



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO ABC

**"EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO CLÍNICO Y GRADO DE
DIFERENCIACIÓN EN TUMORES NEUROENDOCRINOS"**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

Medicina Nuclear

PRESENTA:

RAFAEL JESÚS PORTILLO MARTÍNEZ

ASESOR:

DR. MIGUEL ÁNGEL OLARTE CASAS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR
SUBESPECIALISTA EN IMAGEN MOLECULAR PET/CT



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2016



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Nombre del Proyecto: **“Evaluación del comportamiento clínico y grado de diferenciación en tumores neuroendocrinos”**

Línea de Investigación: **COMPORTAMIENTO TUMORAL**

Responsables: **RAFAEL JESUS PORTILLO MARTÍNEZ**
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA NUCLEAR

DR. MIGUEL ÁNGEL OLARTE CASAS
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR
SUBESPECIALISTA EN IMAGEN MOLECULAR PET/CT
PROFESOR COLABORADOR DEL CURSO DE ALTA
ESPECIALIDAD EN IMAGEN MOLECULAR EN EL
CENTRO MÉDICO ABC Y DE TOMOGRAFÍA POR
EMISIÓN DE POSITRONES Y TOMOGRAFÍA
HELICOIDAL MULTIDETECTOR UNIDAD PET/CT
CICLOTRÓN UNAM

Co-asesoría: **DR. JOSÉ RAFAEL GARCÍA ORTÍZ**
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR CENTRO
MÉDICO ABC MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
NUCLEAR SUBESPECIALISTA EN IMAGEN
MOLECULAR PET/CT PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD EN IMAGEN
MOLECULAR EN EL CENTRO MÉDICO ABC

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA, CENTRO MÉDICO ABC
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGÍA
MÉDICA DEL CENTRO MÉDICO ABC

DR. CARLOS ORTÍZ HIDALGO
JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE
PATOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO ABC
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN PATOLOGÍA QUIRÚRGICA E
INMUNOHISTOQUÍMICA

Fecha de Inicio: AGOSTO 2015 Término: JULIO 2016



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

"Afirmaciones extraordinarias requieren siempre de evidencia extraordinaria." **Carl Sagan**

"Nos encontramos en los comienzos mismos de la era de la raza humana. No es ilógico que tengamos o que tropecemos con problemas, pero hay decenas de miles de años en el futuro. Es responsabilidad nuestra hacer lo que podamos, aprender lo que podamos, mejorar las soluciones y transmitir las a nuestros sucesores. Es responsabilidad nuestra dejar las manos libres a las generaciones futuras".
Richard Feynman



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el apoyo absoluto durante el transcurso de mis metas que he alcanzado y aún faltan por realizar.

A mis amigos quienes me dan el reforzamiento del aprendizaje de la vida.

A mis maestros por la disposición de enseñanza.

A mis compañeros residentes y técnicos en quienes he tenido un adecuada sustentación de nueva amistad.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

ÍNDICE

I.-RESUMEN ESTRUCTURADO.....	6
II.-INTRODUCCIÓN.....	8
III.- MARCO TEÓRICO.....	9
A.- MARCADOR DE CROMOGRANINA A	10
B.- CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS...11	
C.- MARCADORES EN TUMORES NEUROENDOCRINOS....13	
D.- RECEPTORES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS.....14	
E.- ESTUDIOS DE IMAGEN.....	14
IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
V.- ASPECTOS ÉTICOS.....	23
VI.- MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
VII.- RESULTADOS.....	29
VIII.- CASOS.....	41
IX.- DISCUSIÓN.....	47
X.- CONCLUSIÓN.....	49
XI.- REFERENCIAS.....	50



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

I.-RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: “Evaluación del comportamiento clínico y grado de diferenciación en tumores neuroendocrinos”

Objetivos:

Objetivo general:

- Entender el comportamiento clínico de los TNE, mediante la determinación de niveles de Cromogranina A, así como índice de proliferación celular utilizando Ki-67 y correlacionar esta información con la actividad metabólica mediante PET-CT con ^{18}F -FDG y/o captación de ^{68}Ga -DOTATOC.

Objetivos específicos:

- Identificar el sitio y grado de proliferación celular de tumores neuroendocrinos en la población estudiada.
- Identificar si existe relación entre el grado tumoral (índice de proliferación celular) y la producción de cromogranina A (CgA).
- Observar si existe relación entre el grado histológico determinado mediante índice de proliferación celular (Ki 67) y la captación con los diferentes fármacos emisores de positrones (^{18}F -FDG y/o ^{68}Ga -DOTATOC).

Materiales y Métodos:

Serán evaluados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo, los cuales forman parte de la programación regular de estudios de PET/CT del departamento de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Centro Médico ABC Campus Observatorio, los cuales fueron evaluados mediante estudio PET-CT con ^{18}F -FDG y/o ^{68}Ga - DOTATOC.

Consideraciones Éticas:

El propósito principal de la investigación es poder entender el comportamiento de los tumores neuroendocrinos con base a su grado histológico y con la producción de marcadores tumorales específicos de este tipo de tumores, así como su representación en estudios anatómicos funcionales como es el PET-CT con análogos de receptores de somatostatina y con análogo de la glucosa.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

La investigación cumple con los “Principios éticos para la investigación en seres humanos” adoptados por 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000; y las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS en Ginebra 2002.

Presupuesto estimado:

1. Los pacientes evaluados fueron los mismos que forman parte de la programación regular de estudios de PET/CT del departamento de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Centro Médico ABC Campus Observatorio, por lo que el costo del estudio estará cubierto por el mismo paciente.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

II.- INTRODUCCION

Las células neuroendocrinas se encuentran fisiológicamente en todo el cuerpo y regulan varias funciones con la secreción de diferentes hormonas. Los tumores neuroendocrinos surgen de este grupo diverso de células, siendo las más frecuentes en tracto gastro-entero-pancreático.

La epidemiología de estos casos es poco común, sin embargo ha aumentado el número de casos en los últimos años con una incidencia de 3.6/100000 personas (EUA y Europa). Representan el segundo tumor gastrointestinal prevalente, después del cáncer colorrectal. ¹

Los avances tecnológicos y la disponibilidad de mejores métodos diagnósticos de imagen, conjuntamente con técnicas endoscópicas han contribuido con más casos diagnosticados.

Los tumores neuroendocrinos se clasifican por su grado de diferenciación y función, así como de acuerdo a su sitio de origen.

Tradicionalmente los tumores neuroendocrinos se clasifican por su sitio de origen en aquellos que derivan de:

- Intestino anterior (tracto respiratorio, timo, estómago, duodeno y páncreas)
- Intestino medio (intestino delgado y colon ascendente incluyendo apéndice)
- Intestino posterior (tracto genitourinario, colon transversal a recto)²

Por grado de diferenciación se clasifican en G1, G2 y G3 con base al Ki67 o índice mitótico. Entre mejor diferenciados existe mayor expresión de receptores de somatostatina. Los moderadamente diferenciados comparten características de los pobremente diferenciados y los bien diferenciados.²

Los tumores de bajo y grado intermedio comparten algunos marcadores de diferenciación neuroendocrina, como la cromogranina A y la serotonina; de esta última se valora su metabolito urinario, el ácido 5'-hidroxindoloacético (5'HIAA) ³⁻⁴.

Los tumores bien diferenciados tienen un alto grado de expresión de receptores de somatostatina, lo que le permite ser una diana más específica y única, tanto para imagen diagnóstica funcional así como para tratamiento.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Los tumores neuroendocrinos pequeños suelen ser asintomáticos y no son diagnosticados hasta que estén localmente avanzados o tenga enfermedad metastásica. Algunos pacientes se pueden encontrar sin tratamiento presentando datos clínicos vagos por varios años.

En tumores bien a moderadamente diferenciados pueden ser evaluados por estudios de medicina nuclear convencional como es el rastreo con análogos de somatostatina (Octreoscan) o bien análogos de los mismos receptores marcado con emisores de positrones para estudios de PET-CT (Tomografía por Emisión de positrones-Tomografía Computarizada por sus siglas en inglés), como son ⁶⁸Ga DOTATOC, DOTANOC y DOTATATE. En caso de ser un tumor de bajo grado y agresivo que se correlaciona con un Ki67, los cuales tienen menor expresión de receptores de somatostatina, con mayor sobreexpresión de receptores GLUT (transportadores de glucosa), se aconseja el uso de otro radiotrazador como el ¹⁸F-FDG.³

III.- MARCO TEÓRICO

Los tumores neuroendocrinos también conocidos como carcinoides, son un grupo heterogéneo de neoplasias, como su nombre lo sugiere, son células derivadas del sistema neuroendocrino; estas células presentan características similares de células nerviosas y endócrinas, con producción de ciertas proteínas como la sinaptofisina, enolasa específica de la neurona y la cromogranina A⁵.

En 1867 Theodor Langhans fue el primero en describir la histología de un tumor carcinoide, sin embargo se le acredita en 1888 al alemán Otto Lubarsch ser el primero en reportar tumores carcinoides ileales. Posteriormente Feyrter propuso el termino: "sistema neuroendocrino difuso" en un intento de unir a este tipo de tumores con características similares histológicas⁶. Los criterios que generalmente son aceptados para tumores neuroendocrinos (TNE) son: producción de neurotransmisores, hormona neuropéptida o neuromoduladora, presencia de gránulos secretores que al estímulo presentan exocitosis de las hormonas, así como ausencia de axones o sinapsis⁵. Algunos marcadores utilizados para distinguir esta patología son: la sinaptofisina, cromogranina, péptido monoamino vasoactivo, sustancia P, así como serotonina y sus metabolitos. La cromogranina A es el marcador más consistente, con buena sensibilidad y especificidad, ya que existe una adecuada correlación con el volumen tumoral y extensión de la enfermedad, con un papel importante en monitorización y pronóstico⁷.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

El tracto gastrointestinal y vías pancreático-biliares contienen una variedad de células neuroendocrinas que constituyen un sistema endocrino difuso, representan el 1% de la superficie de la mucosa. Hay varios marcadores en las células endocrinas del tracto digestivo y pancreático-biliar incluyendo sinaptofisina, cromogranina A, CD56/NCAM1, Leu7/B3GAT1, producto proteico (PGP9.5) y enolasa neuroespecífica. En la práctica clínica de rutina se recomienda el uso de sinaptofisina y cromogranina A como marcadores tumorales por su sensibilidad y especificidad.⁸

Ante la presencia de metástasis hepática y/o en órganos extraperitoneales en conjunto con altos niveles de serotonina en tumores neuroendocrinos, pueden producir síndrome carcinoide, caracterizado por rubor facial progresivo, diarrea secretoria, cólicos abdominales y sibilancias. Si hay exposición crónica ocasiona enfermedad de válvula tricúspide³.

La localización más común de los tumores neuroendócrinos en el tracto gastrointestinal: es en el intestino delgado (38%), seguido del recto (34%), colon (16%), estómago (11%) y en sitios desconocidos (1%)⁹.

A.- MARCADOR DE CROMOGRANINA A

La cromogranina A es una glucoproteína que constituye uno de los componentes más abundantes en gránulos secretores de las células neuroendocrinas¹⁰, la cual es secretada por exocitosis y se convierte en la principal evidencia cuando existen niveles séricos elevados en tumor de este tipo. Los niveles circulantes de cromogranina A (CgA) se correlacionan proporcionalmente con gastrinoma, células similares a células enterocromafines en gastritis atrófica autoinmune y síndrome endocrino neoplásico múltiple I, en quienes se puede desarrollar carcinoide gástrico⁴. Al comparar niveles de cromogranina A en pacientes con gastritis crónica atrófica, tumores neuroendocrinos y pacientes sanos, se encuentra una gran diferencia en los niveles séricos de CgA, así como mayor nivel sérico en enfermedad difusa de TNE, sin embargo no se ha detectado una diferencia en pacientes con enfermedad local o hepática. Los TNE que tienen menor elevación relativa son de origen broncopulmonar y los de mayor elevación son los que presentan enfermedad de Zollinger-Ellison, sin gran variabilidad entre el resto de los tumores (estómago, intestino y páncreas). Se recomienda un punto de corte de 84-87 U/L para obtener una alta especificidad con el objetivo de excluir pacientes que tengan otras condiciones causantes de la elevación como la falla renal crónica, terapia con inhibidores de bomba de protones y gastritis atrófica crónica⁴.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

B.- CLASIFICACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos se pueden clasificar de varias maneras, debido a que su localización puede variar; por lo que se debe especificar el órgano del tumor primario. Varios estudios se concentran en el órgano específico como en pulmón, páncreas y tracto gastrointestinal y por consecuencia resultan en confusión por diferir en terminologías y criterios para la clasificación.

La clasificación de la OMS del 2010 ha sido avalada por varios estudios y lo que toma en consideración es la cuenta mitótica y el índice de proliferación con Ki67 (%) en tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos¹¹. El tumor neuroendocrino de Grado 1 consiste en una cuenta mitótica de menos de 2 por 10 campos de alto poder y/o menos de 3% de marcaje con índice de Ki67%; el G2 es con una cuenta mitótica de 2 a 20 por 10 campos de alto poder y/o un 3-20% de índice de Ki67%; el carcinoma neuroendocrino (G3) consiste de una tasa mitótica mayor de 20 por 10 campos de alto poder y/o mayor de 20% de Ki67 ¹¹. Se realizó un consenso realizando un conjunto de las características en común de los diferentes sistemas para establecer una clasificación. En general se dividen en bien diferenciados y poco diferenciados ¹².

La diferenciación se refiere a la extensión de la similitud de las células neoplásicas en relación con su contraparte, las no neoplásicas. Las células son relativamente uniformes y producen abundantes gránulos secretores con inmunexpresión importante de marcadores neuroendocrinos como la Cromogranina A. Al contrario con las células poco diferenciadas hay pérdida de la arquitectura celular y con núcleos más irregulares, la inmunexpresión de los marcadores tiende a ser más limitado.

