



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CARGA TUMORAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA  
RESPUESTA A TRATAMIENTO CON 177-LU-DOTATOC  
EN TUMORES NEUROENDOCRINOS(TNE) BIEN  
DIFERENCIADOS**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD  
MÉDICA DE:  
MEDICINA NUCLEAR E IMAGENOLOGÍA MOLECULAR**

**P R E S E N T A**

**DRA. ELIZABETH VEGA ZOLANO**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. FRANCISCO OSVALDO GARCÍA PÉREZ**

**ASESOR DE TESIS  
DR. EDGAR V. GÓMEZ ARGUMOSA**



**CD. MX. 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## ÍNDICE

<b>1. Antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>2. Marco teórico</b>	<b>3</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>5</b>
<b>4. Hipótesis</b>	<b>6</b>
<b>5. Objetivos</b>	<b>7</b>
<b>6. Metodología</b>	<b>7</b>
<b>7. Análisis estadístico</b>	<b>10</b>
<b>8. Resultados</b>	<b>11</b>
<b>9. Discusión</b>	<b>19</b>
<b>10. Conclusión</b>	<b>22</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>23</b>
<b>12. Anexo</b>	<b>26</b>

## 1. ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, que muestran un comportamiento biológico, una respuesta a la terapia y un pronóstico variable. La incidencia actual es de 5.86/100, 000 año con una preponderancia femenina de alrededor de 2.5:1. Los sitios primarios más frecuentes son el tracto gastrointestinal (62-67%) y el pulmón (22-27%). Según el índice de proliferación Ki-67 los tumores neuroendocrinos se dividen en NET G1 (Ki-67 <3%), NET G2 (Ki-67, 3 al 20%), NET G3 (Ki-67, >20%). Recientemente el grado de diferenciación se ha tomado en cuenta para la división de los NET, dividiendo los tumores G3 en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET G3) y carcinomas G3 pobremente diferenciados.

La terapia con análogos de somatostatina radiomarcados (terapia con radionúclidos) se ha mostrado muy prometedora para el tratamiento de tumores neuroendocrinos avanzados y bien diferenciados, la mayoría de los cuales expresan altos niveles de receptores de somatostatina para que se unan los análogos de somatostatina. La terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC ha mostrado altas tasas de respuesta y larga duración de supervivencia libre de progresión, notablemente más larga que la terapia con altas dosis de octreótide.

## 2. MARCO TEÓRICO

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas, que surgen de las células neuroendocrinas que se distribuyen por todo el cuerpo. Alrededor de dos tercios de los TNE se originan en el tracto gastrointestinal y el páncreas, el 25% en el tracto broncopulmonar y el resto en otros sitios. La base del tratamiento en los TNE de grado bajo e intermedio es la cirugía con intención curativa, sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando está presente la enfermedad metastásica y, por lo general, la cirugía curativa no es una

opción. Se han desarrollado muchas opciones de tratamiento durante la última década para pacientes con TNE metastásicos y localmente avanzados. Estos nuevos tratamientos incluyen terapia médica con análogos de somatostatina y terapia con análogos de somatostatina radiomarcados (terapia con radionúclidos), esta última se ha mostrado muy prometedora para el tratamiento de TNE avanzados y bien diferenciados, la mayoría de los cuales expresan altos niveles de receptores de somatostatina especialmente los tipo 2.<sup>2</sup>

La terapia con <sup>177</sup>Lutecio-[DOTA<sup>o</sup>,Tyr3]octreótide (<sup>177</sup>Lu- DOTATOC) ha mostrado altas tasas de respuesta y larga duración de supervivencia libre de progresión, notablemente más larga que la terapia con altas dosis de octreótide. Sin embargo, en pacientes con el mismo estadio y grado tumoral, el resultado de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes con TNE varían mucho.<sup>3,4</sup> Por lo tanto, la identificación de los marcadores pronósticos es crucial para el manejo de los pacientes con TNE. Algunos estudios han demostrado que las imágenes morfológicas tienen un valor limitado para predecir la supervivencia, la progresión de la enfermedad y los efectos del tratamiento de los TNE. El uso de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC pueden reflejar la expresión de receptores de somatostatina (SSTR), especialmente en TNE bien diferenciados. El valor estandarizado de captación máximo (SUVmax) alto se asocia con un grado tumoral más bajo, una mejor supervivencia libre de progresión y una mayor capacidad de respuesta a la terapia con radionúclidos receptores de péptidos.<sup>5,6</sup> Sin embargo, el SUVmax refleja el valor de un solo vóxel pero no representa el comportamiento de todo el tumor. El presente estudio pretende demostrar la utilidad del volumen tumoral total estimado con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC mediante auto segmentación semiautomatizada con algoritmos basados en inteligencia artificial como predictor de respuesta de la terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

### 3. JUSTIFICACIÓN

La terapia con radionúclidos para receptores peptídicos con [<sup>177</sup>Lu – Dota0 – Tyr3] – Octreotate (<sup>177</sup>Lu-Dotatoc) ha sido aprobado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE- GEP) no resecables o metastásicos, progresivos, bien diferenciados (G1 y G2), con receptor positivos de somatostatina (SSR) en adultos <sup>(1,2)</sup>. Se ha demostrado que el <sup>177</sup>Lu-Dotatoc induce una respuesta imagenológica de hasta un 18% y mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) <sup>1</sup>. No obstante, una gran proporción de los pacientes no responde al tratamiento, o eventualmente progresa. Lo que conlleva a una necesidad de una mejor predicción del efecto antitumoral de esta terapia y una orientación para la toma de decisiones terapéuticas. La predicción temprana del fracaso del tratamiento puede ser una poderosa herramienta clínica. Para ciertas enfermedades, los biomarcadores tempranos han sido validados y se usan clínicamente para adaptar la terapia y reducir la toxicidad.

