



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G".

**COMPARACIÓN DEL SPECT/CT CON 99MTC EXENDIN(9-39)/99EDDA/HYNIC-OCTREÓTIDO Y 111INDIO-PENTACREÓTIDE (ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA) PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPERFUNCIONANTES CON SOBREENEXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLP-1 Y SOMATOSTATINA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD **MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLÓGÍA MOLECULAR**

PRESENTA  
**DRA. EMILLY ALEJANDRA CORTÉS MANCERA**

ASESOR DE TESIS  
**DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**  
**DRA. ROSA MARÍA VILLANUEVA PÉREZ**

ASESOR METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO  
**M en C. JORGE IVAN GONZÁLEZ DÍAZ**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



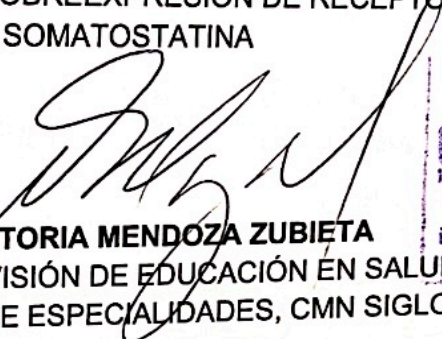
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

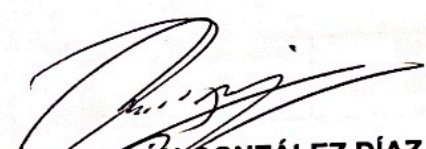
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

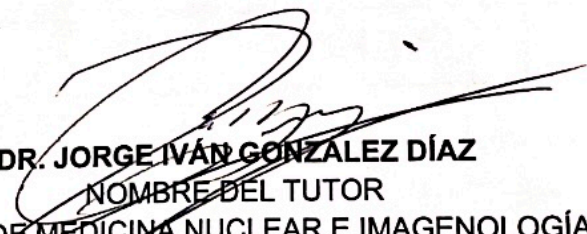
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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


**TÍTULO DE LA TESIS:**  
COMPARACIÓN DEL SPECT/CT CON  $^{99m}\text{Tc}$  EXENDIN(9-39)/ $^{99\text{EDDA}}$ /HYNIC-  
OCTREÓTIDO Y  $^{111}\text{INDIO}$ -PENTACREÓTIDE (ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA)  
PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS  
HIPERFUNCIONANTES CON SOBREEXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLP-1 Y  
SOMATOSTATINA

  
**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
09 FEB 2021  
DIRECCION DE EDUCACION  
INVESTISACION EN SALUD

  
**DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**  
NOMBRE DEL PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA  
NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

  
**DR. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**  
NOMBRE DEL TUTOR  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

  
**M EN C. JORGE IVÁN GONZÁLEZ DÍAZ**  
ASÉSOR METODOLÓGICO  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 06 de abril de 2020

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación del SPECT/CT con 99mTc-Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido y 111Indio-pentacreótide (análogos de somatostatina) para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes con sobreexpresión de receptores de GLP-1 y somatostatina** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

<p>Número de Registro Institucional R-2020-3601-034</p>
---

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Freddy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



17/2/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 36018

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 17 de febrero de 2020

M.C. JORGE IVAN GONZALEZ DIAZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título Comparación del SPECT/CT con 99mTc-Exendin(9-39)/99EDDA/HYNIC-Octreótido y 111Indio-pentacreótide (análogos de somatostatina) para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes con sobreexpresión de receptores de GLP-1 y somatostatina que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dra. Sue Cynthia Gómez Cortés  
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 36018



IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a todas aquellas personas que formaron parte de la realización de este trabajo, por todo su apoyo, inspiración conocimiento y orientación; particularmente al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) por confiar en nosotros y proporcionarnos el trazador.

A mis profesores, que han sido fundamental en mi formación, quienes me han brindado su conocimiento y gran experiencia, por estar al pendiente de nuestra formación como médicos especialistas.

A mis compañeros, que con el paso de los años, se han convertido en parte de mi familia, grandes amigos me han apoyado en todo momento y he aprendido de ellos.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. En especial a mi madre y hermanos, que sin su apoyo, colaboración e inspiración no habría sido posible llevar a cabo todo esto, gracias por ser un ejemplo de lucha y honestidad. Gracias por tanto amor y por ser la pieza clave en esto.

# INDICE

<b>1. Agradecimientos</b> .....	<b>10</b>
<b>2. Abreviaturas</b> .....	<b>11</b>
<b>1.- Resumen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.- Marco teórico</b>	
<b>2.1 Tumores neuroendocrinos</b> .....	<b>13</b>
2.1.1 Epidemiología .....	13
2.1.2 Introducción.....	13
2.1.3 Clasificación .....	14
2.1.4 Características histopatológicas.....	19
2.1.5 Genética.....	21
2.1.6 Manifestaciones clínicas.....	22
<b>2.2 Biomarcadores para el diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
2.2.1 Biomarcadores circulantes generales.....	27
2.2.2 Biomarcadores específicos.....	29
<b>2.3 Estudios de imagen en el diagnóstico, pronóstico y manejo de tumores neuroendocrinos</b> .....	<b>33</b>
2.3.1 Tomografía computarizada .....	34
2.3.2 Resonancia Magnética.....	36
2.3.3 Ultrasonido endoscópico.....	36
<b>2.4 Estudios funcionales para el diagnóstico molecular</b> .....	<b>38</b>
2.4.1 Péptido 1 análogo de glucágon.....	38
2.4.2 Receptores de GLP-1.....	39
2.4.3 GLP-1 en tumores.....	40
2.4.4 Análogos de GLP-1 radiomarcados (Exendin 4 y exendin 9,39).....	43
2.4.5 Ocreótide.....	46
2.4.6 Receptores de somatostatina.....	47
<b>2.5 Medicina nuclear e imagen molecular en tumores neuroendócrinos</b> .....	<b>48</b>
<b>2.6 Terapia con radiofármacos basados en exendin-4</b> .....	<b>55</b>
<b>3. Justificación</b> .....	<b>56</b>
<b>4. Planteamiento del problema</b> .....	<b>57</b>
<b>5. Pregunta de investigación</b> .....	<b>57</b>
<b>6. Objetivos</b> .....	<b>58</b>
6.1 Objetivos generales	
6.2 Objetivos específicos	
<b>7. Hipótesis</b> .....	<b>58</b>
<b>8. Material y métodos</b> .....	<b>59</b>
8.1 Diseño de estudio	
8.2 Lugar y periodo	
8.3 Universo de trabajo	
8.4 Muestra	
8.4.1 Tamaño de la muestra	
8.5 Análisis estadístico	
8.6 Pacientes y métodos	
8.7 Criterios de selección	
8.7.1 Criterios de inclusión	

8.7.2	Criterios de exclusión	
8.7.3	Criterios de eliminación	
<b>9.</b>	<b>Definición de variable.....</b>	<b>63</b>
<b>10.</b>	<b>Consideraciones éticas.....</b>	<b>65</b>
<b>11.</b>	<b>Recursos, financiamiento y factibilidad.....</b>	<b>66</b>
11.1	Recursos y materiales	
11.2	Aspectos de financiamiento, equipamiento y apoyo	
11.3	Factibilidad del estudio	
<b>12.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>74</b>
<b>14.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>76</b>
<b>15.</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>77</b>
<b>16.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>89</b>
16.1	Consentimiento informado	
16.2	Registro Sanitario	
16.3	Cronograma de actividades	
16.4	Hoja de recolección de datos del paciente.	

**DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)**

Apellido Paterno: Cortés  
Apellido Materno: Mancera  
Nombre (s): Emilly Alejandra  
Teléfono: 044-55-88-05-54-23  
Correo electrónico: emycortes24@gmail.com  
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad o escuela: Facultad de Medicina  
Carrera: Médico Cirujano Especialista en Medicina Nuclear e Imagenología Molecular  
Nº de cuenta: 3019125547

**DATOS DE ASESORES**

Tutor principal

Apellido Paterno: González  
Apellido Materno: Díaz  
Nombre (s): Jorge Iván  
Teléfono: 56276900 ext 21306  
Correo electrónico: [drjorgeivan81@gmail.com](mailto:drjorgeivan81@gmail.com), [Jorge.gonzalezd@imss.gob.mx](mailto:Jorge.gonzalezd@imss.gob.mx)

Co tutor

Apellido Paterno: Villanueva  
Apellido Materno: Pérez  
Nombre (s): Rosa María  
Teléfono: 56276900 ext 21306  
Correo electrónico: [rosa.villanuevap@imss.gob.mx](mailto:rosa.villanuevap@imss.gob.mx)

**DATOS DE TESIS**

TÍTULO: COMPARACIÓN DEL SPECT/CT CON 99MTC EXENDIN(9-39)/99EDDA/HYNIC-OCTREÓTIDO Y 111INDIO-PENTACREÓTIDE (ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA) PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPERFUNCIONANTES CON SOBREEXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLP-1 Y SOMATOSTATINA

NO. DE PÁGINAS: 92 P  
AÑO: 2021  
NO. DE REGISTRO: R-2020-3601-034



## LISTA DE ABREVIATURAS

GLP-1	Péptido tipo 1 análogo del glucagón
GLP-1R	Receptores del péptido tipo1 análogo del glucagón
SST	Somatostatina
SSTR	Receptores de somatostatina
<sup>111</sup> In	Indio 111
<sup>18</sup> F	Flúor 18
<sup>99m</sup> Tc	Tecnecio 99 metaestable
PET	Tomografía por emisión de positrones
EDDA.	Ácido etilendiamino-diacético
HYNIC	Hidrazinonicotinamida
Lys27	Lisina 27
DOTATOC	Ácido dietilentriaminopentaacético
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único <sup>68</sup> Ga Galio 68
Cys40	Cisteína 40
MRI	Imagen por resonancia magnética
CT	Tomografía computarizada
US	Ultrasonido
BCM	Masa de células beta
NET	Tumores neuroendocrinos
GEP-NET	Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos
MEN1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
DPP-IV.	Dipeptil-peptidasa 4
L/Fmax	Índice lesión / fondo de cuentas máximas
<sup>68</sup> Ga	Galio 68
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
MIBI	Metoxi Isobutil Isonitrilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
EUS	Ultrasonido Endoscópico

## 1. RESUMEN

### **COMPARACIÓN DEL SPECT/CT CON <sup>99m</sup>Tc-EXENDIN(9-39)]/99EDDA/HYNIC-OCTREÓTIDO Y <sup>111</sup>INDIO-PENTACREÓTIDE (ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA) PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPERFUNCIONANTES CON SOBREEXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLP-1 Y SOMATOSTATINA**

**OBJETIVOS:** Medir y comparar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes con SPECT/CT <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-EXENDIN (9,39)/ OCREÓTIDO.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se seleccionaron a los pacientes de esta unidad para realizar rastreo de cuerpo entero y SPECT/CT CON <sup>99m</sup>Tc EXENDIN (9,39)/ EDDA/HYNYC-OCREÓTIDE.

**TIPO DE ESTUDIO:** Transversal, observacional, analítico.

**LUGAR Y PERIODO:** El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de junio de 2019 a Junio de 2020.

**UNIVERSO DE TRABAJO:** Pacientes derechohabientes del IMSS con tumor neuroendocrino histológicamente corroborado y requiere complementar con estudio SPECT/CT con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO para determinar su funcionalidad.

**MUESTRA** Se incluyeron pacientes adultos adscritos a UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Delegación Sur durante el periodo de junio 2019 a junio 2020 que cuenten con sospecha diagnóstica imagenológica de tumores neuroendocrinos por ultrasonido endoscópico o tomografía computarizada, así como con reporte histopatológico con diagnóstico de tumor neuroendocrino.

TAMAÑO DE MUESTRA: Muestreo no probabilístico de casos consecutivos con diagnóstico de tumor neuroendocrino.

ASPECTOS ÉTICOS. El protocolo de estudio respetó las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud, porque los procedimientos propuestos representaron un riesgo mayor al mínimo.

RESULTADO: Se realizaron estudios de 12 pacientes, 8 fueron mujeres (67%) y el 4 hombres (33%) de junio 2019 a junio 2020. El SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ - Exendin (9-39)]/99EDDA/HYNIC- ocreótide en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes mostró una sensibilidad de 98%, especificidad de 100%, VPP 99% y VPN 93%, mientras que SPECT/CT con pentaocreótide (análogos de somatostatina) obtuvo una sensibilidad de 95%, especificidad de 100%, VPP 97% y VPN 94%.

CONCLUSIÓN: El SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ - Exendin (9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido es mejor que  $^{111}\text{In}$ - Pentaocredide, ya que es un método de imagen molecular factible y potencialmente útil para la evaluación de tumores neuroendocrinos, por su excelente relación L/F, baja dosimetría y mayor disponibilidad, con un valor clínico potencial en la estadificación, planeación quirúrgica, valoración de respuesta al tratamiento. Actualmente existe terapia dirigida con  $^{177}\text{Lu}$  -receptores de somatostatina para tumores neuroendocrinos metastásicos, sin embargo, los receptores GLP 1 podrían ser potenciales agentes teragnósticos en el caso de los insulinomas malignos metastásicos, lo que justifica investigaciones adicionales.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 TUMORES NEUROENDOCRINOS**

#### **2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de los Tumores Neuroendocrinos Enteropancreáticos en la última década oscila de 2.5 a 4.5 por 100 000 habitantes, solo el 0.46% son malignos, y son más frecuentes en pacientes de raza negra. La supervivencia a 5 años es del 97% para los tumores benignos y del 30% para aquellos con características malignas (Bellacetín FO 2013). Los tumores neuroendócrinos pancreáticos pueden presentarse a cualquier edad, pero son más frecuentes entre la 4º y 6º década de la vida. Asimismo, se pensaba que los tumores funcionales eran más comunes que los tumores no funcionales y representaban entre el 65% y el 85% de los tumores endocrinos enteropacréaticos bien diferenciados. Sin embargo, con el mayor y mejor uso de técnicas de imagen, los tumores que no funcionan ahora representan aproximadamente la mitad de todas los tumores enteropancreáticos (PET) (Hruban 2007). En México no se cuenta con algún registro epidemiológico de la incidencia y prevalencia de estas neoplasias.

#### **2.1.2 INTRODUCCIÓN**

Los tumores neuroendocrinos (NET) son neoplasias de las células neuroendocrinas. (Kloppel, 2011 y Ro C 2013). Las células neuroendocrinas se definen funcional y morfológicamente por la producción de neuropéptidos y hormonas; gránulos secretores intracelulares grandes y densos (vistos solo por microscopía electrónica); y ausencia de estructuras neurales. Las células neuroendocrinas se distribuyen ampliamente en el cuerpo, con predominio en el tracto gastrointestinal, el páncreas y los pulmones. Mediante una liberación de hormonas bien organizada, las células neuroendocrinas desempeñan funciones reguladoras humorales críticas en numerosos procesos fisiológicos, como la absorción de nutrientes, el metabolismo, la homeostasis de electrolitos y las funciones cardiovasculares (Day, 2002). Embriológicamente, algunas células

neuroendocrinas se derivan directamente de las crestas neurales, pero la mayoría de las células neuroendocrinas son resultados de la diferenciación de las células epiteliales locales (Rosai, 2001).

Los tumores neuroendocrinos se caracterizan por crecimiento aberrante de tumores benignos o malignos en un subgrupo de tejidos endocrinos que han recibido el término colectivo de neoplasia endocrina múltiple (MEN). Hay tres síndromes principales: la MEN1 caracterizado por tumores que afectan las glándulas paratiroides, el páncreas endocrino y la hipófisis; la MEN 2A incluye carcinoma medular de la tiroides (MCT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo, y la MEN 2B, al igual que la MEN 2A, incluye MCT y feocromocitoma, pero típicamente no hay hiperparatiroidismo. El 72% de los tumores neuroendocrinos son de origen gastrointestinal, el 25% son bronquiopulmonares, el 5% se presentan en otros sitios como el timo, pecho y el sistema genitourinario. Generalmente, estos tumores se detectan en metástasis avanzada inoperables (Gardner, 2007).

### **2.1. 3 CLASIFICACIÓN**

En términos generales, los tumores neuroendocrinos se clasifican según los síntomas clínicos, el tamaño, el comportamiento biológico y los parámetros histológicos. En el caso de los NET pulmonares y de timo se clasifican de acuerdo con su tasa de recuento mitótico y la presencia de necrosis. (Ting; 2017).

La clasificación para NET de pulmón y timo por grado de diferenciación es:

- Grado bajo: Tumores carcinoides, <2 mitosis / 10 hpf alta potencia y sin necrosis.
- Grado intermedio: Tumores carcinoides atípicos, 2–10 mitosis / 10 hpf o focos de necrosis
- Alto grado: Carcinoma de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes, > 10 mitosis / 10 HPF (Gardner, 2007).

La clasificación de NET para GEP-NET (cuarta edición) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a partir de 2010 se basan en la proliferación (Ki67 y MI) y la diferenciación celular.



Los tumores bien diferenciados son:

**Table 4** Grading proposal for foregut (neuro)endocrine tumors

Grade	Mitotic count (10 HPF) <sup>a</sup>	Ki-67 index (%) <sup>b</sup>
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

<sup>a</sup>10 HPF: high power field=2 mm<sup>2</sup>, at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

<sup>b</sup>MIB1 antibody; % of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

- Grado 1 (Ki67 <3% y MI <2/10 campo de alta potencia (HPF))
- Grado 2 (Ki67 3–20% y MI 2–20 / 10 HPF)
- Grado 3 (Ki67 >20% y MI > 20/10 HPF)

**Table 1** Comparison of the 2010 WHO classification for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms with previous WHO classifications

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumour (WDET) <sup>a</sup> 2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) <sup>a</sup> 3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC) 4. Mixed exocrine–endocrine carcinoma (MEEC)	1. Neuroendocrine tumour (NET) G1 (carcinoid) G2 <sup>a</sup> 2. Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 large cell or small cell type 3. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
II. Pseudotumour lesions	5. Tumour-like lesions (TLL)	4. Hyperplastic and preneoplastic lesions

G, grade (for definition, see text).

<sup>a</sup>In case that the Ki67 proliferation rate exceeds 20%, this NET may be graded G3.

*Ilustración 1 Diferentes clasificaciones de los tumores neuroendocrinos (Kloppel, 2011)*

Actualmente se ha utilizado la clasificación de la OMS de los tumores de los órganos endocrinos, publicada en julio de 2017, la cual ha introducido cambios significativos en la clasificación de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, cuya versión anterior apareció en 2010, dentro de la clasificación de la OMS de los tumores del sistema digestivo. El cambio principal es la introducción de una nueva categoría de neoplasias bien diferenciadas, los tumores neuroendocrinos G3, además de las categorías anteriores de tumores neuroendocrinos G1 y G2. El diagnóstico diferencial entre los tumores neuroendocrinos G3 (bien diferenciados) y los carcinomas neuroendocrinos (poco diferenciados) puede ser difícil; por lo tanto, los autores de la clasificación de la OMS sugieren el uso de una serie de marcadores inmunohistoquímicos para facilitar la distinción entre las dos entidades. Los otros

cambios son: (a) la modificación del umbral entre los tumores neuroendocrinos G1 y G2, ahora establecido en 3%; (b) la terminología utilizada para los tumores mixtos: el término anterior carcinoma adeno-neuroendocrino mixto (MANEC) se sustituye por el término neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina (MiNEN). Finalmente, se actualizan las recomendaciones para la evaluación del índice Ki-67. Incluso si estos cambios solo conciernen, en sentido estricto, a los tumores neuroendocrinos de localización pancreática, probablemente se aplicarán a todos los tumores neuroendocrinos digestivos. (Yves,2017)

Table 1. WHO classification and grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms.

2004	2010	2017
Well-differentiated endocrine tumor	Neuroendocrine tumor (NET) G1 (carcinoid)	Well-differentiated PanNENs: PanNETs PanNET G1
Benign' behavior Confined to the pancreas, non-angioinvasive, no perineural invasion, <2 cm in diameter, <2 mitoses/10HPF and <2% Ki-67 positive cells	<2 mitoses/10HPF, ≤2% Ki-67*	<2 mitoses/10HPFx, <3% Ki-67
Uncertain behavior Confined to the pancreas and one or more of the following features: ≥2 cm in diameter, 2-10 mitoses/10 HPF, >2% Ki-67 positive cells, angioinvasion, perineural invasion.	Neuroendocrine tumor (NET) G2 2-20 mitoses/10HPF, 3-20% Ki-67	PanNET G2 2-20 mitoses/10HPF, 3-20% Ki-67
Well-differentiated endocrine carcinoma		PanNET G3
Low grade malignant Gross local invasion and/or metastases		>20 mitoses/10HPF, >20% Ki-67
Poorly-differentiated endocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Poorly differentiated PanNENs: PanNECs
High grade malignant >10 mitoses/ 10 HPF	≥20 mitoses/10HPF, >20% Ki-67 positive cells • Small cell neuroendocrine carcinoma • Large cell neuroendocrine carcinoma	>20 mitoses/10HPF, >20% Ki-67 Small cell type Large cell type
Mixed exocrine-endocrine carcinoma	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma(MANEC)	Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm(MiNEN)

PanNEN pancreatic neuroendocrine neoplasm; PanNET pancreatic neuroendocrine tumor \*Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of ≥ 500 cells in areas of higher nuclear labelling (so-called hotspots). The mitotic index is based on the evaluation of mitoses in 50 high-power fields (HPF; 0.2 mm<sup>2</sup> each) in areas of higher density, and is expressed as mitoses per 10 high-power fields (2.0 mm<sup>2</sup>). The final grade is determined based on whichever index (Ki-67 or mitotic) places the tumour in the highest grade category. For assessing Ki-67, casual visual estimation (eyeballing) is not recommended; manual counting using printed images is advocated.

Clínicamente, los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados se clasifican como los que producen un síndrome clínico distinto (tumores funcionales o sindrómicos) y los que no lo hacen (tumores no funcionales o no sindrómicos). Aunque casi todos los tumores bien diferenciados producen y secretan hormonas, estas hormonas pueden ser: biológicamente inactivas, de una cantidad insuficiente para causar síntomas o de un tipo que no conduce a un síndrome clínico (por ejemplo, un polipéptido pancreático) (Lewis, 2010)

Los tumores funcionantes se asocian a síndromes clínicos debido al tipo de hormona que secretan como el síndrome carcinoide (debido a la liberación de

serotonitina). Otros tumores secretores son los insulinomas ( secreción excesiva de insulina), gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison), VIPomas (asociada a diarrea acuosa, hipopotasemia, síndrome de aclorhidria y el síndrome WDHA) (Zaknun 2013).