El grado se refiere a la agresividad inherente de la neoplasia. Bajo grado suele ser indolente y en contraparte los de alto grado son más agresivos. El grado intermedio tiene un curso más impredecible ¹²

Diferenciación	Grado
Bien Diferenciado	Bajo grado (G1) Grado intermedio (G2)
Poco diferenciado	Alto grado (G3)

Cada sistema de clasificación reconoce 3 grados. En cada uno, los de bajo y grado intermedio están en buena correlación, bien diferenciados y con baja tasa de proliferación.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Grado	Pulmón y timo (OMS)	GEP-TNE (ENETS)
Bajo	Carcinoide	Tumor neuroendocrino, grado 1
Intermedio	Tumor carcinoide atípico	Tumor neuroendocrino, grado 2
Alto	Carcinoma de células pequeñas	Tumor neuroendocrino, grado 3 de células pequeñas
	Carcinoma neuroendócrino de células grandes	Tumor neuroendocrino, grado 3 de células grandes

Grado	GEP-TNE (OMS 2010)	Pulmón y timo (Moran et al)	Páncreas (Hochwald et al)
Bajo	Neoplasia neuroendocrina, grado 1	Ca. neuroendocrino, grado 1	Neoplasia pancreática endocrina bien diferenciada, bajo grado
Intermedio	Neoplasia neuroendocrina, grado 2	Ca. neuroendocrino, grado 2	Neoplasia pancreática endocrina bien diferenciada, grado intermedio
Alto	Neoplasia neuroendocrina, grado 2 de células pequeñas	Ca. neuroendocrino, grado 3 células pequeñas	Carcinoma pancreático endocrino pobremente diferenciado, células. pequeñas
	Neoplasia neuroendocrina, grado 2 de células grandes	Ca. neuroendocrino, grado 3 células grandes	Carcinoma pancreático endocrino pobremente diferenciado, céls. Grandes

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

En los casos que la muestra patológica es pequeña, tal vez no se puede realizar la cuenta mitótica por campos, sin embargo, la tinción con Ki67 da a conocer con mayor precisión el índice proliferativo cuando no se tiene el conteo mitótico ¹².

	Bien diferenciado		Poco diferenciado
Grado (ENETS)	Bajo G1	Intermedio G2	Alto G3
Índice de Ki67 (%)	<3%	3 a 20	>20
Imagen anatómica	Crecimiento más rápido en estudios seriales		
Imagen funcional			
Pronóstico	Indolente (crecimiento lento)		Agresivo



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Grado	Pulmón y timo (OMS)	GEP-TNE (ENETS y OMS)	Páncreas (Hochwal et al)
Bajo	<2 mitosis/ 10 campos y sin necrosis	<2 mitosis/ 10 campos Y <3% de índice de Ki67	<2 mitosis/ 50 campos y sin necrosis
Intermedio	2-10 mitosis/ 10 campos o necrosis focal	2-10 mitosis/ 10 campos Y 3-20% de índice de Ki67	2-50 mitosis/ 50 campos o necrosis focal
Alto	>10 mitosis/ 10 campos o necrosis focal	>20 mitosis/ 10 campos Y >20% de índice de Ki67	>50 mitosis/ 50 campos

C.- MARCADORES EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

El marcador más utilizado para diferenciación de estos tumores es el índice de proliferación Ki67, que consiste en una medición indirecta mediante inmunohistoquímica monoclonal de la proteína ki67, que se sobre expresa en células en proliferación. Foltyn y colaboradores en un estudio de 61 pacientes con tumor neuroendocrino gastroentero-pancreático valoraron el grado tumoral mediante tinción inmunohistoquímica de Ki67 y se determinaron marcadores tumorales (ej. cromogranina A). Se evidenció mayor expresión de Ki67 en pacientes con enfermedad metastásica (36/61), con una correlación positiva con grado histológico y estadio de la enfermedad. Este análisis demuestra que es un factor pronóstico muy importante para este tipo de neoplasias. No hubo correlación del Ki67 con los niveles de cromogranina A, serotonina, insulina, gastrina y 5-HIAA. Se encontró como promedio 5.4% de índice de Ki67 en pacientes sin enfermedad metastásica y un promedio de 16.5% en pacientes con enfermedad metastásica ¹³.

Según Bettini y colaboradores el valor de Ki67 de 5% se debe tomar como punto de corte para separar aquellos tumores de baja actividad proliferativa de aquellos con alta actividad proliferativa. Se realizó un estudio prospectivo de 180 pacientes con TNE pancreáticos no funcionales que demostró como factor pronóstico desfavorable un índice de Ki67 mayor de 5%¹⁴.

En un estudio prospectivo de 57 pacientes con neoplasia neuroendocrina de páncreas se evaluó enfermedad recurrente ganglionar. Como resultado se concluye como factor predictivo de recurrencia que la neoplasia tenga un índice de Ki-67 >5%¹⁵.

La excreción urinaria anormal del 5´HIAA se da mayormente en TNE bien diferenciados (también conocidos como provenientes de intestino medio) se utiliza para evaluación de la progresión de la enfermedad y la terapia. Es un factor pronóstico independiente para el seguimiento de tumores carcinoides, con niveles



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

elevados hay peor pronóstico para la supervivencia global, sin afectar otros factores como la edad⁹.

D.- RECEPTORES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS

Hay cinco subtipos diferentes de receptores de somatostatina (sstr1-sstr5) con diferente distribución en tejidos por varias clonas celulares. Todos los receptores de somatostatina tienen afinidad por el péptido nativo, sin embargo hay más diferencias en la afinidad que tienen por los análogos de la somatostatina¹⁰.

Aunque varios subtipos de receptores se expresan en tumores neuroendocrinos, el sstr2 es el más predominante y los análogos que se utilizan se unen predominantemente a este subtipo de receptor. Estas cualidades proveen la base molecular para aplicaciones clínicas tanto diagnósticas como terapéuticas¹⁷.

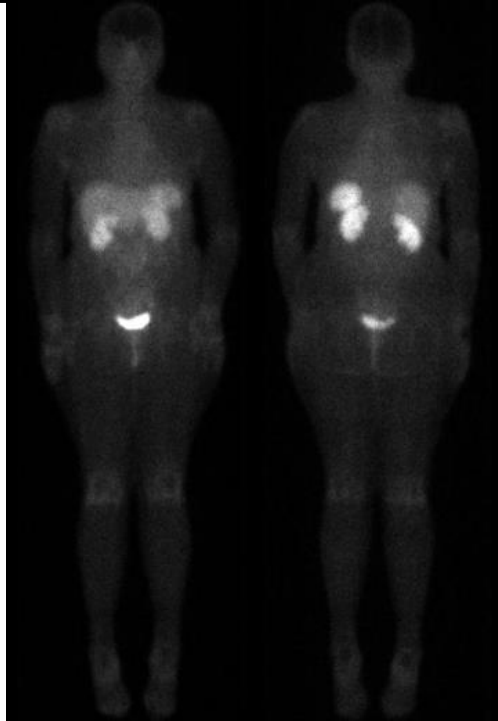
E.- ESTUDIOS DE IMAGEN

MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL

El estudio de medicina nuclear con ¹¹¹In-octreotide OctreoScan es altamente sensible para tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos (receptores sstr2 y sstr5), con excepción de los insulinomas debido a baja densidad de receptores de somatostatina y en especial de sstr2.¹⁸⁻¹⁹ Por consiguiente se puede realizar toma de biomarcadores como la CgA para valorar recurrencia y luego un estudio como el OctreoScan, que en conjunto reestadifican los tumores neuroendocrinos y mejoran la sensibilidad de hasta el 90%, sin embargo para el seguimiento no tienen buena correlación entre sí. Los valores de Cg A elevados son directamente proporcionales a la sintomatología y a metástasis hepática.²⁰



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**



Estudio normal de ^{111}In -pentreotide que muestra distribución fisiológica en riñones, vejiga (excreción urinaria), hígado, bazo e intestino. En ocasiones puede haber concentración fisiológica en glándula tiroides e hipófisis,

ESTUDIOS CON PET/CT

La base física para los estudios de PET consiste en la detección y localización de la concentración del fármaco emisor de positrones. El positrón llega a ser estable mediante liberación de energía (beta positivo), que al combinarse con un electrón del ambiente causa el fenómeno de aniquilación, el cual consiste en la producción de un par de fotones de alta energía que se dirigen en sentido opuesto, usualmente en disposición de 180° . De estos fotones los que tengan mayor coincidencia pueden ser detectados mediante los colimadores electrónicos. Estos eventos que coinciden conllevan a la localización de acumulo del radiotrazador ya sea distribución fisiológica o patológica. El estudio se fusiona con imágenes de tomografía computarizada mediante el cual se puede complementar para detalle anatómico y corrección de atenuación del PET por el mismo ²¹.

En PET/CT se utilizan varios radiotrazadores, en tumores de origen neuroendocrino el radiofármaco más utilizado son aquellos que se marca con análogos de la somatostatina (^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC y ^{68}Ga -DOTATATE); comparativamente con el estudio con ^{111}In -pentreotide tienen mejor



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

impacto clínico y mejor certeza en la detección tumoral ²². El material radiactivo que se utiliza es el ⁶⁸Ga que se produce desde un generador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. El radionúclido padre es el ⁶⁸Germanio y decae por captura de electrones con una vida media de 270.8 días, que mediante la elución se genera su radionúclido hijo (⁶⁸Ga). El ⁶⁸ Gaio con una vida media de 68 minutos decae un 89%, por emisión de positrones. El ⁶⁸Ga puede unirse a agentes quelantes como al ácido tetraacético -tetraazaciclododecano (DOTA), que a su vez se unen a los análogos de la somatostatina como al Tyr3-Octreotide (DOTATOC), Nal3]octreotide (DOTANOC) y al Tyr3, Thr8octreotide(DOTA-TATE)²³.

Los tres radiofármacos análogos de la somatostatina tienen diferente afinidad por los diferentes receptores. El ⁶⁸Ga DOTANOC tiene la mayor afinidad a los subtipos de receptores 3 y 5, el ⁶⁸Ga DOTATATE más afinidad por los receptores tipo 2 y el ⁶⁸Ga DOTATOC se encuentra en un punto intermedio donde no presenta un mayor afinidad por algún subtipo de receptor ²⁴. Sin embargo en la práctica clínica los análogos de la somatostatina marcados con ⁶⁸Ga no tienen diferencia significativa en la precisión diagnóstica, como se reporta en varios estudios donde se evalúan valores de captación y sensibilidades, al comparar ⁶⁸Ga-DOTATATE con ⁶⁸Ga-DOTATOC y también ⁶⁸Ga-DOTATATE con ⁶⁸Ga-DOTANOC ²⁵⁻²⁶.

Una medición que se utiliza en los estudios con PET, es el valor estándar de captación máxima (por sus siglas en inglés, SUV_{máx}) el cual toma en cuenta varios factores como la dosis y el tipo de radiofármaco inyectado, el tiempo de adquisición, superficie corporal del paciente y en caso del uso de fluorodesoxiglucosa marcada con ¹⁸F la glucemia.

El SUV_{máx} en estudios con ¹⁸FDG es un parámetro para la detección de actividad metabólica neoplásica, así como predictor de la sobrevida y en respuesta terapéutica ²⁷. En el caso del uso de los análogos de la somatostatina esta medición corresponde a la densidad de receptores de la somatostatina ²⁸.

En estudios realizados con ⁶⁸Ga DOTANOC que comparan valores de SUV_{máx}, se evidenció que son mayores en tumores pancreáticos que en gastrointestinales y de pulmón, así mismo es mayor en TNE funcionales en relación a los no funcionales. El SUV_{máx} es mejor para la caracterización del tumor en este tipo de estudios, siendo mayor en tumores bien diferenciados en comparación de los menos diferenciados, a pesar de los hallazgos histológicos con porcentaje de Ki67 ²⁹.

El PET/CT con ⁶⁸Ga DOTA marcado con análogos de la somatostatina ha influenciado en el cambio del manejo en más de la mitad de los pacientes con



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

TNE. Aunque el PET/CT detecte mayor número de lesiones que otros estudios de imagen convencional, muy pocos casos cambian el estadio clínico, pero en casos discordantes entre imagen convencional y el PET/CT hay gran impacto en el cambio de la terapia. Se han reportado hasta cambios en su manejo terapéutico en aproximadamente al 36% de los pacientes ³⁰.

Ambrosini V. *et al* realizaron un estudio retrospectivo con 223 pacientes comparando estudios de PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTANOC y con CT. Analizaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en ambos métodos y como resultado se encontró mejor certeza diagnóstica con respecto al CT ³¹.

En un estudio retrospectivo se realizó estudio de PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTATATE en pacientes con sospecha clínica de TNE (síntomas, niveles elevados de cromogranina A o la presencia de masa tumoral sospechosa por imagen convencional) con resultado de sensibilidad de 81% y especificidad de 90%³².

En un estudio retrospectivo de 21 pacientes con diagnóstico de carcinoma neuroendocrino se les realizó PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTATOC, así como análisis genético mediante reacción de polimerasa en cadena, con el fin de correlacionar cuantitativamente la expresión de varios genes con la captación del estudio con el análogo de la somatostatina. Se realizó mediante transformación logarítmica de la expresión genética y SUV_{máx}, donde se observó buena correlación de captación del ⁶⁸Ga DOTATOC con el receptor SSTR2 y de menor cuantía al receptor SSTR5. El gen de proliferación Ki67 tuvo una correlación fuerte con SSTR2, sin embargo no se transmitió a nivel proteico. La limitante fue la muestra pequeña de 23 pacientes, aunque resultó estadísticamente significativo para la correlación de captación de ⁶⁸Ga DOTATOC con receptor de SSTR2³³.

Kayani y colaboradores realizaron una comparación de PET/CT con ¹⁸F-FDG y ⁶⁸Ga-DOTATATE en 39 pacientes con diagnóstico o recurrencia de TNE, así como correlación con grado tumoral histológico basado en índice de Ki67 y el índice mitótico. La sensibilidad para el análogo de la somatostatina fue de 82% vs. 66% con el análogo de la glucosa. La sensibilidad con ambos estudios incrementa al 92%. El ⁶⁸Ga-DOTATATE tuvo mayor captación en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, sin embargo en los poco diferenciados el estudio con ¹⁸F-FDG mostró mayor avidéz. No se encontró diferencia estadística en los pacientes con G2, tal vez por presentar un número limitado en dicho subgrupo y además 13 pacientes no contaban con valores de Ki67 ³⁴.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Koukoraki y colaboradores reportaron una sensibilidad de 90% para el ^{68}Ga DOTATOC y de 68% con ^{18}F -FDG para detección de lesiones, con una muestra de 15 pacientes con tumores neuroendocrinos ³⁵.

