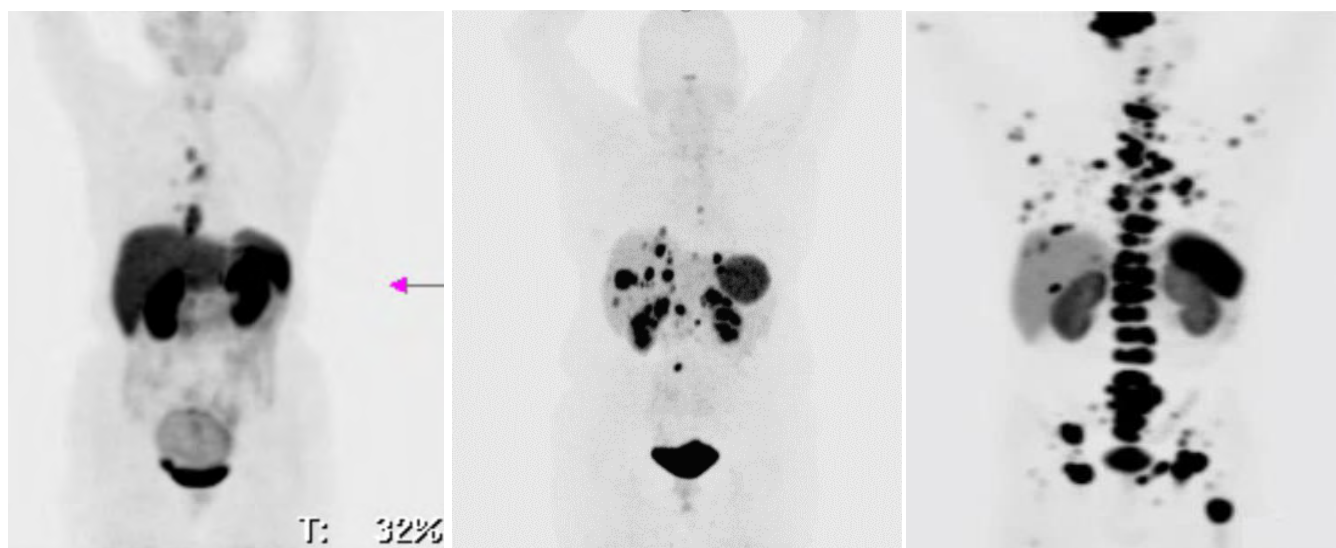


Figura 3. (izquierda) MIP en el que se observa captación anormal pero menor que hígado [grado 1]; (centro) MIP en el que se observa captación anormal mayor que hígado, pero menor que bazo [grado 2]; (derecha) MIP en el que se observa captación anormal mayor que el bazo [grado 3]

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

**Tabla 2. Características basales de los pacientes y gama de resultados de pacientes con NET, 3 meses posteriores a la última aplicación de PRRNT (n = 30)**

Variable	Pacientes		Respuesta molecular						p
	No.	%	RP		EE		PE		
			No.	%	No.	%	No.	%	
Sexo									
<i>Masculino</i>	14	46.6	10	33.3	3	10	1	3	0.093
<i>Femenino</i>	16	53.4	12	40	3	10	1	3	0.081
Tratamiento previo a la PRRNT									
<i>Cirugía</i>	3	10	2	6.6	1	3.3	-	-	0.091
<i>Sandostatina</i>	8	26.7	7	23.3	1	3.3	-	-	0.570
<i>QT</i>	3	10	1	3.3	1	3.3	1	3.3	0.450
<i>RT</i>	3	10	1	3.3	1	3.3	1	3.3	0.472
≥2 tratamientos	13	43.3	11	36.7	2	6.6	-	-	0.433
<i>Cirugía + RT</i>	2	6.6	1	3.3	-	-	-	-	
<i>Cirugía + QT</i>	1	3.3	1	3.3	-	-	-	-	
<i>Cirugía + sandostatina</i>	4	13.3	4	13.3	2	6.6	-	-	
<i>QT + RT</i>	1	3.3	-	-	-	-	-	-	
<i>Sandostatina + QT</i>	2	6.6	2	6.6	-	-	-	-	
<i>Sandostatina + RT</i>	1	3.3	1	3.3	-	-	-	-	
<i>Cirugía/RT/QT/ Sandostatina</i>	2	6.6	2	6.6	-	-	-	-	
Extensión de la enfermedad									
<i>Metástasis única</i>	4	13.3	2	6.6	2	6.6	-	-	0.198
>1 <i>metástasis, &lt;9 metástasis</i>	18	60	15	50	2	6.6	1	3.3	0.074
>10 <i> metástasis</i>	8	26.7	5	16.6	2	6.6	1	3.3	0.143
Grado de diferenciación de acuerdo al ki-67									
1	19	63.4	12	40	5	16.6	2	6.6	0.083
2	11	36.7	10	33.3	1	3.3	-	-	0.067
SUVmáx promedio									
<i>Grado 1</i>	1	3.3	1	3.3	-	-	-	-	0.065
<i>Grado 2</i>	24	80	17	56.6	5	16.7	2	6.6	0.050
<i>Grado 3</i>	5	16.6	4	13.3	1	3.3	-	-	0.152
VTMA									
<i>Grado 1</i>	8	26.7	4	13.3	3	9.9	1	3.3	0.045
<i>Grado 2</i>	13	43.3	11	36.6	2	6.6	-	-	0.701
<i>Grado 3</i>	9	30	7	23.3	1	3.3	1	3.3	0.093
Tipo									
<i>GEP</i>	14	46.7	12	40	2	6.6	-	-	0.051
<i>Broncopulmonar</i>	8	26.7	6	20	2	6.6	-	-	0.054
<i>MEN2A</i>	1	3.4	1	3.3	-	-	-	-	
<i>MEN2B</i>	1	3.4	-	-	-	-	1	3.3	
<i>Paraganglioma</i>	2	6.7	1	3.3	1	3.3	-	-	
<i>Feocromocitoma</i>	1	3.4	-	-	1	3.3	-	-	
<i>Primario desconocido</i>	3	10	2	6.6	-	-	1	3.3	