*Clasificación de los tumores endocrinos pancreáticos*

<b>Tipo e PET</b>	<b>Síndrome asociado</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Tamaño promedio (cm)</b>	<b>Localización más común</b>
<i>Insulinoma</i>	Triada de Whipple	Hipoglucemia, disnea, cambios en la visión y palpitaciones	<2	Distribuidos en todo el páncreas
<i>Gastrinoma</i>	Síndrome de Zollinger-Ellison	Enfermedad por úlcera péptica, diarrea y esofagitis	Duodeno <1 Pancreas 3-4	Duodeno seguido de la cabeza del páncreas
<i>Glucagonoma</i>	Síndrome 4D	Eritema migratorio necrótico, diabetes y tromboembolismo	7-8	Cola pancreática
<i>Vipoma</i>	Síndrome WDHA	Diarrea acuosa profusa, pérdida de peso, hipokalemia	5-6	Cola pancreática
<i>Somatostatino a</i>	Síndrome inhibitorio	Diabetes, esteatorrea, diarrea y colitis	5-6	Cabeza pancreática

<i>No funcionales</i>	ninguno	Dolor abdominal, masa palpable y pérdida de peso, hallazgo incidental.	5-6	Distribución en todo el páncreas.
<i>Pobre diferenciados</i>	Ninguno o síndrome paraneoplásico o	Dolor abdominal, caquexia e ictericia.	6	Cabeza pancreática

Referencia: Lewis BR, Lattin,EG . Paal ME. Pancreatic Endocrine Tumors: RadiologicClinicopathologic Correlation. RadioGraphics 2010; 30:1445–1464

Las tumores enteropancréaticos que son más pequeñas que 0,5 cm se definen como microadenomas. Tienen un diámetro promedio de 1 a 2 mm, se descubren de manera incidental y, por lo general, son identificables solo en el análisis microscópico. Según los estudios de autopsia en los que se obtuvieron cortes delgados del páncreas, los microadenomas se producen en hasta el 10% de la población (Hruban, 2007). Estos tumores no funcionan y la mayoría no progresa más allá de este tamaño pequeño.(Lewis, 2010).

Las PET más grandes que los microadenomas incluyen tumores endocrinos bien diferenciados y pobremente diferenciados. Es controvertido si existen otras PET realmente benignas que no sean microadenomas. (Hubran, 2007)

#### **2.1.4 CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS**

La apariencia general los tumores neuroendócrinos pancreáticos (PET) bien diferenciados varían su tamaño desde menos de 1 cm hasta más de 20 cm, la mayoría de los tumores miden de 1 a 5 cm de diámetro. (Lewis, 2010).

Los tumores más pequeños tienden a ser homogéneos, mientras que los tumores más grandes suelen ser heterogéneos con áreas de cambio quístico, necrosis y calcificación. (Buetow, 1995). Su color, que varía de rosa-marrón a blanco-amarillo, depende de la cantidad de estroma, hemorragia y necrosis presentes. Las áreas pequeñas de cambio degenerativo son comunes en PET más grandes. Se observa

una región central unilocular de degeneración quística con un borde periférico delgado, en aproximadamente del 5% a 10% de los tumores (Volkan, 2007). El líquido puede ser claro o hemorrágico (Lewis, 2010).

Aunque carecen de una cápsula definida, las PET bien diferenciadas suelen estar bien circunscritas, a diferencia de los adenocarcinomas pancreáticos. Las PET generalmente desplazan, en lugar de invadir, las estructuras adyacentes, aunque las neoplasias más grandes pueden tener un borde multinodular y demostrar invasión macroscópica. Los tumores grandes o aquellos ubicados cerca del conducto pancreático principal pueden causar obstrucción y pancreatitis crónica. En contraste, las tumores enteropancreáticos bien diferenciados tienen bordes mal definidos y una necrosis abundante. (Lewis, 2010).

#### Características histológicas

Las PET bien diferenciadas están compuestas por células poligonales uniformes que se asemejan a las células normales de los islotes en el examen microscópico, con núcleos redondos u ovalados con cromatina punteada, sal y pimienta y citoplasma granular eosinófilo. Los patrones de crecimiento pueden ser sólido, trabecular, glandular, acinar, quístico, papilar y angiomatoide (Figura 1 ) ( Hruban 2007 y Klöppel 2006).

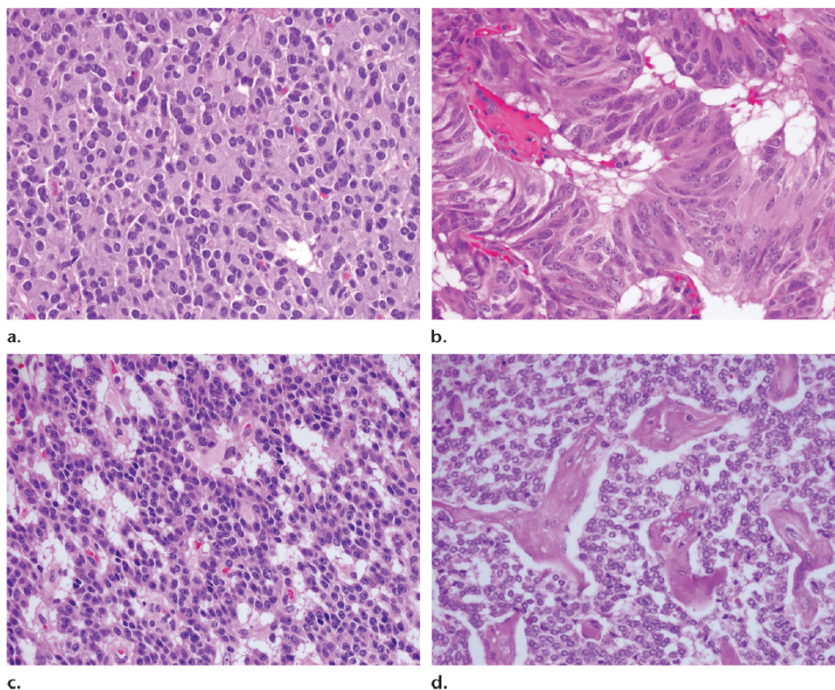


FIGURA 1  
Fotomicrografías  
(aumento original,  $\times$   
40; tinción de  
hematoxilina-eosina  
[H-E])

Patrones de  
crecimiento de PET  
bien diferenciados.

- a) Acinar
- b) Trabecular
- c) Microcístico
- d) Sólido

\*El material  
eosinofílico acelular  
presente en **d** es  
amiloide, una  
característica que solo  
se observa en los  
insulinomas.



Los patrones de crecimiento múltiples frecuentemente coexisten dentro de una sola neoplasia. El cambio de células claras es una variante poco frecuente que a menudo se observa en pacientes con síndrome de VHL (figura 2) (Lewis, 2010). La cantidad de estroma de colágeno y esclerosis varía. Numerosos vasos sanguíneos estromales contribuyen a una apariencia hipervascular en la imagen. La diferenciación endocrina se

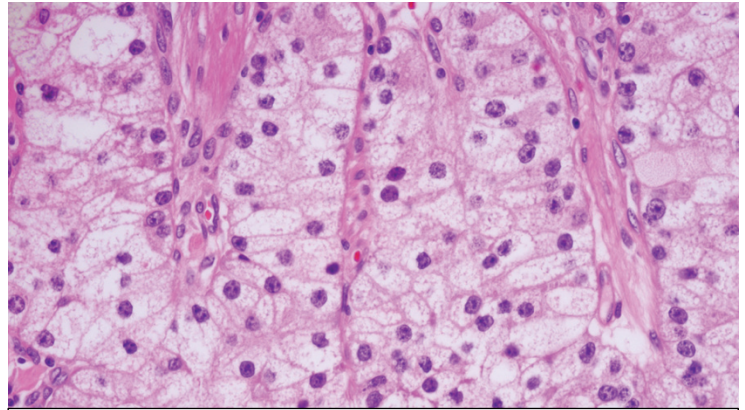


FIGURA 2  
Fotomicrografía (aumento original,  $\times 40$ ; tinción HE) de un espécimen de un NET bien diferenciada que muestra una clara morfología celular, un hallazgo asociado con el síndrome de VHL.

puede confirmar en el análisis inmunohistoquímico con marcadores neuroendocrinos como la cromogranina A, una proteína que se encuentra en los gránulos secretores, y la sinaptofisina, una glicoproteína de membrana que se encuentra en las vesículas presinápticas. En general, la actividad hormonal no se correlaciona con las características histológicas del tumor, con la excepción de algunos insulinomas que producen amiloides y somatostatinomas que contienen cuerpos de schwannoma. En una PET funcional, la hormona que causa los síntomas generalmente es identificable en el análisis inmunohistoquímico; sin embargo, este método no es confiable porque más de la mitad de todos los PET se tiñen para más de un péptido y la mayoría de los PET que no funcionan se tiñen para varios péptidos.

En las PET bien diferenciadas, la determinación de la malignidad es directa solo si el tumor invade los órganos adyacentes o si existe una metástasis distante. Las características histológicas e inmunohistoquímicas que se correlacionan con la malignidad incluyen necrosis, alta tasa mitótica y alto índice Ki-67 ( Heitz 2004, Malagò 2009 , Buetow 1995).

En las PET mal diferenciadas, se observan un patrón de crecimiento infiltrativo y áreas de necrosis. Las células son pequeñas a intermedias con núcleos irregulares, escaso citoplasma y abundantes mitosis ( $>10$  por 10 HPF). Se tiñen en busca de marcadores endocrinos como la sinaptofisina y la cromogranina, aunque a veces

solo son focales, y el índice Ki-67 a menudo es alto entre 40% y 90% ( Hruban, 2007).

## 2.1. 5 GENÉTICA

Las alteraciones genéticas son heterogéneas, un hallazgo principalmente debido a la inestabilidad cromosómica. Las mutaciones de oncogenes comunes o genes supresores de tumores (por ejemplo, *K- ras* , *PTEN* , *RET* , *BRAF* , *Rb* , *CDKN2A / p16* , genes de reparación de desapareamientos de ADN y *P53* ) están ausentes ( Heitz 2004).

GEP-NET puede asociarse con síndromes de cáncer endocrino familiar , como pNET con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y menos comúnmente con von Hippel-Lindau y esclerosis tuberosa . La incidencia de MEN1 en GEP NETs varía desde raras en NET gastrointestinal (GI), hasta 5% en insulinomas, y 25% a 30% en gastrinomas. (Debas 1994, Carroll 2013). El diagnóstico de MEN1 ahora se puede confirmar probando la presencia de la mutación del gen MENIN . Las mutaciones que afectan a la subunidad D de la succinato-deshidrogenasa, generalmente asociadas con paragangliomas y feocromocitomas, pueden asociarse con sbNET (Kytola, 2002).

Se describen "familias NET" de sb y colon (no-MEN1) en las que más de un miembro de la familia ha sido diagnosticado con una NET. Las tasas de incidencia estandarizadas de 4.35 para intestino delgado y 4.65 para NET de colon se producen en hijos de padres afectados por NET. Se han propuesto genes candidatos para estos hallazgos (Nilsson 2013 y Banck 2013).

El gen Men1 también es el gen más frecuentemente mutado en diversos tumores endocrinos esporádicos. Los adenomas paratiroides (20%), gastrinomas (40%), insulinomas (15%), tumores secretores de VIP (60%), tumores pancreáticos no funcionantes (15%), glucagonoma (60%), tumores de la corteza suprarrenal (<5%), angiofibromas (10%), lipomas (30%), carcinoides bronquiales (35%) y tumores hipofisarios (<5%) a menudo albergan mutaciones somáticas en el locus Men1 (Gardner, 2011).

## 2.1.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 1

La MEN1, también conocida como síndrome de Wermer, se hereda como un rasgo autosómico dominante, con una prevalencia estimada de 2 a 20 por 100 000 en la población general. Alrededor de 10% de las mutaciones de MEN1 surge de novo. (Gardner, 2011).

El hiperparatiroidismo es la característica más común de la MEN1, con una penetrancia estimada de 95 a 100% durante el lapso de vida de un individuo que alberga el gen MEN. Los tumores enteropancreáticos en la MEN1 (~50% de todos los pacientes con MEN1) pueden ser funcionales (esto es, capaces de producir un producto secretado con actividad biológica) o no funcionales.

Los gastrinomas, frecuentemente relacionados con síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), representan alrededor de 40 a 60% de los tumores enteropancreáticos vinculados con este síndrome. Tiene igual importancia que alrededor de 25% de los pacientes con ZES se encuentra en familias con MEN1. Los insulinomas constituyen aproximadamente 20% de los tumores de células de los islotes, y el resto representa un conjunto de tumores funcionales (por ej: tumores productores de glucagón o de péptido intestinal vasoactivo [VIP]) y no funcionales. Cabe hacer notar que los gastrinomas de la MEN1 a menudo son pequeños, multicéntricos, y de ubicación ectópica fuera del lecho pancreático, más a menudo en la submucosa duodenal. Esta última característica tiene repercusiones importantes sobre el método terapéutico para estos pacientes (véase más adelante). Los gastrinomas en la MEN1 a menudo son malignos, al igual que sus homólogos esporádicos; empero, por razones que sólo se entienden poco, la conducta biológica de estos tumores es menos agresiva que la de los que se encuentran en enfermedades esporádicas.

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE 2

La MEN 2 es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia estimada de 1 a 10 por 100 000 en la población general; puede subdividirse en dos síndromes independientes: MEN 2A (síndrome de Sipple) y MEN 2B. Las manifestaciones de la MEN 2A son MCT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. La MEN 2B incluye

MCT, feocromocitoma y diversas manifestaciones somáticas, pero el hiperparatiroidismo es raro. La penetrancia de la MEN 2 es de más de 80% en individuos que portan el gen defectuoso. El carcinoma medular de la tiroides es la manifestación más común de la MEN2, y a menudo representa la primera presentación clínica en individuos con afección de múltiples órganos. También domina la evolución clínica de pacientes afectados por la enfermedad.

De los individuos en riesgo, 80 a 100% presenta cáncer medular de tiroides (MCT) en algún momento de su vida. La lesión tiroidea clásica de la MEN2 es la hiperplasia de las células parafoliculares productoras de calcitonina, que es el precursor de MCT. Estos tumores en pacientes con MEN2 tienden a ser multicéntricos y a estar concentrados en el tercio superior de la glándula tiroides.

Hasta una cuarta parte del MCT es de origen genético. Aproximadamente 30% de la fracción heredable es atribuible a MEN 2A; 65% ocurre como una entidad aislada (MCT familiar aislado), y 5% se encuentra en familias con MEN 2B. El MCT familiar aislado se presenta como la única manifestación clínica en más de 10 portadores en una familia, y portadores o miembros afectados múltiples de más de 50 años de edad. El interrogatorio y estudios de laboratorio excluyen la presencia de feocromocitoma o hiperparatiroidismo. La enfermedad tiende a mostrar un comportamiento más agresivo en la MEN 2B que en la MEN 2A o el MCT familiar, con presentación más temprana (a menudo antes de los cinco años de edad) y progresión más rápida.

Los feocromocitomas aparecen en alrededor de 50% de los individuos que portan el gen MEN2. Por lo general están situados en el lecho suprarrenal, a menudo son bilaterales, y rara vez son malignos.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos (p. ej., hipertensión, cefaleas, palpitaciones, diaforesis), aumento de catecolaminas o de metabolitos de las mismas, plasmáticos o urinarios (p. ej.: metanefrina o normetanefrina urinaria o plasmática), y en la demostración de una masa suprarrenal en estudios de imágenes convencionales del abdomen. Como se mencionó para el MCT, los feocromocitomas en la MEN2 van precedidos por una fase hiperplásica (hiperplasia de la médula suprarrenal), aunque, a diferencia de la hiperplasia de células

parafoliculares, la lesión precursora suprarrenal puede ser difícil de detectar con pruebas bioquímicas convencionales (Gardner 2011)

## **Presentaciones clínicas de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.**

Las NET se describen en el páncreas y en todos los sitios del tracto gastrointestinal. El comportamiento de GEP-NET difiere según el sitio primario con síntomas que varían desde el diagnóstico incidental hasta el efecto de masa obstructiva y los síndromes sintomáticos de la secreción de agentes bioactivos. Puede haber un retraso significativo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico( Modlin, 2005).

La diarrea y el enrojecimiento son síntomas específicos conocidos, pero con frecuencia la fatiga es el peor síntoma con depresión también es común. La investigación de la calidad de vida (QoL) en GEP-NET es un campo relativamente nuevo, con un cuestionario de QoL específico de la enfermedad, el QLQ-GINET21 y el cuestionario de Norfolk NET que se usan en los ensayos para GI NET.( Yadegarfar, 2013). Pacientes sintomáticos frecuentemente tienen metástasis hepáticas en el diagnóstico. Las lesiones hepáticas son muy vasculares y pueden ser sustancias vasoactivas u hormonas secretoras activas "funcionalmente" que pueden causar síntomas sistémicos( Basuroy, 2016).

### Intestino delgado

Los sbNET son iguales a los tumores rectales en ser el siguiente sitio primario más común de todos los NET (después del pulmón) con una incidencia del 17.2% (Yao, 2008 y Strosberg 2012).

El sitio más común son los último 60 cm de íleo distal con un cuarto de tumores multifocales (Moertel,1987). Los síntomas comunes son dolor abdominal y obstrucción intestinal intermitente que puede ser consecuencia del efecto mecánico del tumor primario o de la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos, la desmoplasia secundaria y la isquemia intestinal por afectación de los vasos (Kulke 1999), sbNET pueden causar el síndrome carcinoide clásico de diarrea, sofocos, palpitaciones y broncoespasmo, que se desarrollan en el contexto

de metástasis hepáticas secretoras de serotonina. La cardiopatía carcinoide puede desarrollarse a partir de la fibrosis de las válvulas tricúspidea y pulmonar, lo que lleva a una insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con síndrome carcinoide y elevación de serotonina. La producción prolongada de serotonina en el síndrome carcinoide puede causar deficiencia de nicotinamida, causando lagrimeo, rinorrea y diarrea (Basuro, 2016).

#### Recto

La incidencia de NET rectales ha aumentado rápidamente hasta el 17% de todas las NET y ahora es igual a la de las redes sbNET en los últimos años. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, con más de la mitad de todas las NET rectales diagnosticadas incidentalmente en la endoscopia. Las redes rectales tienen la mejor supervivencia global de las GEP-NET, con casi un 90% menos de 1 cm y localizadas en la submucosa (Weinstoc 2013)

#### Estómago

La incidencia de las NET gástricos ha aumentado al 6,0% de todas las NET entre 2000 y 2007 (Lawrence,2011 y 2010). Las fibras gástricas se diagnostican invariablemente en la endoscopia y surgen de células similares a las enterocromafinas que participan en la regulación de la producción de ácido gástrico. Se describen tres subtipos, el tipo 1 y el tipo 2 se desarrollan en presencia de hipergastrinemia, y el tipo 3 se presenta independientemente de la gastrina. Los TNE gástricos de tipo 1 se desarrollan con la estimulación de la hipergastrinemia secundaria a aclorhidria como la gastritis atrófica crónica. Los TNE gástricos de tipo 2 se desarrollan a partir de la estimulación de hipergastrinemia autónoma de un gastrinoma que puede causar marcada secreción ácida y ulceración péptica. La secreción de histamina puede ocurrir en las NET gástricas que causan síntomas de tipo alérgico. (Basuroy, 2014).

#### Páncreas

La incidencia de pNET es aproximadamente el 6% de todas las NET, con un aumento menos rápido en comparación con las incidencias de NET gástrica y rectal

que están más directamente influenciadas por el aumento de la endoscopia. (Yao, 2008).

## **2.2 BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS.**

Cuando se sospecha un tumor neuroendocrino, las investigaciones incluyen pruebas bioquímicas (por ejemplo, para el CgA sérico y el ácido 5-hidroxi-indoloacético urinario, el producto de descomposición de la serotonina). Los marcadores circulantes y tisulares de la enfermedad NET se pueden usar para evaluar la enfermedad, el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la recurrencia. (Basuroy, 2015).

Los biomarcadores existentes pueden ser generales, como la cromogranina A (CgA) y la serotonina, o específicos de subtipos de NET como la gastrina y la insulina. Es probable que otros marcadores nuevos, como los paneles de transcripción de ARNm y las células tumorales circulantes.

### **2.2.1 Biomarcadores de diagnóstico circulantes.**

#### **Cromograninas**

Las cromograninas son proteínas ácidas contenidas en las vesículas de las neuronas y las células neuroendocrinas, donde acompañan los productos secretores. Siete moléculas diferentes están incluidas en este grupo de sustancias también conocidas como graninas: cromogranina A (CgA), cromogranina B, secretograninas II (también llamada 'cromogranina C'), III (o 1B1075), IV (o HISL-19), V (o 7B2) y secretogranina VI (NESP55) (Eriksson, 1989). La granina más importante en la práctica clínica es la CgA, que se expresa en la mayoría de las células neuroendocrinas, una característica que también se conserva en los tejidos malignos.

La cromogranina más importante en la práctica clínica es la CgA, que se expresa en la mayoría de las células neuroendocrinas, también se conserva en los tejidos malignos (Kanakis, 2012).

CgA es una glicoproteína de 439 aminoácidos y es propensa a la escisión por proteasas endógenas que se dirigen a diez sitios dibásicos. Los productos de esta escisión son vasostatina, pancreastatina, procromasina, parastatina y cromostatina. La CgA es un marcador general de la diferenciación neuroendocrina, ya que es secretada por casi todos los NET, particularmente los carcinoides metastásicos del intestino medio y los tumores pancreáticos (Eriksson 1989). También se expresa en tejidos neuroendocrinos no GEP como las células adrenales de cromafina y las células paratiroides. La sensibilidad general del ensayo varía de 67 a 93%. Sin embargo, la especificidad de tal marcador tumoral ubicuo es limitada en cuanto a su uso para distinguir los diferentes tipos de NET.

Un metanálisis ha demostrado que la CgA tiene una alta sensibilidad (73%) y una especificidad (95%) para el diagnóstico de las NET. (Yang X, 2015). La sensibilidad de la CgA varía según el sitio primario, con una mayor sensibilidad para los gastrinomas (100%) y las NET gástricas (95%) pero una menor sensibilidad para las NET pancreáticas (70%). CgA es de mayor utilidad clínica en G1 y G2 NET. Un CgA elevado es predictivo de menor supervivencia en intestino delgado y pNETs. El análisis de CgA puede ser elevado falsamente por otros factores que no son NET como el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la insuficiencia renal (Basuroy 2016).

### Serotonina y Ácido 5-Hidroxiindoleacético

El síndrome carcinoide se desarrolla a partir de la secreción de 5-hidroxitriptamina (5-HT o serotonina) y otros péptidos vasoactivos. (Modlin, 2004).

Los productos secretados de sbNETs pueden causar una reacción desmoplásica mesentérica local, así como una fibrosis distante de las válvulas cardíacas que resulta en la enfermedad cardíaca carcinoide. La secreción de 5-HT se puede medir directamente en los análisis de suero y plaquetas, así como indirectamente a partir de su metabolito, Ácido 5-hidroxi-indolacético en la orina. Los niveles elevados se correlacionan con la probabilidad de cardiopatía carcinoide y metástasis hepáticas (Basuroy, 2016).



Enolasa de neuronas específicas.

La enolasa específica de neuronas (NSE, por sus siglas en inglés) es una enzima glucolítica que está presente en el citoplasma de las neuronas y las células neuroendocrinas (Pahlman, 1984), se expresa en varios tumores con diferenciación neuroendocrina, pero se encuentra sobre todo en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en los NET poco diferenciados. En dos series que totalizan >200 pacientes con NET gastroenteropancreáticos, la sensibilidad y la especificidad de los ensayos NSE fueron solo de 39 a 43% y de 65 a 73%, respectivamente, para diferenciar a NET de tumores no endocrinos. (Baudin, 1998)

### 2.2.2 Biomarcadores específicos de subtipo

La serotonina

Las células enterocromafines, que se localizan principalmente en el intestino delgado, secretan el derivado de amina serotonina (5 hidroxitriptamina) para regular la motilidad gastrointestinal (Bellono, 2017). Las secuelas sistémicas de los niveles elevados de serotonina denominado síndrome carcinoide se diagnostican predominantemente en pacientes con metástasis, particularmente en el hígado. Los síntomas de este síndrome incluyen enrojecimiento de la piel, diarrea y broncoespasmo, y los pacientes pueden desarrollar fibrosis valvular mesentérica y cardíaca. El ácido 5-hidroxi-indoleacético (5-HIAA) es el principal metabolito de la serotonina y se puede medir en plasma y orina, se puede usar para diagnosticar NET en pacientes con síntomas que se ajustan al síndrome carcinoide. Los estudios que incluyen NET localizados, no secretores o no intestinales reportan niveles variables de excreción urinaria de 24-HIAA durante las 24 horas con una sensibilidad limitada de 38 a 73%. El número de estudios que han incluido un control o una población libre de enfermedad es limitado, pero todos reportan una alta especificidad de 89 a 100% para la detección de NET utilizando niveles urinarios de 5-HIAA, incluidos los participantes de control con rubor y diarrea (Meijer, 2000)

Bradiquinina y las taquiquininas

Los pacientes con síndrome carcinoide debido a un NET de intestino medio funcional tienen niveles plasmáticos elevados de bradisinina y taquiquininas, que

son péptidos que inducen vasodilatación, enrojecimiento de la piel y contracción intestinal.