Naswa y colaboradores en un estudio retrospectivo de 51 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos se les realizó PET/CT con ^{68}Ga -DOTANOC y ^{18}F -FDG, donde evaluaron ambos trazadores; reportando 91.4% y 42.5% de sensibilidad respectivamente. La limitante del estudio es que solo 25 pacientes tenían reporte de grado tumoral con índice de Ki-67 ³⁶.

Duygu Has Simsek y colaboradores realizaron un estudio con 27 pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos que se les realizó PET CT con ^{68}Ga -DOTATATE y complementado con ^{18}F -FDG. Los hallazgos histopatológicos fueron evaluados según el grado tumoral y la localización utilizando el SUV_{máx}. Con reporte de sensibilidad de ^{68}Ga -DOTATATE de 95% y ^{18}F -FDG de 37% y con valores predictivos positivos de 93.8% y 36.2%, respectivamente. También se valoró la sensibilidad para detección de metástasis hepática, ganglios linfáticos, metástasis a hueso y de lesión primaria; la sensibilidad fue mayor para el ^{68}Ga -DOTATATE (95%,95%,90% y 93% respectivamente) en relación a ^{18}F -FDG (40%,28%,28% y 75% respectivamente). En la muestra hay un número limitado de pacientes con tumores de alto grado, sin embargo en conjunto los dos estudios tuvieron un impacto en la decisión terapéutica de 59% [³⁷].

Por lo tanto se puede dar un seguimiento de los pacientes que padezcan tumores neuroendocrinos con análogos de la somatostatina así como con ^{18}F -FDG, tomando en consideración el grado tumoral, lo cual reflejará la sensibilidad de cada uno con base a su grado de diferenciación.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Objetivo.- El presente estudio tiene como objeto correlacionar la información histopatológica, producción de marcador tumoral (cromogranina A) y su visualización en estudios anatómo funcionales.

HIPÓTESIS

Hipótesis Alternas

1. El grado histológico de tumores neuroendocrinos correlaciona directamente con la captación del radiofármaco al ser evaluados con estudio PET-CT con análogos de somatostatina (^{68}Ga -DOTATOC) en tumores de bajo grado y con estudios con ^{18}F -FDG en los de alto grado.
2. El incremento en los valores de cromogranina A en tumores neuroendocrinos correlaciona directamente con el grado histológico.

Hipótesis Nulas

1. El grado histológico de tumores neuroendocrinos no correlaciona directamente con la captación del radiofármaco al ser evaluados con estudio PET-CT con análogos de somatostatina (^{68}Ga -DOTATOC) en tumores de bajo grado y con estudios con ^{18}F -FDG en los de alto grado.
2. El incremento en los valores de cromogranina A en tumores neuroendocrinos no correlaciona directamente con el grado histológico.

ESTRATEGIAS O METODOLOGÍAS DE INVESTIGACIÓN

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción general del estudio

1. Fecha de inicio y conclusión

01 de agosto de 2015 al 31 de julio de 2016.

2. Ámbito



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

El presente estudio se realizó en la Unidad PET/CT del departamento de Imagen Molecular y Radiología, del Centro Médico ABC, campus Observatorio.

3. Tipo y diseño de investigación

- a. Observacional
- b. Descriptivo
- c. Longitudinal retrospectivo

4. Universo de estudio

El universo lo constituyen todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión del protocolo, los cuales forman parte de la programación regular de la Unidad PET/CT en el servicio de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular.

5. Criterios de selección

Criterios de Inclusión:

- 1. Paciente mayor de 18 años
- 2. Firma del consentimiento informado
- 3. Pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino que cuenten con estudio de PET-CT con ^{18}F -FDG y/o ^{68}Ga -DOTATOC, así como marcador de tumores neuroendocrinos (CgA) y estudio de inmunohistoquímica (Ki-67).
- 4. Que el Comité de Ética y el de Investigación haya autorizado la revisión de expedientes clínicos.

Criterios de No inclusión:

- 1. Paciente menor de 18 años
- 2. Mujeres embarazadas
- 3. No haber firmado la hoja de consentimiento bajo información.
- 4. No contar con estudio de inmunohistoquímica.

Criterios de Eliminación:

- Que durante la realización del estudio ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT presente infiltración extravascular del radiofármaco en el sitio de punción.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

6. Variables

- Índice de Ki67 en porcentaje (independiente)
- Cromogranina A (dependiente)
- SUVmáx de 68Ga-DOTATOC y 18F-FDG (dependiente)

7. Tamaño de la muestra

46

8. Muestreo (TIPO)

No probabilístico de casos consecutivos.

9. Definiciones operativas

18F-FDG: 2-Desoxi-2-fluoro-D-glucosa marcada con 18Flúor; radiofármaco análogo de la glucosa utilizado en PET/CT para evaluar el metabolismo de la corteza cerebral.

68Ga-DOTATOC: 68Ga-DOTA(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-ácido tetraacético)-Tyr3-octreotida

Ki-67: Proteína que refleja la proliferación celular.

CgA: Cromogranina A

11. Proceso de captación de la información

A. Se realizó la revisión de expedientes clínicos e historias clínicas realizadas en la Unidad PET/CT del departamento de Imagen Molecular y Radiología del Centro Médico ABC, campus Observatorio, en el periodo comprendido del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2015 con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino.

a. El investigador realizó la consulta de resultados de reportes de marcadores tumorales y del índice de proliferación celular en el sistema TIMSA interno del Centro Médico ABC.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

b. Recopilación de información:

i. Organización de datos:

1. Se utilizó Laptop HP a través del sistema Software Microsoft Office 2010 (Microsoft Word para el procesamiento de texto y Microsoft Excel para la representación gráfica de los resultados) y representando los resultados en cuadros y gráficos con su posterior análisis y discusión.

ii. Recursos para el estudio

1. Recursos humanos:

a. Investigador

2. Recursos materiales y financieros

a. Material de oficina

b. Equipo de computo

Protocolo de estudio para ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT:

1. Ayuno de 8 hrs.

2. Glucosa sérica menor a 200 mg/dL (en el caso con análogo de glucosa)

3. Se obtiene acceso venoso periférico en el pliegue antero cubital en la vena basilica o cefalica, según disponibilidad para acceso. Se asegura el hermetismo con un tapón de cierre con toma de inyección.

4. La dosis del radiofármaco fue de 0.15 mCi/kg en caso de usarse ^{18}F -FDG o

5mCi en ^{68}Ga DOTATOC. Y se inyecta vía endovenosa seguido de un lavado con solución fisiológica.

5. Las imágenes PET/CT se adquirieron posterior a 45-60 minutos de reposo.

6. Durante el reposo, la temperatura del cuarto se debe mantener cálida con uso de ropa y sábanas térmicas para evitar la activación de la grasa parda en el caso de uso de ^{18}F -FDG.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

7. En la estación de trabajo se debe ingresar la información del paciente; peso, talla, dosis inyectada, hora de inyección y radiofármaco inyectado.
8. Las imágenes de tomografía computada se adquieren desde la convexidad del cráneo hasta tercio medio de muslos, grosor de corte de 3.75 mm, espaciado de corte de 3.75 mm y un FOV de 500 mm.
9. Posteriormente se obtendrán las imágenes de PET con método de reconstrucción iterativa, con corrección de atenuación y dispersión mediante TC.
10. Al término del estudio se verificó la no extravasación de radiofármaco en el sitio de punción.
11. El paciente debe ser egresado con un nivel de rapidez de exposición menor a 5mR/h en cumplimiento con lo establecido por la NOM-013-NUCL-2009. Requerimientos de seguridad radiológica para egresar a pacientes a quienes se les ha administrado material radiactivo.
11. Análisis del estudio inmunohistoquímico (Ki-67) para determinar el grado histológico de cada paciente.
12. Evaluar los valores de CgA
13. Análisis del estudio ^{18}F -FDG PET/CT y/o ^{68}Ga -DOTATOC,
14. Se analizan las imágenes de forma cualitativa y semicuantitativa, determinando el valor de SUV_{máx} en cada caso.

V.- ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos en los que debe basarse toda investigación realizada con seres humanos son: 1) El respeto por las personas, relacionado con el respeto a la autonomía y con la protección a las personas con autonomía limitada. 2) Beneficencia, la investigación y los procedimientos que ésta incluya deben maximizar el beneficio y minimizar el daño, los riesgos deben ser razonables en relación a los beneficios esperados, y 3) Justicia, distribución equitativa de las cargas y beneficios relacionados con la investigación, se relaciona con la protección de los derechos y el bienestar de las personas vulnerables, con la forma de elegir a los participantes y con los beneficios directos para los participantes o beneficios anticipados para la población de cual el participante proviene o representa.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

El protocolo de investigación debe tener calidad científica, para asegurar que los riesgos potenciales e inconvenientes a los que se somete a la población participante y el uso de los recursos, tengan justificación ética. En el protocolo de investigación, la sección de aspectos éticos deberá incluir los siguientes apartados:

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto

EL estudio puede ampliar el panorama sobre el uso de estos métodos de PET/CT con ^{18}F -FDG y/o ^{68}Ga -DOTATOC en tumores neuroendocrinos, pueden guiar su manejo dirigido a tumores bien diferenciados con análogos de somatostatina (fríos o calientes) y en los pobremente diferenciados en otras alternativas, así como en relación con marcador tumoral de cromogranina A. Además la confirmación de reetapificación de estos tumores por métodos menos invasivos y discernir su pronóstico.

Confidencialidad.

Toda la información será resguardada y solo será manejada por los investigadores, los cuales restringirán las copias y reproducción de la información a solo las situaciones que para fines del estudio lo requieran, La información confidencial, y todos los derechos a la misma que han sido o serán divulgados a los investigadores. El Receptor no obtendrá derecho alguno, de ningún tipo, sobre la información, ni tampoco ningún derecho de utilizarla, excepto para el objeto del presente estudio. Mantener la información confidencial en estricta reserva y no revelar ningún dato de la información a ninguna otra parte, relacionada o no, sin el consentimiento previo. Divulgar la información confidencial únicamente a las personas autorizadas para su recepción dentro de la organización.

Condiciones en las cuales se solicita el consentimiento

Con previa explicación verbal de los posibles riesgos del estudio, se otorga el consentimiento escrito antes de cualquier mínima intervención y resolviendo cualquier duda que se suscite en el momento.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**



<p align="center">CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN AUTORIZADOS PARA ESTUDIOS Y/O PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN</p>	
<p align="center">Nombre del Paciente: _____</p>	
<p align="center">Beneficio esperado del (los) estudio(s) y/o procedimiento(s) de intervención autorizada(s): _____</p>	
<p align="center">Riesgos del (los) estudio(s) y/o procedimiento(s) de intervención autorizada(s): _____</p>	
<p>El (la) que suscribe la presente, con carácter de Paciente () y Familiar Responsable y/o Representante Legal del Paciente () de manera libre y en plena conciencia, sobre su autonomía (Distinguido) _____ médico del Servicio de Imagenología de The American British Coedway Medical Center IAP, a quien solicito considere por favor y al personal de salud de The American British Coedway Medical Center, IAP para que me practique (se practique a la Paciente) el(los) estudio(s) y/o procedimiento(s) de intervención (que se detallan) en el presente documento y que en términos generales, señale los beneficios y los riesgos que también se indican en este documento, de los cuales tengo conocimiento y entiendo.</p> <p>Se me ha explicado detalladamente en palabras comprensibles para mí, la naturaleza y beneficios esperados del (los) estudio(s) y/o procedimiento(s) de intervención que se me practican (se practican a la Paciente), los posibles riesgos, así como las molestias que puedo (pueden) sufrir (la paciente). Asimismo, manifesté que me han sido contestadas a mi satisfacción todas las preguntas que libremente he formulado acerca de dicho estudio(s) y/o procedimiento(s) que beneficia(n), riesgos y demás información que al respecto debo (debemos) conocer y entender.</p> <p>Comprendo que la práctica de la medicina y de cirugía no es una ciencia exacta y reconozco que no se me ha asegurado ni garantizado que los resultados de los estudio(s) y/o procedimientos en los momentos necesariamente alcanzarán los beneficios esperados.</p> <p>Consiento que se me administre (se administre al Paciente) anestesia general, regional o local, por o bajo la dirección del médico anestesólogo que en el momento del procedimiento o el personal de salud de The American British Coedway Medical Center, IAP México, incluyendo al uso de las drogas anestésicas que se requieren, cuando no está debidamente informado de los riesgos que esto implica (los implica).</p> <p>Se me ha explicado que durante el (los) estudio(s) y/o procedimiento(s) que (por esta conducta solista y autónoma, quienes surgen condiciones no previstas que hagan necesario la realización de procedimientos médicos y/o quirúrgicos distintos al (los) estudio(s) y/o procedimiento(s) que autorizo(s) para conseguirse ante cualquier complicación o efecto adverso durante dichos estudio(s) y/o procedimiento(s), especialmente ante una emergencia médica súbita y solista al doctor al principio mencionado o a quien el (los) considere pertinente, así como al personal de salud The American British Coedway Medical Center, I.A.P. que realicen los procedimientos médicos y/o quirúrgicos) que sean necesarios en ejercicio de su juicio y experiencia profesional, para la protección de su salud (de salud de la paciente). En caso de complicaciones durante el (los) estudio(s) y/o procedimiento(s), solista y autónoma al personal de salud de The American British Coedway Medical Center, IAP a quien ellos consideran pertinente y al Médico Tratador que solicita el apoyo necesario de otros especialistas, según su mejor juicio profesional.</p> <p>Me permito señalar todas las dudas acerca del presente documento y me aclaras, comprendiendo totalmente el sentido y contenido de la presente Carta de Consentimiento bajo información por lo que en plena conciencia, la firmo en la Ciudad de México Distrito Federal, en la fecha que se indica en el presente documento.</p>	
<p align="center">FIRMA DE LA PACIENTE O MIEMBRO Y FIRMA DEL FAMILIAR RESPONSABLE Y/O REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE</p>	
<p align="center">Nombre y firma del paciente</p>	<p align="center">Nombre y firma del médico</p>
<p align="center">(Nombre y Firma del Médico Autorizado para el Acto)</p>	

Cuestionario Previo a la Administración de Medio de Contraste Yodado

1 Historia de reacción alérgica moderada o severa a un medio de contraste yodado	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2 La reacción alérgica requirió tratamiento	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3 Historia de asma	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4 Hipertensión o antecedentes de cáncer de tiroides	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5 Diabetes Mellitus	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
El paciente consume actualmente Metformina	
Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
6 Historia de enfermedad renal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
7 Antecedentes de nefrectomía	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
8 Nivel de creatinina más reciente	Valor _____ Fecha _____
9 Observaciones:	

Forma de selección de los participantes:

Los pacientes fueron elegidos según los criterios de inclusión (estudios con PET/CT (⁶⁸Ga-DOTATOC y ¹⁸F-FDG), diagnóstico histológico de TNE y marcador sérico de cromogranina A.