**Cont. Tabla 2**

Variable	Pacientes		Respuesta bioquímica		<i>p</i>	Respuesta clínica		<i>p</i>
	No.	%	No.	%		No.	%	
Sexo								
<i>Masculino</i>	14	46.6	10	33.3	0.077	11	36.6	0.066
<i>Femenino</i>	16	53.4	12	40	0.054	12	40	0.072
Tratamiento previo a la PRRNT								
<i>Cirugía</i>	3	10	2	6.6	0.066	3	10	0.056
<i>Sandostatina</i>	8	26.7	7	23.3	0.049	8	26.6	0.038
<i>QT</i>	3	10	-	-	0.044	-	-	0.055
<i>RT</i>	3	10	1	3.3	0.092	1	3.3	0.077
≥2 tratamientos	13	43.3	12	40	0.038	11	36.7	0.093
<i>Cirugía + RT</i>	2	6.6	1	3.3		1	3.3	
<i>Cirugía + QT</i>	1	3.3	1	3.3		-	-	
<i>Cirugía + sandostatina</i>	4	13.3	4	13.3		4	13.3	
<i>QT + RT</i>	1	3.3	1	3.3		1	3.3	
<i>Sandostatina + QT</i>	2	6.6	2	6.6		2	6.6	
<i>Sandostatina + RT</i>	1	3.3	1	3.3		1	3.3	
<i>Cirugía/RT/QT/ Sandostatina</i>	2	6.6	2	6.6		2	6.6	
Extensión de la enfermedad								
<i>Metástasis única</i>	4	13.3	4	13.3	0.071	3	10	0.088
>1 metástasis, <9 metástasis	18	60	15	50	0.009	17	56.6	0.005
>10 metástasis	8	26.7	3	9.9	0.047	3	10	0.072
Grado de diferenciación de acuerdo al ki-67								
1	19	63.4	9	30	0.101	13	43.3	0.077
2	11	36.7	13	43.3	0.098	10	33.3	0.062
SUVmáx promedio								
<i>Grado 1</i>	1	3.3	1	3.3	0.087	-	-	0.054
<i>Grado 2</i>	24	80	18	60	0.008	19	63.4	0.050
<i>Grado 3</i>	5	16.6	3	9.9	0.045	4	13.3	0.079
VTMA								
<i>Grado 1</i>	8	26.7	5	16.7	0.005	4	13.3	0.007
<i>Grado 2</i>	13	43.3	9	30	0.004	12	40	0.079
<i>Grado 3</i>	9	30	8	26.7	0.009	7	23.3	0.051
Tipo								
<i>GEP</i>	14	46.7	11	36.7	0.067	11	36.6	0.059
<i>Broncopulmonar</i>	8	26.7	8	26.7	0.007	6	20	0.019
<i>MEN2A</i>	1	3.4	1	3.3	0.130	1	3.3	0.468
<i>MEN2B</i>	1	3.4	-	-	0.288	-	-	0.348
<i>Paraganglioma</i>	2	6.7	-	-	0.069	2	6.6	0.099
<i>Feocromocitoma</i>	1	3.4	-	-	0.104	1	3.3	0.238
<i>Primario desconocido</i>	3	10	2	6.6	0.119	2	6.6	0.047

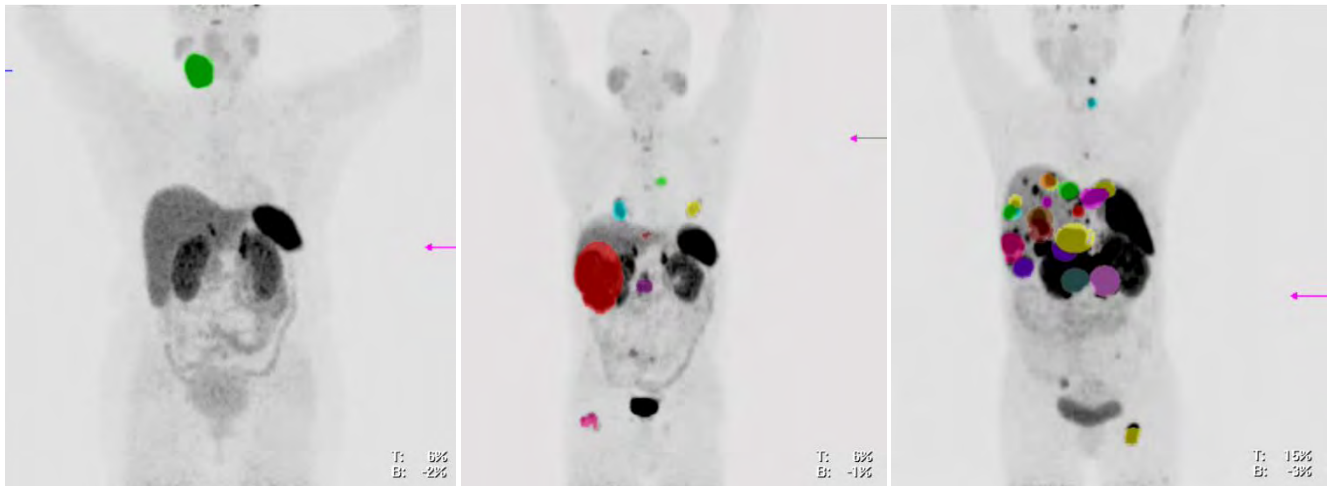


Figura 4. (izquierda) MIP en el que se observa tumoración única en hemicuello derecho, dicha lesión con sobreexpresión de receptores de somatostatina, que posterior a la selección del VOI, resultó con un VTMA  $<400\text{cm}^3$  [grado 1]; (centro) MIP en el que se observa gran tumoración hepática y metástasis óseas, que posterior a la selección de los VOI's, el VTMA fue  $>401$ ;  $<1000\text{cm}^3$  [grado 2]; (derecha) MIP en el que se observan múltiples metástasis hepáticas, peritoneales, cervicales y óseas, que posterior a la selección de los VOI's, el VTMA fue  $>1001\text{cm}^3$  [grado 3]. (los VOI corresponden a todas las regiones a color dentro de los respectivos MIP)

De diciembre del 2014 a febrero del 2016, 34 pacientes acudieron al servicio de medicina nuclear del INCan para valorar si fuesen candidatos a recibir la terapia, de éstos, 4 se consideraron no aptos para el tratamiento; 3 debido a compromiso renal preexistente, y 1 paciente debido a motivos personales, quedando una muestra total de 30 pacientes. De un total de 30 pacientes recibió un total de 49 ciclos de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC (21 dosis) y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (28 dosis), con una media de 1-3 ciclos por paciente.