El papel de la inflamación relacionada con el cáncer ha ganado recientemente un mayor interés, conociéndose que las condiciones inflamatorias crónicas aumentan el riesgo de cáncer <sup>(3)</sup>, pero las alteraciones genéticas también pueden generar un ambiente inflamatorio debido a la producción de mediadores inflamatorios que incluyen citocinas y quimiocinas <sup>(4)</sup>. En el microambiente tumoral, la inflamación latente contribuye a la proliferación y supervivencia de las células malignas, la angiogénesis, la metástasis, la subversión de la inmunidad adaptativa, la reducción de la respuesta a las hormonas y los agentes quimioterapéuticos <sup>(5)</sup>. Estudios han descrito que tanto la infiltración inmune de los tumores como varios biomarcadores inflamatorios basados en sangre han demostrado importancia pronóstica en varios tipos de cáncer <sup>(6,7)</sup>. Hasta donde sabemos, los datos sobre la relevancia clínica de la inflamación sistémica en los TNE en el contexto de la terapia con radionúclidos son muy limitados. Con base en datos previos sobre la inflamación relacionada con el cáncer y la experiencia con la radioterapia externa, especulamos que los

biomarcadores inflamatorios basados en la sangre también pueden tener importancia predictiva y pronóstica en el contexto de la terapia con radionúclidos.

<sup>68</sup>Ga- DOTATOC puede unirse específicamente a los receptores de somatostatina que se sobreexpresan en la superficie de las células de los tumores neuroendocrinos, especialmente en los subtipos 2 y 5. Fue aprobado por la FDA para la evaluación de pacientes con neoplasias neuroendocrinas gastropancreáticas y se ha utilizado ampliamente en todo el mundo.

El PET/TC con <sup>68</sup>Ga- DOTATOC puede permitir una delimitación precisa de la extensión de la enfermedad tanto en la estadificación inicial como en el seguimiento y puede identificar una lesión primaria oculta. Algunas investigaciones indican que también puede proporcionar información pronóstica como modalidad de imagen funcional, el PET/CT con <sup>68</sup>Ga- DOTATOC se puede utilizar para evaluar el carácter del estado del receptor de somatostatina de forma no invasiva, en función del análisis de la intensidad de captación del radiotrazador.

Hemos observado que la experiencia y evidencia de dicho tratamiento proviene de pocos centros y países, probablemente debido a su limitada disponibilidad y a la falta de aprobación de su uso clínico rutinario por los organismos de control locales. En México el uso de la terapia con radionúclidos para receptores peptídicos está aprobada por registros sanitarios. Actualmente la evidencia y experiencia publicada en países latino e iberoamericanos es escasa por los motivos referidos. Por lo tanto, el objetivo es mostrar la experiencia inicial obtenida con el <sup>177</sup>-LU-DOTATOC en tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados en pacientes tratados Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México, además de buscar factores pronósticos frente a la respuesta mediante imágenes por PET/CT.

#### **4. HIPÓTESIS**

Los parámetros volumétricos del PET/CT CON <sup>68</sup>Ga-DOTATOC y los valores bioquímicos tienen un valor pronóstico en la respuesta al tratamiento en pacientes que recibieron terapia con radionúclidos.

Los pacientes que presentan una carga tumoral menor en el PET/CT CON <sup>68</sup>Ga-DOTATOC basal, tendrán una mejor respuesta a la terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC, así como mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparación con los pacientes que presentan una alta carga tumoral.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Demostrar la experiencia inicial y los resultados preliminares de la terapia con [<sup>177</sup>Lu – Dota0 – Tyr3] – Octreotate (<sup>177</sup>Lu-Dotatoc) en pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) debido a que la experiencia derivada de esta práctica en países latinoamericanos es poco conocida.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Caracterizar las variables clínicas, y sociodemográficas de los pacientes con TNE gastropancreático y pulmonar, que recibieron tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC.
- Determinar si los parámetros cuantitativos del PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC realizados al inicio del tratamiento de los TNE gastropancreático y pulmonar son predictores pronósticos en la respuesta al tratamiento con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC.
- Evaluar el valor pronóstico de los parámetros sanguíneos para la predicción de la respuesta con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO:**

- Estudio retrospectivo, descriptivo, y analítico de una base de datos secundaria del servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

## **6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:**

- Universo de estudio: Registro de pacientes que recibieron tratamiento con terapia con radionúclidos para receptores peptídicos (<sup>177</sup>LU-DOTATOC)
- Población elegible de estudio: Registro de pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron al servicio con diagnóstico de TNE gastropancreático y pulmonar que recibieron terapia con <sup>177</sup>LU-DOTATOC en el periodo comprendido enero de 2015 a diciembre de 2021.

## **6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:**

### **Criterios de Inclusión:**

- Registro de pacientes mayores de 18 años que ingresaron al servicio con diagnóstico de TNE gastropancreático y pulmonar que recibieron terapia con <sup>177</sup>LU-DOTATOC y que se les realizó PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTATOC en el periodo comprendido enero de 2015 a diciembre de 2021.

### **Criterios de Exclusión:**

- Datos incompletos en la base de datos sobre las variables de interés.

## **6.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Se tomarán todos los expedientes de pacientes con 18 años que ingresaron al servicio con diagnóstico de TNE gastropancreático y pulmonar que recibieron terapia con <sup>177</sup>LU-DOTATOC en el periodo comprendido y que se les realizó

PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC en el periodo comprendido enero de 2015 a diciembre de 2021.

## **6.5 VARIABLES**

- Se definieron como variables de interés para determinar los factores pronósticos vinculados a la respuesta al tratamiento con terapia con radionúclidos para receptores peptídicos, las consignadas en el anexo 1.