### Insulina

Para el diagnóstico de pNET secretores de insulina (insulinomas), se puede confirmar el hiperinsulinismo endógeno si la insulina se eleva de manera inadecuada durante la hipoglucemia. La hipoglucemia debe diagnosticarse utilizando la tríada de Whipple: síntomas y / o signos de hipoglucemia; un nivel plasmático de glucosa concurrentemente bajo; y resolución de los síntomas después de la corrección de la hipoglucemia.

En el momento de un evento hipoglucémico confirmado, cuando los niveles de glucosa en la sangre son  $\leq 2.1$  mmol / l, ya sea espontáneamente o durante un ayuno supervisado de 72 horas, los médicos deben medir los niveles de insulina, péptido C, pro insulina y terapias de hipoglucemia oral. (Cryer, 2009)

Estos valores ayudan a diferenciar entre el hiperinsulinismo endógeno (insulina  $> 18$  pmol / l y el péptido C  $\geq 0.2$  nmol / l) y otras causas de hipoglucemia, como la insulina exógena, los fármacos hipoglucemiantes orales o la autoinmunidad. Los niveles bajos de insulina y péptido C pueden ser causados por un tumor de células no aisladas del factor de crecimiento de insulina 2 (IGF2) y, por lo tanto, los médicos deben considerar este resultado poco frecuente. Varios estudios informaron que la sensibilidad de un ayuno supervisado de 72 horas para la detección de insulinomas fue del 100%, y la mayoría de los pacientes cumplieron con la tríada de Whipple en las primeras 48 horas (Dizon. 1999).

### Glucagón

El diagnóstico de un NET secretor de glucagón (también conocido como glucagonoma) se basa en el análisis de los niveles de glucagón en ayunas. En pacientes con glucagonoma, los niveles de glucagón en ayunas a menudo aumentan más de 10 a 20 veces por encima del valor de referencia superior, y el diagnóstico es bastante claro. Sin embargo, el síndrome de glucagonoma también se ha diagnosticado en pacientes con niveles de glucagón en ayunas solo cuatro veces por encima del valor de referencia. (Eldor, 2011).

### Péptido intestinal vasoactivo

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) deriva su nombre de su efecto vasodilatador esplácnico, pero también estimula la contracción de las células del músculo liso entérico y la secreción pancreática exocrina e inhibe la secreción de ácido gástrico. A través de este mecanismo, la hipersecreción de VIP se caracteriza por diarrea severa, que resulta en acidosis e hipopotasemia, y se observa predominantemente en pacientes con pNET. La VIP se encuentra en el sistema nervioso central, pero también se encuentra en las neuronas del intestino, pulmón, suprarrenales, páncreas y hígado. En condiciones normales, los niveles circulantes de VIP son  $<20$  pmol / l. En grandes series, se encontró que el VIP es 100% específico para la presencia de VIPoma en pacientes con diarrea. Los autores de esta serie de casos, que incluyó a cerca de 1.000 pacientes con diarrea, informaron que todos los pacientes con un nivel de VIP elevado ( $> 60$  pmol / l) tenían un VIPoma. Sin embargo, un nivel VIP normal no descarta un VIPoma, como en los VIPomas pequeños, los niveles VIP pueden ser normales.

### Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático es un biomarcador hormonal que se expresa predominantemente en las llamadas células polipeptídicas pancreáticas que se encuentran dentro de la cabeza y en el proceso uncinado del páncreas. (Ekblad 2002) La hormona puede ser secretada por NETs (Friesen 1980), y no está asociada con secuelas clínicas, pero se ha postulado un papel del polipéptido pancreático en el desarrollo de hiperglucemia.

### Gastrina

El síndrome de Zollinger-Ellison, causado por la hipersecreción de gastrina por los gastrinomas (a menudo localizados en el páncreas o el duodeno), se caracteriza por una enfermedad grave de úlcera péptica. El síndrome de Zollinger-Ellison se diagnostica por los niveles elevados de gastrina en ayunas en presencia de un aumento de la producción de ácido gástrico (Obergh, 2017).

Los niveles de gastrina en ayunas > 1,000 pg / ml son diagnósticos para un gastrinoma, mientras que para niveles de gastrina en ayunas entre el límite superior de lo normal y 1,000 pg / ml, se debe realizar una prueba de secretina (Berna,2006). Una prueba de secretina, que tiene una sensibilidad diagnóstica del 94% y una especificidad del 100%, es positiva si la gastrina aumenta > 120 pg / ml. (Bern, 2006).

Síndrome	Síntomas	Biomarcadores	Valores de corte	Tratamiento específico
Síndrome carcinoide	Enrojecimiento de la piel, diarrea, broncoespasmo y fibrosis de la válvula cardíaca	Urine 5-HIAA Plasma 5-HIAA Serotonina plaquetaria NT-proBNP	40–50 µmol por día 118 nmol/l 5.4–9.3 nmol por 10 <sup>9</sup> plaquetas 24–31 pmol/l	Análogos de somatostatina o telotristat
Insulinoma	Hipoglucemia	Insulina Péptido C Pro-insulina	18 pmol/l 0.2 nmol/l 5 pmol/l	Diazóxido, análogos de somatostatina o everolimus
Glucagonoma	Diabetes mellitus, emaciación, glositis y eritema migratorio necrolítico.	Glucagon en ayunas	500 pg/ml	Insulina o análogos de somatostatina
Zollinger–Ellison	Reflujo gastroesofágico recurrente y enfermedad péptica ulcerosa	Gastrina en ayunas	1000 pg/ml	Inhibición de la bomba de protones en dosis altas
VIPoma	Episodios de diarrea severa	VIP	20-60 pmol/l	operamida, reposición de electrolitos o análogos de somatostatina
Síndrome de Cushing	Aumento de peso, infecciones oportunistas, diabetes mellitus, hipertensión, atrofia muscular, hematomas fáciles y alcalosis hipopotasémica	Cortisol después de 1 mg de dexametasona durante la noche. Excreción urinaria de cortisol. Cortisol salival a medianoche. ACTH	50nmol/l  Referencia superior de normal 4 nmol/l  Normal o elevada	Adrenalectomía bilateral, inhibidores de enzimas esteroideogénicas (ketoconazol y metirapona) o antagonista de GR (mifepristona)
Acromegalia	Crecimiento acral, protuberancia frontal, sudoración y cardiomegalia.	IGF1  Test de supresión de la hormona de crecimiento.  Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	Por arriba de los niveles normales  1 µg/l  Detectable	Análogos de somatostatina
Hipercalcemia maligna	Hipercalcemia (en presencia	Péptido relacionado con la	Por arriba de ñps valores normales	Hidratación, analogos de somatostatina, bifosfonatos.

	de un nivel de hormona paratiroidea suprimido)	hormona paratiroidea		
--	--	----------------------	--	--

El límite superior de referencia normal depende del ensayo utilizado. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindoleacético; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GH, hormona del crecimiento; GR, receptor de glucocorticoides; NET, tumor neuroendocrino; NT-proBNP, péptido natriurético pro-cerebro amino-terminal; OGTT, prueba oral de tolerancia a la glucosa; VIP, péptido intestinal vasoactivo. Todos medidos durante la hipoglucemia sintomática con glucosa  $\leq 2.1$  mmol / l. Medido sin el uso de inhibidores de la bomba de protones y en presencia de hipersecreción de ácido gástrico; pH  $\leq 2$  o salida de ácido basal  $> 15$  mEq / h. Para niveles entre el límite superior de normal y 1,000 pg / ml, se recomienda una prueba de secretina.

### **2.3 ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y MANEJO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS**

Cuando se sospecha un tumor neuroendocrino, las investigaciones incluyen pruebas bioquímicas (CgA sérico y ácido 5-hidroxiindoleacético urinario, el producto de descomposición de la serotonina) e imágenes como la ecografía, la TC y la RM. Además de la radiología convencional, la imagen funcional / molecular o nuclear es de particular importancia en las decisiones de diagnóstico, estadificación y tratamiento de las NET bien diferenciadas. Un gran porcentaje de las NET tiende a retener las propiedades de las células neuroendocrinas y a expresar los receptores de somatostatina (SSTR) en su superficie. Los tumores bien diferenciados normalmente expresan SSTR, de los cuales hay cinco subtipos diferentes, en particular el subtipo 2 (SSTR2). SSTR se sobreexpresa por NET (6). La sobreexpresión de SSTR se explora mediante el uso de análogos de péptidos de somatostatina (SST) radiomarcados que dan como resultado una modalidad de imagen altamente sensible y específica. (Pencharz, 2018)

Los roles de las imágenes en el diagnóstico, pronóstico y manejo de las redes son críticos e indispensables. La imagen es importante para el diagnóstico de NET. En pacientes con síndromes de hipersecreción hormonal como el síndrome carcinoide, los resultados positivos de las pruebas bioquímicas por sí mismos no son suficientes para establecer un diagnóstico de NET porque los resultados de las pruebas son falsos positivos debido a las interferencias de otras enfermedades, medicamentos y errores de laboratorio. (YU, 2018)

Los estudios de imagen recomendados en el momento de la evaluación inicial incluyen radiografía de tórax, TC o IRM del abdomen y la pelvis y gammagrafía de Octreoscan (<sup>111</sup>In-pentocrétide). (Gardner, 2007.)

Las imágenes funcionales pueden determinar la idoneidad de algunas terapias sistémicas, como la terapia con radionúclidos con receptores peptídicos. Además, las funciones del agente de imagen funcional como terapia de cáncer son prometedoras para los pacientes con NET. (Yu, 2018)

Existen diversas modalidades para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, los cuales se clasifican en anatómicos y funcionales.

Anatómicos	Funcionales
US TC (incluyendo enterografía por TC) MRI (incluyendo enterografía MRI)	Radio-iodinated meta-Iodo-benzyl-guanidine (mIBG) In-111 octreotide scan Ga-68 análogo de somatostatina PET Exendin 4 Análogo de GLP-1

### 2.3.1 Tomografía Computarizada

La tomografía computarizada (TC) es la mejor modalidad de imagen para los pulmones, y es suficiente para la mayoría de los órganos sólidos si también se administra contraste intravenoso y se realizan imágenes multifásicas. Para el tracto gastrointestinal (GI), el contraste oral o por enema aumentan la probabilidad de identificar lesiones de la mucosa, como los NET. Para las imágenes de intestino delgado, la enterografía por TC, que es TC con contraste oral de gran volumen, neutro o de baja densidad (para distender el intestino delgado) y contraste intravenoso para lograr una mejor visualización de la pared del intestino delgado y la mucosa. Los cortes de tomografía computarizada (TC) pueden detectar lesiones de hasta 0,5 cm. (Yu 2018)

En la TC, las PET aparecen como masas sólidas circunscritas que tienden a desplazar las estructuras circundantes. Por lo general, son hiperatenuantes en las imágenes de fase arterial y venosa, un hallazgo debido a su rica red capilar. (Lewis, 2010). Las lesiones más pequeñas tienden a ser más homogéneas, y es más

probable que las lesiones más grandes demuestren una mejora heterogénea, un hallazgo debido a áreas de degeneración quística, necrosis, fibrosis y calcificación (Buetow, 1997).

Las PET que son principalmente quísticas suelen tener un borde hipervascular, un hallazgo que les permite distinguirlas de otras neoplasias quísticas y que, según un estudio, se observa en el 90% de las PET quísticas (Ligneau, 2001). En una comparación de imágenes de fase arterial y venosa, la mayoría de los estudios informaron que las imágenes obtenidas durante la fase arterial aumentaron la visibilidad de las lesiones y produjeron una sensibilidad del 83% -88% en comparación con el 11% -76% de las imágenes obtenidas en la fase venosa portal. Los ganglios linfáticos y las metástasis hepáticas también son hipervasculares y, por lo tanto, más visibles en las imágenes de fase arterial . (Stafford-Johnson, 1998)

Las metástasis hepáticas a menudo demuestran una mejora en forma de anillo. La afectación arterial, una característica importante para la estadificación y el tratamiento, puede evaluarse con el uso de reformación multiplanar de las imágenes de la fase arterial y, aunque es poco frecuente, el encierro venoso y la invasión se representan mejor en las imágenes obtenidas en la fase venosa portal.

Los protocolos estándar de TC varían según la institución. Los estudios pancreáticos de fase dual a menudo incluyen imágenes de fase arterial obtenidas a los 20-25 segundos después de la inyección de material de contraste intravenoso no iónico e imágenes de fase venosa portal obtenidas a los 55-70 segundos después de la inyección. En pacientes con una PET conocida, el hígado debe ser evaluado en busca de metástasis hipervasculares. Las imágenes de la fase del parénquima pancreático se pueden obtener entre 35 y 40 segundos después de la inyección como parte de un estudio trifásico o en lugar de las imágenes de la fase arterial. Los agentes de contraste oral de baja densidad, como el agua, pueden mejorar la visualización de tumores intraluminales o tumores pancreáticos que están cerca del intestino (Horton, 2004)

## Resonancia Magnética

La MRI ofrece múltiples protocolos de imagen y contrastes. Para evaluar la metástasis hepática NET, a menudo se utilizan imágenes ponderadas en T2 sin o con supresión de grasa, imágenes ponderadas por difusión e imágenes multifásicas. (Gardner, 2007). Las imágenes ponderadas en T2 con una secuencia de eco de giro rápido y la imagen ponderada por difusión son rápidas para adquirir imágenes y no necesitan contraste. Las imágenes ponderadas en T2 diferencian las NET metastásicas del hígado normal por el contenido de líquido tisular (el tumor generalmente tiene más) y la imagen ponderada por difusión permite el movimiento libre aleatorio de las moléculas de agua (los tumores tienen menos). Las imágenes multifásicas requieren contraste intravenoso. Los contrastes extracelulares regulares de gadolinio (por ej., Gadoterate) permiten que la fase arterial temprana, la fase arterial tardía (fase portal temprana) y las imágenes de fase portal dibujen una diferencia entre los tumores y el hígado (el tumor parece más brillante que el hígado), mientras que los contrastes hepatobiliar (por ejemplo, Ácido gadoxético) se utilizan cada vez más para lograr una fase hepatobiliar tardía para diferenciar aún más las lesiones NET metastásicas del parénquima hepático normal (el tumor parece más oscuro que el hígado). Hay muchos otros protocolos de MRI disponibles, pero de uso menos frecuente. (Yu, 2018).

La RM tiene una sensibilidad similar a la de la TC multifásica para la detección de TEP (Ichikawa, 2000). Un páncreas normal muestra una intensidad de señal alta en las imágenes ponderadas en T1. (Lewis, 2010).

Las PET aparecen como masas relativamente hipointensas, redondas u ovaladas, circunscritas en imágenes ponderadas en T1, con y sin saturación de grasa, y la mayoría de las PET muestran una intensidad de señal mucho mayor que la de un páncreas normal en imágenes ponderadas en T2. También pueden demostrar una intensidad de señal intermedia o baja en imágenes ponderadas en T2, con una intensidad de señal más baja observada en lesiones con cantidades sustanciales de colágeno, un hallazgo menos común (Thoeni, 2002)

Las PET son hiperintensas en relación con un páncreas normal en imágenes de fase arterial y venosa con contraste, y pueden mostrar una mejora homogénea, en



forma de anillo o heterogénea; El realce en forma de anillo y heterogéneo se observa en lesiones más grandes con áreas quísticas o necróticas. (Lewis, 2010)

La TC se ha utilizado durante muchos años, está ampliamente disponible y es menos costosa que la RM. Las imágenes de TC son intuitivas para la mayoría de los médicos no radiólogos, lo que facilita la comunicación ante radiólogos y clínicos. La TC, sin embargo, somete a los pacientes a la exposición a la radiación y es menos sensible que la RM en las imágenes de NET en órganos sólidos. Las imágenes de IRM son más difíciles de entender por los no radiólogos y los protocolos de RMN pueden ser complejos y llevar mucho tiempo. El procedimiento de RM también es difícil de tolerar en pacientes con claustrofobia. Teniendo en cuenta estas consideraciones, en general se acepta que la TC es mejor para las imágenes NET de tórax, la MRI es mejor para las metástasis hepáticas NET y las enterografías de TC y MRI son igualmente efectivas para las imágenes NET del intestino delgado.(Yu, 2018)

En el caso de los insulinomas, su pequeño tamaño de los insulinomas (generalmente  $\leq 2$  cm) desafía la detectabilidad mediante técnicas de imagen convencionales, como la tomografía computarizada (TC) con contraste, la resonancia magnética (IRM) con contraste y la ecografía endoscópica (USE). El enfoque de la estimulación arterial selectiva del calcio y el muestreo venoso (ASVS) muestra una alta sensibilidad, pero solo detecta el lecho vascular del insulinoma, no el insulinoma en sí, y puede asociarse con un riesgo relevante de complicaciones. (Antwi, 2018)

Una revisión reciente de 2379 casos informó una sensibilidad media del 85%, 76%, 58% y 54% en la detección precisa de insulinomas por ASVS, EUS, MRI y TC, respectivamente, lo que indica que todavía hay necesidad de una herramienta no invasiva más sensible. ( Mehrabi, 2014).

## **2.4 ESTUDIOS FUNCIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE TUMORES NEUROENDOCRINOS**

### 2.4.1 PÉPTIDO TIPO 1 ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN

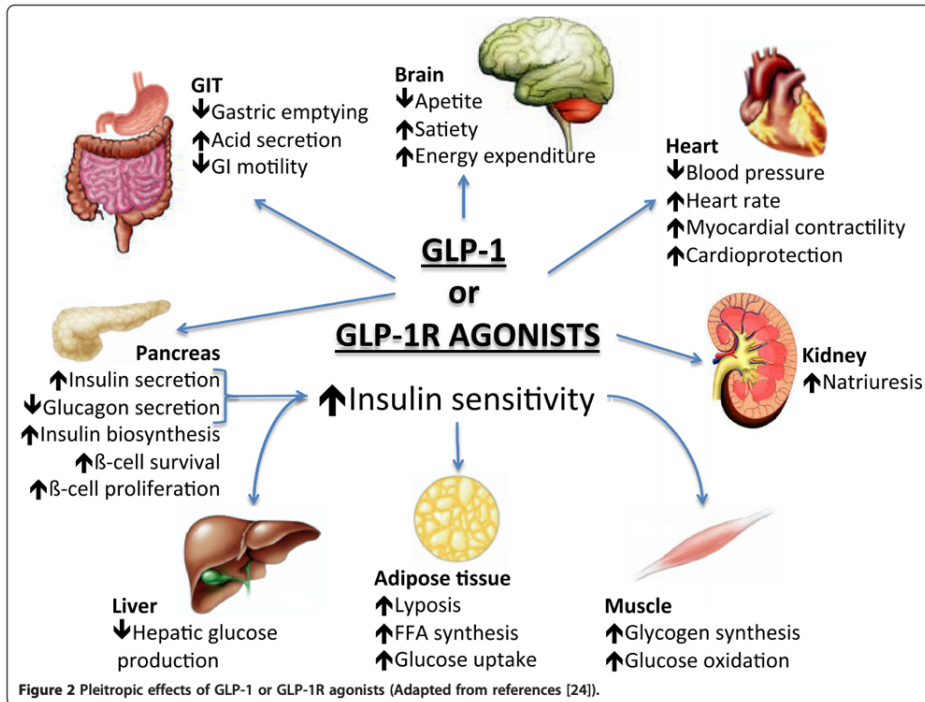
El péptido similar al glucagón 1 (GLP1) es una hormona peptídica gastrointestinal que estimula la secreción de insulina de las células B pancreáticas y promueve la síntesis de insulina. El GLP1, codificado por el gen del glucagón (GCG), se produce mediante el procesamiento proteolítico postraduccional específico del tejido de un gran precursor que contiene tres péptidos independientes GCG, GLP1 y GLP2 (Hwang, 2013)

Los GLP1 biológicamente activos consisten en 30 o 31 aminoácidos, los cuales tienen funciones y metabolismo similares, aunque la mayoría de los GLP1 secretados por el intestino están aminados en el extremo C y tienen una longitud de 30 aminoácidos (Hwang,2013).

Es extensa la variedad de funciones que ejerce este péptido, también considerado como una incretina. (Figura 5 )

El GLP1 es secretado por las células L del intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos, regula el nivel de glucosa en la sangre al inducir la secreción de insulina de una manera dependiente de la concentración de glucosa, mientras que suprime la liberación de GCG de las células A pancreáticas. (Hwang 2013). Por otra parte, estimula la proliferación y diferenciación de las células  $\beta$  pancreáticas, además de inhibir el vaciamiento gástrico y el apetito a nivel hipotalámico (Nauck, 2009). En menor cantidad se ha demostrado que es producido en neuronas del tronco cerebral.

En el cerebro, se sabe que el GLP1 promueve la saciedad al regular el apetito y la ingesta de alimentos, lo que resulta en una pérdida de peso corporal (Zander et al. 2002).



Kerr F, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Saraiva and Sposito Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:142

## 2.4.2 RECEPTORES DEL PÉPTIDO TIPO 1 ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN

Para que se lleve a cabo las actividades fisiológicas del GLP1 es necesaria la interacción con el receptor GLP1 (GLP1R), que se expresa en los islotes pancreáticos, el cerebro, el corazón, el riñón y el tracto gastrointestinal. (Álvarez 2005).

GLP1R es un miembro de la familia del receptor de secretina (SCTR) (clase B1) de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que comprenden 15 receptores humanos para 20 ligandos peptídicos correspondientes (Hwang 2013).

Los receptores estimulados por ligandos aumentan el AMPc intracelular al acoplarse al adenilato ciclasa a través de la proteína Gs (Fehmann et al. 1995) y al elevar el calcio citosólico a través de la activación de la vía PCL mediada por Gq. Sin embargo, un estudio informa que las respuestas de calcio pueden ser efectos secundarios relacionados con un aumento del AMPc intracelular (Kang et al. 2001).

Los receptores de hormonas peptídicas acopladas a proteínas G desempeñan un papel cada vez más importante como dianas tumorales en la medicina del cáncer.

La base molecular subyacente es principalmente una sobreexpresión de un receptor peptídico específico en células tumorales, independientemente de las funciones del receptor, esta sobreexpresión permite la obtención de imágenes gammagráficas dirigidas a receptores y la radioterapia de tumores con análogos de péptidos radiomarcados adecuados. Históricamente, los receptores de somatostatina fueron los primeros receptores identificados para estos propósitos. Se expresan en alta incidencia y en niveles altos en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (Reubi, 2003).