A 22 pacientes que contaban con niveles basales de Cg A, se les solicitó de manera rutinaria posterior a la aplicación del segundo ciclo de terapia, nuevamente niveles de Cg A en el mismo laboratorio donde se les había realizado dicha prueba, la cual en todos los pacientes fue fuera del INCan.

## EFICACIA

De los 30 pacientes de nuestro estudio, 14 cursaban con TNEGEP; 8 con TNE broncopulmonar, las características de los pacientes restantes se incluyen en la tabla 1. Al tiempo del cierre de la base de datos 9 pacientes (30%) se sometieron únicamente a un ciclo de PRRNT. De estos, 1 paciente falleció 1 mes posterior a la administración del radiofármaco sin poder documentar progresión de la enfermedad; 1 paciente presentó progresión de la enfermedad; 2 pacientes perdieron su seguimiento por cuestión económica (1 paciente presentó respuesta parcial y 1 paciente enfermedad estable); mientras que 5 pacientes debido a la proximidad de la realización del estudio, están programados para subsecuentes aplicaciones, pudiéndose objetivar diferentes respuestas (1 paciente presentó respuesta parcial y 4 pacientes enfermedad estable. Los 21 pacientes (70%) restantes se sometieron a más de 1 aplicación del radiofármaco. Las respuestas al tratamiento acorde al tipo tumoral, y aproximadamente 3 meses después

del último ciclo de terapia se enlistan en la tabla 2 y 3. Decidimos evaluar por separado la respuesta y tomar un nuevo concepto como la respuesta molecular, para darle un peso específico al PET/CT con 68Ga-DOTATOC, y correlacionar dichas respuestas con parámetros bioquímicos y clínicos. De los 22 pacientes que mostraron respuesta molecular parcial, 17 mostraron respuestas parciales conforme a los criterios de RECIST 1.1, y de éstos, 14 se correlaciono con una respuesta bioquímica ( $p = 0.071$ ) definiéndola como un descenso en los niveles de CgA sérica mayor al 30%, respecto a los valores basales. Sin embargo 22 pacientes presentaron una disminución en los niveles de CgA.

Los factores que mostraron ser pronósticos para presentar una respuesta favorable a la terapia fueron el grado de avidéz del 68Ga-DOTATOC (subgrupos 1 y 2) y el número de metástasis ( $< 10$ ); cabe mencionar que el incremento de peso posterior a la terapia, fue un indicador de buena respuesta clínica y por imagen.

La mediana de supervivencia desde el diagnóstico fue de 54 meses (IC 95%, 31.18-76.81); mientras que la mediana de supervivencia libre de progresión desde el diagnóstico fue de 32 meses (IC 95%, 15.00-48.99) (figura 8), se realizó un análisis dicotómico adicional para las variables respecto a la respuesta bioquímica y respuesta clínica, divididas en aquellos pacientes con respuesta vs sin respuesta (figura 9).