De acuerdo con la Ley General de la Salud (artículos 21-24), deberá incluirse una CCBI en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo. Si se trata de investigaciones con riesgo mínimo se debe obtener consentimiento verbal (de éste, la Comisión de Ética, solicita el guión que se utilizará para su obtención). Si se incluye en la población de estudio a menores de edad con un grado aceptable de autonomía (10-17 años), es necesario solicitar en forma adicional una carta de asentimiento. La CCBI deberá estar escrita en un lenguaje adecuado para la población objetivo, se debe evitar el uso de términos técnicos que los participantes no puedan entender fácilmente y debe contener todos los aspectos necesarios para que los participantes cuenten con la información suficiente sobre la investigación, procedimientos, beneficios y riesgos.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

INFRAESTRUCTURA

La infraestructura será brindada por la Unidad PET/CT del departamento de Imagen Molecular y Radiología, del Centro Médico ABC, Campus Observatorio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y/O CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

La investigación cumple con los “Principios éticos para la investigación en seres humanos” adoptados por 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000; y las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS en Ginebra 2002.

El propósito principal de la investigación es mejorar los procedimientos diagnósticos de la ECA por medio del PET.

La publicación de resultados se registrará por la protección de la confidencialidad del participante, por lo que no se incluirán datos de identificación personal en el reporte (nombre, número de afiliación). Los datos solo serán manipulados por los investigadores, y se mantendrán en la base de datos con el único fin de dar seguimiento clínico de los pacientes



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

VI.- MATERIALES Y MÉTODOS

Previa autorización por el comité de ética del Centro Medico ABC campus Observatorio se realizó una revisión de los expedientes electrónicos en busca de pacientes que acuden al servicio de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del mismo campus, con sospecha o confirmación de tumores neuroendocrinos que se les hubiera realizado un estudio de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC durante el periodo comprendido entre el 2011- 2016, obteniendo una muestra inicial de $n=148$ de donde se seleccionaron solo aquellos expedientes que contaran con estudio histopatológico confirmatorio para tumor neuroendocrino, además contaran con información de índice de proliferación Ki67 y valores de Cromogranina A. Al final de la selección corresponde a una muestra de 46 pacientes (23 hombres y 23 mujeres). Así mismo se realizó una subdivisión para aquellos pacientes que contaran además con un estudio de PET/CT con ^{18}F -FDG, los cuales corresponden a 14 pacientes. El índice de proliferación de Ki-67 se obtuvo antes de los estudios. Los valores séricos de cromogranina A se adquirieron en un rango de diferencia de ± 0 a 6 meses con respecto al estudio de PET/CT.

La muestra corresponde a 46 pacientes (23 hombres y 23 mujeres) con edad promedio de 57 años (rango de 31-88 años de edad), con diagnóstico histopatológico (previo o posterior al estudio) de tumor neuroendocrino (gastroentero-pancreático, pulmón y de otros sitios de origen) y evaluados mediante el estudio de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC. Entre las indicaciones para el estudio se encuentran: Etapificación ($n=14$) y reetapificación ($n=32$). Todos los pacientes se clasificaron en grados de tumores neuroendocrinos, según el índice de proliferación de Ki 67 determinado por la Organización Mundial de la Salud, en grado bajo (G1, $n= 25$), grado intermedio (G2, $n=17$) y elevado (G3, $n=4$).

Se seleccionó otra muestra que consta de 14 pacientes (5 hombres y 9 mujeres) con edad promedio de 62.8 años que se sometieron a un estudio con ^{68}Ga -DOTATOC y ^{18}F -FDG, en conjunto con resultados de grado histológico del tumor neuroendocrino mediante índice de proliferación de Ki67.

^{68}Ga DOTATOC y ^{18}F -FDG

El estudio con ^{68}Ga -DOTATOC fue realizado 60 minutos aproximadamente después de la aplicación intravenosa del material de aproximadamente de 185 MBq (5mCi). Con ^{18}F -FDG la adquisición de imágenes se realiza 1 hora aproximadamente después de la aplicación de 5.55MBq/kg (0.15mCi) con



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

glucemia capilar por debajo de 200mg/dL previa a la aplicación. Para ambos estudios hubo ayuno previo de por lo menos 6 horas. El uso de contraste oral y endovenoso yodado se utilizó en casos que no hubiese contraindicación. La adquisición de imágenes se realizó en un PET/CT Discovery (General Electric) por un tiempo estimado de 15 a 25 minutos. Los resultados del PET/CT fueron evaluados por un médico nuclear y médico radiólogo. El rango promedio de diferencia entre los dos estudios fue de 2.44 meses aproximadamente.

	Total	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Pacientes	46	25(54%)	17(37%)	4(9%)
Hombres	23(50%)	11(23.9%)	8(17.4%)	4(8.7%)
Mujeres	23(50%)	14(30.4%)	9(19.6%)	0(0%)
Edad	56.93	55.68	57.7	61.5
SUVmáx Promedio ⁶⁸ Ga-DOTATOC		21.532	22.2	18.9
Cromogranina A sérica promedio		116.16	205.63	74.8
Tumores Neuroendocrinos	46			
Gastroenterales	31(67.4)	19(41.3%)	11(23.9%)	1(2.2%)
Pulmonares	7(15.2%)	5(10.9%)	2(4.3%)	0(0%)
Otros	8(17.4)	1(2.2%)	4(8.7%)	3(6.5%)
PET-CT con ¹⁸ F-FDG y ⁶⁸ Ga-DOTATOC	14	5(35.7%)	4(28.6%)	5(35.7%)
Hombres	5(35%)	1	1	3
Mujeres	9(65%)	4	3	2
Edad	62.57	66.8	60	60.4

Tabla 1. En la tabla se observa la distribución de la muestra en los distintos grados de proliferación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis estadístico mediante Prueba de correlación de Spearman para correlación entre variables cuantitativas (con tendencia de no normalidad) en software de procesamiento estadístico IBM SPSS 24 para comprobación de hipótesis nula (H0) e hipótesis alterna (HA) tomando como anotaciones estadísticas el coeficiente de correlación (Rho) y un valor de $p < 0.05$ para obtener significancia estadística.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

VII.-RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de 46 pacientes los cuales cumplen los criterios de inclusión del estudio desde 2011 al 2015. Se agruparon los pacientes según el grado de asociado a la expresión del índice de proliferación celular Ki67:

Grado 1 : Porcentaje menor a 3

Grado 2: Porcentaje de 3 a 20.

Grado 3: Porcentaje mayor a 20.

Adicionalmente se agruparon en relación al origen tumoral: Tumores Gastroenterales (incluidos pancreáticos y hepáticos), Tumores dependientes el parénquima pulmonar y de otros orígenes.

	Valor	p
Relación Índice Ki67 vs Cromogranina A Sérica	-0.71	0.637
Grado 1	0.073	0.727
Grado 2	0.256	0.322
Grado 3	0.105	0.895
Relación Ki67 vs SUVmáx 68Ga	0.049	0.744
Relación Cromogranina A sérica vs SUVMAX ⁶⁸ Ga DOTATOC	-0.105	0.487
Relación Ki67 vs SUVmáx ⁶⁸ Ga-DOTATOC(con estudio adicional con ¹⁸ F-FDG) Pearson	0.007	0.981
Relación Ki67 vs SUVmáx ¹⁸ FDG Spearman	0.268	0.355
Relación Ki67 vs SUVmáx ¹⁸ FDG Pearson	0.767	0.001

Tabla 2. En la tabla se muestra el grado de relación en los distintos grado, los valores van de -1 a 1, mostrando un valor de -1 como una relación inversa y un valor 1 una relación directa, los valores cerca de 0 significa que no existe relación, se tomo un valor de p<0.05 para un a significancia estadística.

Se realizó cálculo de sensibilidad y especificidad del estudio con ⁶⁸Ga-DOTATOC y ¹⁸F-FDG analizando por lesiones reportadas en cada estudio. Los falsos positivos (n=2 en ambos) se determinaron con base en evaluación clínica (ej. cambios inflamatorios). Los verdaderos negativos fueron seleccionados a partir de los que estuvieron estables y sin evidencia morfológica o metabólica (n=14 y n=2 respectivamente). En general la sensibilidad de ⁶⁸Ga-DOTATOC y ¹⁸F-FDG fue de 96.6% y 63.3% respectivamente; valores predictivos positivos de 93% y 77% respectivamente. La especificidad fue menor en relación a la sensibilidad para ambos estudios: ⁶⁸Ga-DOTATOC con 87% y ¹⁸F-FDG 50%, así como valores predictivos negativos de 90% y 30%, respectivamente.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Tabla de Contingencia Sensibilidad y Especificidad 68Ga DOTATOC	
29 a Verdaderos Positivos	2 b Falsos Positivos
1 c Falsos Negativos	14 d Verdaderos Negativos

Análogo de somatostatina

Sensibilidad: $(a/a+c)$ $(29/29+1)$ 96.66%
 Especificidad: $(d/b+d)$ $(14/2+14)$ 87.5%
 VPP: $(a/a+b)$ $(29/29+2)$ 0.93
 VPN: $(d/c+d)$ $(14/1+14)$ 0.9

Tabla de Contingencia Sensibilidad y Especificidad 18F FDG	
7 a Verdaderos Positivos	2 b Falsos Positivos
4 c Falsos Negativos	2 d Verdaderos Negativos

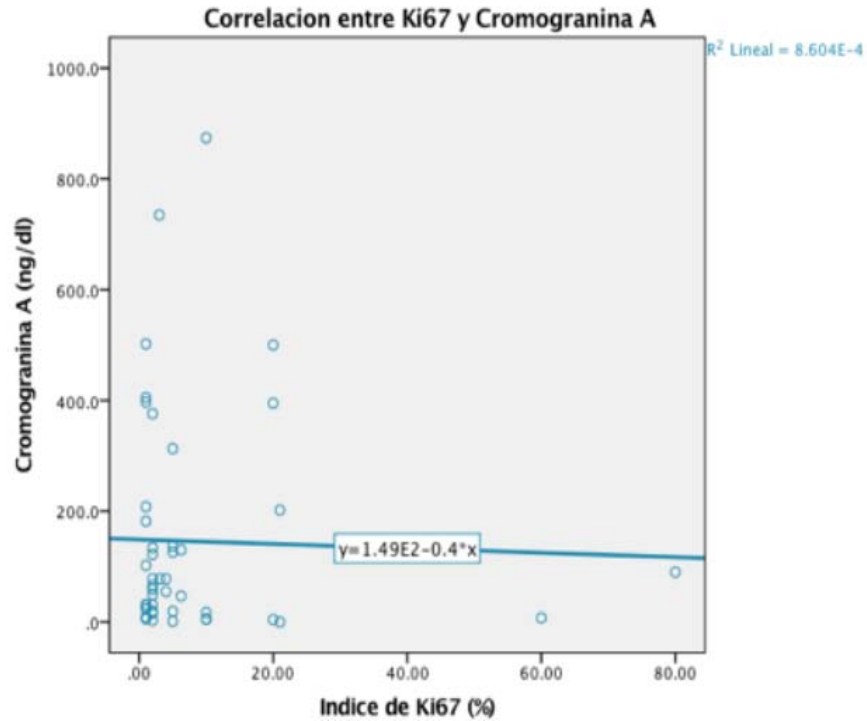
Análogo de la glucosa

Sensibilidad: $(a/a+c)$ $(7/7+4)$ 63.63%
 Especificidad: $(d/b+d)$ $(2/2+2)$ 50%
 VPP: $(a/a+b)$ $(7/7+2)$ 0.77
 VPN: $(d/c+d)$ $(2/4+2)$ 0.3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

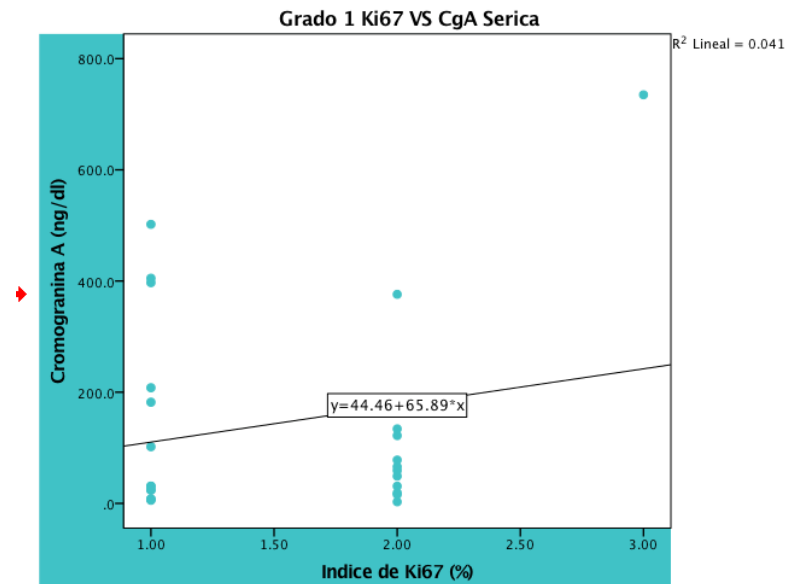
Gráfica 1



Gráfica 1.- Se observa la relación entre el índice Ki67 (abscisa) y Cromogranina A (ordenadas), donde se observa una distribución irregular de los valores concentrándose por debajo de 200ng/dl, en esta grafica se toma la totalidad de la muestra..