La gammagrafía con octreótido, un análogo de somatostatina (OctreoScan®) representa hoy en día un procedimiento de imagen estándar para pacientes con tumores neuroendocrinos del intestino, mientras que la PET / TC con análogos de somatostatina marcados con  $^{68}\text{Ga}$  resulta ser incluso superior a OctreoScan (Gabriel 2007)

La explotación de las vías de GLP-1 representa un enfoque terapéutico ideal para los pacientes con diabetes tipo 2, ya que interfiere con los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. De hecho, los análogos de GLP-1 sintéticos están aprobados por la FDA y EMEA para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Nauck, 2009) .

#### 2.4.3 GLP-1R EN TUMORES

La expresión de GLP-1R se ha evaluado sistemáticamente en un amplio espectro de tejidos tumorales humanos originales utilizando la autorradiografía de receptores *in vitro* (Reubi, Waser 2003; Korner 2007; Waser 2011). El GLP-1R se identificó así en tumores endocrinos, embrionarios y cerebrales específicos, pero virtualmente no en carcinomas (Tabla ). La expresión de GLP-1R más sorprendente se encontró en insulinoma. Este es un tumor endocrino de las células de los islotes pancreáticos con un comportamiento biológico mayormente benigno, pero caracterizado clínicamente por síntomas severos de hiperinsulinismo debido a la secreción de insulina. Los insulinomas benignos expresaron GLP-1R en incidencia muy alta (> 90%) y densidad extremadamente alta . De hecho, no se ha encontrado ningún otro receptor peptídico que exhiba niveles de expresión tan altos

en este tipo de tumor (Reubi y Waser 2003.). Por el contrario, los insulinomas malignos en metástasis expresaron GLP-1R significativamente menos frecuentemente.

*Expresión de los receptores de GLP-1 (Tabla ; Kerner, 2007)*

<b>Tipo de tumor</b>	<b>Incidencia del receptor GLP-1</b>	<b>Densidad del receptor GLP-1*</b>
<b>Tumores endocrinos</b>		
• <b>Insulinomas benignos</b>	25/27 (93%) 4/11 (36%)	<b>8,133</b> <b>8,508</b>
• <b>Insulinomas malignos</b>	10/10 (100%) 2/4 (50%)	<b>2,461</b> <b>910</b>
• <b>Gastrinomas</b>	1/4 (25%)	<b>3,028</b>
• <b>Glucagonomas</b>	8/27 (30%)	<b>1,027</b>
• <b>VIPomas</b>	11/29 (38%)	<b>2,456</b>
• <b>Carcinoide ileal</b>	12/20 (60%)	<b>3,970</b>
• <b>Tumores carcinoides bronquiales</b>	5/18 (28%) 5/18 (28%)	<b>1,353</b> <b>1,326</b>
• <b>Feocromocitomas</b>		
• <b>Paragangliomas</b>		
• <b>Cáncer medular de tiroides</b>		
<b>Tumores embrionarios</b>		
• <b>Meduloblastoma</b>	3/12 (25%)	<b>1,246</b>
• <b>Nefroblastoma</b>	2/9 (22%)	<b>421</b>
• <b>Neuroblastoma</b>	3/16 (19%)	<b>932</b>
<b>Tumores cerebrales</b>		
• <b>Meningiomas</b>	7/20 (35%)	<b>989</b>
• <b>Astrocitomas</b>	4/16 (25%)	<b>1,069</b>
• <b>Glioblastomas</b>	2/21 (9%)	<b>790</b>
• <b>Ependimomas</b>	1/6 (16%)	<b>1,075</b>
•		
<b>Carcinomas</b>		
• <b>Adenocarcinoma de ovario</b>	2/12 (16%) 1/20 (5%)	<b>688</b> <b>1,283</b>
• <b>Adenocarcinoma de próstata</b>		
<b>*dpm/mg</b>		

Se encontraron niveles altos de GLP-1R en solo 36% de los insulinomas malignos (Wild, 2011). En las células de insulinoma, el GLP-1R puede representar un mediador de la secreción de insulina: en un modelo de células de insulinoma transfectadas con GLP-1R, la liberación de insulina mediada por glucosa aumentó en comparación con las células de control, en paralelo con un aumento del segundo mensajero intracelular del GLP-1R.

Además, otros tumores endocrinos del páncreas funcionales expresaban GLP-1R, en particular gastrinomas, pero en cantidades más bajas en comparación con los insulinomas (Reubi y Waser, 2003). Además, se descubrieron GLP-1R en varios tumores endocrinos extrapancreáticos, incluidos carcinoides ileales, feocromocitomas, paragangliomas, tumores carcinoides bronquiales y carcinomas medulares de tiroides, mientras que no se identificaron en adenomas hipofisarios o tumores corticales suprarrenales (Korner, 2007). Los feocromocitomas son de particular interés clínico debido a sus altos niveles de expresión de GLP-1R (Tabla ).

Se encontraron niveles de expresión de GLP-1R más bajos en tumores embrionarios, que incluyen meduloblastoma, nefroblastoma y neuroblastoma (Tabla). Mostraron GLP-1R en baja densidad en 15 a 25% de los tumores (Korner, 2007). De manera similar, los tumores del sistema nervioso tales como meningiomas y astrocitomas demostraron una incidencia de GLP-1R entre 25 y 35%, mientras que los glioblastomas y ependimomas expresaron GLP-1R en 9-16% y los schwannomas carecían de GLP-1R (Tabla ; Korner, 2007).

Por el contrario, los carcinomas mostraron una expresión de GLP-1R muy baja o nula. Solo los carcinomas de ovario y próstata rara vez mostraron GLP-1R a niveles bajos, mientras que los carcinomas de pulmón, colorrectal, gástrico, pancreático, hepatocelular y colangiocelular, así como los carcinomas de pulmón (carcinomas de células no pequeñas y pequeñas) fueron negativos para GLP-1R, del mismo modo, los linfomas no Hodgkin no expresaron GLP-1R (Tabla ; Korner, 2007).

Entre todos los tipos de tumores que expresan GLP-1R, los insulinomas tienen interés clínico para una selección *in vivo* en pacientes, basándose en que: los insulinomas exhiben niveles altos de expresión de GLP-1R con respecto a la

incidencia y a la densidad; los insulinomas benignos, en contraste con la mayoría de los otros tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, muestran niveles de expresión relativamente bajos de receptores de somatostatina, por lo que el OctreoScan no es una herramienta fiable para detectar estos tumores (Plockinger, 2004).

En tercer lugar, la localización intraoperatoria exacta de los insulinomas es crítica para minimizar la intervención quirúrgica (Rostambeigi y Thompson 2009), lo cual es difícil debido al pequeño tamaño de los insulinomas benignos (generalmente de 10 a 20 mm). Los procedimientos radiológicos convencionales (endosonografía, RM y TC) no siempre tienen éxito en la localización de los insulinomas ( Chatziioannou, 2001). La [ <sup>18</sup> F ] DOPA PET muestra actualmente resultados controvertidos, con sensibilidades que varían entre el 17 y el 90% (Tessonnier, 2010).

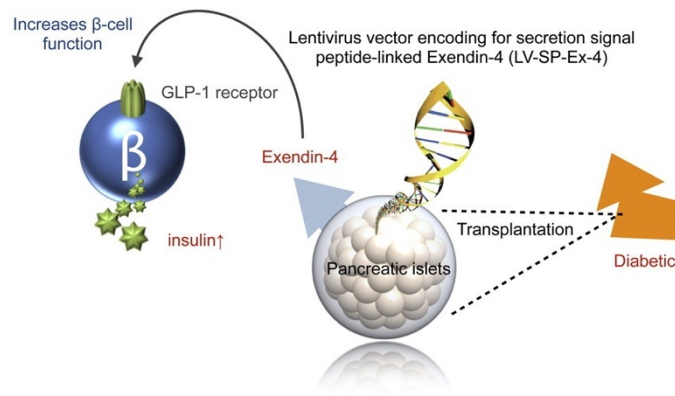
### **ANÁLOGOS DE GLP-1 RADIOMARCADOS (EXENDIN-4 Y EXENDIN 9-39)**

Los análogos de GLP-1 radiomarcados representan productos farmacéuticos con características favorables. Debido a su pequeño tamaño, muestran una rápida difusión y una rápida depuración de la sangre y carecen de inmunogenicidad. Además, los radiopéptidos exhiben solo efectos secundarios raros ( Reubi, 2003 ). Además, el radiomarcaje es fácilmente factible, preferiblemente después de unir un quelante al péptido (Reubi y Macke, 2008). En cuanto a estos receptores existe un análogo estable natural, la exendin-4, que es un péptido de 39 aminoácidos cuya secuencia es [HGEFTFTSDLKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS]) (Yap & Misuan 2018) (figura ), se encuentra en el veneno del monstruo de gila ( *H. suspectum* ), que es una especie de lagartija venenosa distribuida de forma nativa en el suroeste de los Estados Unidos y Sonora. Las principales proteínas presentes en el veneno de *H. suspectum* son la fosfolipasa A<sub>2</sub> ácida, los péptidos natriuréticos y helocinestatina, la serina proteasa tipo calicreína, la fosfolipasa A<sub>2</sub> de tipo III y el homólogo de la convertasa 1 neuroendocrina, que probablemente convierten las proexendinas en una forma madura y activa.( Sanggaard 2015).

Actúa como agonista a los GLP-1Rs y presenta un 53% de homología con el GLP-1 por lo que se une de manera similar al GLP-1R. Debido a esta analogía se han estudiado radioconjugados de Exendin para ser dirigidos específicamente a los GLP-1R. (Goke 1993)



El Exendin 4 es un potente insulínotropico en humanos y en roedores (FIGURa) (Jeong 2012) presenta gran afinidad al GLP-1R y su vida media biológica es más larga en comparación con el GLP-1 (Doyle, 2003).



GLP - 1 es muy susceptible a la degradación a través de DPP (dipeptidilpeptidasas  $\zeta$ - IV. En el plasma humano, la actividad de DPP-IV da como resultado una vida media aparente para GLP - 1 intacto de 1–2 min(Janssen 2013 ), en contraste con los análogos del GLP1 que son resistentes a la degradación por las dipeptidilpeptidasas-IV, lo que aumenta su resistencia a la degradación por la dipeptil peptidasa y, por lo tanto, aumenta su vida media in vivo a aproximadamente 2.4 h (Cvetković, 2007), ya que la secuencia N-terminal (His:Gly:Glu) no es reconocida por las DPP IV debido a que se ha sustituido Al por Gly (Doyle 2003).

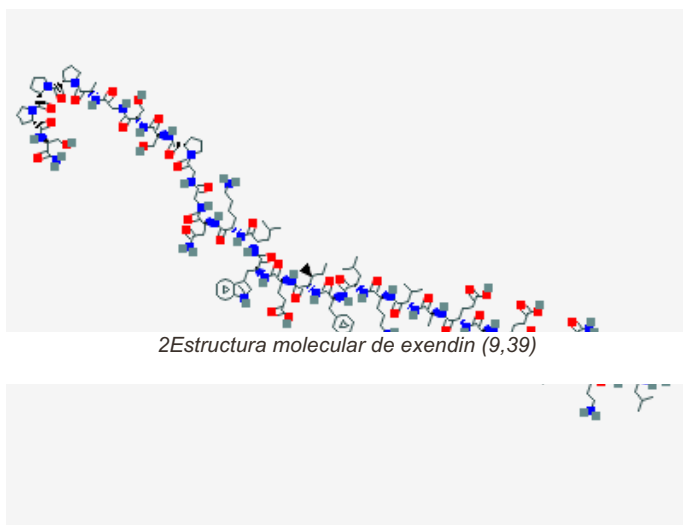


La exendina-4 tiene una alta afinidad por el receptor GLP-1, con un valor  $K_d$  de aproximadamente  $1.4 \times 10^{-10}$  M. La exendina (9-39) es una versión truncada de la exendina-4 y también tiene una alta afinidad a GLP-1 receptor, con un valor de  $K_d$  de alrededor de  $3 \times 10^{-9}$  M (Goke , 1993) Sin embargo, a diferencia de la exendina-4, la exendina truncada (9-39) no promueve la secreción de insulina; en cambio, actúa como antagonista del receptor de GLP-1, y es potencialmente un inhibidor competitivo de la exendina-4 ( Fehmann 1994), por lo tanto se podría utilizar para revertir los efectos adversos del exendin 4.

Peptide	Amino acid sequence
GLP-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG
exendin-3	<u>HSDGTFTSDLSKQMEEEA</u> VRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
exendin-4	<u>H</u> EGTFTSDLSKQMEEEA <u>V</u> RLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>
exendin(9-39)	<u>DLSKQMEEEA</u> VRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH <sub>2</sub>

*Diferencias de los derivados de Exendin de las secuencias de aminoácidos en Brom 2012*

Algunos estudios recientes han demostrado que el Exendin-4 presenta diversas reacciones adversas como incrementar la secreción de insulina, la hipoglucemia es uno de los efectos adversos a considerar. Sin embargo, los bajos niveles de azúcar en la sangre es infrecuente y ocurre principalmente cuando se combina con



sulfonilureas. Otros eventos adversos frecuentes son la náusea, vómito y diarrea que se presenta aproximadamente en la mitad de los pacientes(Sierra-Ascencio, 2006)

Adicionalmente, existen reportes recientes que indican que los antagonistas se captan en células tumorales en mayor proporción

que las moléculas agonistas, en un estudio realizado en pacientes con feocromocitoma y cáncer de colon, se identificó que en concentraciones bajas de exendin 4 aumenta la proliferación de líneas celulares. (Saber-Ayad 2018)

## SOMASTOSTATINA

La somatostatina (SST) es un polipéptido natural con dos formas bioactivas de 14 y 28 aminoácidos (NH<sub>2</sub> -Ala-GlyCys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH), respectivamente, descubierta incidentalmente como inhibidor de la hormona del crecimiento (GH) en 1972. Posteriormente, se descubrió que la SST inhibe no solo la GH, sino también la liberación de muchas hormonas gastrointestinales, como la insulina, la gastrina y el glucagón. Además, reduce la secreción y motilidad gástrica y pancreática exocrina, el flujo sanguíneo portal y la absorción intestinal (Modlin, 2010).

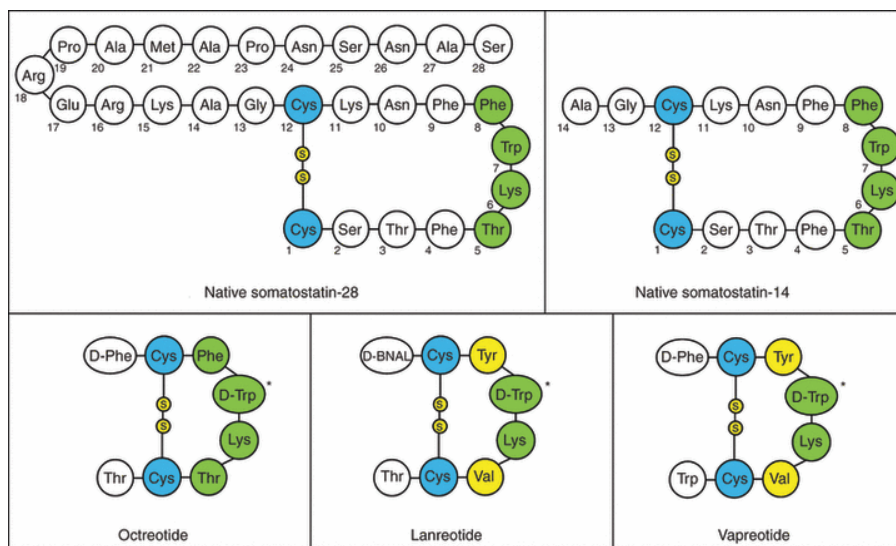


Ilustración 3 Estructura nativa de la somatostatina y sus análogos. (Modlin, 2010)

Los efectos fisiológicos de la TSM son el resultado de una interacción específica con los receptores de somatostatina, una familia de proteínas acopladas a G con cinco subtipos de receptores (SSTR1-5) (Kaemmerer, 2015). La somatostatina es sintetizada en el hipotálamo y páncreas, actúa como neurotransmisor y como hormona en otros sitios, posee una vida media corta (2-3 min) en la sangre debido a su rápida degradación enzimática.

### 2.4.5 OCTREÓTIDE

La octreótida (SMS201-995) fue finalmente sintetizada en 1979, culminando así un proyecto que fue iniciado en 1975 por el químico Wilfried Bauer. ( Bauer, 1982). El Octreotide retuvo ( Figura 4) la porción Phe-Trp-Lys-Thr de la molécula nativa que

constituyó el fármaco esencial y mostró un enlace de alta afinidad por SSTR2 y SSTR5, baja afinidad por SSTR1 y SSTR4 y afinidad media por SSTR3. (Bruns, 1994). Octreotide fue el primer análogo de la somatostatina disponible y se introdujo en la práctica clínica en 1983 para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos hipofisarios, pancreáticos e intestinales productores de hormonas (Bauer, 1982) Una vez absorbido, el octreótido se distribuye principalmente en el plasma, donde el 65% está unido a proteínas. Aproximadamente un tercio se excreta sin cambios en la orina y en pacientes con insuficiencia renal, la depuración puede reducirse en aproximadamente un 50%. La mitad del tiempo de eliminación después de una inyección subcutánea es de aproximadamente 2 h y a diferencia del péptido nativo, no es evidente una hipersecreción de hormona de rebote. (Lamberts, 1996). El octreotide es mucho más potente que la molécula nativa (~20 veces) (Bauer, 1982)

#### 2.4.6 RECEPTORES DE SOMATOSTATINA

Cada SSTR es una molécula transmembrana que pesa aproximadamente 80 kDa. La somatostatina ejerce su acción al inhibir la formación de 3', 5' monofosfato cíclico dependiente de proteína G (AMPC) de una manera dependiente de la dosis en concentraciones subnanomolares. SSTR2 está sobre expresado en NET. SSTR2 es la molécula diana clave para los análogos de somatostatina (SSA) radiomarcado. Al unirse a su receptor, el complejo (SSA-sstr) sufre una internalización celular, lo que aumenta el efecto terapéutico del fármaco radiomarcado.

Los NET a menudo expresan SSTR en niveles altos, siendo SSTR2 el subtipo más prevalente (Kulaksiz, 2002 ). Los niveles de expresión de SSTR y el subtipo predominante varían entre los tipos de tumores. Mientras que la mitad de los pacientes con insulinooma expresan SSTR2, se encuentran niveles altos de SSTR2 en más del 90% de los pacientes con gastrinoma (Modlin, 2010). En pacientes con NET broncopulmonares, se informó recientemente que SSTR1 era el subtipo más frecuente (Kaemmerer, 2015).

Propiedades de los 5 tipos de receptores de somatostina humana					
Propiedades	Subtipo 1	Subtipo 2	Subtipo 3	Subtipo 4	Subtipo 5

Localización cromosómica	14	17	32	20	16
Acoplamiento a proteína G	SI	SI	SI	SI	SI
Actividad de adenilato ciclasa.	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida
Actividad de fosfato tirosina	Incrementada	Incrementada	No investigada	No investigada	No investigada
Distribución normal	Cerebro, pulmones, estómago, yeyuno, riñones, hígado, pancreas	Cerebro y páncreas	Cerebro y pancreas	Cerebro y pulmones	Cerebro, corazón, glándulas adrenales, placenta, glándula pituitaria, intestino delgado y músculo esquelético

*Ilustración 4 Propiedades de los 5 subtipos de receptores de somatostatina (Lamberts, 1996)*

## **2.5 MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR EN TUMORES NEUROENDÓCRINOS**

A lo largo de la historia de la medicina nuclear, se han utilizado gran diversidad de radiofármacos, con el fin de proporcionar información en el diagnóstico o estadificación de diferentes patologías.

La imagen molecular representa el futuro de la imagenología diagnóstica e implica el monitoreo espacio-temporal no invasivo de procesos a nivel molecular y celular en humanos y otros seres vivos. En los últimos años en la radiofarmacéutica los estudios se han enfocado hacia el desarrollo de radiofármacos como sensores moleculares ya que son únicos en su capacidad para dirigirse a sitios específicos aprovechando las capacidades propias del organismo. En imagenología molecular se han empleado técnicas como la RMN, PET, SPECT. En la actualidad los equipos híbridos combinan imágenes de función y anatomía: una gammacámara o un equipo PET unido a un equipo de alta resolución anatómica, como el tomógrafo axial computarizado o la resonancia magnética). Así es posible registrar y fusionar la información de las imágenes funcionales con las anatómicas adquiridas en forma sucesiva. Además los equipos híbridos pueden cuantificar correctamente la información entregada por los radiotrazadores en las imágenes de SPECT o PET,

ya sea que provenga de un órgano superficial o profundo, al crear un mapa de corrección de atenuación de cada paciente (Neubauer, 2013)

Un radiofármaco es aquella sustancia que contiene un átomo radiactivo dentro de su estructura y que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación, puede ser administrado en los seres humanos con fines diagnósticos o terapéuticos. De acuerdo con el criterio de diseño, los radiofármacos pueden ser divididos en tres generaciones: (Okarvi, 2004)

#### Primera generación

- Compuestos químicos que se dirigían a un órgano determinado sin un receptor específico, o se administraban radiopartículas que fueran captadas explotando procesos fisiológicos normales en el cuerpo.

#### Segunda generación

- Este tipo de radiofármacos surgió en la década de los 80's como resultado del desarrollo de compuestos que tenían un radiometal unido con ligantes y con una geometría bien definida. Su biodistribución se establecía por sus características físico-químicas tales como carga total, peso molecular, forma y lipófila.
- Posteriormente surgió el concepto de agentes quelantes bifuncionales (BFCA), que son ligantes que no sólo enlazan al radiometal, sino que también pueden unirse por otro extremo de la molécula a receptores biológicos, por ejemplo los derivados del ácido aminodiacético. El concepto fue expandido en los años 90 para incluir el acoplamiento de radiometales con fragmentos bioactivos usando BFCA y posteriormente se iniciaron así los estudios en el diseño de radiofármacos de tercera generación.

#### Tercera generación

- Se utilizan en medicina nuclear para obtener imágenes de blancos moleculares específicos, y son únicos en su capacidad para detectar in vivo sitios bioquímicos determinados tales como receptores y enzimas.

El agente bifuncional se encuentra ubicado entre el radionúclido y la molécula blanco, este coordina firmemente al ion metálico unido con enlace covalente con la molécula específica del receptor de forma directa o con una molécula de unión. El fragmento bioactivo sirve como un transportador que lleva al radionúclido al sitio receptor en las células o moléculas blanco. Las moléculas bioactivas específicas de los receptores pueden ser fracciones de anticuerpos, péptidos, péptido miméticos, análogos del ADN, oligonucleótidos y ligantes no peptídicos. Los agentes de este tipo representan un cambio sustancial en los paradigmas del desarrollo farmacéutico por el empleo de las capacidades propias del organismo como vectores de radionúclidos (Okarvi, 2004)

El HYNIC es un grupo funcional que presenta alta eficiencia de marcado y alta actividad específica, ocupa uno de los dos sitios de coordinación del Tc debido a esto se utiliza un coligado como la tricina. La conjugación se produce entre el HYNIC y el grupo amino épsilon de los residuos de lisina de las proteínas, dando así un conjugado HYNIC-proteína. Finalmente, se obtiene un conjugado coordinado por dos moléculas de tricina y por el átomo N-terminal del grupo hidracina del HYNIC que posteriormente es marcado con  $^{99m}\text{Tc}$ .