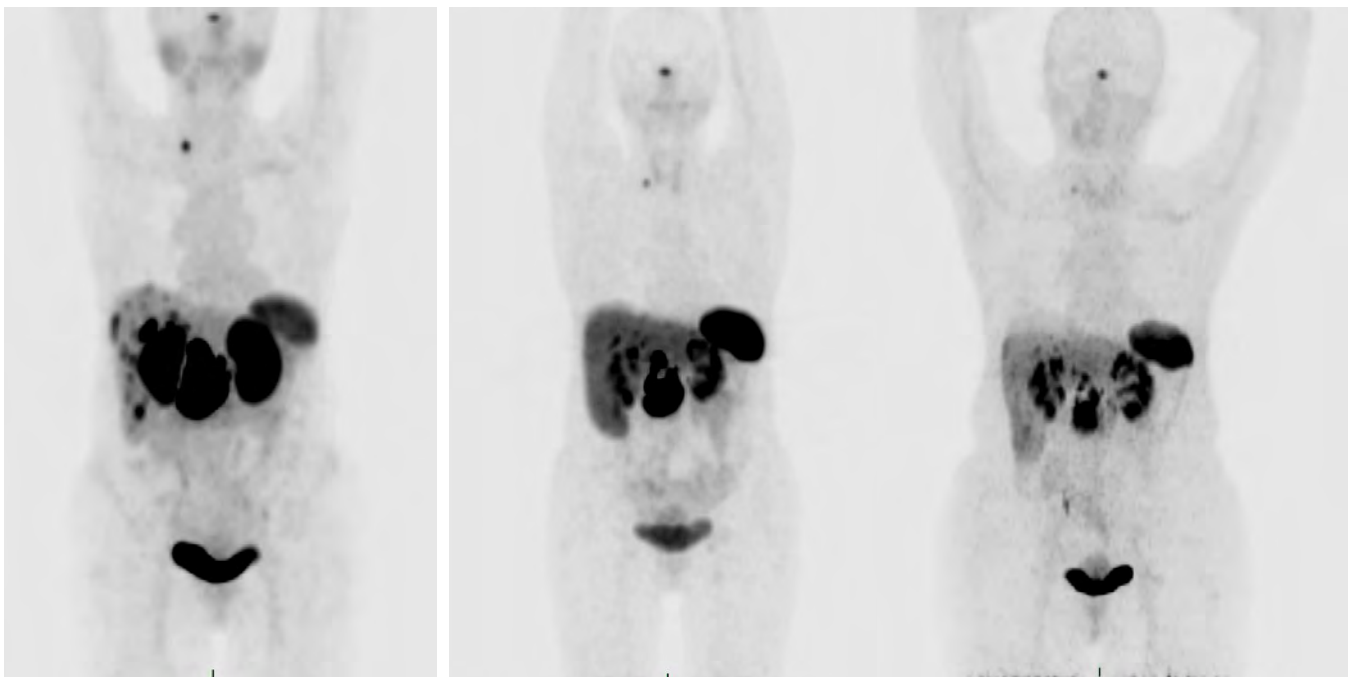


Figura 5. (izquierda) MIP en el que se observa captación en lesión sólida en cabeza de páncreas y a nivel hepático antes de iniciar la PRRNT, SUVmax promedio 30; (centro) MIP posterior a 2 ciclos de PRRNT en el que se observan mismos sitios de captación anormal pero con disminución de la intensidad y tamaño, SUVmax promedio 26; (derecha) MIP posterior a 4 ciclos de PRRNT en el que se observan mismos sitios de captación anormal pero con disminución marcada de la intensidad y tamaño de la lesión primaria SUVmax promedio 17, mostrando respuesta molecular parcial.

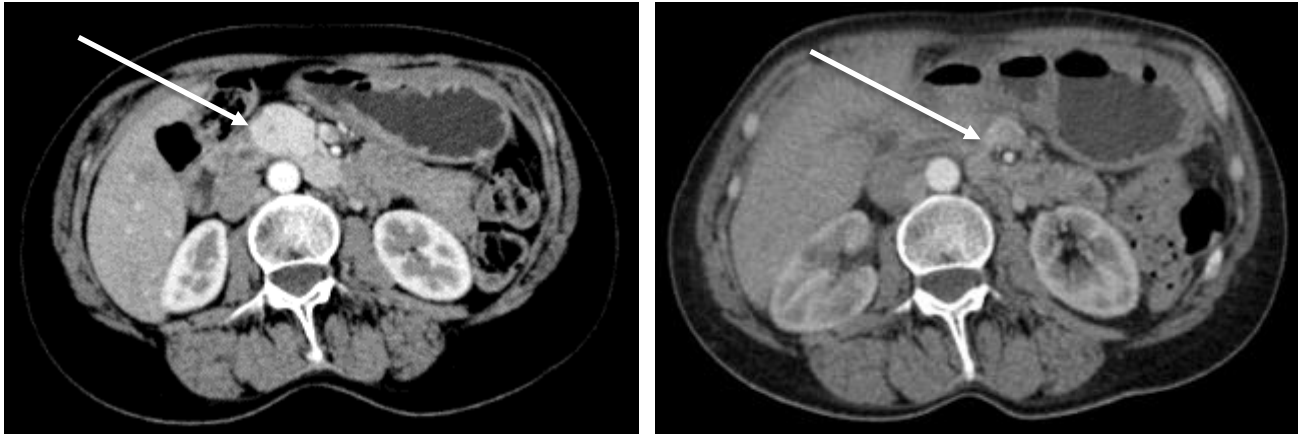


Figura 6. (izquierda) Corte en plano axial donde se puede observar la lesión primaria de la paciente a nivel de cabeza de páncreas, que muestra realce intenso al medio de contraste antes de recibir PRRNT, con dimensiones de 31x19mm, con SUVmax de 30; (derecha) Corte en plano axial donde se puede observar la lesión primaria de la paciente a nivel de cabeza de páncreas, que muestra realce al medio de contraste posterior a 4 dosis de PRRNT, con dimensiones de 18x10mm, con SUVmax de 17, mostrando respuesta parcial conforme a los criterios de RECIST 1.1 .