También se realizó una correlación dividida por grados (Grado 1, Grado2 y Grado3). Por estos grupos hay mínima mejoría estadística que permanece sin correlación.

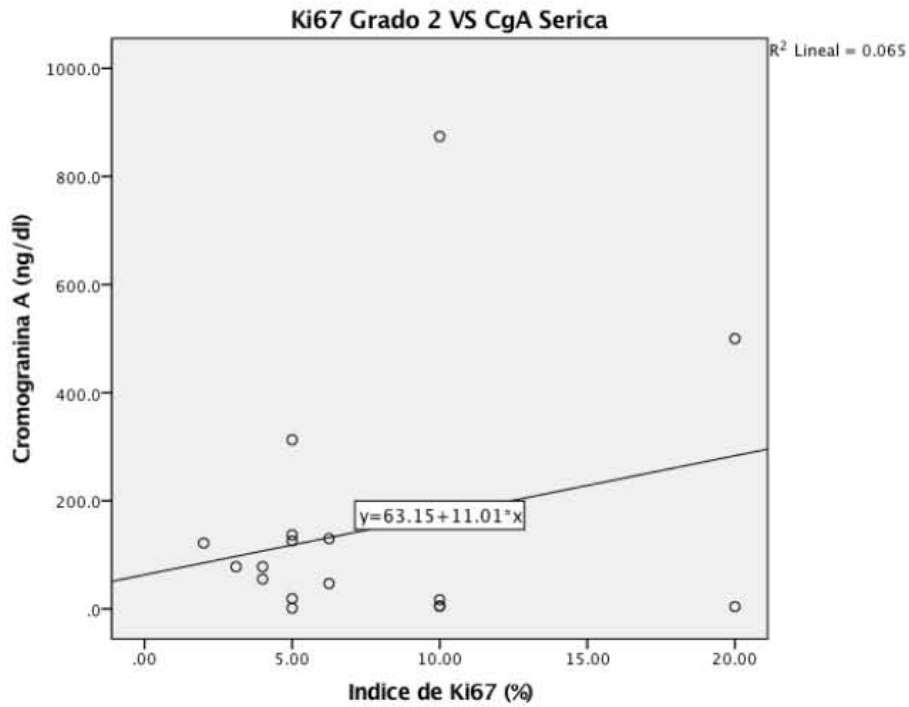
Gráfica 2



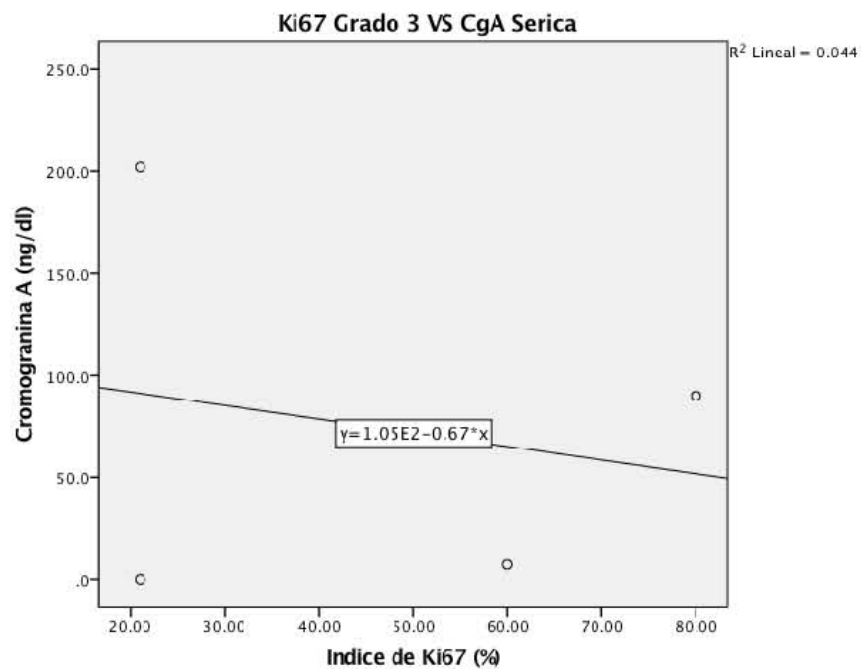


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

Gráfica 3



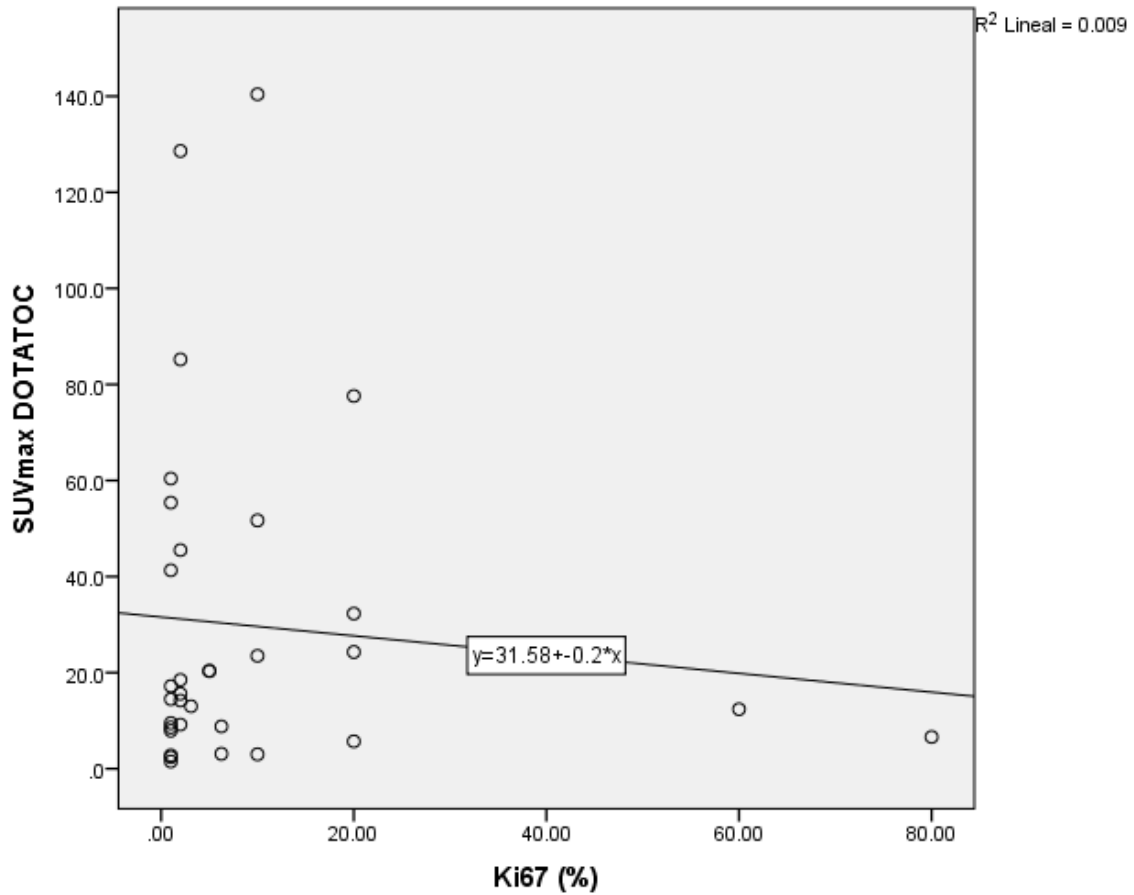
Gráfica 4





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

Gráfica 5

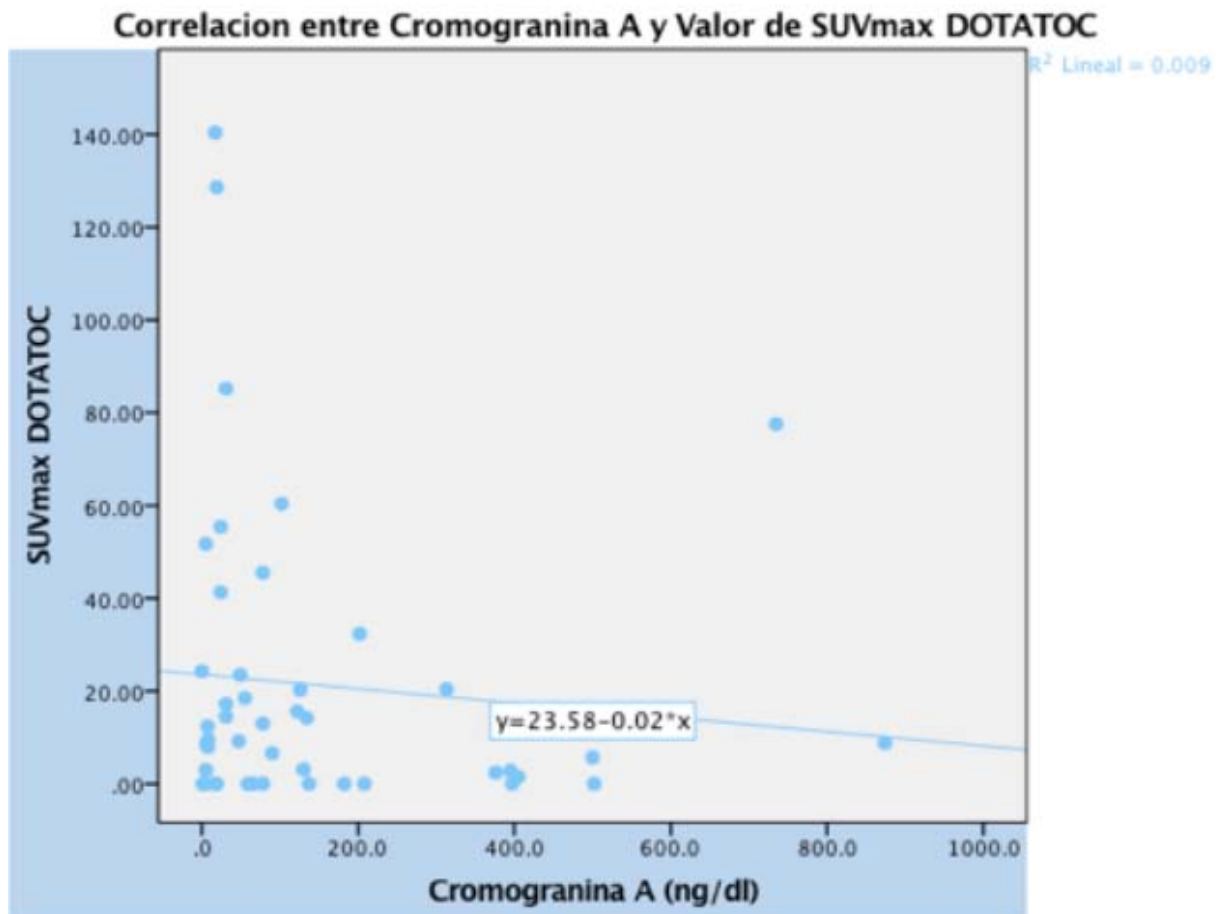


Gráfica 5 : Muestra la correlación del índice de proliferación de Ki 67 en valores de porcentaje y los valores de SUVmáximo con el estudio de ^{68}Ga -DOTATOC. El valor de Y (SUVmáx) disminuye de manera proporcional conforme el Valor de X (Ki67) aumenta. Cualitativamente es inversamente proporcional.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

Gráfica 6



Gráfica 6.- Relación entre Cromogranina A (abscisa) y SUVmáx de ^{68}Ga -DOTATOC (ordenadas), donde se observa una distribución irregular de los valores concentrándose por debajo de 25 de SUVmáx (totalidad de la muestra). Sin evidencia de correlación paramétrica.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

DIFERENCIACIÓN CON ^{68}Ga -DOTATOC y ^{18}F -FDG

Adicionalmente se analizan los datos de otros 14 pacientes que cuentan con índice de Ki67 y estudio dual de PET/CT con ^{68}Ga DOTATOC y ^{18}F FDG. Se procesan los datos mediante correlación estadística de variables cuantitativas con IBM SPSS

14 pacientes de los cuales 9 (64.3%) son de género femenino y 5(35.7%) de género masculino y un promedio de edad en años de 62.5.

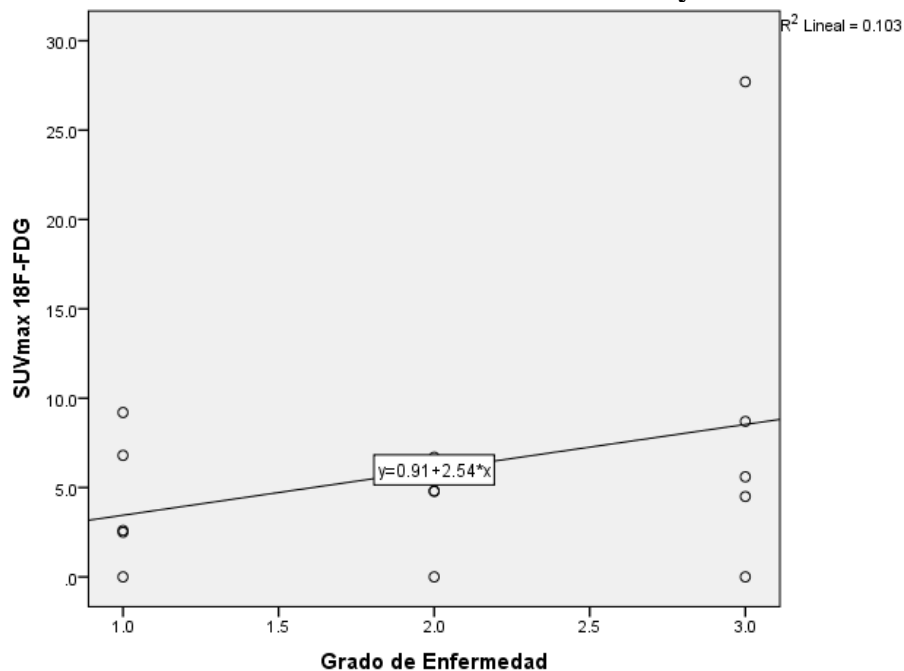
De 14 pacientes se realizó correlación entre las variables

- Grado de la Enfermedad asignándole valores cuantitativos de la forma siguiente:
 - G1: Grado 1 valor de 1.
 - G2: Grado 2 Valor de 2
 - G3: Grado 3 Valor de 3.