## **6.6 ADQUISICIÓN DE IMAGEN**

- El PET/CT se adquirió de todo el cuerpo desde la parte superior de la cabeza hasta la mitad del muslo aproximadamente 60 minutos después de la inyección intravenosa de  $^{68}\text{Ga}$  DOTATOC (185 MBq), según el protocolo clínico estándar para imágenes de tumores. Se utilizó escáner Biograph mCT PET/CT (Siemens Healthineers, Knoxville, TN, EE. UU.). La reconstrucción del PET se hizo con una matriz de  $400 \times 400$  (tamaño de píxel:  $1,5625 \times 1,5625 \times 2,78 \text{ mm}^3$ ) con reconstrucción OSEM (ordered subset expectation maximization ) y tiempo de vuelo (TOF) con 21 subconjuntos y 3 iteraciones, seguidos de un algoritmo de 6 mm filtro gaussiano. La CT se adquirió utilizando 140 mA, 130 kV, 5 mm de ancho y 1 mm de pitch.

## **6.7 ANÁLISIS DE IMAGEN**

Las imágenes del PET/CT fueron evaluadas simultáneamente por dos médicos nucleares experimentados para definir la positividad de las lesiones. Las lesiones fueron clasificadas por regiones. El criterio de positividad fue la captación focal, y las áreas más altas que en el fondo del tejido circundante. Se estimaron semiautomáticamente parámetros volumétricos y semicuantitativos (SUVmax), volumen tumoral (MTV total) utilizando la herramienta LesionID® del software MIM Encore (versión 7.0.5, MIM ENCORE software inc., Cleveland, OH, EE. UU.).

## **6.8 TERAPIA CON <sup>177</sup>LU-DOTATOC Y RESULTADOS CLÍNICOS**

Los pacientes elegibles fueron tratados con al menos tres ciclos de <sup>177</sup>Lu-DOTATOC o menos si estaban limitados por la toxicidad o progresión de la enfermedad. La actividad administrada inicial de <sup>177</sup>Lu-DOTATOC se estandarizó en 7400 MBq (200 mCi). Se realizó una gammagrafía de cuerpo entero a las 4 h después de cada ciclo para estimar la captación del radiotrazador. La actividad prescrita final fue determinada por el médico tratante sobre la base de la actividad recomendada y los factores del paciente, incluidos los resultados de análisis de función renal y hematológico. Se realizó un gammagrama renal a todos los pacientes un mes después de recibir la terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC, como parte de la vigilancia de la función renal. Los respondedores se definieron como pacientes con una respuesta completa/parcial o enfermedad estable, y no respondedores aquellos con enfermedad progresiva, que fallecieron y algunos con cambio de terapia por pobre respuesta.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se muestran como media  $\pm$  DE o como frecuencias (%). Para comparación de variables continuas, se obtuvo la prueba t de Student de dos colas para datos no apareados. Se aplicó la prueba  $\chi^2$  para comparar variables nominales. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando STATA 14, con un valor de  $p > 0.05$  considerado estadísticamente significativo.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con lo establecido a la ley general de salud materia de investigaciones para la Salud de los Estados Unidos mexicanos vigente, en las Normas y Reglamentos en materia de investigación y en base a la Asociación Médica Mundial (AMM) que ha promulgado en la Declaración de Helsinki, Pautas CIOMS se

considera esta investigación como SIN RIESGO, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- No se afectará el principio de no maleficencia, dado que es un estudio observacional, analítico y retrospectivo en donde no se producirá ningún daño a los pacientes ya que esta intervención se realizó como parte de su tratamiento.
- No se afectará el principio de Autonomía, la información ya se encuentra registrada en una base de datos y solo será entregada al investigador principal una vez se tenga aprobación por el comité de ética y solo contendrá las variables de interés preservando la anonimización.

## **9. RESULTADOS**

### **Datos demográficos de los pacientes**

Se recolectaron los pacientes con diagnóstico TNE que recibieron terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre de 2021, y que se les realizó PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC.

En total se seleccionaron 45 pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados que recibieron terapia con radionúclido con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC. La edad promedio fue 57.2 años (rango entre  $\pm$  47.5- 66.5 años). El 75.5% (n=34) fueron mujeres y 24.5% (n=11) fueron hombres, el sitio primario más frecuente fue los TNE de páncreas en un 53.3% (n=24) seguido de pulmón (n=11), intestino delgado (n=7) e hígado (n=3). 25 pacientes tuvieron una dosis acumulada mayor de 800 mCi (ver tabla 1).

(Tabla 1). Características de los pacientes tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC

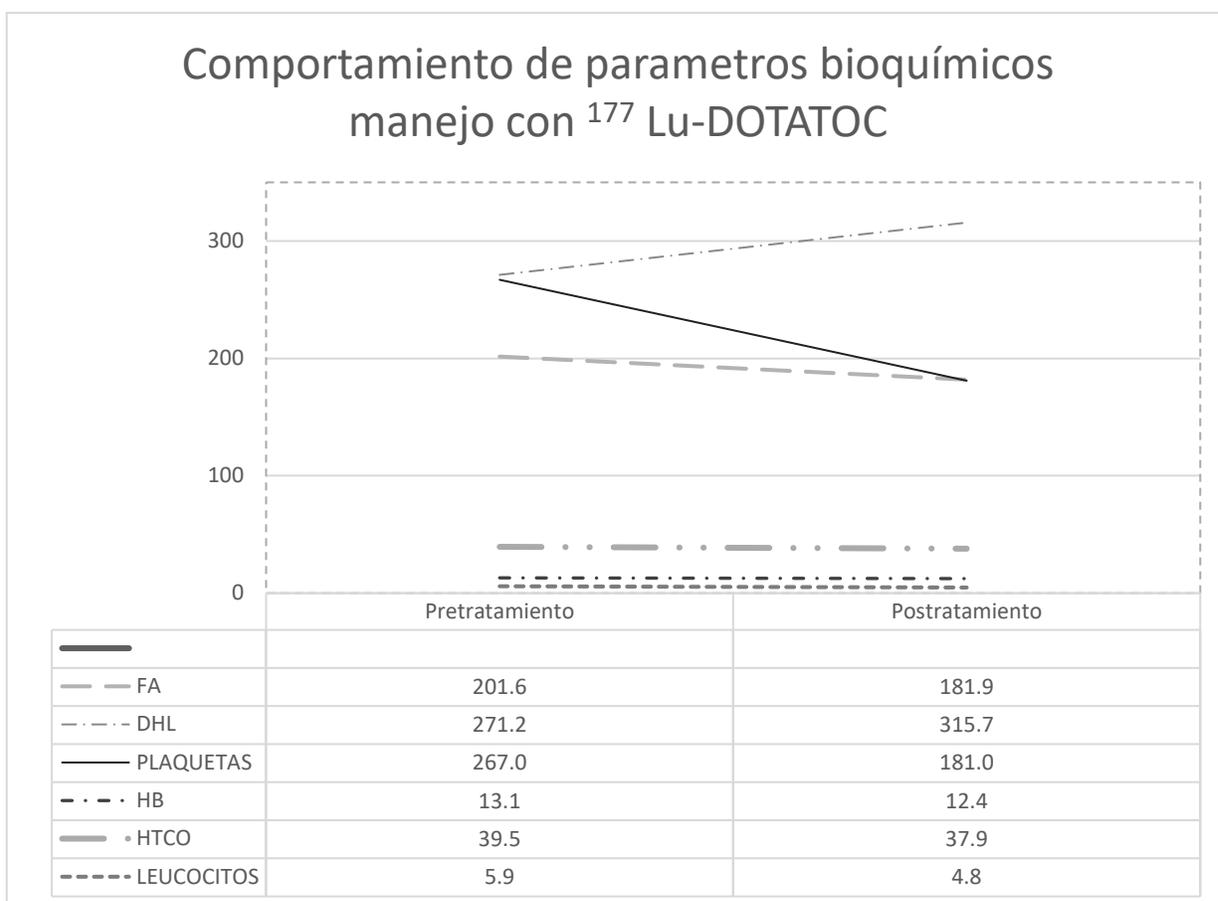
	<b>No N (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Mujer	34 (75.56)
Hombre	11 (24.44)
<b>Edad</b>	
Media	57.2 DE $\pm$ (47.5- 66.5 años)
<b>Tipo de TNE</b>	
Pulmón	11 (24.44)
Páncreas	24 (53.33)
Intestino Delgado	7 (15.56)
Hepático	3 (6.67)
<b>Grados</b>	
1	16 (57.14)
2	10 (35.71)
3	2(7.14)
<b>Terapias recibidas (dosis acumulada)</b>	
<600 mCi	8 (17.78)
$\geq$ 600 mCi	12(26.67)
800 mCi	25 (55.56)

Durante la terapia  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC, el efecto secundario más común fue las náuseas de 3.5% (n=2) principalmente entre el 5 y 7 día post tratamiento, no se

presentó emesis y efectos gastrointestinales. Los pacientes con diagnóstico TNE gastropancreáticos presentaron tendencia a la hipertensión arterial (HTA), y los pacientes con TNE a nivel pulmonar manifestaron HTA y cefalea en la primera administración, no obstante, en las dosis subsecuentes no presentaron sintomatología asociada.

Las características de las alteraciones hematológicas se resumen en la gráfica 1, en ninguno caso se documentó toxicidad grado 3 o 4. La función renal no mostró algún tipo de deterioro, la media de creatinina pre y post-tratamiento fue de 0.66 (+/-) y 0.67 mg/dl (+/-), respectivamente.

**(Gráfica 1). Comportamiento de parámetros bioquímicos manejo con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC**