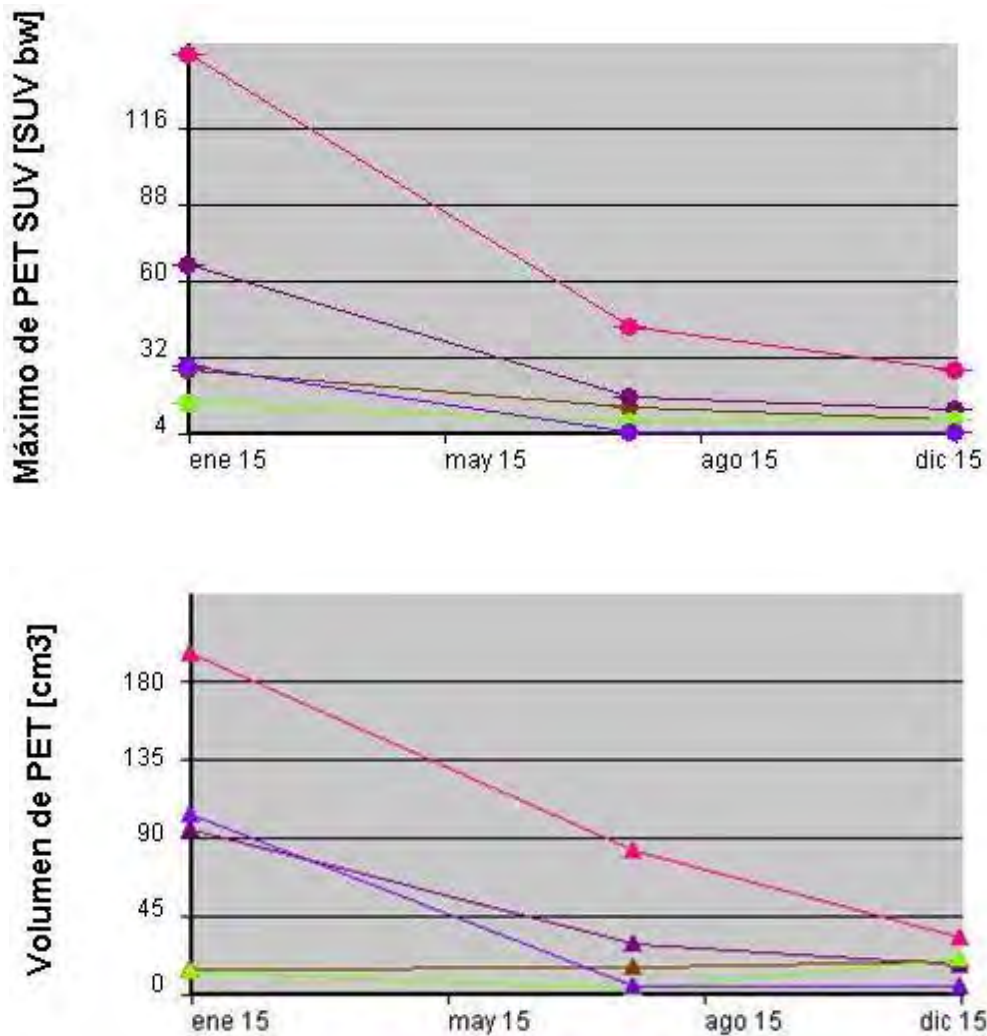


Figura 7. (superior) gráfica en la que se observa la tendencia a la baja del máximo de captación SUVmax, [paciente con SUVmax promedio G3]; (inferior) gráfica que muestra la tendencia a la baja volumen tumoral posterior a 2 y 4 ciclos de PRRNT, [paciente con VTMA G2]. Las gráficas fueron obtenidas en la estación de trabajo Leonardo (SIEMENS workstation®) mediante el software TRUE-D



Tabla 3. Respuesta global acorde a criterios RECIST 1.1 después de al menos 1 ciclo de PRRT y su correlación con el descenso en los niveles de CgA sérica									
Respuesta Tumoral	Pacientes		1 ciclo PRRT		> 1 ciclo PRRT		Respuesta Bioquímica		p
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Respuestas totales	30	100	9	30	21	70	22	100	0.071
Respuesta parcial	17	56.7	2	6.6	15	50	14	46.7	
Enfermedad estable	11	36.7	6	20	5	16.7	8	26.7	
Progresión enfermedad	2	6.6	1	3.3	1	3.3	-	-	

La mejoría clínica fue evaluada conforme a la disminución de la sintomatología mas representativa, tal como: cefalea, bochornos, diarrea, nausea, y en algunos pacientes aumento de peso.

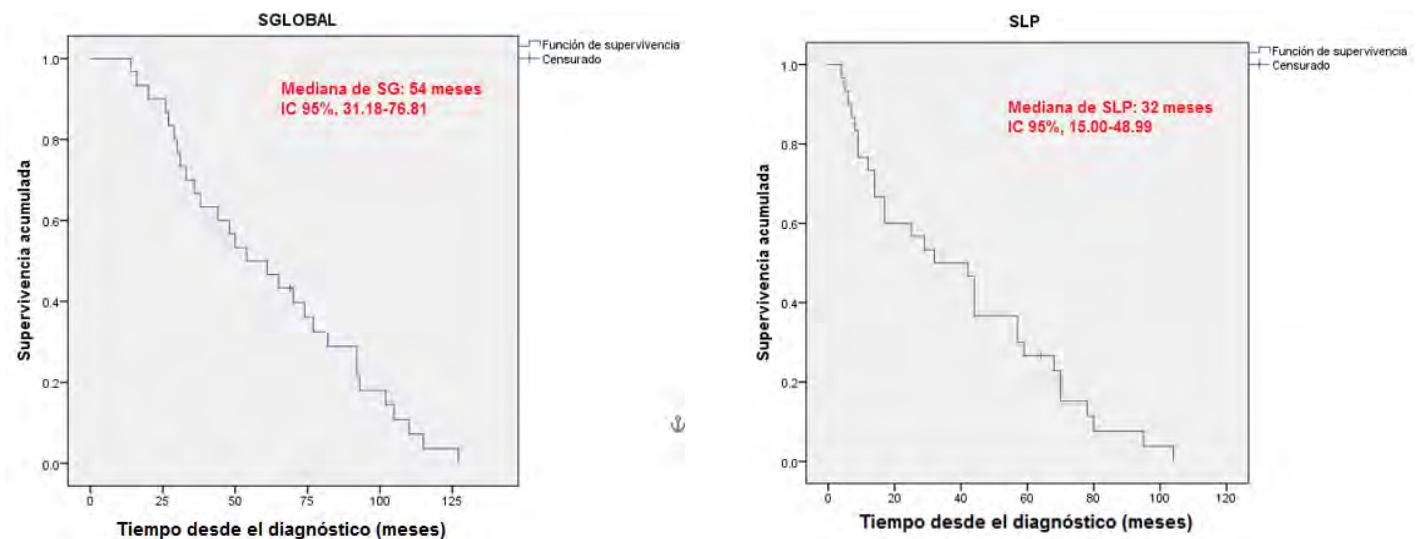


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global (superior) y supervivencia libre de progresión (inferior). La mediana de supervivencia global desde el diagnóstico fue de 54 meses (IC 95%, 31.18-76.81), y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 32 meses (IC 95%, 15.00-48.99)