SUVmáx ^{18}F -FDG (Variable Dependiente).

SUVmáx ^{68}Ga -DOTATOC (Variable Dependiente).

Gráfica 9: Correlación entre Grado de diferenciación y SUVmáx ^{18}F -FDG

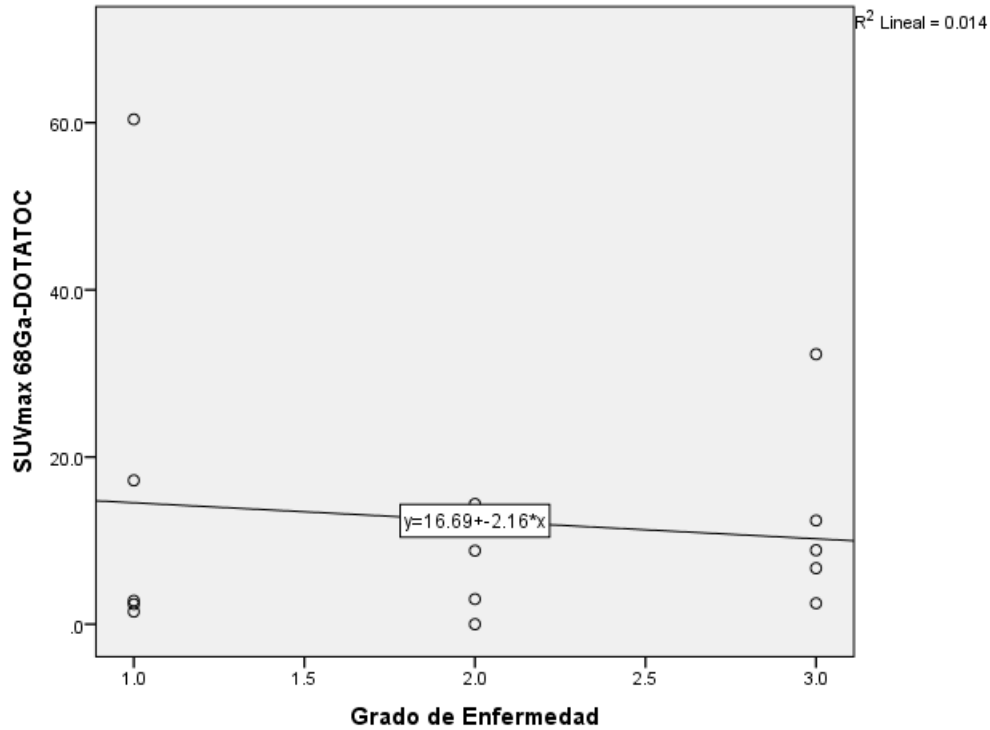


Gráfica 9.- La relación del grado de diferenciación (abscisas) y el SUVmáx de ^{18}F -FDG (ordenadas) muestran que entre mayor el grado, hay mayor incremento del SUVmáx. Sin embargo hay valores de SUVmáx similares entre los grados de diferenciación y no hay aparente correlación en la muestra de los 14 pacientes.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

Gráfica 10: Correlación entre Grado de diferenciación y SUVmax 68Ga-DOTATOC



Gráfica 10: La relación del grado de diferenciación (abscisas) y el SUVmáx de ^{68}Ga -DOTATOC (ordenadas) muestran que entre mayor el grado, es menor el valor del SUVmáx. Se presentan valores similares de SUVmáx entre los grados de diferenciación, aunque cualitativamente van disminuyendo los valores de SUVmáx por el método entre menos diferenciado sea el tumor neuroendocrino.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

Del total de la muestra (n=46) se valoran aquellos pacientes que tuvieron lesiones hepáticas y lesiones de metástasis ganglionar en correlación con valores de CgA. Se toma como punto de corte >87UI (como menciona la literatura) para mayor especificidad. En los pacientes con lesiones hepáticas detectadas por el estudio de PET/CT con ⁶⁸Ga DOTATOC (n=10), solo 4 pacientes tenían valores elevados de CgA, el cual corresponde al 40%. Los tumores que tuvieron elevación significativa de CgA y lesiones hepáticas fueron originarias de: intestino delgado, adenocarcinoma pleomorfo poco diferenciado, origen retroperitoneal con infiltración a ovario y otro de primario desconocido. De los 4 pacientes el caso que presentó mayor nivel sérico de CgA es de primario desconocido con grado 2 según la OMS. (Grado 1, n= 1; Grado 2,n= 2; Grado 3,n= 1).

Casos con lesiones de metástasis a hígado con correlación de CgA

Sitio primario/tipo de tumor neuroendocrino	CgA Sérica ng/dl (V.R. 87)	Lesion Hepática
Páncreas (G1)	19	Lesiones hepáticas:SUVmáx 93.9
Desconocido primario (G2)	500	Hígado múltiples lesiones focales hipodensas, irregulares, confluentes.
Hígado (G2)	17	Segmento 6 hepático: SUVmáx 19.5
Páncreas (G1)	31	Lesiones hepáticas: SUVmáx 77.1.
Páncreas (G1)	78	Lesiones hepáticas:SUVmáx 47.3
Hígado (G2)	5	Zonas focales de concentración hepáticas SUV máx 23.5
Intestino delgado (G1)	102	Segmentos 6 y 8 hepáticos: SUV máx 10.0
Adenoca. Pleo. Poco dif (G3)	202	Lesiones múltiples hepáticas de contornos mal definidos SUV máx 33.0
TNE retroperitoneal (infiltrante ovario) (G2)	313	Lesiones en Hígado: SUVmáx 61.1
Hígado (G2)	49	Lesiones focales hepáticas en segmentos I, VI y VII.
Grado 1 : 4 pacientes		
Grado 2: 5 pacientes		
Grado 3: 1 paciente		
Valor Normal(60 %)		
Por encima del Valor de referencia (40%)		
Promedio de CgA Serica en lesiones hepaticas		131.6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

En los pacientes con diseminación a ganglios linfáticos detectados por el estudio de PET/CT con ⁶⁸Ga DOTATOC (n=18), solo 7 pacientes tenían valores elevados de CgA, el cual corresponde al 38% de este subgrupo. Los tumores que tuvieron elevación significativa de CgA y lesiones hacia ganglios linfáticos fueron de páncreas, intestino delgado, adenocarcinoma pleomorfo poco diferenciado, retroperitoneal con infiltración a ovario, primario desconocido y pulmón (2). De estos 7 pacientes se encontraron de diferentes grados de diferenciación (Grado 1, n= 2 ; Grado 2,n= 4; Grado 3,n= 1).

Casos con lesiones de metástasis a ganglios linfáticos con correlación de CgA

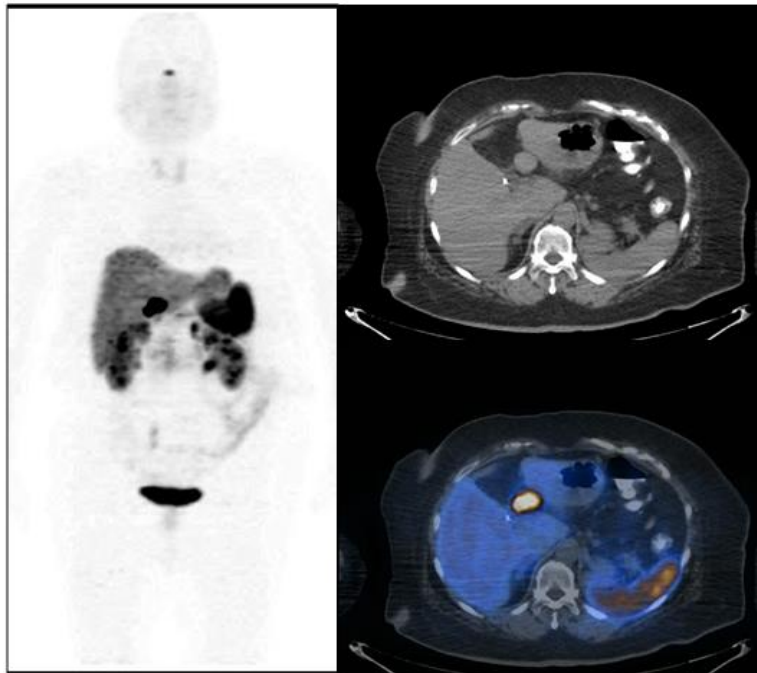
Sitio primario/tipo de tumor neuroendócrino	CgA Serica ng/dl (V.R. 87)	Invasión Ganglionar
Páncreas (G1)	19	Adenopatías periportales y peripancreáticas. Gánglios cervicales. Ganglios paratraqueales.
Desconocido primario (G2)	500	Ganglios peripancreaticos. Adenopatías retroperitoneales.
Hígado (G2)	17	Adenopatías mesentéricas con eje corto de hasta 16mm.
Páncreas (G1)	31	Gánglios cervicales. Ganglios paratraqueales. Adenopatías periportales y peripancreáticas. Adenopatías retroperitoneales.
Páncreas (G1)	78	Gánglios cervicales. Ganglios paratraqueales. Adenopatías periportales y peripancreáticas. Adenopatías retroperitoneales.
Intestino delgado (G1)	7.8	Adenopatía en raíz mesentérica.
Neuroendocrino retroperitoneal (G3)	7.2	Conglomerados ganglionares en cadenas iliacas comunes.
intestino delgado (G1)	5.6	Adenopatía en raíz mesentérica.
Pulmón izquierdo (G1)	405	Ganglios de localización pretraqueal inferior, ventana aortopulmonar y prevasculares. 9 mm.
Hígado (G2)	5	Adenopatías mesentéricas con eje corto de hasta 12mm.
Intestino delgado (G1)	8	Adenopatía en raíz mesentérica.
Intestino delgado (G1)	102	Conglomerado ganglionar mesentérico a la derecha de la línea media que encajonan estructuras vasculares. adenopatía en el nivel IV izquierdo.
Adenoca. Pleo. Poco dif (G3)	202	Conglomerado ganglionar de aproximadamente 40mm espacio hepatogástrico
TNE retroperitoneal (infiltrante ovario) (G2)	313	Adenopatía cervical en nivel IV izq . Conglomerados retroperitoneales
Hígado (G2)	49	Adenopatías mesentéricas.
Páncreas (G1)	55	Ganglio cervical izquierdo en nivel VB con eje corto de 7 mm.conglomerado 36 x 26 x 19 mm.
Pulmón derecho (G2)	874	Adenopatías mesentéricas adyacentes, la mayor con eje corto de 10 mm.
Valoración Diagnóstica (tumor pancreático G2)	735	Conglomerado ganglionar retroperitoneal en aorta abdominal a nivel de la bifurcación de las ilíacas, de 45x51mm. Ganglios cervicales II izq.
Grado 1 : 9 Pacientes		
Grado 2: 7 Pacientes		
Grado 3: 2 pacientes		
Valor Normal (61.1%)		
Por encima del Valor de referencia (38.9%)		
Promedio de CgA Serica En Pacientes con invasión Ganglionar		189.6444444



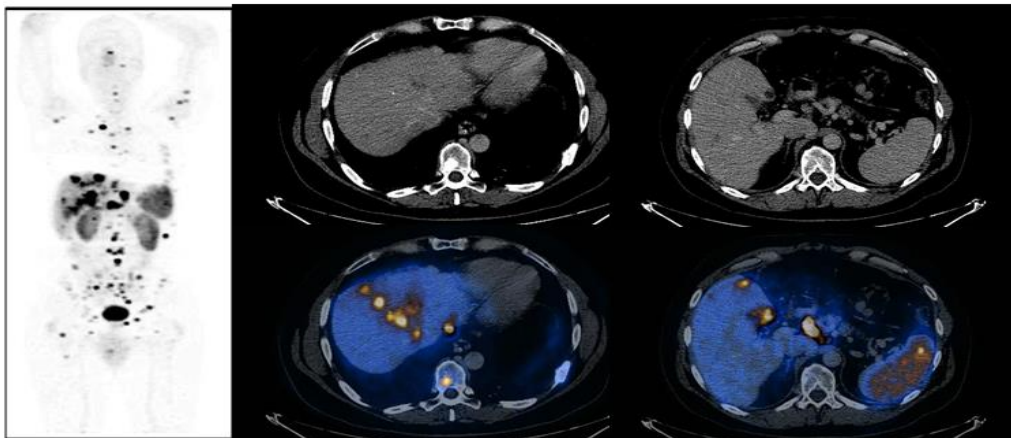
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

VIII.- CASOS

Casos con ^{68}Ga -DOTATOC



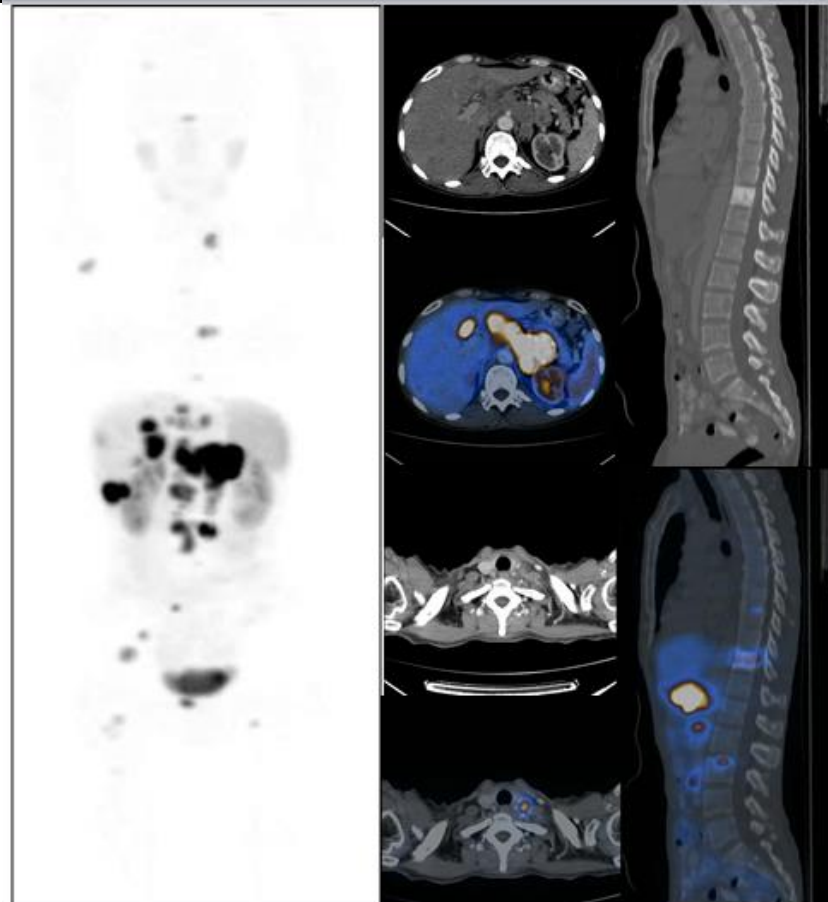
Caso 1. PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC en paciente femenino de 58 años, que acude a valoración diagnóstica por diarrea secretora y elevación de la cromogranina A. Se evidencia en la primera porción del duodeno una lesión nodular con incremento de expresión de receptores de somatostatina. A la toma de biopsia resulta ser un tumor neuroendocrino de bajo grado.



Caso 2.- PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC en paciente masculino de 54 años, que acude por reestadificación en esta institución por diagnóstico de Adenocarcinoma pleomórfico poco diferenciado (>20% Ki67) y con niveles séricos de cromogranina A en 202 ng/mL. Previo tratamiento con embolizaciones hepáticas. Se identifica conglomerados ganglionares, así como múltiples lesiones hepáticas y en bazo.



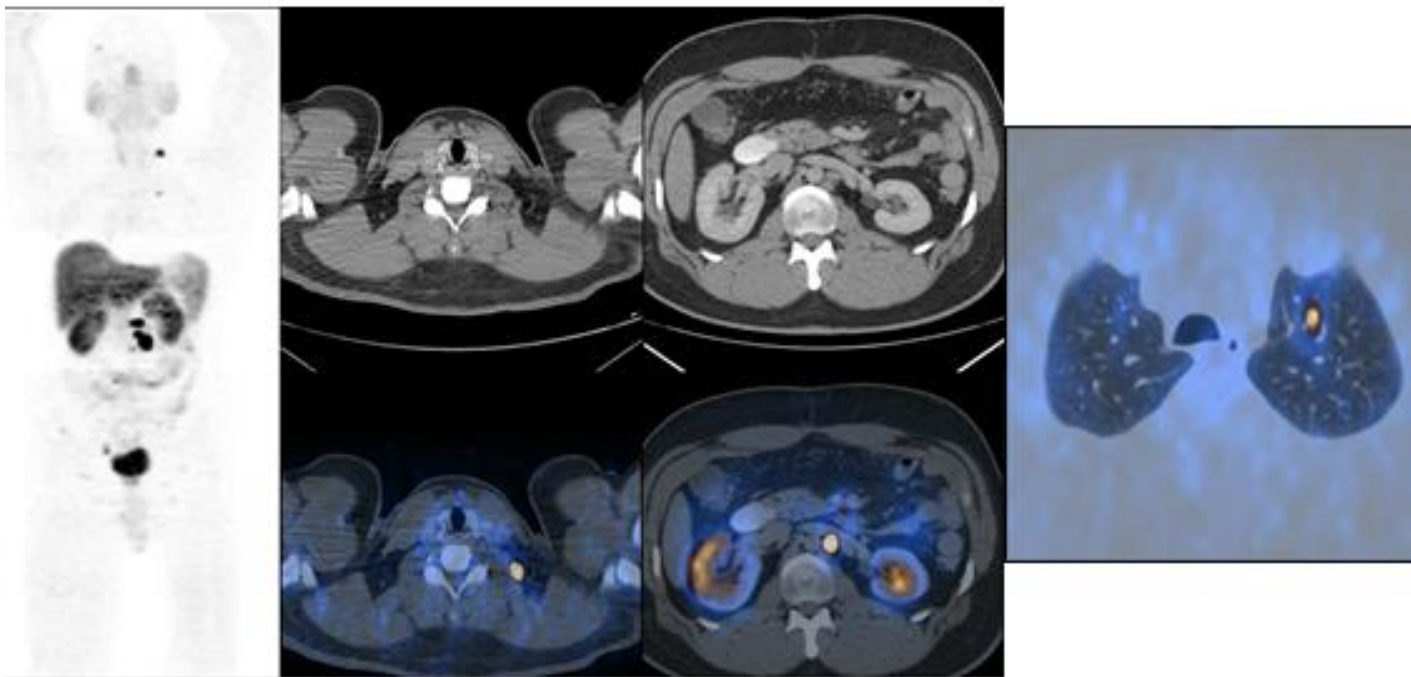
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP



Caso 3.- PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC en paciente femenino de 56 años con diagnóstico de tumor neuroendocrino retroperitoneal (Grado 2 según la OMS) con múltiples lesiones que concentran el trazador (Adenopatía cervical izquierda, conglomerado retroperitoneal, lesiones hepáticas y óseas).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

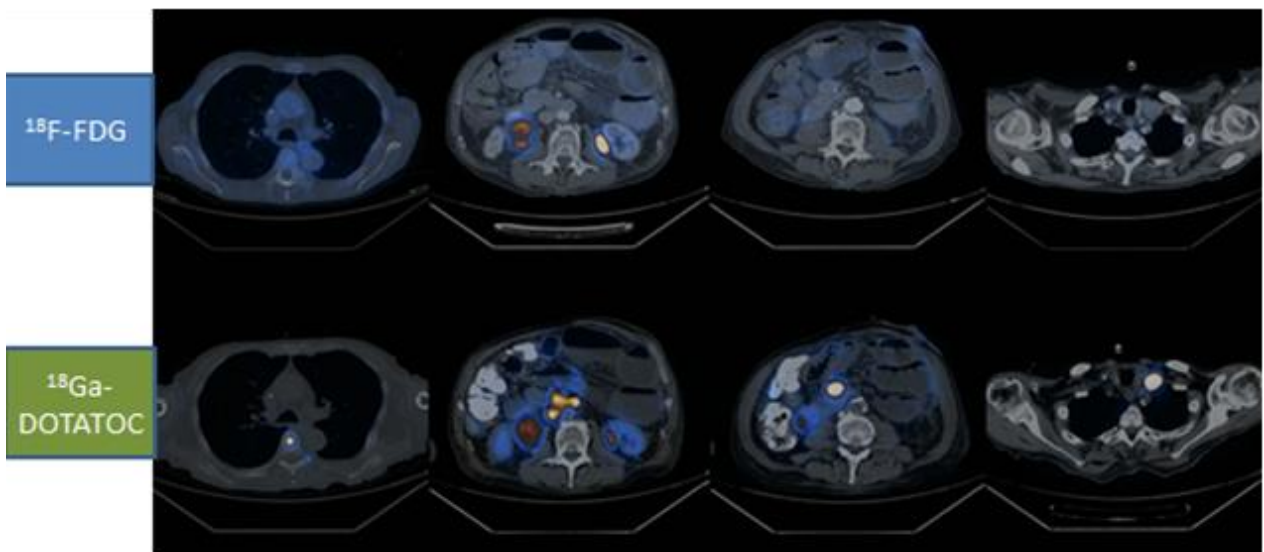
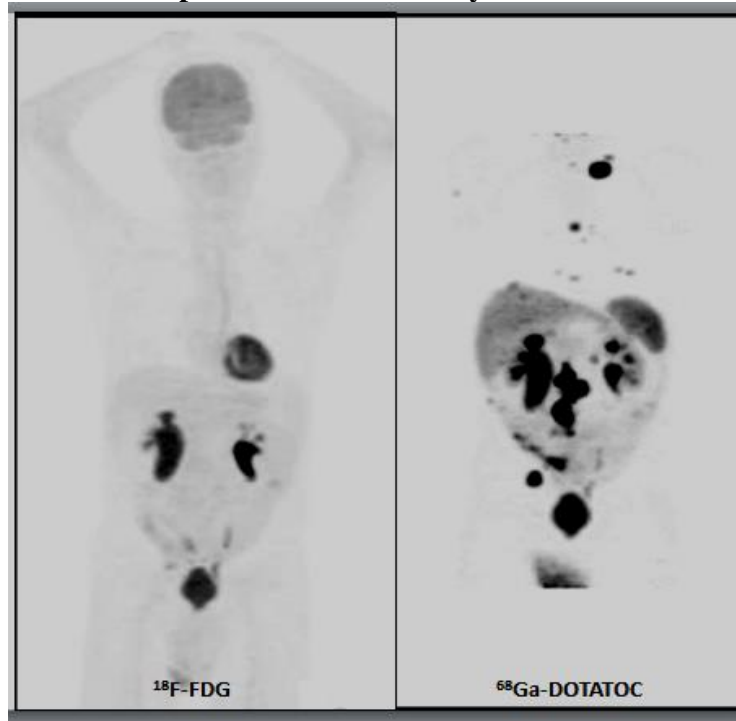


Caso 4.- PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC en paciente masculino de 53 años con Diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas de Grado 1 y con niveles de cromogranina A en niveles normales ayuda a localizar varias lesiones (adenopatía cervical, así como mesentéricas y retroperitoneales). Se valora después de pancreatectomía parcial y esplenectomía. Por lesión mesentérica se revalora y se hace resección de yeyuno y epiplón.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

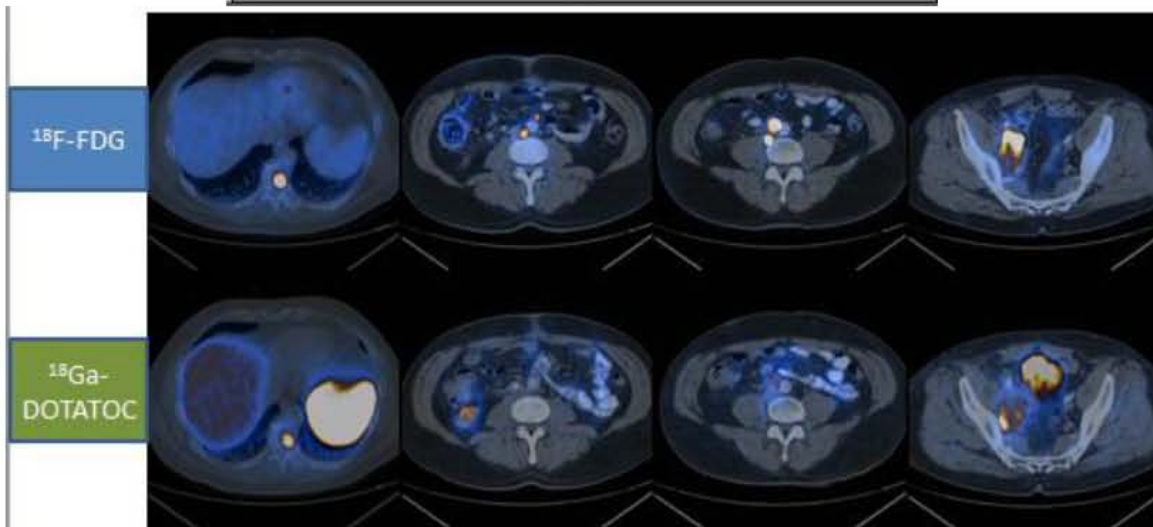
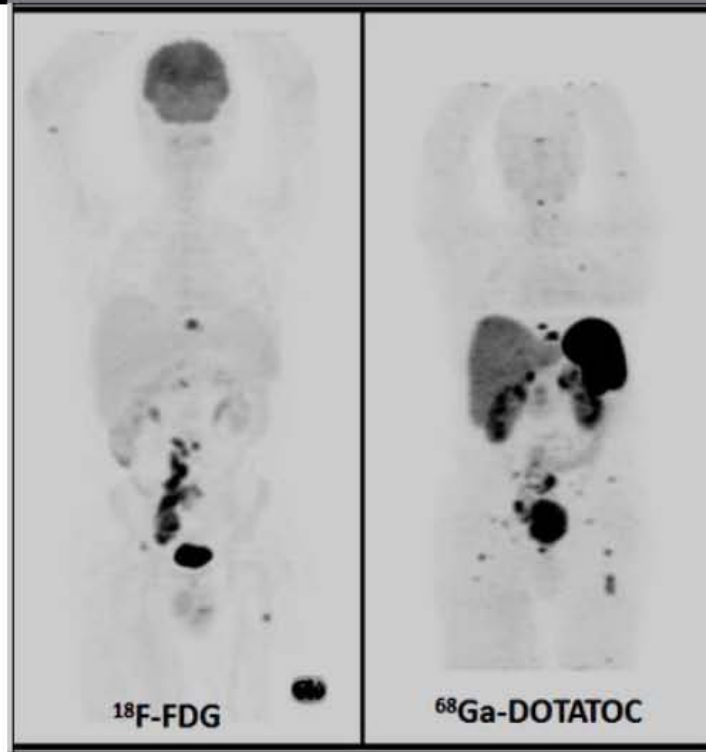
Casos comparativos de ^{18}F -FDG y ^{68}Ga -DOTATOC



Caso 5.- Paciente femenino de 75 años, con diagnóstico de tumor neuroendocrino de intestino delgado (Grado1) Las lesiones presentan mayor avidéz por el análogo de la somatostatina y menor o mínima por el análogo de la glucosa.