El  $^{99m}\text{Tc}$  es producto del decaimiento del  $^{99}\text{Mo}$  con una vida media de 6 h. El generador de  $^{99}\text{Mo}$  está compuesto de una columna de alúmina con molibdeno 99 ( $^{99}\text{Mo}$ ) adsorbido, este fue diseñado con el propósito de producir molibdeno en lugar de uranio. (Mushtaq, 2012).

En el caso de tumores neuroendocrinos, se utilizan los análogos de péptidos marcados radiactivamente y representan productos farmacéuticos con características favorables, que se han utilizado para el diagnóstico y tratamiento de diversos tumores, debido a su pequeño tamaño, muestran una rápida difusión y una rápida depuración de la sangre y carecen de inmunogenicidad. Además, los radio péptidos exhiben raros efectos secundarios (Reubi, 2003). Asimismo, el radiomarcaje es fácilmente factible, preferiblemente después de unir un quelante al péptido (Reubi y Maecke, 2008).

Los péptidos son moléculas que consisten en varios aminoácidos unidos entre sí con enlaces peptídicos. El tamaño de los péptidos puede variar desde moléculas con solo dos aminoácidos hasta 50. A diferencia de las proteínas, generalmente no poseen una estructura tridimensional (terciaria) bien definida. Además, los péptidos no solo existen en forma natural sino que también pueden diseñarse sintéticamente como nuevas moléculas. Por lo tanto, su número real es actualmente muy grande. Esta revisión se limitará a los péptidos que se producen fisiológicamente y, dentro de este gran grupo, se centrará en los llamados péptidos reguladores que incluyen los neuropéptidos presentes en el cerebro, las hormonas peptídicas del intestino, así como los péptidos presentes en la vasculatura (péptidos vasoactivos)

y péptidos del sistema endocrino. Una lista de dichos péptidos reguladores con un enlace al cáncer se encuentra en la tabla. Se prestará especial atención a la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la colecistoquinina (CCK), el péptido liberador de gastrina (GRP) y la neurotensina.

Ilustración 5 Características generales de péptidos (Reubi 2003)

**TABLE 1**  
General characteristics of selected peptides

Peptide	No. of amino acids	Receptors (including subtypes nomenclature)	Effects on tumor growth <sup>a</sup>
Somatostatin	14 or 28	sst1, sst2A, sst2B, sst3, sst4, sst5	↓
VIP	28	VPAC1, VPAC2	↑
PACAP	27 or 38	PAC1	↑
CCK	8, 33, 39, or 58	CCK1, CCK2	↑
Gastrin	17 or 34	CCK2	↑
Bombesin	14	BB1 (NMB-R), BB2 (GRP-R), BB3, BB4	↑
GRP	27	BB2 (GRP-R)	↑
Neurotensin	13	NTR1, NTR2, NTR3	↑
NPY	36	Y1, Y2, Y4, Y5	?
Substance P	11	NK1, NK2, NK3	↑
Oxytocin	9	OT-R	?
LHRH	10	LHRH-R	↓
GLP-1	36	GLP-1-R	?
Calcitonin	32	Calcitonin-R	?
Endothelin	21	ETA, ETB	↑
Atrial natriuretic factor	28	ANPA, ANPB	?
α-MSH	13	α-MSH-R	?

<sup>a</sup> Animal studies or cell lines; R, receptor.

Los

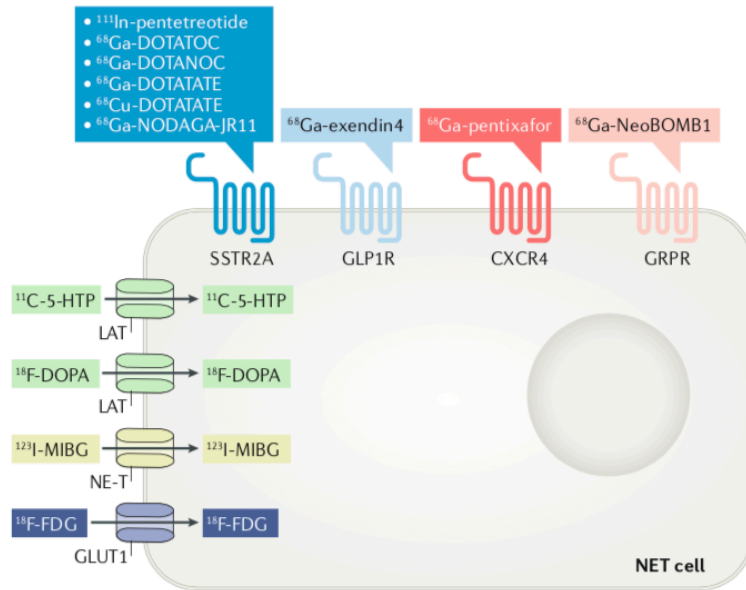
péptidos pequeños (de 8 a 20 aminoácidos) suelen ser lo suficientemente grandes para proporcionar un sitio de unión adecuado para una molécula quelante que está lo suficientemente alejada del área de unión para evitar una pérdida completa de la afinidad de unión del péptido al receptor. Los quelantes como el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) o el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) son moléculas indispensables para aceptar ciertos tipos de radioisótopos metálicos. Sin embargo, esas moléculas relativamente grandes pueden afectar las propiedades de unión del compuesto al que están unidas. Los análogos peptídicos de los péptidos reguladores son, debido a su

tamaño, generalmente más adecuados para la unión del quelante que los análogos no peptídicos más pequeños.

<b>PÉPTIDO</b>	<b>RECEPTOR</b>	<b>INDICACIÓN DE CÁNCER</b>	<b>PRUEBA DIAGNÓSTICA</b>
<b>somatostina</b>	SST2	Tumores neuroendocrinos	DTPA-ocreótide DOTA-TOC DOTA-TATE Hynic-TATE, HYNIC-TOC <sup>18</sup> F-carboxi-TATE
<b>cck, gastrina</b>	CCK <sub>2</sub>	Cáncer medular de tiroides	DTPA-minigastrina DTPA-CCK8
<b>bombesina</b>	GRP-R	Cáncer de próstata y cáncer de mama	RP 527 AMBA DOTA/DTPA panbombesina Desmobsin 1
<b>GLP-1</b>	GLP-R	Insulinomas	[Lys40(Ahx-DTPA)NH <sub>2</sub> ]-exendin-4 [Lys40(Ahx-DOTA)NH <sub>2</sub> ]-exendin-4
<b>NPY</b>	Y1	Cáncer de mama, sarcomas	[Lys(DOTA) <sub>4</sub> ,Phe <sub>7</sub> ,Pro <sub>34</sub> ]NPY
<b>PEPTIDOS RGD</b>	avb3-integrin	Varios	Varios

*Ilustración 6 Receptores de péptidos, indicaciones de cáncer y estudios con péptidos. (Reubi, J. C., and Maecke, 2008)*

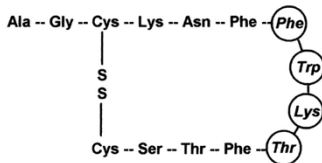




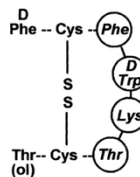
**Una visión general de los objetivos moleculares para tumores neuroendocrinos.** Los radiotrazadores que se usan para obtener imágenes funcionales en tumores neuroendocrinos (NET), como  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE y  $^{68}\text{Ga}$ -exendin4, protegen las proteínas diana unidas a la membrana plasmática, en su mayoría receptores G acoplados a proteínas, y hacen uso de los mecanismos que controlan absorción del metabolismo de aminoácidos o glucosa. La absorción de ligandos intracelulares se ve facilitada por el transportador de aminoácidos tipo L (LAT), el transportador de noradrenalina (NE-T; también conocido como SLC6A2) o el transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1; también conocido como SLC2A1). Los trazadores  $\gamma$ -emisores ( $^{123}\text{I}$ -metaiodobencilguanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) y  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida) son adecuados para imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), mientras que los otros trazadores pueden producir imágenes PET.  $^{11}\text{C}$ -5-HTP,  $^{11}\text{C}$ -5-hidroxi-1-triptófano;  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -3,4 dihidroxifenilalanina; CXCR4, receptor de quimiocina CXC 4; GLP1R, receptor del péptido 1 similar al glucagón; GRPR, receptor de péptido liberador de gastrina; SSTR2A, receptor de somatostatina tipo 2A.

Holdfand J, Zandee WT, W de Herder W. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nature Reviews Endocrinology* 2018: volume 14, pages656–669

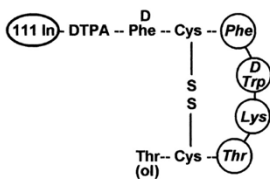
**A) Human Somatostatin**



**B) Octreotide (Sandostatin)**



**C)  $^{111}\text{In}$  - Pentetreotide-(Octreoscan)**



**D)  $^{90}\text{Y}$  - DOTATOC**

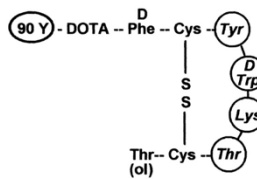
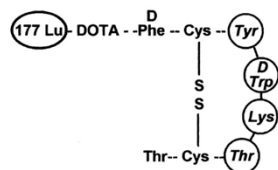
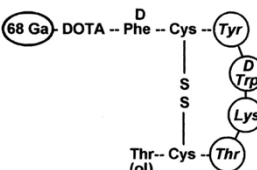


Ilustración 5 Desarrollo de análogos de somatostatina con diferentes aplicaciones clínicas (Reubi, 2003)

**E)  $^{177}\text{Lu}$  - DOTATATE**



**F)  $^{68}\text{Ga}$  - DOTATOC**



En cuanto a los receptores de GLP-1, los primeros radiopéptidos analizados para la detección de GLP-1R *in vivo* fueron el GLP-1 marcado con  $^{125}\text{I}$  y la exendina-3 del análogo de GLP-1 (Gotthardt, 2002). Sin embargo, la baja estabilidad peptídica del

GLP-1 y la baja eficiencia de la radio-yodación de la exendina-3 limitaron su uso clínico. Pruebas adicionales resultaron en el desarrollo de exendina-4 marcada con  $^{111}\text{In}$  (Wild, 2006) la exendina-4 se acopló a través de la cadena lateral de Lys a un quelante (DOTA, tetraazaciclododecano ácido tetraacético o DTPA, ácido dietilentriaminopentaacético) usando espaciador (Ahx, ácido aminohexanoico) y luego marcado con  $^{111}\text{In}$ . Este radiopéptido fue posteriormente probado extensamente *in vitro* e *in vivo* en modelos de insulinoma y aplicado a pacientes con insulinoma (ver más abajo). Últimamente, se han publicado varios estudios que describen ligandos GLP-1R adecuados para imágenes PET / CT, como la exendina-4 marcada con  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  o  $^{18}\text{F}$ , o para imágenes SPECT / CT como  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  exendina-4 (Brom, 2010; Wild, 2010; Kiesewetter 2012).

En 2012, Wang Y. y cols reportaron uno de los primeros estudios realizados con la secuencia antagonista Exendin(9-39). En este trabajo se introdujo el 18F-FBA (4-fluorobenzaldehído) al Exendin(9-39), que contenía en la  $\epsilon$ .amina de la Lys27 un grupo 6-hidrazinonicotinil (HYNIC). El derivado [ $^{18}\text{F}$ ]Ex(9-39) se utilizó con la finalidad de obtener imágenes de la masa celular  $\beta$  (BCM) del páncreas. Los resultados sugirieron que el marcado del Exendin(9-39) con  $^{18}\text{F}$ -FBA en la posición Lys27 reduce la afinidad y la unión específica a los GLP-1Rs y los autores propusieron que el marcado se realice en uno de los sitios que corresponden a la secuencia fundamental para el reconocimiento específico (Kirsi, 2014; Wang 2012)

Se ha demostrado que los antagonistas del GLP-1 radiomarcados pueden ser utilizados con éxito para obtener imágenes de los GLP-1R. Una excepción es el radio conjugado Lys40( $^{111}\text{In}$  ácido dietilen triamino pentaacético)]-Exendin(9-39) que resultó ser inadecuado para visualizar al GLP-1R en islotes pancreáticos. Sin embargo y contrario a los derivados antagonistas anteriormente mencionados, el  $^{125}\text{I}$ -Bolton Hunter(BH)-Exendin(9-39) mostró alta captación en islotes pancreáticos de roedores. Los estudios realizados con este radioconjugado mostraron alta afinidad al GLP-1R en roedores pero baja afinidad al GLP-1R en humanos (Mukai, 2009).

Con base en este estudio Waser B. y Reubi JC evaluaron el  $^{125}\text{I}$ -BH-Exendin(9-39) marcado en el residuo Lys19 de la secuencia. El estudio se realizó en tejidos humanos y de roedores. La afinidad que presentó el radiofármaco debida a esta configuración resultó alta ( $\text{IC}_{50}$  de  $1.9 \pm 0.6$ ,  $13 \pm 1.7$ ) en tejidos tumorales de humanos y tejidos de roedores que sobreexpresan receptores del GLP-1. El estudio demostró que el antagonista Exendin(9-39) marcado con  $^{125}\text{I}$ -BH en la Lys19 es un radioligante excelente que identifica receptores GLP-1 en tejidos tumorales y normales de humano, por lo que representa una base sólida para el desarrollo de radioligantes antagonistas para imagen in vivo del GLP-1R en pacientes. El Exendin(9-39) también se marcó en la posición Lys4 con  $^{125}\text{I}$ -BH para evaluar la captación en los tejidos utilizando distintas posiciones de la secuencia en el procedimiento de marcado. Los resultados no mostraron captación por los GLP-1Rs en tejidos humanos (Waser B, Reubi, 2014).

En este protocolo se ha utilizado una nueva molécula derivada de la secuencia Exendin(9-39), en cuyo residuo de Lys27 se conjugó al agente quelante bifuncional HYNIC (ácido hidrazinonicotinámico) para ser radiomarcado con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y asimismo obtener una formulación mixta Lys27 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC) Exendin(9-39)]/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ EDDA/HYNIC-Octreótido que sea utilizada en el área clínica para detectar de manera simultánea insulinomas tanto benignos y malignos, así como otros tumores neuroendocrinos como gastrinomas, feocromocitomas, paragangliomas mismos que sobreexpresan el GLP-1R y receptores de somatostatina.

## **2.6 TERAPIA CON RADIOFÁRMACOS BASADOS EN EXENDIN-4**

Las opciones de tratamiento incluyen resección quirúrgica, ablación por radiofrecuencia, ablación por alcohol, embolización, quimioterapia, medicación y terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) (Mehrabi, 2014). Dado que la resección quirúrgica es la única opción de tratamiento curativo para el insulinoma, los pacientes son elegibles para la cirugía una vez que se ha realizado el diagnóstico clínico y el tumor se ha localizado utilizando imágenes preoperatorias. Dado que la resección quirúrgica es la única opción de tratamiento curativo para el insulinoma,

los pacientes son elegibles para la cirugía una vez que se ha realizado el diagnóstico clínico y el tumor se ha localizado utilizando imágenes preoperatoria.

Es importante destacar que, dado que la resección quirúrgica del insulinoma benigno sigue siendo la terapia de elección, solo los pacientes con insulinoma maligno metastásico son elegibles para PRRT (dirigido por SSTR). Sin embargo, también se han realizado algunos esfuerzos para desarrollar trazadores basados en exendina-4 para PRRT. Como se describió anteriormente, los análogos de exendina-4 etiquetados con  $^{111}\text{In}$  se usan principalmente para obtener imágenes de radiación  $\gamma$ , pero el  $^{111}\text{In}$  también emite electrones Auger de baja energía, que tienen una penetración en el tejido de solo 0.02  $\mu\text{M}$  a 10  $\mu\text{M}$ . Ejercen su potencial citotóxico cuando están cerca del ADN después de la internalización. El sinfín que emite [Lys40 (Ahx - DTPA- [ $^{111}\text{In}$ ] In) NH<sub>2</sub> - exendin - 4 reprimió eficazmente el crecimiento de insulinoma en el modelo de ratón Rip1Tag2, pero la administración de dosis altas resultó en un daño significativo por radiación renal e insuficiencia renal crónica. Los trazadores basados en exendina 4 muestran una alta absorción renal, la toxicidad renal es una preocupación grave y no permite la aplicación clínica de PRRT en este momento.

La aplicabilidad clínica de la PRRT basada en exendina-4 depende de múltiples factores. Primero, la acumulación renal debe reducirse en gran medida utilizando estrategias mejoradas o novedosas para permitir dosis más altas de insulinoma y posiblemente permitir múltiples ciclos de terapia. Otro factor importante que usa exendina-4 para PRRT es lograr una actividad específica alta, que permite la inyección de dosis de actividad terapéutica mientras se mantienen las dosis de péptido suficientemente bajas. Las actividades específicas bajas requieren la administración de dosis más altas de péptidos y podrían aumentar el riesgo de efectos secundarios. Preferiblemente, las dosis de péptidos deben ser comparables con las dosis aplicadas en la formación de imágenes, sin embargo, el riesgo de efectos secundarios debe evaluarse cuidadosamente.

Algunos estudios de dosimetría se han realizado con trazadores basados en exendina-4. Las dosis renales absorbidas que se encontraron en el caso de trazadores de imágenes basados en exendina-4 oscilaron entre 0.1 y 4.5 mGy / MBq; Estos datos se derivaron principalmente de estudios en animales. (Wild D, 2010), Además, dos estudios investigaron el potencial de PRRT con exendina- 4 marcada con  $^{177}\text{Lu}$  utilizando cálculos dosimétricos extrapolados de los datos de biodistribución de exendina - 4 marcada con  $^{177}\text{Lu}$  en ratas o murinos en comparación con dosimetría a escala aplicado a exploraciones de SPECT / CT con exendina- 4 marcadas con  $^{111}\text{In}$  realizadas en humanos. Las actividades estimadas que podrían administrarse sin exceder la dosis máxima de riñón absorbida permitida de 23 Gy fueron 3.8 GBq y 1.0 a 1.8 GBq, respectivamente. Se encontraron dosis concomitantes de insulinoma absorbido de 30 a 128 mGy / MBq, y estas dosis pueden conducir a la contracción del tumor, como se observó para los NET pancreáticos después del tratamiento DOTATATE marcado con  $^{177}\text{Lu}$ . Además, la dosis a los islotes se mantuvo por debajo de 5 Gy, una dosis que se considera de bajo riesgo de desarrollar diabetes. Sin embargo, las dosis renales absorbidas permitirían solo un ciclo terapéutico, en contraste con el tratamiento con análogos de somatostatina marcados con  $^{177}\text{Lu}$  en los que son posibles de dos a seis ciclos de 7,4 GBq. <sup>77</sup>Se podrían lograr dosis inyectadas más altas y, por lo tanto, una mejor viabilidad de PRRT con exendina-4 marcada con  $^{177}\text{Lu}$  al reducir con éxito la acumulación renal (Ilian, 2015).

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un grupo heterogéneo de tumores que se originan en células neuroendocrinas con una amplia distribución, incluyendo ganglios y paraganglios, glándulas endocrinas (hipófisis, médula adrenal, páncreas), piel y numerosos órganos con células dispersas (tubo digestivo, tracto biliar, pulmón y bronquios, timo, sistema urogenital) y representan diferentes grados de malignidad, asimismo muchos de estos tumores pueden provocar sintomatología en los pacientes (funcionales) o no de acuerdo a su localización.

En los últimos años se han hecho estudios que hablan de la importancia que representa la sobreexpresión de receptores de somatostatina y receptores de GLP-1 (Exendín 9,39) para determinar la funcionalidad de ciertos tumores.

Al determinar la funcionalidad de estos tumores es posible determinar el tratamiento quirúrgico de dichos tumores, así como el tratamiento con análogos de somatostatina y con ello brindar el mejor beneficio.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de los GEP NET ha incrementado a nivel mundial en años recientes, particularmente la de los carcinomas gastrointestinales, una de las neoplasias más frecuentes. La exendina-4 tiene una alta afinidad por el receptor GLP-1, que se sobreexpresan en diversos tumores neuroendocrinos y cuyo comportamiento molecular traduce funcionalidad. La exendina (9-39), radiofármaco utilizado en este protocolo es una versión truncada de la exendina-4 y también tiene una alta afinidad a GLP-1 receptor, no provoca efectos adversos. Existen diversos métodos de imagen de gran utilidad para el diagnóstico de estos tumores; por ejemplo, TC, RM, US endoscópico, en el caso del PET/CT juega un papel secundario, principalmente para identificar desdiferenciación del tumor, evaluar la extensión y respuesta al tratamiento.

El radiofármaco utilizado en este protocolo  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO es una molécula que carga tumores con sobreexpresión del receptor de GLP-1 y receptores de somatostatina, con el propósito de determinar la funcional de los tumores para una mejor planeación terapéutica.

## 5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos

hiperfuncionantes con sobreexpresión de receptores de GLP-1 y somatostatina en comparación con <sup>111</sup>Indio-pentacetreótide (OctreoScan)?

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVOS GENERALES

Medir y comparar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes con SPECT/CT <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer un índice de concentración lesión/fondo (L/F) del radiotrazador <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO mediante SPECT/CT en tumores neuroendócrinos en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI I.M.S.S.
- Cuantificar el número de lesiones vistas con correlación morfológica utilizando SPECT/CT <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del SPECT con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos comparadas con el estudio histopatológico.

## 7. HIPÓTESIS

Si los GLP-1R y receptores de somatostatina se sobre expresan en diferentes tumores neuroendocrinos, el radiofármaco permitió identificar tumores neuroendocrinos y cuál de ellos tiene comportamiento hiperfuncionante.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron a los pacientes de esta unidad, así como los referidos de los hospitales externos para realizar rastreo corporal con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO según su indicación clínica de tumores neuroendocrinos, dos horas posteriores se complementó con SPECT/CT en caso de aceptar y firmar el consentimiento informado y resolver las dudas de su estudio complementario.

### 8.1 Diseño del estudio:

Transversal, observacional, analítico, prueba diagnóstica.

### 8.2 Lugar y periodo

El estudio se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de junio de 2019 a Junio de 2020.

### 8.3 Universo de trabajo

Pacientes derechohabientes del IMSS con tumor neuroendocrino histológicamente corroborado y requiere complementar con estudio SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO para determinar su funcionalidad.

### 8.4 Muestra

Se incluyeron pacientes adultos adscritos a UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Delegación Sur durante el periodo de junio 2019 a junio 2020 que cuenten con sospecha diagnóstica imagenológica de tumores neuroendocrinos por ultrasonido endoscópico o tomografía computarizada, así como con reporte histopatológico con diagnóstico de tumor neuroendocrino.

#### 8.4.1 Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.



### **8.5 Análisis estadístico**

Los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS y Excel. Los valores cuantitativos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango según corresponda. Las comparaciones de mediciones métricas relacionadas se realizaron utilizando la prueba de rango con signo de Wilcoxon. La prueba exacta de Chi cuadrado se realizó para comparar datos de frecuencia entre subgrupos independientes. Para los análisis de correlación bivalente, se calcularon los coeficientes de correlación de Spearman o Pearson. Todas las pruebas estadísticas se realizaron a dos caras y se considerará un valor de  $p < 0,05$  para indicar una significación estadística. No se aplicó ninguna corrección para los valores de  $p$  para ajustar para múltiples pruebas.

### **8.6 Pacientes y métodos**

En el estudio se incluyeron los pacientes a partir de junio de 2019 en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con las siguientes características: tumor neuroendocrino, confirmado con estudio histopatológico.