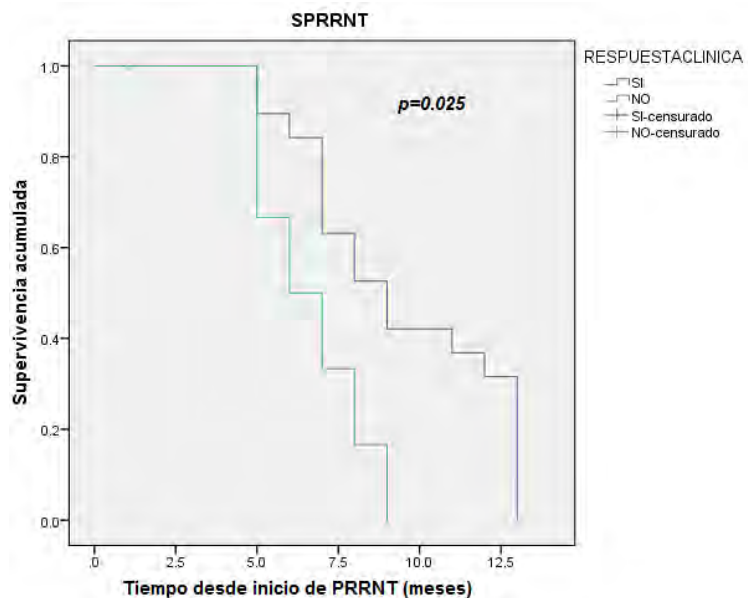
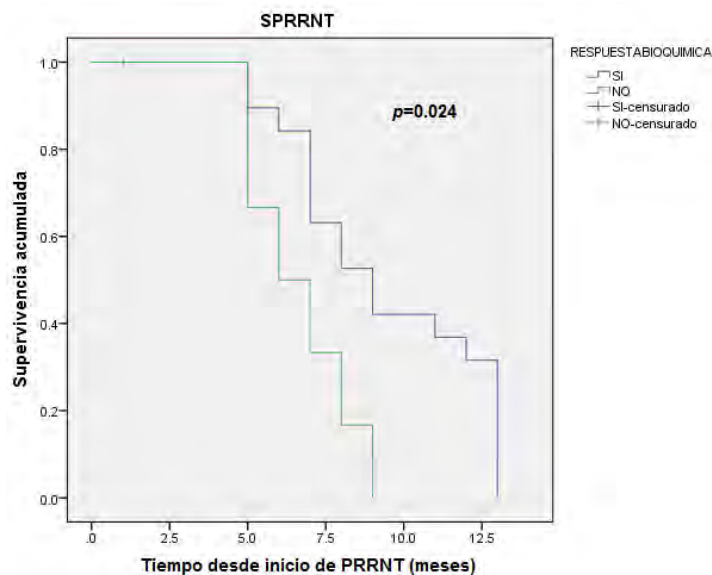
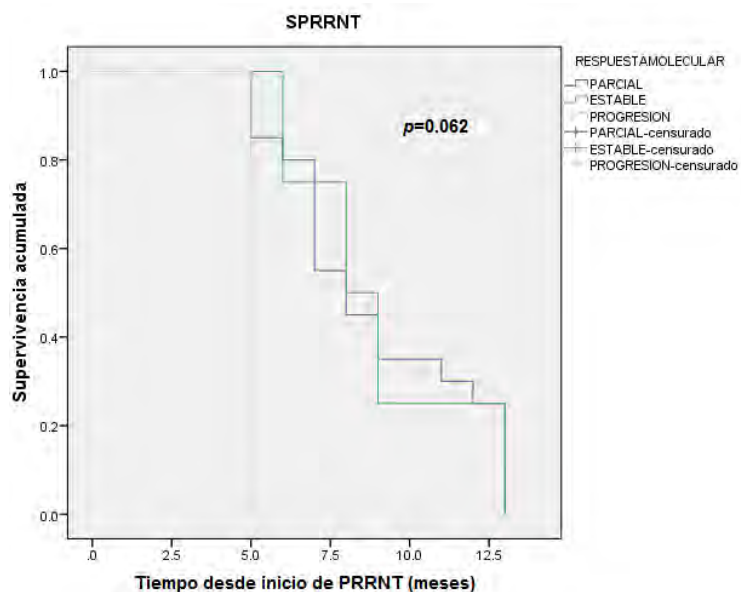


Figura 9. (superior izquierda) supervivencia global estratificada conforme a respuesta molecular [parcial, estable o progresión { $p=0.062$ }], (superior derecha) supervivencia global estratificada conforme a respuesta metabólica [según niveles de Cg-A respecto a los basales { $p=0.024$ }], (inferior izquierda) supervivencia global estratificada conforme a la respuesta clínica [ $p=0.025$ ].



<b>Tabla 4. FPRE (por gammagrama renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG-3) basal, y 2 meses posteriores a la última aplicación de PRRNT (n = 30)</b>					
<b>Basal</b>			<b>Posterior a la terapia</b>		
<b>FPRE ml/min</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>	<b>FPRE ml/min</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
>300ml/min	17	56.7	>300ml/min	16	53.3
<300; >200ml/min	7	23.3	<300; >200ml/min	9	30
<200; >100ml/min	6	20	<200; >100ml/min	3	9.9
			<100ml/min	2	6.7

### **SEGURIDAD**

Posterior a los ciclos de PRRNT se realizó gammagrama renal con <sup>99m</sup>Tc-MAG-3 (figura 10) con un intervalo  $6 \pm 3$  semanas para evaluar la potencial toxicidad renal, objetando que solo 4 pacientes mostraron un descenso en la secreción tubular respecto a los parámetros basales (< 20%), demostrando que el protocolo modificado descrito en la sección de administración del radiofármaco es eficaz. Solo 3 pacientes mostraron un descenso en el recuento de la hemoglobina (<15% respecto al basal), así como 5 pacientes un descenso en la fórmula blanca, específicamente en los neutrófilos (<20%) respecto al basal. Valores que regresaron al límite inferior para continuar con los ciclos, 3 meses posteriores a la última aplicación.