## Parámetros del PET/CT

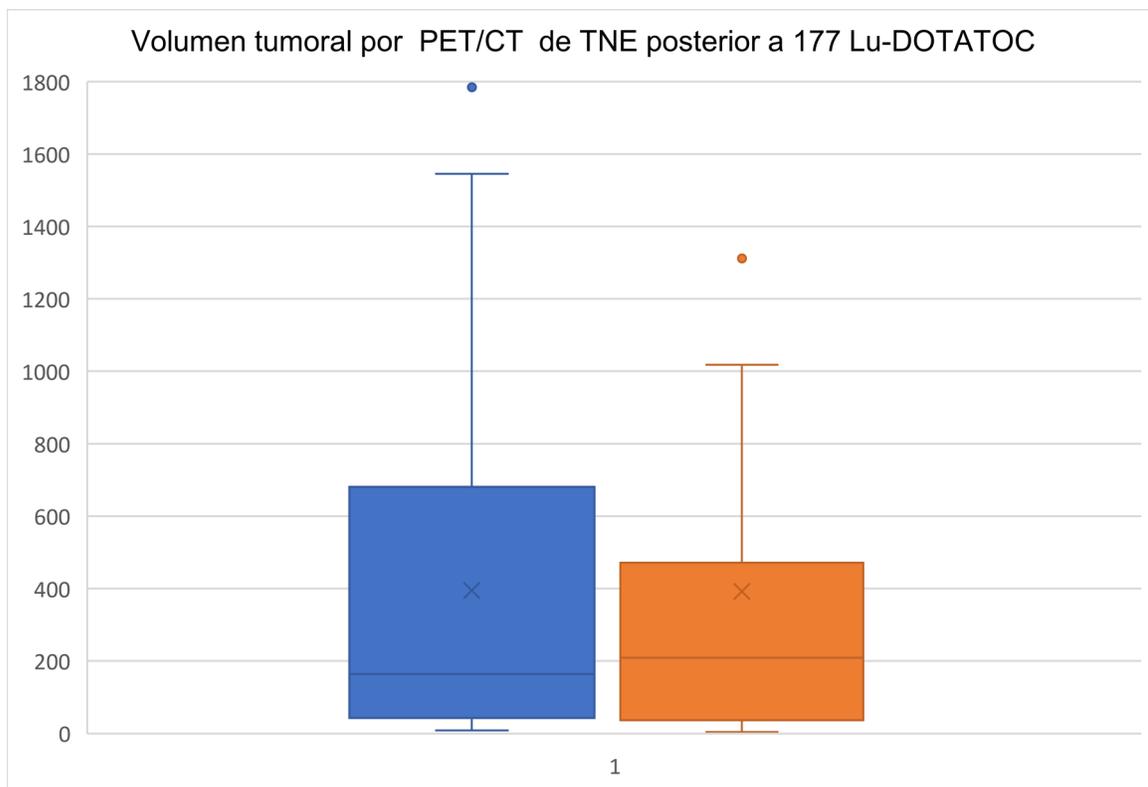
Los órganos con mayor compromiso del tumor primario y metastásico fue el hígado, páncreas y pulmón (ver tabla 2). Al evaluar el volumen tumoral (MTV) de las lesiones primarias y de las metástasis en el PET/CT pretratamiento la media fue de 395 cm<sup>3</sup> (+/-) y pos-tratamiento fue 392 cm<sup>3</sup> (+/-), sin evidenciar cambios significativos frente al volumen tumoral basal (ver gráfica 2). Las medias del volumen tumoral en los pacientes respondedores y no respondedores, sin contar los pacientes con pérdida de seguimiento, de los respondedores en el primer PET/CT fue de 305.8 cm<sup>3</sup> vs 510 cm<sup>3</sup> de los no respondedores, no obstante, no fue significativamente estadístico, al igual que los datos del segundo PET/CT (ver tabla 3). Se observa en figura 1 y 2, representación de paciente con PET/CT no respondedor a la terapia. Respecto al seguimiento de los 45 pacientes, el 44.5% (n=20), presentaron enfermedad estable, el 26.6% tuvieron desenlaces fatales entre muerte y progresión de la enfermedad (ver tabla 4).

(Tabla 2). Órganos comprometidos y media del SUVmax

Órgano comprometido	Media SUVmax (DE)	N
Hígado	22.1 ± (14.4- 31.7)	31
Páncreas	27.9± (10- 42.4)	25
Pulmón	12.7 ± (7.2- 36.6)	12
Hueso	13.6 ± (5.8- 22.0)	12
Mesenterio	13.7± (9.8-35.5)	12
Retroperitoneo	15 ± (8.1- 34.7)	11
Colon	14.3 ± (7.9-42.3)	10

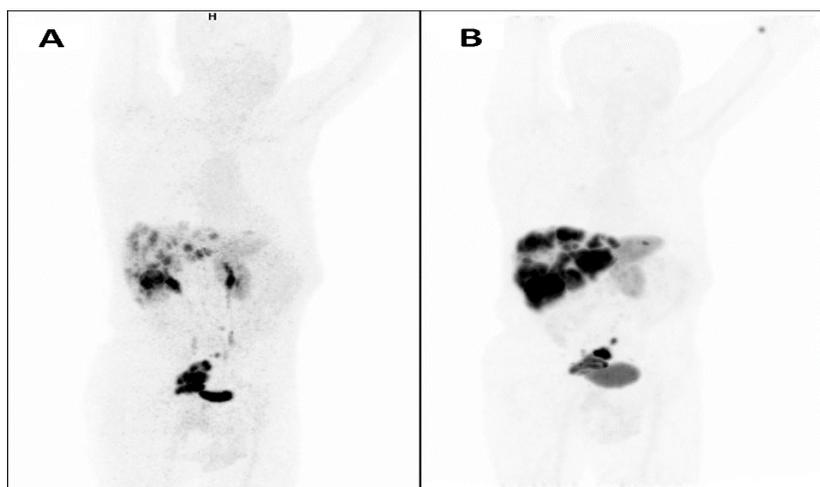
Ganglios mediastino	11.6 ± (2.9- 18.2)	9
Ganglios cuello	4.6 ± (3.1-6.5)	7
Ganglios Pelvis	10.0 ± (5.1-13.6)	4
SNC	15.1 ± (9.7- 18)	4
Recto	26.5 ± (10.7-42.3)	2

**(Gráfica 2). Diagramas de caja del volumen del volumen tumoral**

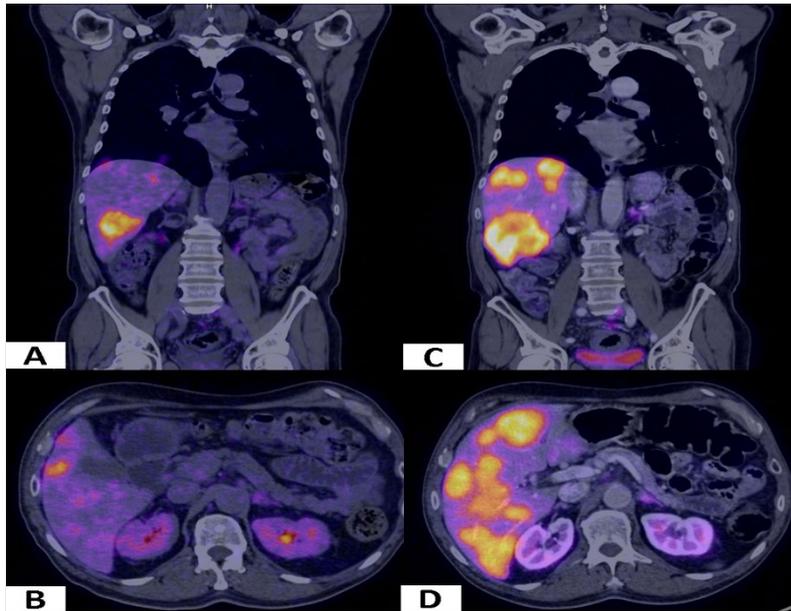


**(Tabla 3).** Medidas de PET/CT con <sup>68</sup> Ga-DOTATOC basadas en lesiones, parámetros de MTV para respondedores y no respondedores