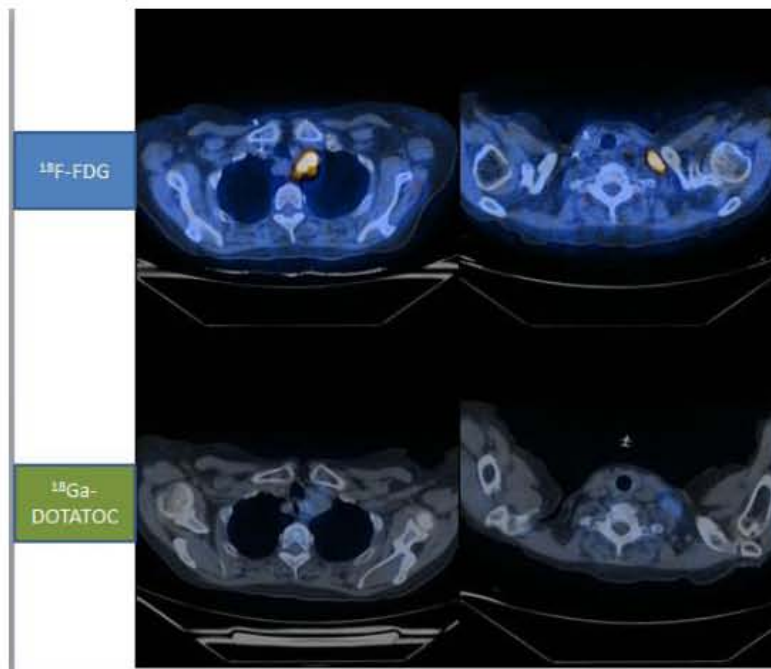
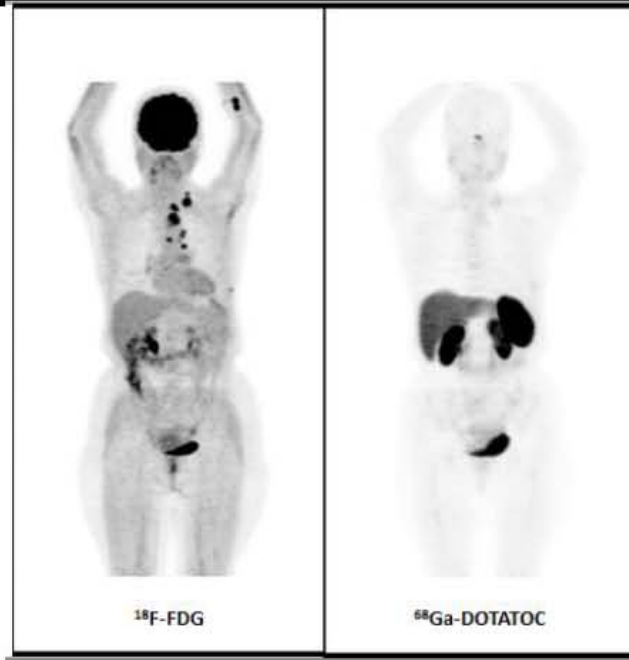
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP



Caso 6.- Paciente masculino de 59 años, que con diagnóstico de tumor neuroendocrino retroperitoneal (Grado 3) con metástasis en esqueleto muestra mayor avidéz por el estudio con ^{18}F -FDG



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP



Caso 7.- Paciente femenino de 73 años, con diagnóstico de tumor neuroendocrino de células grandes de pulmón (Grado 3) muestra que las adenopatías cervicales y mediastinales presentan mayor captación con ^{18}F -FDG que con ^{68}Ga -DOTATOC.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

IX.- DISCUSIÓN

Los TNE representan el segundo tumor gastrointestinal más común después de cáncer colorrectal y pueden tener otros orígenes como en parénquima pulmonar. Debido a la diversidad de tejidos que pueden expresar estas características en común se pueden clasificar en bien diferenciados y pobremente diferenciados. Algunos de los casos pueden cursar asintomáticos hasta manifestarse cuando hay metástasis o enfermedad locorregional.

Existen diferentes estudios en TNE que evalúan el grado de proliferación (grado tumoral) con estudio de PET/CT con ^{68}Ga DOTATOC y también comparado con PET/CT con ^{18}F -FDG, en donde existe una relación directamente proporcional en tumores bien diferenciados con la concentración de DOTA e indirectamente con FDG y en el caso de los pobremente diferenciados esta relación se invierte. Sin embargo existen pocos estudios que realizan comparación de Ki67 y cromogranina A sérica con base al grado histológico.

La sensibilidad y especificidad del estudio de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC del presente estudio es de 96.66% y 87.5% respectivamente, que es mayor al comparar con el ^{18}F -FDG, el cual presentó una sensibilidad del 63% y especificidad de 50%. A pesar de ser una muestra limitada al comparar los dos trazadores, tienen concordancia con algunos estudios reportados en la literatura. Koukoraki y colaboradores realizaron un estudio comparando los métodos de PET/CT con ^{18}F -FDG y ^{68}Ga DOTATOC en 2006 con 50 pacientes, que presentaron metástasis de tumores neuroendocrinos, evaluando por lesión para planear terapia con radionúclido. Reportaron una sensibilidad para el ^{68}Ga -DOTATOC de 90% y para el ^{18}F -FDG de 68%.

La expresión de receptores de somatostatina fue presentada mayormente en tumores de bajo grado y grado intermedio, mientras el hipermetabolismo de la glucosa fue predominante en tumores neuroendocrinos de grado intermedio y alto. Hay variabilidad en los niveles de SUV_{máx} en casos de tumores de grado 2. Algunas características de este estudio concuerdan con lo descrito en la literatura.

La diseminación a distancia se observó más en los pacientes con tumor neuroendocrino de bajo grado (n=14), y menos pacientes en grado 2 (n=4) y de alto grado (n=3). Los de bajo grado con diseminación a distancia son tumores gastroenteropancreáticos.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

Kayani y colaboradores en un estudio realizado en 2008, valoraron el desempeño del PET/CT con ^{68}Ga -DOTATATE y ^{18}F -FDG en tumores neuroendocrinos en 38 pacientes y adicionalmente se compararon y correlacionaron con el grado histológico de acuerdo con el índice de proliferación de Ki67 y el índice mitótico. Tuvieron como resultado una sensibilidad de 82% para ^{68}Ga DOTATATE y 66% para ^{18}F FDG, con más afinidad del primero por tumores neuroendocrinos bien diferenciados (bajo Ki67) y el segundo por tumores poco diferenciados, lo cual es estadísticamente significativo. En el presente estudio se evidenció una correlación cualitativa de ^{18}F -FDG directamente proporcional al índice de proliferación por Ki67.

Simsek y colaboradores en un estudio de 27 pacientes que se les realizó estudio con ^{68}Ga DOTATATE y ^{18}F -FDG, en pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino y clasificados por grado de diferenciación mediante índice de proliferación de Ki67% mostraron una sensibilidad (95% y 37%, respectivamente) similar al presente estudio.

La correlación de cromogranina A sérica con los valores de SUV_{máx} del estudio de ^{68}Ga -DOTATOC no muestra correlación paramétrica y una limitante es que el estudio sérico es realizado en un rango de hasta 6 meses aproximadamente, el cual se encuentra elevado en los casos de metástasis, especialmente a hígado. Tampoco hay correlación entre la cromogranina A sérica y el índice de proliferación de Ki67 que concuerda con el estudio que realizó Foltyn en 61 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenterales, pero en el actual estudio se incluyeron tumores neuroendocrinos pulmonares. Dividiendo la correlación entre el índice de proliferación con Ki67 y la cromogranina A sérica por grados de diferenciación, levemente mejora la correlación en el grupo 2, pero aun no es significativamente estadístico.

El estudio realizado por Naswa y colaboradores en 2014, se utilizó el estudio con el análogo de la somatostatina y el análogo de la glucosa en 51 pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, con un tiempo de diferencia de 15 días aproximadamente, tan solo la mitad tuvieron índice de proliferación por Ki 67 (n=25), por lo cual fue su limitante durante el estudio, pero también se evaluaron metástasis a hígado y a ganglios linfáticos donde se evidencia mayor sensibilidad para el estudio con ^{68}Ga -DOTATATE (91%), en comparación con ^{18}F FDG (42.5%). En el presente protocolo el cual fue retrospectivo también, se evaluaron en todos el índice de proliferación de ki67, sin embargo, el tiempo entre cada estudio fue dentro de un rango de 2.44 meses y durante ese lapso en algunos pacientes hay algún tipo de terapia o intervención que modifica los valores de SUV_{máx} de los estudios.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

En el estudio actual solo se evaluó la metástasis a ganglios linfáticos e hígado por el estudio de ^{68}Ga -DOTATOC, aunque sólo comparándolo con niveles altos de cromogranina A sérica, la cual se encuentra elevada en un 38-40% aproximadamente en ambos sitios de metástasis.

Una limitación importante del presente estudio es que el número de pacientes con grado 3 (>20% de Ki67) fue muy bajo (n=4), al comparar con los otros grados.

Un obstáculo es el bajo número que hay de los pacientes de grado 2 y grado 3. La diseminación locorregional fue variable en todos los grados. La enfermedad local tiene más tendencia a concordar a ser inversamente proporcional al grado por índice de proliferación de Ki67.

En este estudio se ha observado cierta correlación cualitativa con el grado de diferenciación con los métodos de estudio de medicina nuclear realizados.

X.- CONCLUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos valorados con estudios duales de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC y ^{18}F -FDG, junto con los datos histopatológicos y marcadores tumorales complementan para una mejor caracterización. Esto conlleva a una adecuada estadificación, reestadificación y pronóstico de la enfermedad. Además sirve de guía para el manejo clínico en casos de TNE bien diferenciados con análogos de somatostatina fríos (ej. Sandostatina) y/o calientes (ej. ^{177}Lu -DOTATATE). Se logró demostrar correlación cualitativa del grado de diferenciación tumoral de neoplasias neuroendocrinas mediante el método de PET/CT con ^{68}Ga -DOTATOC en los más diferenciados, mientras en los pobremente diferenciados se evidenció avidéz por el ^{18}F -FDG. No se evidenció correlación de la diseminación de la enfermedad con el marcador de cromogranina A sérica. Grandes estudios con cohorte y con una mayor muestra pueden valorar el beneficio de estudios complementarios con PET/CT. Es importante evitar factores como intervención terapéutica, debido a que pueden discernir aún más la correlación de varios agentes que afectan estos casos de tumores neuroendocrinos.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP**

XI.- REFERENCIAS

- 1.-Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:1-18.
- 2.-Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park).* 2014 Sep;28(9):749-56, 758.
- 3.- Vittoria Rufini, Maria Lucia Calcagni, Richard P. Baum. Imaging of Neuroendocrine tumors. *Sem Nuc Med* Volume 36, Issue 3, July 2006, Pages 228–247
- 4.- Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1967-73.
- 5.- Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011; 2(1): 28-43
- 6.- Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 1-17
- 7.- Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 473-482)
- 8.-Deftos LJ: Chromogranin A: Its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 12:181-187, 1991
- 9.- Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol.* 2013;24(12):3040–3044
- 10.-Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol.* (2014) 10(14), 2259–77
- 11.- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010:13–14.
- 12.- Klimstra DS, Modlin IR, The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading , and Staging Systems *Pancreas* 2010;39: 707-712



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

13.-Foltyn W Zajęcki W *et al.* The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor ingastroenteropancreatic neuroendocrine tumours Endokrynol Pol. 2012;63(5):362-6.)

14.- Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W *et al.* Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumors. Ann Oncol 2008; 19: 903–908

15.- Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, *et al.* Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: Lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections Eur J Cancer. 2012 Jul;48(11):1608-15

16.-Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). Ann Oncol. 2013;24(12):3040–3044

17.- van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. European journal of cancer 43 (2007) 2651 – 2657

18.- Reubi JC, Waser B: Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:781-793, 2003

19.-Reubi JC: Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Endocr Rev 24:389-427, 2003

20.- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, *et al.* Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. Eur J Nucl Med 20:716-731, 1993

21.- Sandip Basu, Thomas C. Kwec, Suleman Surti, *et al.* Fundamentals of PET and PET CT imaging. Ann N.Y. Acad Sci 10.111:449-6632. 2011.

22.-Stokkel MP, Rietbergen DD, Korse CM, Taal BG. Somatostatin receptor scintigraphy and chromogranin A assay in staging and follow-up of patients with well-differentiated neuroendocrine tumors Nuclear Medicine Communications 2011, 32:731–737

23.- Mirzadeh S, Lambrecht R. Radiochemistry of germanium. *J Radioanal Nucl Chem.* 1996;202:7–102.

24.- Antunes P, Ginj M, Zhang H, Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging July 2007, Volume 34, Issue 7, pp 982-993



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
MEDICINA NUCLEAR E IMAGEN MOLECULAR
CENTRO MÉDICO ABC IAP

25.-Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al . Comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1271–1277

26.-Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52:1864–1870.

27.- Lindholm H¹, Staaf J², Jacobsson H, et al. Mol Repeatability of The Maximum Standard Uptake Value (SUVmax) in FDG PET Imaging *Radionucl Ther*. 2014 Feb; 23(1): 16–20.

28.-Miederer M, Seidl S, Buck A, et al. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:48–52.

29.- Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et. Al. Standardized uptake values of (^{68}Ga)-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51:353–359

30.- Ambrosini V¹, Campana D, Bodei L, et. al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51:669–673.

31.- Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, et al. ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:722–727.

32.- Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2012;53:1686–1692.

33.-Olsen I., Langer S., Federspiel B., et. al. ^{68}Ga -DOTATOC PET and gene expression profile in patients with neuroendocrine carcinomas *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan 28;6(1):59-72.

34.- Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ^{68}Ga -DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ^{18}F -FDG. *Cancer*. 2008;112:2447–2455.

35.- Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of ^{68}Ga - DOTATOC and [^{18}F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumors scheduled for ^{90}Y -DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1115–1122.

36.- Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT and ^{18}F -FDG PET-CT: competitive or complimentary? *Clin Nucl Med*. 2014;39:e27–e34.

37.- Duygu Has Simsek et al. Can Complementary ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT Establish the Missing Link Between Histopathology and Therapeutic Approach in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors? *J Nucl Med* 2014; 55:1811–1817