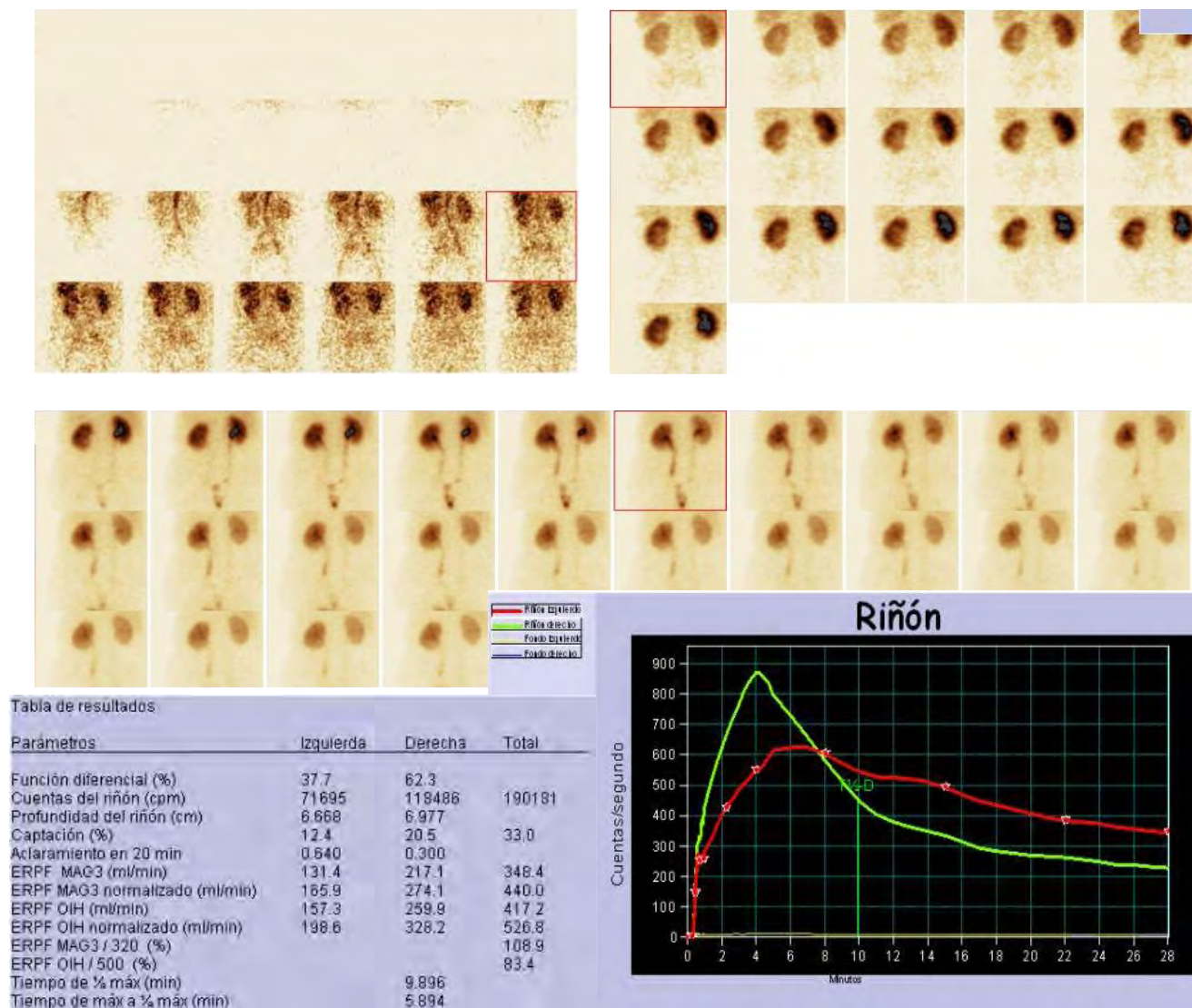


Figura 10. Gammagrama renal con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 posterior a 3 ciclos de PRRNT a un paciente con respuesta parcial a la terapia. Notese en las diferentes fases la adecuada captación distribución y eliminación del radiofármaco; y pese a una disminución relativa de la función renal izquierda, el FPRE global se mantiene dentro de los parámetros normales (normal  $300 \pm 80$ ).

## DISCUSIÓN

Con nuestros datos, concluimos que el tratamiento con péptidos radiomarcados (PRRT) puede ser usado para una amplia gama de tumores neuroendocrinos, presenta algunos efectos adversos y es relativamente seguro, si la terapia se aplica con el método de protección renal modificado. Con el escrutinio clínico adecuado podemos determinar que pacientes serán los que mejor respuesta presentarán

dependiendo de factores como la carga tumoral y el grado de avidéz por parte del estudio PET/CT basal, asimismo de la terapia que haya sido utilizada previamente.

De acuerdo con estudios anteriores, la elevada carga tumoral con múltiples metástasis y patrones metastásicos que implican el hígado y los huesos eran asociados con una menor supervivencia. En contraste, alta captación tumoral evaluada mediante PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC preterapéutica se asoció con supervivencia libre de progresión prolongada, al término del estudio. En consecuencia la PRRNT es más prometedora y debe ser utilizado preferentemente en pacientes con elevada avidéz del radiofármaco y carga tumoral.

La respuesta fue asociada en la mayor parte de los pacientes con la respuesta bioquímica (con descenso en los niveles de cromogranina) y con una respuesta clínica favorable; con el gran beneficio de escasos efectos adversos debido a la toxicidad de la terapia.

Encontramos que la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión desde el diagnóstico, superaron los 30 meses; mientras que la supervivencia global desde el inicio de la terapia al término del estudio superaba los 11 meses, estos datos deben tomarse con reserva, ya que por el limitado tiempo de evaluación y debido a la reciente introducción de la terapia en nuestro país, es injusto compararlo con terapias estándar de segunda línea tales como everolimus (11 meses); lanreotide (12.9 meses); sunitinib (11.4 meses), y con la misma PRRNT (45,56-59,62,63).

Sin embargo encontramos que se puede hacer una evaluación integral, y que la cromogranina parece ser un marcador de respuesta ante la terapia con radionúclidos que puede correlacionarse con la respuesta clínica, datos que no han sido reportados en otras series. Además observamos que la utilidad de la herramienta PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC no solo se limita a la selección de los pacientes evidenciando sobreexpresión de los receptores de somatostatina; sino también en establecer subgrupos de pacientes según el grado de avidéz por las lesiones y el número de las mismas, lo que se puede ayudar en una mejor selección de aquellos pacientes que pueden beneficiarse. Encontramos que no hubo diferencia significativa entre la realización de un PET/CT posterior a cada ciclo comparado con aquellos pacientes en los que se realizó PET/CT de respuesta a tratamiento hasta el segundo ciclo, y cada caso debe evaluarse en particular, de manera global los pacientes pueden beneficiarse más de menos realización de PET/CT, lo anterior debido al efecto terapéutico lento y acumulativo dependiendo el número de dosis.