#### **PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN**

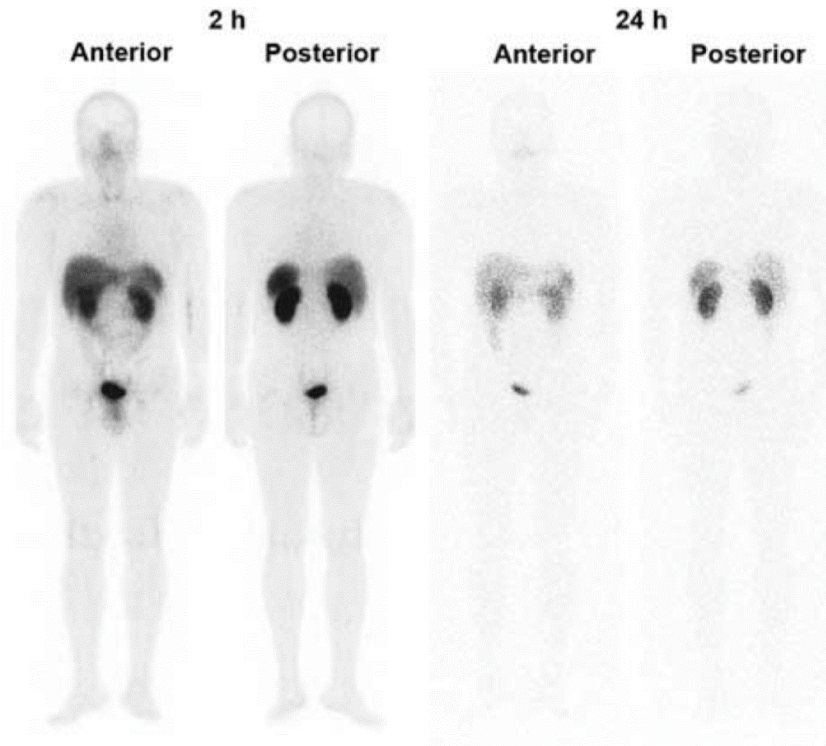
Actualmente no existen guías relacionadas parámetros para la adquisición de las imágenes, sin embargo, para la adquisición nos basamos en la literatura los cuales han brindado buenos resultados. (Ocampo, 2017).

Dosis administrada: 555 MBq vía intravenosa. Vida media 120 min.

**Rastreo de cuerpo entero** en proyección anterior y posterior a una velocidad de fue de 12 cm / min, matriz de 256  $\times$  1024 píxeles y ventana simétrica del 20% a 140 keV.

Tiempo de adquisición : 20 min, y 2h

Biodistribución: riñones, hígado, intestino, y los pulmones en los primeros 20 minutos de la administración.



*Ilustración 7 Biodistribución normal*

Veinticuatro horas después de la administración la actividad total excretada en la orina fue de  $78.34 \pm 6.68\%$ . Un fracción de actividad de 0.04 a 0.07 ingresada desde la vesícula biliar en el intestino.

**SPECT** Las imágenes de tomografía computarizada (SPECT / CT) en equipo Philips Precedence 16p, con una rotación de  $360^\circ$  utilizando una órbita continua no circular.

Matriz de  $128 \times 128$ , ventana del 15% centrada en 140 keV con corrección de dispersión, 60 imágenes de 10 s en todas las adquisiciones.

**Tomografía computarizada** se adquirió desde el cráneo hasta el tercio medio de los muslos, obteniendo un mapa de corrección de atenuación utilizando parámetros de TC de dosis baja.

La reconstrucción de datos de SPECT / CT sin procesar se llevó a cabo utilizando el método iterativo por orden de conjuntos y subconjuntos (ocho iteraciones / cuatro subconjuntos) y un Filtro Butterworth (corte 0.5, pedido 5).

## 8.7 Criterios de selección

### 8.7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos >18 años, derechohabientes IMSS.
- Pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor neuroendócrino, más grado de diferenciación de acuerdo a la OMS 2014
- Sospecha clínica y radiológica (RM, TC TRIFÁSICA Y US ENDOSCÓPICO) de tumor neuroendócrino.
- Pacientes con consentimiento informado firmado.

### 8.7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con claustrofobia que no toleraron posición prolongada solicitada o que no completaron el protocolo de pruebas propuesto.
- Pacientes embarazadas
- Pacientes en los que la dosis administrada se infiltró en sitios de administración.

### 8.7.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que retiraron su consentimiento informado o así lo solicitaron.
- Pacientes que no completen el protocolo propuesto.
- Pacientes con claustrofobia.

## 9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE VARIABLE	TIPO Y ESCALA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
<b>Género</b>	Cualitativa Nominal	Características que la sociedad establece para cada sexo	Genero informado en historia clínica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Edad</b>	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona, contando en años desde su nacimiento	Años cumplidos al momento de la historia clínica	Años (números consecutivos)

**CARACTERÍSTICAS DEL SPECT AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

<p><b>SPECT con <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-exendin (9,39)/octreótido</b></p>	<p>Cualitativa ordinal</p>	<p>Estudio SPECT posterior a la administración de <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-exendin (9,39)/octreótido</p>	<p>Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear</p>	<p>1. Positivo: Captación focal y/o difusa del trazador en topografía de lesión tumoral conocida. 2. Negativo: Sin evidencia de concentración del trazador en topografía de lesión tumoral conocida.</p>
<p><b>Volumen metabólico</b></p>	<p>Cuantitativa discontinua</p>	<p>Producto de los diámetros longitudinal, transverso y anteroposterior de la concentración de la lesión en el SPECT.</p>	<p>Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear</p>	<p>Centímetros cúbicos (cc)</p>
<p><b>Índice Lesión/Fondo (L/F) de cuentas máximas.</b></p>	<p>Cuantitativa discontinua</p>	<p>Valor numérico que expresa la relación entre el número máximo de cuentas en el sitio de la lesión y el número máximo de cuentas en la región contralateral sana.</p>	<p>Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear</p>	<p>L/F</p>
<p><b>Índice Lesión/Fondo (L/F) de cuentas promedio.</b></p>	<p>Cuantitativa discontinua</p>	<p>Valor numérico que expresa la relación entre el número promedio de cuentas en el sitio de la lesión y el número promedio de cuentas en la región contralateral sana.</p>	<p>Interpretación del estudio en el reporte de Medicina Nuclear</p>	<p>L/F</p>

**CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS**

<b>Tipo de tumor</b>	Cualitativa nominal	Variedad histológica	Consignado en el reporte histopatológico.	
<b>Grado histológico</b>	Cuantitativa de intervalo	Clasificación de acuerdo a clasificación de tumores neuroendocrinos según la OMS 2010.	Consignado en el reporte histopatológico.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Grado 1</li> <li>2. Grado 2</li> <li>3. Grado 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>• De acuerdo al ki 67% e índice mitótico</li> </ul> </li> </ol>

## 10- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de estudio respetó las disposiciones nacionales e internacionales en investigación en salud. Se encuentra apegado a los principios de la 18ª asamblea médica de Helsinki (Finlandia, junio 1964), hasta la última modificación en la 64ª Asamblea General (Fortaleza, Brasil, octubre 2013). En el marco de la Ley General de Salud (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17), los procedimientos que se proponen representan un *riesgo mayor* que el *mínimo* por utilizar energías ionizantes. Los participantes fueron informados de probables riesgos y beneficios, así como la posibilidad de abandonar el protocolo en cualquier momento si así desease.

Tipo de riesgo: De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación de los Estados Unidos Mexicanos el Artículo 17 refiere que este estudio presenta riesgo mayor al mínimo, por manejo de energías ionizantes.

*Las responsabilidades éticas del equipo de investigación incluyeron la presentación por escrito del protocolo a la Dirección de Investigación y Comité de Ética, así como reportes sobre el proceso cuando fuese solicitado por estas instancias y un reporte final de la investigación.*

## 11.- RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos: Investigadores involucrados en el proyecto, personal del servicio de Medicina Nuclear, Endocrinología, Medicina Interna e Investigación médica del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, así como del Instituto Nacional de Investigación Nuclear.

### 11.1 RECURSOS MATERIALES.

- Equipo de Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) Philips Precedence 16p doble cabezal.
- Equipos de procesamiento Philips Precedence 16p doble cabezal.

Las dosis de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC- EXENDIN (9,39)/ OCTREÓTIDO fueron otorgadas por el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) en coordinación con:

Dra. en C. Guillermina Ferro Flores

53297200 Ext. 13871

[guillermina.ferro@inin.gob.mx](mailto:guillermina.ferro@inin.gob.mx)

Gerente de Aplicaciones Nucleares en la Salud

M. en C. José Tendilla del Pozo

53297200 Ext 13800

[jose.tendilla@inin.gob.mx](mailto:jose.tendilla@inin.gob.mx)

### 11.2 ASPECTOS FINANCIEROS, EQUIPAMIENTO Y APOYO

Los miembros del equipo declararon que no tienen ningún conflicto de intereses y no recibieron ninguna compensación económica, ni facilidades laborales o personales por la realización del presente estudio. El proyecto fue realizado con los recursos físicos, equipo y personal disponible en las instituciones participantes.

### 11.3 FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Debido al tipo de estudio y los recursos materiales empleados, este estudio fue factible

## 12. RESULTADOS

Se realizaron estudios a 12 pacientes, 8 fueron mujeres (67%) y el 4 hombres (33%) de junio 2019 a junio 2020. La edad máxima fue de 85 años y la mínima de 26, con un promedio de 52 años (Gráfico 1). En referencia al grado histológico, el 50% fue grado I, el 25%, grado II y el 25 %, grado III (Gráfico 2). El reporte histopatológico fue considerado como estándar de oro para verificar el diagnóstico (Tabla 1).

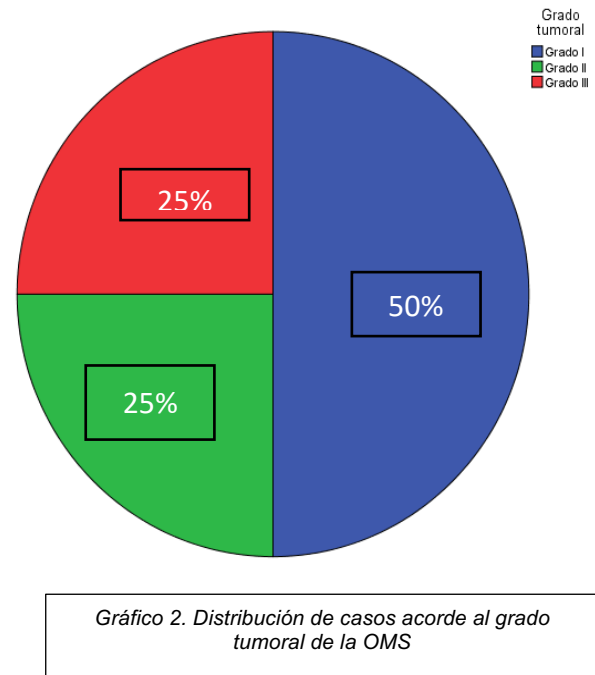
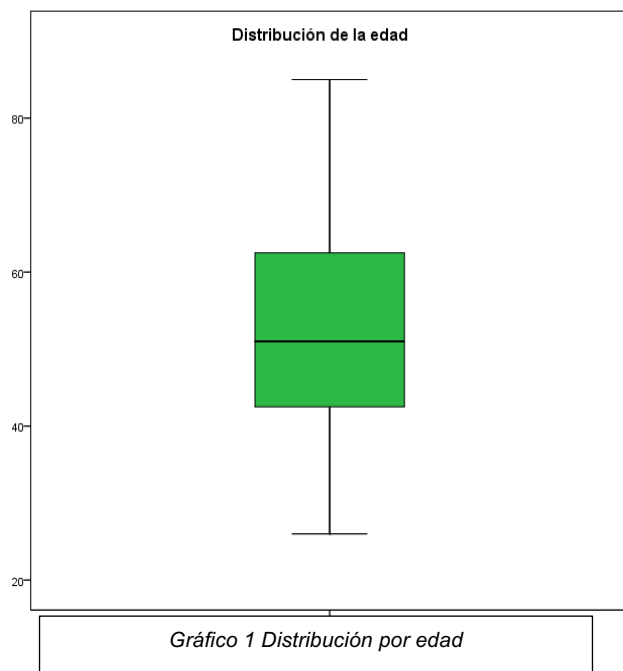


Tabla 1. Características de los pacientes. 2: femenino. 1: masculino.

No paciente	Edad	Género	Localización del tumor	Histopatología	Grado tumoral	SPECT L/F EXE  EXENDIN	SPECT L/F ANÁ  ANÁLOGOS DE SOMATOS
1	45	2	Cabeza pancreática	Insulinoma	I	3.4 POSITIVO	2.9 POSITIVO
2	26	2	NEM 1 (carcinoma hipofisario)	Carcinoma hipofisario	II	5.6 POSITIVO	6.1 POSITIVO
3	45	2	Cuerpo de páncreas	Insulinoma	I	3.1 POSITIVO	1.5 POSITIVO
4	40	2	Cuerpo de páncreas	Insulinoma	III	7.8 POSITIVO	8.4 POSITIVO
5	65	1	Próstata	Carcinoma neuroendocrino de próstata	II	4.9 POSITIVO	5.1 POSITIVO
6	40	2	Páncreas	Gastrinoma	I	3.5 POSITIVO	3.1 POSITIVO
7	55	2	Higado	Metástasis neuroendocrina	III	8.2 POSITIVO	8.5 POSITIVO
8	47	2	Duodeno	Gastrinoma	I	3.2 POSITIVO	3 POSITIVO
9	60	1	Páncreas	Gastrinoma	I	3.7 POSITIVO	3.1 POSITIVO
10	85	1	Estómago	Tumor carcinóide gástrico	II	5.6 POSITIVO	5.8 POSITIVO
11	57	2	Yeyuno	Metástasis neuroendocrina	III	8.9 POSITIVO	8.6 POSITIVO
12	67	1	Estómago	Tumor carcinóide gástrico	I	3.9 POSITIVO	3.6 POSITIVO

La biodistribución de  $^{99m}\text{TcExendin}(9-39)]/99\text{EDDA}/\text{HYNIC-Octreótido}$  se observó en mucosa nasofaríngea (++) , hígado (+) , bazo (+) , riñones (+++) y vejiga (+++) (Figura 1).

En relación con la localización de las lesiones, el sitio de mayor frecuencia fue páncreas (19%) y estómago (17%). (Gráfico 3).

La expresión de Exendin “in vivo” se observó en 12 pacientes (L/Fmax  $6.5 \pm 2.7$ ), todos con diagnóstico histopatológico de neoplasia neuroendocrina: 11 con tumor primario (L/F  $6 \pm 3$ ) y 1 metástasis hepática (L/F 8.3) ; por otro lado, en cuanto la expresión de los análogos de somatostatina se observó en 12 pacientes (L/F  $5.9 \pm 2.3$ ) . (Figura 2 y 3, Tablas 2 y 3, gráficas 4 y 5)

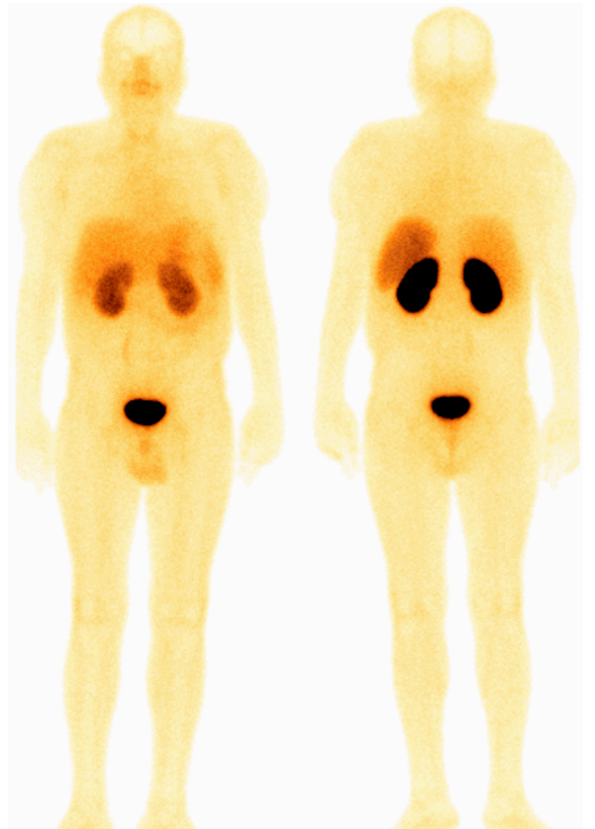


Figura 1. Biodistribución normal  $^{99m}\text{TcExendin}(9-39)]/99\text{EDDA}/\text{HYNIC-Octreótido}$

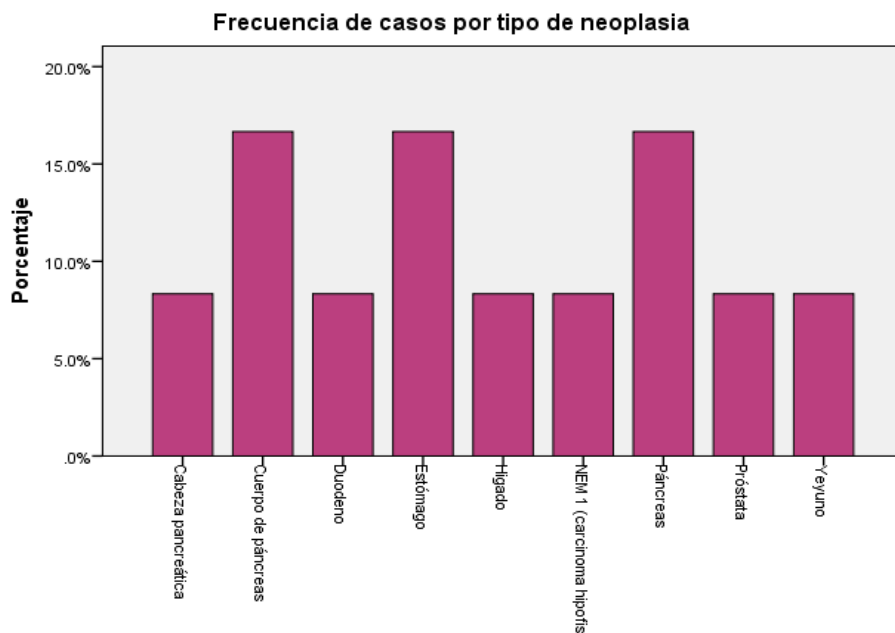


Gráfico 3. Frecuencia de casos de acuerdo a la localización de la neoplasia

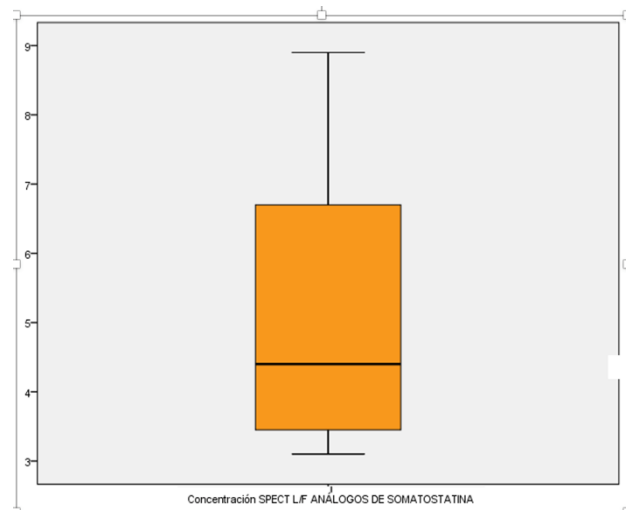
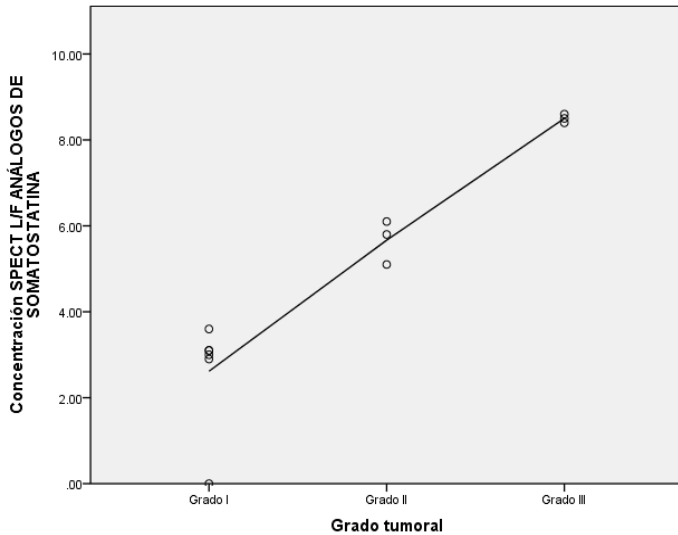


**Tabla 2. Distribución de la concentración de biomarcadores por sexo.**

Variable	Hombres	Mujeres	Total	P
	(n=4)	(n=8)	(n=12)	
Edad. (m,DE)	69.3, 10.9	44.4, 9.7	52.7, 15.6	0.002*
Concentración L/F de análogos de somatostatina. (m,DE)	4.4, 1.30	5.1, 3.80	4.9, 15.6	.620*
Concentración L/F de EXENDIN. (me,RIC)	4.4, 1.68	5.6, 4.85	4.4, 3.83	.933**

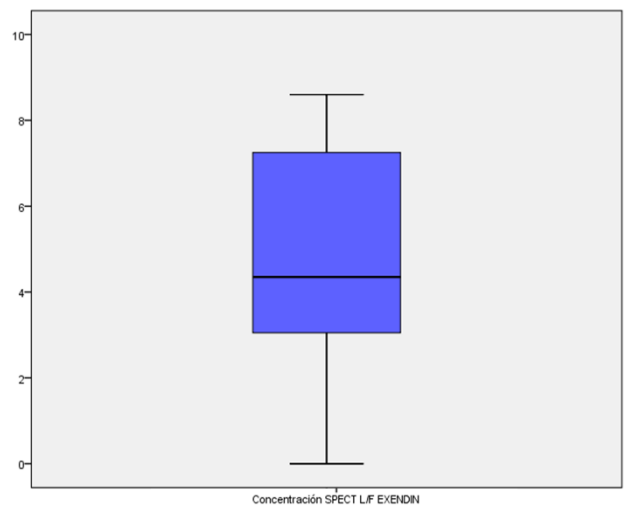
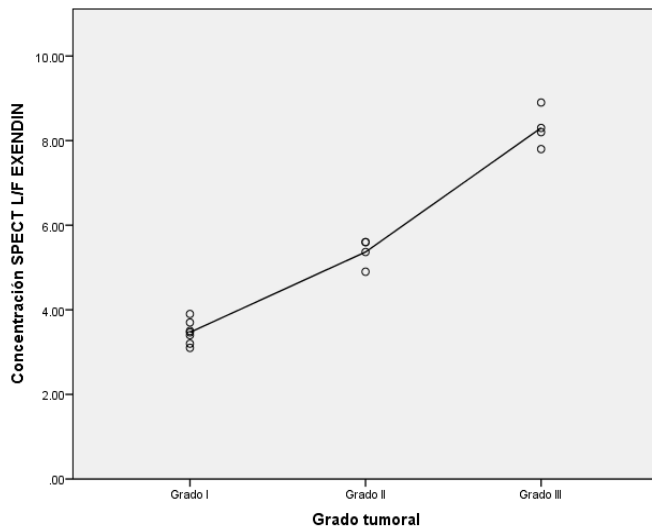
*Distribución de la concentración de los biomarcadores (EXEDIN y Análogos de la somatostatina) y edad, según sexo; m: media, me: mediana, DE: desviación estandar, RIC: rango intercuartil. \*Prueba de t de Student para muestras independientes. \*\*Prueba de U de Mann Whitney.*

**Correlación entre Grado tumoral y Concentración de análogos de somatostatina**



*Gráfica 4. Correlación entre el grado tumoral y concentración L/F máx de análogos de somatostatina*

**Correlación entre grado tumoral y Concentración de EXEDIN**



*Gráfica 5. Correlación entre el grado tumoral y concentración L/F máx de EXEDIN*

Tabla 3. Análisis de correlación entre el grado tumoral y la concentración de EXEDIN/análogos de somatostatina.