Parámetros VMT PET/CT	Respondedores (n = 20)	No respondedores (n = 15)	P*
Primer PET/CT			
Media	305.8	510	0.41
Pulmón (media)	186.9	538.7	0.34
Gastropancreáticos (media)	360.8	524.4	0.44
Segundo PET/CT			
Media	300	588	0.41



**(Figura 1).** Proyección de máxima intensidad. Paciente masculino con diagnóstico de TNE de recto bien diferenciado con metástasis hepáticas Ki67 5% manejo con <sup>177</sup>-LU- DOTATOC, en imagen A. Se observa compromiso hepático, recto sigmoides y adenopatías B. Incremento de lesiones hepáticas



**(Figura 2).** Paciente referido en figura 1. A y B corte coronal y axial con evidencia de compromiso hepático y en figura C Y D se observa incremento de lesiones a nivel hepático posterior a terapia con  $^{177}\text{Lu}$ - DOTATOC

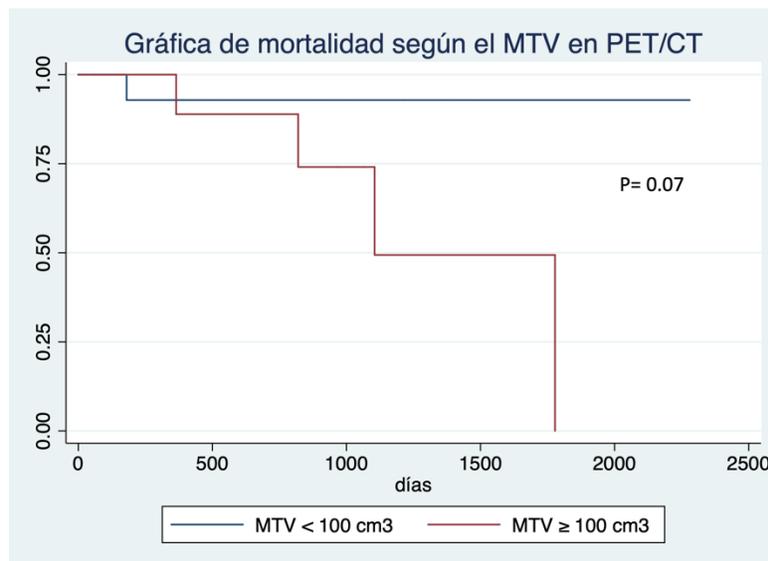
**(Tabla 4).** Seguimiento de los pacientes que recibieron terapia con  $^{177}\text{Lu}$  – DOTATOC.

	Frecuencia	Porcentaje%
Perdida seguimiento	10	22.2
Fallecieron	7	15.56
Progresión	5	11.11
Estable	20	44.4
Rechallenge	3	6.67

Se seleccionaron 27 pacientes en los que se incluyó enfermedad estable y fallecimiento, usando curvas ROC, obteniendo el valor de corte óptimo para el volumen tumoral mayor o igual a 100 cm<sup>3</sup>, con una sensibilidad de 90% y especificidad de 60%, el área bajo la curva (AUC): 0.8, el IC del 95% (0.71- 1.00). En la gráfica de Kaplan Meier observamos que los pacientes con cargas tumorales por encima de 100cm<sup>3</sup>, presentaban mayor mortalidad, siendo estadísticamente significativa (ver gráfica 3), con una supervivencia global (SG) de 180 días vs 470 días en pacientes con carga tumoral menor.

De los 5 pacientes que presentaron progresión de la enfermedad la media del volumen tumoral fue de 103.45 cm<sup>3</sup>, sin embargo, estos pacientes al compararlos con los de enfermedad estable, no fueron estadísticamente significativo con un p=0.46.

**(Gráfica 3). Gráfica de Sobrevida Global evaluando mortalidad mediante el VMT en PET/CT de los pacientes manejados con 177 Lu-DOTATOC**



## 10. Discusión

La identificación de biomarcadores predictivos y pronósticos de respuesta a la terapia es fundamental para la atención personalizada. La terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC, es un modo efectivo de terapia en pacientes con TNE metastásicos, pero solo es apropiado para pacientes cuyos tumores sobreexpresan receptores de somatostatina.<sup>7</sup>

La predicción temprana del fracaso del tratamiento puede ser una poderosa herramienta clínica. Para ciertas enfermedades, los biomarcadores tempranos han sido validados y se usan clínicamente para adaptar la terapia y reducir la toxicidad. Aunque generalmente se tolera bien, la terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC puede estar asociada con toxicidades hematológicas, renales y hepáticas significativas (en aproximadamente el 10 %, 0,4 % y 0,4 % de los pacientes, respectivamente).<sup>8</sup> En el caso de nuestro análisis, no observamos toxicidades hematológicas ni renales significativas. A pesar de la alta dosis de radiación administrada, se observa progresión de la enfermedad en el 20 % al 30 % de los pacientes, y la mayoría de los pacientes logran una enfermedad estable como la mejor respuesta.<sup>7</sup> Los biomarcadores que predicen con precisión los resultados de la terapia con radionúclidos pueden identificar a los pacientes que probablemente no se beneficiarán de ella y limitar la toxicidad innecesaria.

Se sabe que el PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC pretratamiento es útil para seleccionar pacientes para el tratamiento con terapia con radionúclidos y para predecir la respuesta después de la misma.<sup>9</sup> En estudios previos se ha planteado que el parámetro semicuantitativo SUV<sub>max</sub> y una alta expresión de receptores de somatostatina, daría como resultado una mayor respuesta al tratamiento después de la terapia con radionúclidos. Kratochwil y colab., encontraron una diferencia significativa en el SUV<sub>max</sub> del tumor preterapéutico entre las lesiones que respondían y las que no respondían. Sin embargo, no se determinó un punto de corte claro para seleccionar pacientes para tratamiento, debido a la sensibilidad y especificidad moderadas.<sup>10</sup> En nuestra cohorte no encontramos ninguna asociación

entre el SUV<sub>max</sub> y el pronóstico de los pacientes con TNE, no obstante, al establecer el umbral de las medidas volumétricas, por medio del <sup>68</sup>Ga-DOTATOC se asoció con el pronóstico. El hecho de que el SUV<sub>max</sub> solo refleje la expresión de SSTR en el tejido tumoral, mientras que volumen tumoral utiliza medidas tumorales volumétricas y expresión de SSTR, <sup>11</sup> puede explicar esta diferencia. Esto también puede deberse a que la medición de SUV<sub>max</sub> es representativa de una sola región del tumor y, por lo tanto, no es representativa de la carga tumoral total. Además, la heterogeneidad conocida en la captación de ligandos basada en SSTR, incluso dentro de la exploración del mismo individuo, podría limitar aún más su utilidad. <sup>12</sup>

Se puede obtener un beneficio potencial con las imágenes de PET/CT cada vez más utilizada durante la terapia con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC. Como se muestra, en el estudio de Ebbers y colab., demostrando que el alto volumen del tumor en las imágenes posteriores al tratamiento parece ser un predictor negativo potencial del tiempo hasta el nuevo tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con una carga tumoral alta, puede ser obligatorio un seguimiento más estricto con una monitorización estrecha. Más específicamente, una carga tumoral hepática alta se ha asociado con un tratamiento de seguimiento más temprano. Por lo tanto, se debe prestar especial atención al tratamiento de los tumores hepáticos. <sup>13</sup> En base a los resultados presentados, en nuestro caso, el uso del volumen tumoral que expresa receptores de somatostatina en el <sup>68</sup>Ga-DOTATOC no predice significativamente el tiempo de progresión después de la terapia con radionúclidos con <sup>177</sup>Lu-DOTATOC. Sin embargo, parece haber un valor predictivo en mortalidad al inicio del tratamiento, en los pacientes con alta carga tumoral. En nuestro análisis, el volumen tumoral por PET/CT, fue un factor pronóstico independiente para la mortalidad específica de la enfermedad en pacientes con tumores neuroendocrinos primarios. Este hallazgo es esperado porque los pacientes con TNE primarios tienen una peor supervivencia en comparación con los pacientes con otros subtipos de TNE. <sup>14,15</sup> Además, varios estudios han observado tasas de supervivencia más bajas entre los pacientes con tumores del intestino anterior <sup>16</sup> y entre pacientes con metástasis hepáticas de TNE primarios frente a otros TNE gastrointestinales. <sup>14</sup> Aunque la detección de TNE con

<sup>68</sup>Ga-DOTATOC es alta, oscilando entre el 79 % y el 96 % en diferentes estudios.<sup>17,18,19</sup> En nuestra serie incluimos solo pacientes con TNE ávidos de <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, excluyendo pacientes con TNE poco diferenciados con mayor riesgo de mortalidad específica de la enfermedad.

En el estudio de Tirosh y colab, tuvieron un valor de volumen tumoral de  $\geq$  a 35.8 cm<sup>3</sup> asociándose con una alta tasa de mortalidad HR 16,4, IC del 95 %, 1,9–140,2;  $P = 0,01$ ;<sup>20</sup> en el presente estudio el valor de corte óptimo en el volumen tumoral fue de 100 cm<sup>3</sup> para la mortalidad específica de la enfermedad tuvo una alta precisión, lo que sugiere que podría ser útil para seleccionar pacientes para un seguimiento más estrecho y una intervención temprana.

Los hallazgos que encontramos tienen varias implicaciones clínicas importantes en pacientes con TNE metastásicos. Primero, el análisis del volumen tumoral podría ayudar a identificar cuales pacientes tienen probabilidades de progresar o fallecer a causa de su enfermedad. En segundo lugar, la medición de volumen tumoral se puede utilizar para identificar que pacientes deben someterse a una intervención de tratamiento oportuno y continuo, debido a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad o mortalidad específica de la enfermedad. Esto es importante porque la mayoría de las terapias recientemente desarrolladas, cuando se evalúan en ensayos clínicos en pacientes con TNE irresecables, han utilizado la progresión de la enfermedad en imágenes anatómicas (dentro de 6 a 18 meses) como criterio para la intervención del tratamiento y como criterio principal de valoración para evaluar la eficacia del tratamiento.<sup>20</sup>

Las limitaciones del presente trabajo incluyen un tamaño de muestra pequeño y heterogéneo, que consistió en pacientes con varias presentaciones primarias del TNE, diferentes estadios y grados de la enfermedad.

## 11. CONCLUSIÓN

La PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC se utiliza de forma rutinaria en el manejo de pacientes con tumores neuroendocrinos y además permite categorizar a los pacientes según su volumen tumoral para predecir la supervivencia global en pacientes tratados con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC, de tal forma que podría considerarse como un biomarcador de imagen pronóstico de fácil acceso y amplia disponibilidad.

El volumen tumoral se asocia de forma independiente con la mortalidad específica de la enfermedad en pacientes con TNE, con valores más altos de MTV asociados a una mayor carga de enfermedad y mayor mortalidad específica. Estos nuevos datos podrían usarse para determinar la necesidad de una intervención de tratamiento, la frecuencia del seguimiento y, en última instancia, conducir a una medicina de precisión en pacientes con TNE.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: pp. 934-959.
- 2 van der Zwan W.A., Bodei L., Mueller-Brand J., et. al.: GEPNETs update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: pp. R1-R8.
- 3 Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. (2015) 121:589–97.
- 4 Zandee WT, Herder WWde. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS guidelines. *Neuroendocrinology*. (2018) 106:357–65.
- 5 Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AM, Santini D, et al.. Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. (2010) 51:353–9.
- 6 Stefanova M, Kratochwil C, Mavriopoulou E, Afshar-Oromieh A, Mier W, Schwartz L, et al.. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol*.(2015) 17:313–8.
- 7 Ortega C, Wong RKS, Schaefferkoetter J, Veit-Haibach P, Myrehaug S, Juergens R, Laidley D, Anconina R, Liu A, Metser U. Quantitative <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT Parameters for the Prediction of Therapy Response in Patients with Progressive Metastatic Neuroendocrine Tumors Treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2021 Oct;62(10):1406-1414
- 8 Lin, et al.. Safety and outcomes of <sup>177</sup> Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumours: experience in New South Wales, Australia. *Intern Med J*. 2019;49:1268–1277.
- 9 Ebbers, S.C., Heimgartner, M., Barentsz, M.W. et al. Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT parameters as potential prognosticators for

- clinical time to progression after peptide receptor radionuclide therapy: a cohort study. *European J Hybrid Imaging* **5**, 22 (2021).
- 10 Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A et al (2015) SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 17:313–318.
  - 11 Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D., et. al.: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: pp. 707-712.
  - 12 Velikyan I., Sundin A., Sörensen J., et. al.: Quantitative and qualitative inpatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med* 2014; 55: pp. 204-210.
  - 13 Ebbers, SC, Heimgartner, M., Barentsz, MW *et al.* Parámetros PET/CT del receptor de galio-68-somatostatina como posibles pronosticadores del tiempo clínico hasta la progresión después de la terapia con radionúclidos del receptor peptídico: un estudio de cohortes. *European J Hybrid Imaging* **5** , 22 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41824-021-00116-z>.
  - 14 Panzuto F., Nasoni S., Falconi M., et. al.: Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: pp. 1083-1092.
  - 15 Panzuto F., Boninsegna L., Fazio N., et. al.: Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 2011; 29: pp. 2372-2377.
  - 16 Söreide J.A., van Heerden J.A., Thompson G.B., et. al.: Gastrointestinal carcinoid tumors: long-term prognosis for surgically treated patients. *World J Surg* 2000; 24: pp. 1431-1436.
  - 17 Sadowski S.M., Neychev V., Millo C., et. al.: Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol* 2016; 34: pp. 588-596.

- 18 Alonso O., Rodríguez-Taroco M., Savio E., et. al.: (68)Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Ann Nucl Med* 2014; 28: pp. 638-645. [1] [SEP]
- 19 Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B., et. al.: Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: pp. 765-770.
- 20 Tirosh A, Papadakis GZ, Millo C, Hammoud D, Sadowski SM, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Yang L, Nockel P, Shell J, Green P, Keutgen XM, Patel D, Nilubol N, Kebebew E. Prognostic Utility of Total 68Ga-DOTATATE-Avid Tumor Volume in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):998-1008.e1.

## Anexo 1. Variables por analizar

Nombre de la variable	Definición	Tipo variable	indicador	Escala de medición
Edad	Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa de razón	Años	Número entero
Sexo	Diferencias biológicas y elementos sexuales que diferencia entre el hombre y la mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Femenino=0 Masculino=1
Diagnóstico	Tipo de TNE	Cualitativa ordinal politómica	TNE pulmón TNE páncreas	TNE pulmón=1 TNE páncreas=2
Número de dosis	Número de dosis de <sup>177</sup> LU-DOTATOC recibida	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
Línea de terapias previas	Número de terapias previas	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
FA	Determinar nivel de fosfatasa alcalina que puede estar alterada por una respuesta inmune alterada en infección	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
LDH	Evaluar el valor de lactato deshidrogenasa (LDH) en la sangre	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico

Leucocitos	Los leucocitos (glóbulos blancos) son células móviles que se encuentran en la sangre transitoriamente	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
HB	Determinar la cantidad de hemoglobina en la sangre	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
HTCO	Proporción de glóbulos rojos en la sangre.	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
Plaquetas	Las plaquetas (en ocasiones denominadas trombocitos) son fragmentos de células que circulan en el torrente sanguíneo y ayudan a la coagulación de la sangre	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
Creatinina	Forma de medir el funcionamiento de los riñones al momento de filtrar los desechos de la sangre	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico

Ki67	El índice de expresión de Ki67	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
Grado diferenciación	Grado del tumor indicando la rapidez con la probablemente el tumor crecerá y se extenderá.	Cualitativa ordinal politémica.	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Grado 1= 1 Grado 2=2 Grado 3=3
SUVmax	Valor máximo estandarizado de captación	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
TLG	Tasa de glicolisis total	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
MTV	Volumen tumoral total	Cuantitativa de razón	Número entero	Valor numérico
Progresión	Estado de la enfermedad	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	No=0 Si=1