## CONCLUSIÓN

La PRRNT con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE es una prometedora terapia para los pacientes con TNE bien y moderadamente diferenciado, en especial los GEP y broncopulmonares, ya que se demostró la potencial inducción a respuesta tumoral y estabilidad en aquellos tumores progresivos. La eficacia es mas elevada a mayor número de ciclos administrados, y directamente proporcional al número de metástasis (<10 mets) y al grado de captación conforme al SUV<sub>máx</sub> por parte de las metástasis independientemente del VTMA. Cabe señalar que la respuesta bioquímica y clínica son parámetros que deben considerarse junto con la respuesta molecular, ya que existe una fuerte correlación ( $p=0.024$  y  $p=0.025$ , respectivamente).

Le herramienta PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC resultó ser una herramienta útil en la evaluación de respuesta al tratamiento, y los cambios moleculares podrían considerarse como marcador con el mismo o mayor peso respecto a los criterios RECIST 1.1.

El uso apropiado y modificado para la nefroprotección, resultó útil para evitar la toxicidad por radiación; no se detectó al final del estudio daños renales severos por radiación (FPRE < 100ml/min), ya que solo se observaron en 2 pacientes con deterioro renal leve antes de la terapia, destacando el valor del gammagrama renal para dicha evaluación. Asimismo, no se detectó toxicidad hematológica severa que haya impedido la continuación de la terapia.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, el limitado número de pacientes y el tiempo de evaluación de los mismos, los resultados son muy prometedores y por lo tanto justifican una fase prospectiva en pacientes con TNE para confirmar nuestros hallazgos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol.* 2008;9:61–72.
2. Ochoa CF, Alvarado CI, Barreto ZR et al. Parámetros de práctica clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos 2014. *GAMO* 2014;13(Supl 3):4-34.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35 825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Endocrine Society Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2990-3011.
5. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18:S1–S16
6. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707-712.
7. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. En: WHO classification of tumours of the digestive system, 4<sup>th</sup> ed, Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2010.
8. Jenson RT, Norton JA. Carcinoid Tumors and Carcinoid Syndrome. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* Vol. Vol 2 (ed 10). Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2015:1813-1826.
9. Van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, et al. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014;100:221-227.
10. Beasley MB, Thunnissen FB, Hasleton PS, et al. Carcinoid tumour. In: Travis WD, BE, Muller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC; 2004.
11. Pasiaka JL, McKinnon JG, Kinnear S, et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Can J Surg* 2001;44:25-32.
12. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with

- neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187-196.
13. Medrano R, Erazo A, Alvarado I, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *GAMO* 2011;10:(Supl 2):3-16.
  14. Janson, E.T, Sorbye, H, Welin, S, et al. Nordic Guidelines 2014 for Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasias. *Acta Oncol.* 2014, 53, 1284–1297.
  15. Cimitan, M, Buonadonna, A, Cannizzaro, R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: Clinical role. *Ann. Oncol.* 2003, 14, 1135–1141.
  16. Sorbye, H, Welin, S, Langer, S, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013, 24, 152–160.
  17. Neuroendocrine tumors. In *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2016.*
  18. Shah, T, Srirajaskanthan, R, Bhogal, M, et al.  $\alpha$ -Fetoprotein and human chorionic gonadotrophin- $\beta$  as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br. J. Cancer* 2008, 99, 72–77.
  19. Korse, C.M, Taal, B.G, Vincent, A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur. J. Cancer* 2012, 48, 662–671.
  20. Yan, H, Wang, R, Jiang, S, et al. NSE can predict the sensitivity to definitive chemoradiotherapy of small cell carcinoma of esophagus. *Med. Oncol.* 2013, 31, 1–7.
  21. Illet E.E, Langer SW, Olsen I, et al. Neuroendocrine Carcinomas of the Gastroenteropancreatic System: A Comprehensive Review. *Diagnostics* 2015;5:119-176.
  22. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology.* 2009;90:167–83.
  23. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24(4):389–427.
  24. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, et al. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S51–61.

25. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. <sup>18</sup>Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978–85.
26. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumor imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2004–10.
27. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(10):1338–47.
28. Zaknun J, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800–816
29. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: well-differentiated colon and rectum tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2008;87:31–9.
30. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive neuroendocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2008;87:47–62.
31. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, et al. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol.* 2009;72:517–28.
32. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2008;113:921–9.
33. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin <sup>90</sup>Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:271–9.
34. Ruzsniowski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology.* 2004;80:244–251.
35. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid)

- tumors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:169–188.
36. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656–63.
37. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:92–7.
38. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med.* 1994;120:302–9.
39. Mani MA, Shroff RT, Jacobs C, et al. A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26 Suppl; abstr 15550
40. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumors? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:637–642.
41. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol.* 2004;22:4762–71. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005;23:48.
42. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117:268–275.
43. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 9;90:214–9.
44. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus plus octreotide LAR vs placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 8:viii4.
45. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:69–76.
46. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364:514–23.
47. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with



- [In-DTPA]-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med.* 2002;32:110–22.
48. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, et al. Pre-clinical comparison of [DTPA0] octreotide, [DTPA0,Tyr3] octreotide and [DOTA0,Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer.* 1998;75:406–11.
  49. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:62S–6S.
  50. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:R53–73.
  51. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:360–9.
  52. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:2124–30.
  53. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2011;29:2416–23.
  54. Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. 177Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2011;52:1041–7.
  55. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (90)YDOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1407–16.
  56. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6696–702.
  57. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2015; 56:177–182.
  58. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30:1100–6.
  59. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with 90Y-DOTATATE and tandem90Y/177Lu-DOTATATE:

- which is a better therapy option?  
Eur J Nucl Med Mol Imaging.  
2011;38:1788–97.
60. Menda Y, O’Dorisio MS, Kao S, et al. Phase I trial of <sup>90</sup>Y-DOTATOC therapy in children and young adults with refractory solid tumors that express somatostatin receptors. J Nucl Med. 2010;51:1524–31.
  61. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. Neuroendocrinology. 2009;90:227–33.
  62. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364: 501–513.
  63. Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. BMC Cancer. 2013; 13: 427.