Variable	Rho de Spearman	N	P
Concentración L/F de EXENDIN.	0.923	12	<.001*
Concentración L/F de Análogos de somatostatina.	0.890	12	<.001*

\*Análisis de correlación de Spearman.

Existió una correlación alta en la concentración L/F máx de Exendin y el grado tumoral con coeficiente de correlación de 0.923 con un valor de significancia  $<0.001$  ( $<0.05$ ), así mismo una correlación alta en la concentración L/F máx con análogos de somatostatina y el grado tumoral con un coeficiente de correlación de 0.890 con un valor de significancia  $<0.001$  ( $<0.05$ ) por lo que ambos son estadísticamente significativos, por lo que se rechazó la hipótesis nula (Tabla 3).

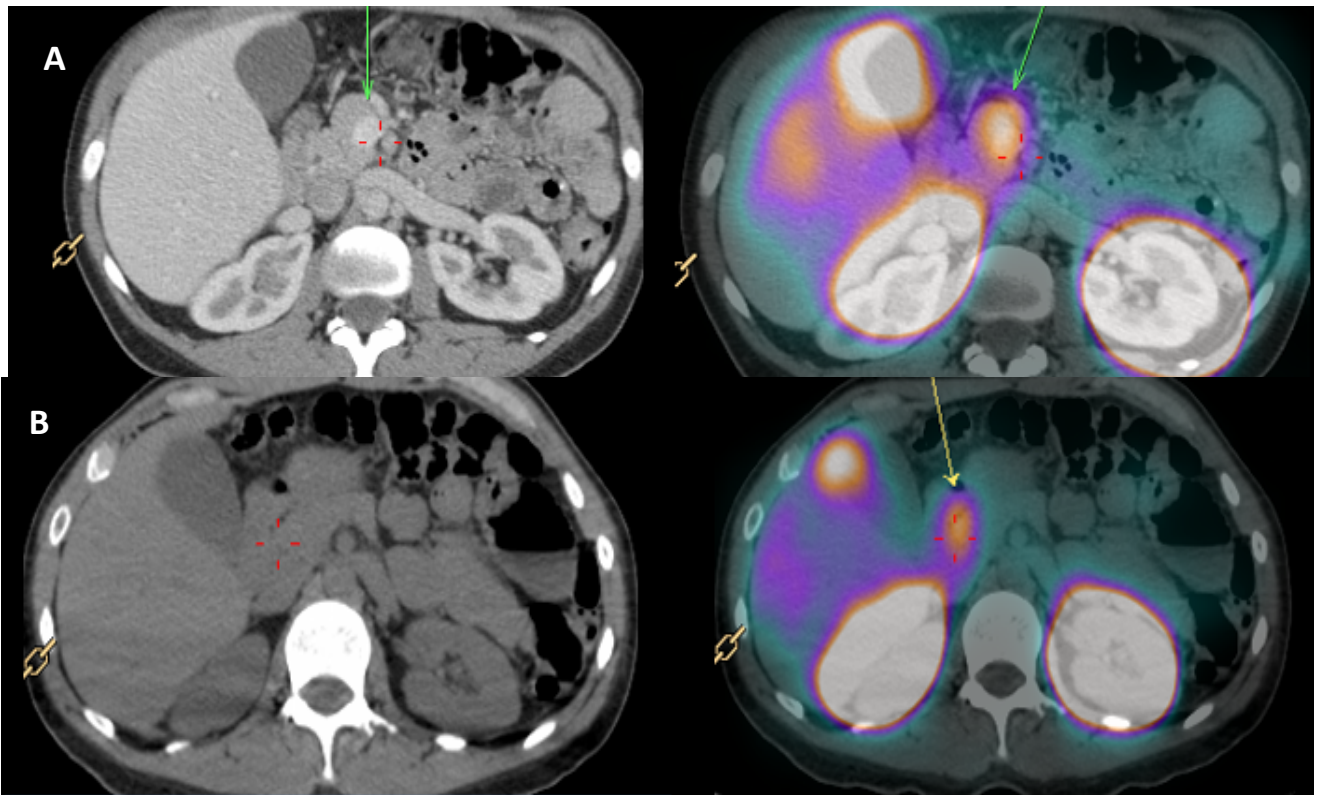


Figura 2. Tumor neuroendocrino de cabeza pancreática (flecha) A) SPECT/CT CON  $^{99m}\text{Tc}$ - Exendin(9-39)/99EDDA/HYNIC-OctreótidoA. B) SPECT/CT con  $^{111}\text{In}$ - Pentaocretide .

<b>Tabla 4. Características clínico-radiológicas de acuerdo al sexo.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
	(n=4)	(n=8)	(n=12)	
<b>Tipo de neoplasia. N(%)</b>				
<b>Cabeza de páncreas</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	.515*
<b>Cuerpo de páncreas</b>	/	2(25)	2(16.7)	
<b>Duodeno</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	
<b>Estómago</b>	2(50)	/	2(16.7)	
<b>Higado</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	
<b>Carcinoma Hipofisiario</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	
<b>Páncreas</b>	1(25)	1(12.5)	2(16.7)	
<b>Próstata</b>	1(25)	/	1(8.3)	
<b>Yeyuno</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	
<b>Diagnóstico histopatológico. N(%)</b>				
<b>Adenocarcinoma neuroendocrino de próstata</b>	1(25)	/	1(8.3)	.386*
<b>Gastrinoma</b>	1(25)	2(28.6)	3(25)	
<b>Insulinoma benigno</b>	/	2(28.6)	2(16.7)	
<b>Insulinoma maligno</b>	/	1(14.3)	1(8.3)	
<b>Metastasis neuroendocrina</b>	/	2(28.6)	2(16.7)	
<b>Tumor carcinoide gástrico</b>	2(50)	/	2(16.7)	
<b>Grado tumoral. N(%)</b>				
<b>Grado I</b>	2(50)	4(50)	6(50)	0.267*
<b>Grado II</b>	2(50)	1(12.5)	3(25)	
<b>Grado III</b>	/	3(37.5)	3(25)	P trend = .715**
<b>Resultado con EXENDIN. N(%)</b>				
<b>Positivo</b>	4(100)	8(100)	12(100)	/
<b>Negativo</b>	/	/	/	
<b>Resultado con análogos de somatostatina. N(%)</b>				
<b>Positivo</b>	4(100)	7(87.5)	11(91.7)	.667*
<b>Negativo</b>	/	1(12.5)	1(8.3)	
<b>Distribución del tipo de tumor, tipo histológico, grado tumoral y resultado imagenológico por EXENDIN y Análogos de la somatostatina. *Prueba exacta de Fisher. **Chi cuadrada de tendencia lineal.</b>				

Tabla 5. Análisis de predicción del grado tumoral, sexo y diagnóstico de tumor neuroendocrino respecto a la concentración de EXENDIN/análogos de somatostatina.

	B	C	R2	P
<b>Concentración de EXENDIN</b>				
<b>Modelo 1</b>				
Sexo	0.81	-0.066	0.459	0.494
Diagnóstico de tumor neuroendocrino	3.025			0.038
<b>Modelo 2</b>				
Grado tumoral	3.367	-1.463	0.752	0.001
Sexo	0.938			0.217
<b>Modelo 3</b>				
Grado tumoral	3.233	-0.4	0.75	0.012
Diagnóstico de tumor neuroendocrino	0.633			0.587
<b>Concentración de análogos de somatostatina</b>				
<b>Modelo 1</b>				
Sexo	0.398	-0.556	0.374	0.805
Diagnóstico de tumor neuroendocrino	3.646			0.063
<b>Modelo 2</b>				
Grado tumoral	4.467	-2.975	0.745	0.001
Sexo	0.675			0.477
<b>Modelo 3</b>				
Grado tumoral	4.483	-2.167	0.75	0.008
Diagnóstico de tumor neuroendocrino	0.5			0.84

*B=coeficiente B, C=constante, R2=coeficiente de determinación del modelo; \*análisis mediante modelo de regresión lineal múltiple.*

El SPECT/CT con <sup>99m</sup>Tc- Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC- octreótide en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes mostró una sensibilidad de 98%, especificidad de 100%, VPP 99% y VPN 93%, mientras que SPECT/CT con pentaocreótide (análogos de somatostatina) obtuvo una sensibilidad de 95%, especificidad de 100%, VPP 97% y VPN 94%. (Tabla 6)

<b>TABLA 6</b>	<b><sup>99m</sup>Tc- Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC- octreótide (n = 12)</b>	<b><sup>111</sup>In-pentaocreótide SPECT / CT<sup>a</sup> (n = 12)</b>	<b>Prueba de superioridad<sup>b</sup></b>
<b>Exactitud</b>	93,9% (87,8–97,5)	91,9% (84,8–92,5)	<i>P</i> <0,001
<b>Sensibilidad</b>	98,6% (91–98,0)	95% (90,0–97)	<i>P</i> <0,001
<b>Valor predictivo positivo (VPP)</b>	99,1% (94,9–100)	97,4% (91–99,7)	<i>P</i> > 0,2
<b>Acuerdo de lectura porcentual</b>	89,5%	85,7%	N / A
<b>Impacto en la planificación de la cirugía</b>	42,3%	40,3%	-

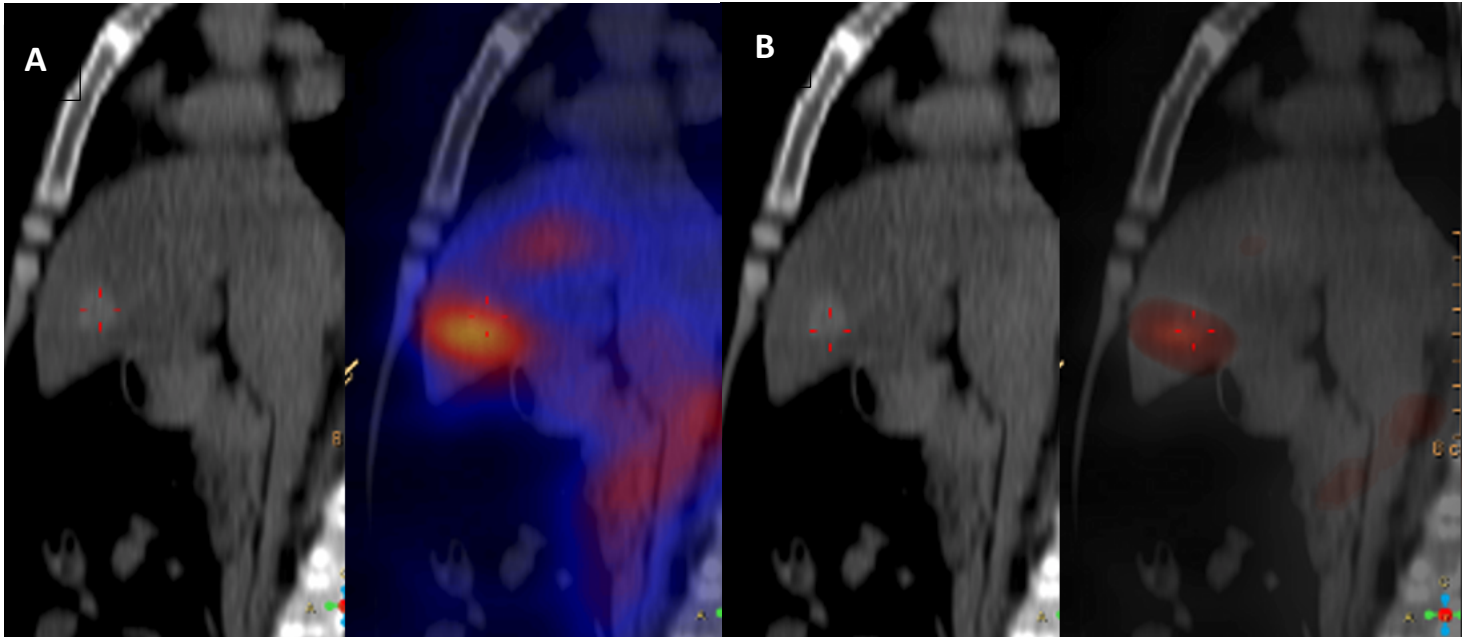


Figura 3. Metástasis hepática secundaria a tumor neuroendocrino en páncreas. A) SPECT/CT con  $^{111}\text{In}$ -Pentaoctotide. B) SPECT/CT CON  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Exendin(9-39)/99EDDA/HYNIC-Octreótido

## 13. DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE GEP) son neoplasias epiteliales heterogéneas que representan alrededor del 60% de todos los TNE. Un enfoque multidisciplinario que combine modalidades de imágenes morfológicas y funcionales es importante para una estadificación y un tratamiento precisos. La TC y la RM con contraste proporcionan información anatómica detallada sobre la ubicación del tumor primario e identifican metástasis regionales y distantes, información que se necesita para una intervención quirúrgica óptima, la selección del tratamiento y la identificación de la enfermedad persistente o recurrente. La obtención de imágenes con PET / CT o SPECT / CT utilizando trazadores adecuados también es esencial en el tratamiento de pacientes con TNE GEP. Existen una amplia diversidad de radiofármacos para evaluar la funcionalidad de tumores neuroendocrinos entre los cuales destacan (MIBG, análogos de somatostatina,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA).

Estas modalidades de imágenes funcionales permiten delinear con precisión la extensión de la enfermedad tanto en la estadificación inicial como en el seguimiento y también pueden identificar un tumor primario oculto, una tarea que a veces es desafiante pero que es útil para optimizar la estrategia terapéutica, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica. Además, las imágenes funcionales permiten una caracterización no invasiva del estado funcional tumoral y la heterogeneidad basada en el análisis de la intensidad de captación de los radiotrazadores específicos del objetivo. Finalmente, la imagen funcional puede ofrecer una mejor estratificación pronóstica y un refinamiento de las estrategias terapéuticas, permitiendo un abordaje terapéutico personalizado para el manejo de los TNE GE.

El presente estudio tuvo la finalidad de comparar ambos radiofármacos ( $^{111}\text{In}$ -Pentaoctreótido vs  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido), con resultados favorables, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la precisión diagnóstica de tumores neuroendocrinos (S 98% vs 95%, E 100% vs 100%); sin embargo, cabe destacar que esta molécula híbrida  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido, al expresar receptores

análogos de somatostatina y receptores de péptido análogo de glucagon GLP- 1, lo convierten en un excelente radiofármaco, ya que permite tener una cobertura más amplia en el diagnóstico de diferentes neoplasias neuroendocrinas que expresan ambos receptores, a diferencia de  $^{111}\text{In}$ - Pentaocretide que sólo expresa receptores de somatostatina. Esta precisión diagnóstica tendrá un alto impacto clínico en la toma de decisiones terapéuticas y en el seguimiento a largo plazo de los pacientes, con el fin de disminuir la morbilidad de los tratamientos quirúrgicos innecesarios.

Otras diferencias significativas en cuanto a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido es su bajo costo, menor exposición de radiación, mejor calidad de imagen y el tiempo adquisición de imágenes a los 20 min y 2 h (vs 4 h y 24 h).

Las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño de la muestra, la falta de marcadores moleculares para el diagnóstico/clasificación de los tumores neuroendocrinos, la falta de corroboración por IHQ de la expresión de cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal específica o CD56 y GLP-1 en los tejidos tumorales, dichas limitaciones justifican nuevas investigaciones. Por otra parte la alta captación fisiológica renal de ambos radiotrazadores es una limitación de las imágenes, en lesiones pequeñas en páncreas. En nuestro país la disponibilidad de equipos PET/CT es limitada, por lo tanto, la necesidad de buscar alternativas para el marcaje de moléculas de interés oncológico con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  para equipos SPECT es de suma importancia.

## 14. CONCLUSIÓN

El SPECT/CT con  $^{99m}\text{Tc}$ - Exendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido es mejor que  $^{111}\text{In}$ - Pentaocredide, ya que es un método de imagen molecular factible y potencialmente útil para la evaluación de tumores neuroendocrinos, por su excelente relación L/F, baja dosimetría y mayor disponibilidad, con un valor clínico potencial en la estadificación, planeación quirúrgica, valoración de respuesta al tratamiento.

Actualmente existe terapia dirigida con  $^{177}\text{Lu}$  -receptores de somatostatina para tumores neuroendocrinos metastásicos, sin embargo, los receptores GLP 1 podrían ser potenciales agentes teragnósticos en el caso de los insulinomas malignos metastásicos, lo que justifica investigaciones adicionales.



## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellacetín FO, Membrillo RA, González OB. Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos: diagnóstico y evaluación por ultrasonidoendoscópico; análisis de 5 años ~ en el servicio de endoscopia del hospital de especialidades CMN Siglo X. *Endoscopia*. 2016;28(3):114-118
2. Zander M, Madsbad S. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and  $\beta$ -cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824–30. (doi:10.1016/S0140-6736(02)07952-7)
3. Alvarez E, Martinez MD, Roncero I, Chowen JA, Garcia-Cuartero B, Gispert JD, Sanz C, Vazquez P, Maldonado A, de Caceres J et al. 2005 The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *Journal of Neurochemistry* 92 798–806. (doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02914.x)
4. Fehmann HC, Goke R & Goke B 1995 Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocrine Reviews* 16 390–410.
5. Kang G, Chepurny OG & Holz GG 2001 cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor II (Epac2) mediates Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release in INS-1 pancreatic b-cells. *Journal of Physiology* 536 375–385. (doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0375c.xd)
6. Hwang JI, Moon MJ, Park S, Kim DK, Cho EB, Ha N, Son GH, Kim K, Vaudry H & Seong JY 2013 Expansion of secretin-like G proteincoupled receptors and their peptide ligands via local duplications before and after two rounds of whole-genome duplication. *Molecular Biology and Evolution* 30 1119–1130. (doi:10.1093/molbev/mst031)
7. Hwang JL, Yun, S, Moon, MJ, Park CR and Seong JY. GLP1/GLP Receptors. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2014; 52: 15-27

8. Reubi, J. C., and Waser, B. (2003). Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumors as molecular basis for in vivo multireceptor tumor targeting. *Eur. J. Nucl. Med.* 30, 781–793.
9. Gabriel, M., Decristoforo, C., Kendler, D., Dobrozemsky, G., Heute, D., Uprimny, C., et al. (2007). <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J. Nucl. Med.* 48, 508–518.
10. Nauck, M. A. (2009). Unraveling the science of incretin biology. *Eur. J. Intern. Med.* 20, S303–S308.
11. Korner, M., Stockli, M., Waser, B., and Reubi, J. C. (2007). GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J. Nucl. Med.* 48, 736–743.
12. Plockinger, U., Rindi, G., Arnold, R., Eriksson, B., Krenning, E. P., de Herder, W. W., et al. (2004). Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 80, 394–424.
13. Rostambeigi, N., and Thompson, G. B. (2009). What should be done in an operating room when an insulinoma cannot be found? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 70, 512–515.
14. Chatziioannou, A., Kehagias, D., Mourikis, D., Antoniou, A., Limouris, G., Kaponis, A., et al. (2001). Imaging and localization of pancreatic insulinomas. *Clin. Imaging* 25, 275–283.
15. Tessonier, L., Sebag, F., Ghander, C., De Micco, C., Reynaud, R., Palazzo, F. F., et al. (2010). Limited value of <sup>18</sup>F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 303–307.
16. Wiesli, P., Brandle, M., Schmid, C., Krahenbuhl, L., Furrer, J., Keller, U., et al. (2004). Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 15, 1251–1256.
17. Reubi, J. C., and Maecke, H. R. (2008). Peptide-based probes for cancer imaging. *J. Nucl. Med.* 49, 1735–1738.

18. Reubi, J. C. (2003). Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr. Rev.* 24, 389–427.
19. Sanggaard KW, Dyrland TF, Thomsen LR, et al. Characterization of the gila monster (*Heloderma suspectum suspectum* venom proteome. *Data Brief* 2015;3:137 -142
20. Göke R, Fehmann HC, Linn T, et al. Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells. *J Biol Chem.* 1993;268:19650-19655
21. Jeong J-H, Yook S, Jung Y, et al. Functional enhancement of beta cells in transplanted pancreatic islets by secretion signal peptide-linked exendin-4 gene transduction. *Journal of Controlled Release.* 2012;159(3):368-37
22. Yap MKK, Misuan N. Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018 doi: 10.1111/bcpt.1316
23. Doyle ME, Theodorakis MJ, Holloway HW, Bernier M, Greig NH, Egan JM. The importance of the nine-amino acid C-terminal sequence of exendin-4 for binding to the GLP-1 receptor and for biological activity. *Regulatory peptides.* 2003;114(2):153-158.
24. Janssen P, Rotondo A, Mule F, Tack J. Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2013;37(1):18-36
25. Brom M, Joosten L, Oyen WJ, Gotthardt M, Boerman OC. Radiolabelled GLP-1 analogues for in vivo targeting of insulinomas. *Contrast media & molecular imaging.* 2012;7(2):160-166.
26. Cvetković RS, Plosker GL. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or sulfonylurea) *Drugs.* 2007;67:935–54.
27. Fehmann HC, Jiang J, Schweinfurth J, Wheeler MB, Boyd AE, III, Burkhard Göke. Stable expression of the rat GLP-I receptor in CHO cells: Activation and binding characteristics utilizing GLP-I(7–36)-amide, oxyntomodulin, exendin-4, and exendin(9–39) *Peptides.* 1994;15:453–6

28. Sierra-Ascencio ME, Ríos-Vaca A, Reza-Albarrán A. Exenatide: uso en humanos. *Gac Med Mex.* 2006;142(6).
29. Saber-Ayad M, Zaher D, Manzoor S, *et al* PO-453 Effect of GLP-1 on proliferation and migration in pheochromocytoma and colorectal cancer cells *ESMO Open* 2018;3:doi: 10.1136/esmoopen-2018-EACR25.474
30. Saraiva1 FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Saraiva and Sposito Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:142
31. Wild, D., Behe, M., Wicki, A., Storch, D., Waser, B., Gotthardt, M., *et al.* (2006). [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH<sub>2</sub>]exendin-4, a very promising ligand for glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptor targeting. *J. Nucl. Med.* 47, 2025–2033.
32. Wild, D., Caplin, M., Christ, E., Forrer, F., Brändle, M., Seufert, J., *et al.* (2011). Glucagon-like peptide-1 vs. somatostatin receptor targeting in malignant insulinomas. *J. Nucl. Med.* 52, 1073–1078.
33. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, *et al.* The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2013;40(5):800-816.
34. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, *et al.* Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169e88
35. Kaemmerer D, Specht E, S€anger J, *et al.* Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic, and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:831e40.
36. Bauer W, Briner U, Doepfner W, *et al.* SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31: 1133–40.
37. Bruns C, Weckbecker G, Raulf F, *et al.* Molecular pharmacology of somatostatin-receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 138–46.
38. Lamberts SW, Van Der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246–54.

39. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 2002;50:52e60.
40. Okarvi S. Peptide-based radiopharmaceuticals: Future tools for diagnostic imaging of cancers and other diseases. *Medicinal research reviews*. 2004;24(3):357-3
41. Neubauer GS. Medicina nuclear e imágenes moleculares. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24(1):157-168.
42. Mushtaq A. Future of low specific activity molybdenum-99/technetium-99m generator. *Current radiopharmaceuticals*. 2012;5(4):325-328
43. Gotthardt, M., Fischer, M., Naeher, I., Holz, J. B., Jungclas, H., Fritsch, H. W., et al. (2002). Use of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 (GLP-1) for the detection of insulinomas: initial experimental results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 29, 597–606.
44. Kirsi M, Cheng-Bin Y, Veronica F, et al. <sup>64</sup>Cu-and <sup>68</sup>Ga-labelled [Nle<sup>14</sup>, Lys<sup>40</sup> (Ahx-NODAGA) NH<sub>2</sub>]-exendin-4 for pancreatic beta cell imaging in rats. *Molecular imaging and biology*. 2014;16(2):255-263.
45. Wang Y, Lim K, Normandin M, Zhao X, Cline GW, Ding Y-S. Synthesis and evaluation of [<sup>18</sup>F] exendin (9–39) as a potential biomarker to measure pancreatic  $\beta$ -cell mass. *Nuclear medicine and biology*. 2012;39(2):167-176.
46. Waser B, Reubi JC. Radiolabelled GLP-1 receptor antagonist binds to GLP-1 receptorexpressing human tissues. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(6):1166-1171.
47. Mukai E, Toyoda K, Kimura H, et al. GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic  $\beta$ -cell imaging. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009;389(3):523-526.
48. Ocampo GB, Santos CC, Luna-GM, Eleazar Ignacio AE, Pedraza LM, and Manzano-MC. <sup>99m</sup>Tc-exendin(9-39)/octreotide: biokinetics and radiation dosimetry in healthy individuals. *Nuclear Medicine Communications* 2017, 00:000–000
49. Medina GV, Ocampo-GB, Ferro FG, Santos CC, Aranda LL, García BR, Ordaz RD y Melendez AL. A freeze-dried kit formulation for the preparation

- of Lys27 (99mTc-EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39)/99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide to detect benign and malignant insulinomas. *Nuclear Medicine and Biology* 42 (2015) 911–916
50. Kloppel G.: Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: pp. S1-S16
  51. Ro C., Chai W., Yu V.E., and Yu R.: Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer* 2013; 32: pp. 312-324
  52. Day R., and Salzet M.: The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system. *Neuron Endocrinol Lett* 2002; 23: pp. 447-451
  53. Rosai J.: An evolutionary view of neuroendocrine cells and their tumors. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: pp. 87-92
  54. Bellacetín FO, Membrillo RA, González OB y Hernández MV. Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos: diagnóstico y evaluación por ultrasonidoendoscópico; análisis de 5 años ~ en el servicio de endoscopia del hospital de especialidades CMN Siglo XXI. *Endoscopia*. 2016;28(3):114---118
  55. Gardner GD, Shoback D. *Endocrinología básica y clínica*. Cap 22 Neoplasia Endocrina Multiple. 9º Ed. Lange 2011: pag 723-759.
  56. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(5):800-816.
  57. Ting LS, Kulkarni RH. Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc Med* 2017; 33: 358-366
  58. Pencharz D, Gnanasergaran M. Theranostics in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging and Therapy. The British Institute of Radiology, 2018.
  59. Yu R, Wachsman A. Imaging of Neuroendocrine Tumors, Indications , interpretations, limits and pitfalls. *Endocrine Metab Clin N Am*: 2017.
  60. Mehrabi A, Fisher L, Hafezi M. A systematic review of localitation, surgical, treatment opinions and outcomes of insulinoma. *Penarzas* 2014; 43: 675- 86.

61. Antwi K, Fanr M, Heye T. Comparison of glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*: 2018.
62. Klöppel G, Anlauf M. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Case Rev* 2006;11(6):256–267.
63. Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. Tumors of the pancreas. In: Silverberg SG, Sobin LH, eds. *AFIP atlas of tumor pathology*. 4th ed. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2007; pathology.
64. Lewis BR, Lattin EG, Paal ME. Pancreatic Endocrine Tumors: Radiologic-Clinicopathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010; 30:1445–1464
65. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, et al. Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(5):1175–1179.
66. Adsay N. Cystic lesions of the pancreas. *Mod Pathol* 2007;20(suppl 1):S71–S93.
67. Heitz PU, Komminoth P, Perren A et al. Tumores endocrinos pancreáticos: introducción. En: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Ing C, eds. *Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud: patología y genética de tumores de órganos endocrinos*. Lyon, Francia: IARC, 2004; 177–182.
68. Malagò R, D'Onofrio M, Zamboni GA, et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(2):424–430.
69. Debas H.T., Mulvihill S.J. Neuroendocrine gut neoplasms. Important lessons from uncommon tumors *Arch Surg*, 129 (9) (1994), pp. 965-971
70. Carroll R.W. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) *Asia Pac J Clin Oncol*, 9 (4) (2013), pp. 297-309
71. Kytola S., Nord, E.E. Elder B., et al. Alterations of the SDHD gene locus in midgut carcinoids, Merkel cell carcinomas, pheochromocytomas, and

- abdominal paragangliomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 34 (3)(2002), pp. 325-332
72. Nilsson O. Profiling of ileal carcinoids *Neuroendocrinology*, 97 (1) (2013), pp. 7-18
73. Banck M.S., Kanwar R., Kulkarni A.A. , *et al.* The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors *J Clin Invest*, 123 (6) (2013), pp. 2502-2508
74. Modlin I.M. , Kidd M, Latich I. , *et al.* Current status of gastrointestinal carcinoids *Gastroenterology*, 128 (6) (2005), pp. 1717-1751
75. Yadegarfar G., Friend L., Jones, L. *et al.* Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours *Br J Cancer*, 108 (2) (2013), pp. 301-310
76. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK, *Neuroendocrine Tumors. Gastroenterol Clin N Am* 45 (2016) 487–507
77. Yao J.C, 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*, 26 (18) (2008), pp. 3063-3072
78. Strosberg, J. *Neuroendocrine tumours of the small intestine. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, (2012). 26(6), 755–773.
79. Moertel, C. G. *Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. Journal of Clinical Oncology*, (1987).5(10), 1502–1522
80. Kulke, M. H., & Mayer, R. J. *Carcinoid Tumors. New England Journal of Medicine*: 1999, 340(11), 858–868.
81. Weinstock B., Ward S.C. Harpaz N. , *et al.* Clinical and prognostic features of rectal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 98 (3) (2013), pp. 180-187
82. Lawrence, B., Gustafsson, B. I., Chan, A., Svejda, B., Kidd, M., & Modlin, I. M. (*The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011: 40(1), 1–18.



83. Lawrence, B., Kidd, M., Svejda, B., & Modlin, I. (*A Clinical Perspective on Gastric Neuroendocrine Neoplasia. Current Gastroenterology Reports*, 2010: 13(1), 101–109.
84. Basuroy R., Srirajaskanthan R., Prachalias A., *et al.* Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours *Aliment Pharmacol Ther*, 39 (10) (2014), pp. 1071-1084.
85. Basuroy, R., Sarker, D., Quaglia, A., Srirajaskanthan, R., & Ramage, J. *Personalized medicine for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a distant dream. International Journal of Endocrine Oncology*, 2015: 2(3), 201–215.
86. Hofland J, Zandee WT, W de Herder W. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nature Reviews Endocrinology* 2018: volume 14, pages656–669.
87. Eriksson B. Chromogranins – new sensitive markers for neuroendocrine tumors *Acta Oncol*, 28 (3) (1989), pp. 325-329
88. Kanakis, G., & Kaltsas, G. *Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2012: 26(6), 791–802.
89. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, *et al.* (2015) Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10 (4): e0124884. doi:10.1371/journal.pone.0124884
90. Modlin, I. M., Shapiro, M. D., & Kidd, M. (2004). *Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. Human Pathology*, 35(12), 1440–1451.
91. Pahlman, S., Esscher, T., Bergvall, P. & Odelstad, L. Purification and characterization of human neuronspecific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol.* 5, 127–139 (1984).
92. Baudin, E. *et al.* Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrinetumours. *Br. J. Cancer* 78, 1102–1107 (1998).
93. Bellono, N. W. *et al.* Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *ell* 170, 185–198 (2017).

94. Kaltsas, G. A., Besser, G. M. & Grossman, A. B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.* 25, 458–511 (2004).
95. Meijer, W. G., Kema, I. P., Volmer, M., Willemse, P. H. & de Vries, E. G. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin. Chem.* 46, 1588–1596 (2000).
96. Pernow, B. Substance P. *Pharmacol. Rev.* 35, 85–141 (1983).
97. Norheim, I., Theodorsson-Norheim, E., Brodin, E. & Oberg, K. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63, 605–612 (1986).
98. Cryer, P. E. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 709–728 (2009).
99. Dizon, A. M., Kowalyk, S., & Hoogwerf, B. J. *Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. The American Journal of Medicine*, (1999): 106(3), 307–310.
100. Eldor, R. et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome — cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin. Endocrinol.* 2011-. 74, 593–598
101. Said, S. I. & Mutt, V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 225, 863–864 (1970).
102. Ekblad, E. & Sundler, F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 23, 251–261 (2002).
103. Friesen, S. R., Kimmel, J. R. & Tomita, T. Pancreatic polypeptide as screening marker for pancreatic polypeptide apudomas in multiple endocrinopathies. *Am. J. Surg.* 139, 61–72 (1980).
104. Oberg, K. et al. ENETS Consensus Guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 105, 201–211 (2017)
105. Berna, M. J., Hoffmann, K. M., Serrano, J., Gibril, F. & Jensen, R. T. Serum gastrin in Zollinger- Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and

- comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine* 85, 295–330 (2006).
106. Kerr F, Sposito AC. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Saraiva and Sposito Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:142
  107. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP et al.. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216(1):163–171
  108. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214(2):483–490.
  109. Buetow PC, Miller DL, Parrino TV, Buck JL. Islet cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. *RadioGraphics* 1997;17(2):453–47
  110. Ligneau B, Lombard-Bohas C, Partensky C et al. . Tumores endocrinos quísticos del páncreas: características clínicas, radiológicas e histopatológicas en 13 casos . *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 (6): 752–760.
  111. Stafford-Johnson DB, Francis IR, Eckhauser FE, Knol JA, Chang AE. Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(2):335–339
  112. Horton KM, Hruban RH, Yeo C, Fishman EK. TC de fila multidetector de tumores de células de los islotes pancreáticos . *RadioGraphics* 2006 ; 26 (2): 453–464
  113. Wicki A, Wild D, Storch D, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH<sub>2</sub>]-exendin-4 is a highly efficient radiotherapeutic for glucagon-like peptide-1 receptor-targeted therapy for insulinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(12):3696-3705.
  114. Mikkola K, Yim CB, Lehtiniemi P, et al. Low kidney uptake of GLP-1R-targeting, beta cell-specific PET tracer, (18)F-labeled [Nle(14),Lys(40)]exendin-4 analog, shows promise for clinical imaging. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):91.

115. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-686
116. Jansen TJ. M. van Lith, Boss M, Brom M - Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Label Compd Radiopharm*. 2019;62:656–672
117. Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015;56(2):177-182
118. Yves Scoazec, Reseau C. Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future. *Annales de Pathologie* Vol 37, Issue 6, December 2017, Pages 444-456

Ç

## 16. ANEXOS



GOBIERNO DE  
**MÉXICO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Unidad Médica de Alta Especialidad:  
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI;  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DEL ESTUDIO: FACTIBILIDAD DEL SPECT/CT CON  $^{99m}\text{Tc}$  EXENDIN (9,39)/ EDDA/HYNYC-OCREÓTIDE EN EL DIAGNÓSTICO DE TUMORES NEUROENDÓCRINOS HIPERFUNCIONANTES CON LA SOBREENPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLP-1 Y SOMATOSTATINA.

Lugar y fecha: Ciudad de México a \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: Determinar la factibilidad diagnóstica del radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$  EXENDIN (9,39)/ EDDA/HYNYC-OCREÓTIDE en el diagnóstico de tumores neuroendócrinos hiperfuncionantes.

PROCEDIMIENTO: Se realizará un interrogatorio directo y/o indirecto. Se tomará somatometría (peso y talla) y evaluación física para corroborar condiciones óptimas para el estudio de imagen. Se realizará canalización por acceso vascular periférico venoso para proceder a administración de material de radiactivo intravenoso. 10 minutos posteriores a la administración se realizará un estudio rastreo de cuerpo entero y dos horas posteriores un estudio SPECT/CT de región afectada. Se solicitará al paciente retirar todo tipo de objeto metálico que esté en contacto con el cuerpo y se solicitará permanecer en reposo en posición decúbito supino durante 20 minutos.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Dolor al realizar la canalización y retirada del angiaccso venoso, posible riesgo de enrojecimiento en la piel o equimosis. Ansiedad al interactuar con el material radiactivo e incomodidad tras la permanencia en reposo.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO: Recibir información diagnóstica y pronóstica, con ello dirección del tratamiento de manera personalizada. Delimitación y extensión de las lesiones con fines de probable tratamiento quirúrgico. Cabe destacar que el estudio realizado con  $^{99m}\text{Tc}$  EXENDIN (9,39)/ EDDA/HYNYC-OCREÓTIDE no es el estudio ideal para el diagnóstico ni seguimiento de tumores neuroendócrinos, lo que se pretende es brindar mayor información a su médico tratante y con ello una mejor toma de decisiones de su padecimiento.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: No se entregará reporte físico. Los resultados del estudio de la imagen se difundirán con fines estadísticos, sin exponer los datos del paciente.

PARTICIPACIÓN O RETIRO DEL ESTUDIO: La participación en el estudio no es obligatoria. Si no se desea participar no le perjudicará en lo absoluto. En caso de que usted desee retirar su consentimiento del estudio, no necesitará mostrar ningún motivo. Sus datos serán borrados en cuanto usted nos lo haga saber.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: En este estudio se respetarán las reglas de discreción médica y la política de privacidad. Datos personales y hallazgos serán recaudados, guardados y utilizados en el futuro de manera anónima y confidencial. En caso de una publicación de los datos se garantiza la confidencialidad de los datos personales.

BENEFICIOS AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: No recibirá un beneficio directo.

INVESTIGACIÓN RESPONSABLE: Instituto Mexicano del Seguro Social. Coordinación de salud en el trabajo. Centro Médico Nacional Siglo XXI. En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participantes, podrá dirigirse con Dr. Jorge Iván González Díaz 56276900 Ext 21306 ó 21462. Investigador responsable y/o al Comité de Ética de Investigaciones en Salud (36018) de IMSS: Av. Cuauhtémoc 330 4º en la UMAE de Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Especialidades. Coordinación de Investigación en Salud. Centro Médico Siglo XXI.

Dra. Emily Alejandra Cortés Mancera

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del quien obtiene el consentimiento



# REGISTRO SANITARIO 99mTc-EDDA/HYNIC/EXENDIN- OCREÓTIDO

SALUD  
SECRETARÍA DE SALUD



Cofepris  
Comisión Federal para la Protección  
contra Riesgos Sanitarios

## SECRETARÍA DE SALUD

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS  
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA  
DIRECCIÓN EJECUTIVA DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS  
SUBDIRECCIÓN EJECUTIVA DE SERVICIOS DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

### REGISTRO SANITARIO No.

0532R2018 SSA

No. DE SOLICITUD

173300CT080613

No. DE SOLICITUD ANTERIOR

173300401A0009

Con fundamento en los Artículos 4 párrafo cuarto, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 1, 3 y 16 fracción X de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXV, 4 fracción III, 17 bis fracción IV, 194 fracción II, 194 bis, 197, 204, 262, 368, 376, 376 Bis, 378, 380 y 393 de la Ley General de Salud; 1 y 2 inciso C fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 3 fracción I inciso b y fracción VII, 4 fracción II inciso c y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 1, 82, 83, 153, 157, 179, 180 y 181 del Reglamento de Insumos para la Salud; Décimo Octavo del Acuerdo por el que se delegan las facultades que se señalan en los Organos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 7 de abril de 2010, así como los relativos y aplicables del Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria; publicado el 28 de enero de 2011 en el Diario Oficial de la Federación, se otorga el presente Registro Sanitario bajo las siguientes condiciones:

Titular del registro: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares  
Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.  
R.F.C. INI-790127-2S2

### CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva: Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39)- Ocreótido-Sn  
Denominación Genérico: Núcleo-Equipo para preparación de 99mTc-HYNIC-Exendin (9-39)/Ocreótido  
Tipo de Insumo para la Salud Art. 262 LGS: III. Agentes de diagnóstico  
Clasificación del Insumo para la Salud Art. 83 RIS: Clase III  
Fabricado por: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares  
Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.  
Distribuido por: Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares  
Domicilio: Carretera México-Toluca S/N, Colonia La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750, Estado de México, México.

Este documento no es válido si presenta tachaduras, borraduras o enmendaduras  
Hoja 1 de 3 173300CT080613

la de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos Subdirección Ejecutiva de Farmacos y Medicamentos Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y Establecimientos Subdirección Ejecutiva de Farmacos y Medicamentos Comisión de Autorización Sanitaria Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos

CAS-DEAPE

COF 164261





Indicaciones de uso:

Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39)- Octreótido-Sn agente de diagnóstico para detectar receptores del péptido tipo 1 análogo del glucagón y receptores de somatostatina en tumores de origen neuroendócrino gastroenteropancreático, incluyendo insulinomas malignos y/o benignos.

Descripción:

Un Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39)- Octreótido-Sn está constituido por un frasco tipo penicilina que contiene un sólido de color blanco liofilizado, no radiactivo, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

Cada estuche de Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39)- Octreótido-Sn debe ir acompañado de 4 frascos tipo penicilina conteniendo 1.5 mL de una solución acuosa transparente e incolora, no radiactiva, estéril y libre de pirógenos de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0 para ser utilizado durante la obtención del complejo <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octreótido + <sup>99m</sup>Tc-HYNIC- Exendin de acuerdo a las instrucciones de preparación.

El Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39) de acuerdo a las instrucciones de preparación.

Después de ser reconstituido con 1.0 mL de buffer de fosfatos 0.2 M, pH 7.0, seguido de la adición de 1 mL de solución estéril y libre de pirógenos de pertecnecio de sodio (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>Na) e incubación de 10-15 min en un baño de agua hirviendo, provee una solución acuosa transparente de <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Exendin (9-39)/ <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotido cuyo pH es de 6.5 a 7.5, adecuada para ser administrada por vía intravenosa. Sus propiedades nucleares corresponden a las del Tc-99m.

Presentaciones:

Núcleo Equipo de HYNIC-Exendin (9-39)- Octreótido-Sn

Para la preparación del agente de diagnóstico <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Exendin (9-39)/Octreótido

Contenido:

Frasco de liofilizado de HYNIC-Exendin (9-39)-Octreótido-Sn  
4 Frascos con 1.5 mL de solución Buffer de fosfatos 0.2 M pH 7.0

Empaque primario: Tapón de Clorobutilo, Frasco de vidrio Borosilicato, Sello flip off

Empaque secundario: Estuche de cartón

Fórmula:

Cada frasco de liofilizado contiene:

[Lys <sup>27</sup> (HYNIC)-EXENDIN (9-39)]	75 µg
HYNIC-Phe <sup>1</sup> , Tyr <sup>3</sup> -Octreótido(HYNIC-Octreótido)	25 µg
Cloruro estannoso(SnCl <sub>2</sub> )	20 µg
Ácido etilendiaminodiacético (EDDA)	10 mg
N-tris(hidroximetil) metilglicina (Tricina)	20 mg
Manitol	50 mg

Caducidad:

6 meses en refrigeración (entre 2 y 8 °C)

Publicidad dirigida a:

Profesionales de la Salud



Fecha de emisión: 28 de febrero de 2018

Fecha de vencimiento: 28 de febrero de 2023

**SUFRAGIO EFECTIVO NO REELECCIÓN  
SUBDIRECTORA EJECUTIVA DE SERVICIOS  
DE SALUD Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

  
\_\_\_\_\_  
**GUADALUPE ANNABEL GONZÁLEZ CARMONA**

OBSERVACIONES AL REGISTRO:

1. El presente Registro Sanitario es un documento auténtico expedido por el gobierno mexicano. Es un requisito indispensable pero no suficiente para la comercialización del producto autorizado, por lo que se expide sin interferir con disposiciones de otras dependencias.
2. La presente autorización será revocada ante cualquier alteración a las condiciones y términos en la que fue otorgada, sin perjuicio de las sanciones que en su caso correspondan.
3. La importación, exportación, acondicionamiento, venta o suministro al público del producto autorizado deberá estar de acuerdo a las condiciones en las que se ha aprobado, por lo que el solicitante deberá especificar cada proceso, señalando el lugar en el cual se lleven a cabo (Razón Social y domicilio).
4. Las presentaciones para el Sector Salud deberán sujetarse a las disposiciones emitidas por el Consejo de Salubridad General por lo que su autorización no es competencia de esta Comisión.
5. La información contenida en las etiquetas o contraetiquetas se deberá sujetar a lo establecido en la Ley General de Salud, en el Reglamento de Insumos para la Salud y las Normas Oficiales Mexicanas, deberá estar en idioma español y corresponder a lo autorizado en el presente documento.
6. El contenido de los manuales e instructivos de uso presentados ante esta Comisión, son responsabilidad del fabricante y del titular del Registro, debiendo cumplir con las disposiciones y reglamentación vigente.

KLRN/ SOR/ CDV





**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

**TÍTULO: Comparación del SPECT/CT con <sup>99m</sup>TcExendin(9-39)]/99EDDA/HYNIC-Octreótido y <sup>111</sup>Indio-pentacreótide (análogos de somatostatina) para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos hiperfuncionantes con sobreexpresión de receptores de GLP-1 y somatostatina**

Actividad/ semana	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020
Selección y valoración del tema								
Búsqueda y lectura de literatura								
Elaboración del marco teórico								
Diseño de investigación								
Elaboración de instrumentos								
Recolección de datos								
Procesamiento y análisis de datos								
Entrega de documento final de protocolo de investigación Inicio de publicación								

**Justificación del calendario**

La realización del estudio se estima en un periodo de un mes, con el fin de tener una guía, conforme su realización se puede modificar la calendarización

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PACIENTE

**FECHA:**

NOMBRE:		NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL	
EDAD:	ESTADO CIVIL	ESCOLARIDAD:	OCUPACIÓN:
DOMICILIO:			
TELÉFONO EN EL DOMICILIO:		TELÉFONO CELULAR: 044 (      )	

### SOMATOMETRÍA

Talla:	cm	Peso:	kg	IMC:	kg/m <sup>2</sup>
--------	----	-------	----	------	-------------------

### ANTECEDENTES PERSONALES

COMORBILIDADES:	CIRUGÍAS:
ALERGIAS :	

### RESULTADOS DE ESTUDIOS PREVIOS

ULTRASONIDO ENDOSCÓPICO	CONCLUSIÓN:
TAC TRIFÁSICA	CONCLUSIÓN:

### RASTREO Y SPECT/CT CON <sup>99m</sup>TcEXENDIN(9-39)]/99EDDA/HYNIC-OCTREÓTIDO

	RASTREO DE CUERPO ENTERO	SPECT/CT
FECHA DE ESTUDIO		
LESIÓN (NUMERO DE CUENTAS MÁXIMAS)		
FONDO (INDICE DE CUENTAS MÍNIMAS)		
ÍNDICE L/F		
RESULTADO		

### HISTOPATOLOGÍA

FOLIO:	MÉDICO PATÓLOGO:	FECHA:
TIPO DE TUMOR:	HISTOLOGÍA:	GRADO OMS: