



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Zulema
Nogareda Seoane

Tesis doctoral

Imagen funcional en tumores
neuroendocrinos: evaluación de
la heterogeneidad molecular
mediante PET/TC con [^{68}Ga]-
DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG

Santiago de Compostela, 2022



TESIS DE DOCTORADO

**IMAGEN FUNCIONAL EN
TUMORES NEUROENDOCRINOS:
EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD
MOLECULAR MEDIANTE PET/TC
CON [⁶⁸GA]-DOTA-TOC Y [¹⁸F]-FDG**

Zulema Nogareda Seoane

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2022





D./Dña. **Zulema Nogareda Seoane**

Título da tese: **Imagen funcional en tumores neuroendocrinos:
evaluación de la heterogeneidad molecular mediante
PET/TC con [68Ga]-DOTA-TOC y [18F]-FDG**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Santiago de Compostela, 02 de septiembre de 2022.

Firma electrónica





D./Dña. **Manuel Pereiro Ferreirós**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **Imagen funcional en tumores neuroendocrinos:
evaluación de la heterogeneidad molecular mediante
PET/TC con [68Ga]-DOTA-TOC y [18F]-FDG**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Zulema Nogareda Seoane**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 02 de septiembre de 2022.

Firma electrónica



D./Dña. **Álvaro Ruibal Morell**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Imagen funcional en tumores neuroendocrinos:
evaluación de la heterogeneidad molecular mediante
PET/TC con [68Ga]-DOTA-TOC y [18F-]-FDG**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Zulema Nogareda Seoane**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 02 de septiembre de 2022.

Firma electrónica



D./Dña. **Virginia Pubul Núñez**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Imagen funcional en tumores neuroendocrinos:
evaluación de la heterogeneidad molecular mediante
PET/TC con [68Ga]-DOTA-TOC y [18F]-FDG**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Zulema Nogareda Seoane**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 02 de septiembre de 2022.

Firma electrónica



Dña. Zulema Nogareda Seoane declara:

no existe conflicto de intereses en relación con la Tesis titulada:

**IMAGEN FUNCIONAL EN
TUMORES NEUROENDOCRINOS:
EVALUACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD
MOLECULAR MEDIANTE PET/TC
CON [⁶⁸GA]-DOTA-TOC Y [¹⁸F]-FDG**

En Santiago de Compostela, 02 de septiembre de 2022



*A todos los pacientes,
larga vida y prosperidad*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera expresar mi gratitud a mis directores de tesis, el Prof. Álvaro Ruibal Morell y la Dra. Virginia Pubul Núñez a quienes agradezco su apoyo, paciencia y confianza en mí en todo momento. Gracias por todos vuestros consejos estos años y por vuestra ayuda durante la puesta en marcha del Servicio de Medicina Nuclear de Lugo, os estaré eternamente agradecida. Álvaro te agradezco toda tu sabiduría, conocimiento y las maravillosas correcciones que has hecho y que han dado sentido a este trabajo. A mi querida Virginia, nunca te podré agradecer todo lo que me has apoyado estos últimos años. A pesar de todo el trabajo que tienes, siempre has respondido con una palabra amable a mis llamadas a cualquier hora y cualquier día, gracias por las dudas resueltas y por los consejos.

A todos mis compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Lucus Augusti, en especial a Carlos, a Chelo y Leticia. Empezar de la nada es muy difícil, pero vuestro esfuerzo ha permitido que nuestros pacientes se vayan con una sensación agradable. Os quiero pedir perdón por si alguna vez no me he comportado como debía.

También quiero expresar mi agradecimiento a todos mis compañeros de los Hospitales Central de Asturias y San Pedro de Alcántara de Cáceres, de todos he aprendido algo. En especial, quisiera hacer mención a mi tutora de residente la Dra. Belen Fernández Llana por iniciarme en este mundo de los tumores neuroendocrinos y a la Dra. Ana Álvarez Blanco por sus enseñanzas y apoyo. Gracias al Dr. González por su inestimable ayuda todos estos años.

A todos los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear del CHUS, por hacerme sentir como una más y por toda vuestra sabiduría.

Al Comité de Tumores Neuroendrínicos del HULA y en especial al Dr. De Matías, sois un grupo excelente de profesionales, gracias por transmitir vuestro conocimiento en cada reunión.

A Pablo y a Alba por ayudarme con este proyecto a cambio de nada.

A mis NIÑAS por compartir todo desde siempre, no me acuerdo de ningún momento en el que no estuvierais. Al resto de pollitos gracias también.

A Lucía por su amistad desde el primer día de carrera.

A mis personas favoritas de Avilés y Coruña/Lugones, y a mi BFF, que a pesar de la distancia siempre estáis ahí.

A mi pequeña Sara, para que cuando seas mayor lo leas.

A mi prima Paula, solo te puede decir que Everything changes but you. A mis vecinos del 3º y 4º y resto de tíos, primos y abuelos.

A Xesús, por recorrer conmigo el camino. Tus llamadas y mensajes me siguen sacando una sonrisa como si fuera el primer día.

A mi hermana Eva, gracias por cuidarme, disfrazarme y enseñarme quienes eran los malos y los buenos del baloncesto, eres una gran hermana, amiga, profesional y madre.

Sobre todo, gracias a mis padres, por los sacrificios, por enseñarme, cuidarme, hacerme feliz y cogerme el teléfono todos los días a cualquier hora (a veces más de una vez). Sois infinitos.

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias heterogéneas que son considerados tumores raros. Sin embargo, su incidencia ha aumentado en los últimos años debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y al mayor conocimiento de estos por parte de la comunidad científica. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados expresan en su superficie receptores de somatostatina que son puestos de manifiesto en la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC, mientras que los tumores más dediferenciados no presentan esta capacidad, pero si un alto consumo de glucosa, por lo que pueden ser objetivados mediante una PET/TC con [¹⁸F]-FDG. El objetivo de este estudio es valorar el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas de imagen en función del grado de diferenciación tumoral, con el fin de lograr una correcta valoración de la enfermedad y determinar un adecuado tratamiento.

Palabras clave: tumor neuroendocrino, receptores de somatostatina, tomografía por emisión de positrones.

RESUMO

Os tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias heteroxéneas consideradas tumores raros. Sen embargo, a súa incidencia foi aumentando nos últimos anos debido ás melloras nas técnicas diagnósticas e ó maior coñecemento por parte da comunidade científica. Os tumores neuroendocrinos ben diferenciados expresan receptores de somatostatina na súa superficie que se manifestan mediante PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC, mentres que os tumores máis desdiferenciados non teñen esta capacidade, pero si teñen un alto consumo de glicosa, polo que poden ser obxetivados cun PET/TC con [^{18}F]-FDG. O obxectivo deste estudo é avaliar o rendemento diagnóstico de ámbalas dúas técnicas de imaxen en función do grao de diferenciación tumoral, co fin de acadar unha correcta valoración da enfermidade e determinar un tratamento axeitado.

Palabras clave: tumor neuroendocrino, receptores de somatostatina, tomografía por emisión de positrons.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of rare neoplasms. However, in recent years incidence rates has increased due to improved diagnostic techniques and the increase of scientific knowledge. Well-differentiated neuroendocrine tumors are characterized by overexpression of somatostatin receptors on the tumor cell surface which are revealed in [^{68}Ga]-DOTA-TOC PET/CT, while poorly differentiated neuroendocrine tumors have a high glucose consumption and uptake of [^{18}F]-FDG. The objective of this study is to assess the diagnostic performance of both imaging techniques based on the degree of tumor differentiation, in order to achieve a correct assessment of the disease and determine an appropriate treatment.

Key words: neuroendocrine tumors, somatostatine receptors, positron emission tomography

ÍNDICE

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS	27
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1 Biología de los tumores neuroendocrinos	35
1.2 Genética de los tumores neuroendocrinos	38
1.3 Epidemiología de los tumores neuroendocrinos	39
1.4 Clasificación de los TNEs	42
1.4.1 Clasificación morfológica de las NNE	43
1.4.1.1 Tumores bien diferenciados (TNEs)	43
1.4.1.2 Tumores pobremente diferenciados (NECs)	45
1.4.2 Clasificación histológica de las NNE	45
1.4.2.1. Clasificación histológica de las NNEs GEP	45
1.4.2.2. Clasificación histológica de las NNEs pulmonares	46
1.4.2.3 Clasificación histológica de otras NNEs	47
1.4.3 Clasificación TNM AJCC/UICC TNM (8ª Edición, 2017) de los TNEs más frecuentes	49
1.4.3.1 Clasificación de TNEs pancreáticos (TNEp) ...	49
1.4.3.2 Clasificación de TNEs de yeyuno e ileon.	51
1.4.3.3 Clasificación de TNEs colorrectales.	52
1.4.3.4 Clasificación de TNEs pulmonares.	53
1.5 Manifestaciones clínicas y pronóstico	55
1.5.1 TNEs gástricos	56
1.5.2 TNEs de intestino delgado	57
1.5.3 TNEs de apéndice y colorrectal	58
1.5.4 TNEs pancreáticos (TNEp)	59

1.5.4.1	Insulinoma	60
1.5.4.2	Gastrinoma.....	60
1.5.4.3	Somatostatinoma.....	60
1.5.4.4	Glucagonoma	61
1.5.4.5	VIPoma	62
1.5.5	TNEs y síndromes hereditarios.....	62
1.5.6	Feocromocitoma (FEO) y paraganglioma (PG).....	63
1.6	Diagnóstico.....	65
1.6.1	Diagnóstico bioquímico.....	65
1.6.1.1	Marcadores tumorales inespecíficos.....	65
1.6.1.2	Marcadores tumorales específicos	67
1.6.2	Diagnóstico por imagen	69
1.6.2.1	Diagnóstico por imagen morfológico	69
1.6.2.1.1	Ecografía	69
1.6.2.1.2	Tomografía computerizada (TC)	70
1.6.2.1.3	Resonancia magnética (RM).....	70
1.6.2.1.4	Hallazgos radiológicos más frecuentes	71
1.6.2.2	Diagnóstico por imagen funcional.....	74
1.6.2.2.1	Diagnóstico por imagen funcional: radiofármacos convencionales.....	76
1.6.2.2.2	Diagnóstico por imagen funcional: radiofármacos PET	79
1.7	Tratamiento	91
1.7.1	Cirugía	91
1.7.1.1	Cirugía de TNEs gástricos	91
1.7.1.2	Cirugía de TNEs duodenales	92
1.7.1.3	Cirugía de TNEs yeyunoileales	92
1.7.1.4	Cirugía de TNEs de apéndice	93
1.7.1.5	Cirugía de TNEs colorrectales.....	93
1.7.1.6	Cirugía de los TNEs pancreáticos.....	94
1.7.1.7	Cirugía de los TNEs pulmonares.....	95
1.7.2	Tratamientos locorreccionales.....	95

1.7.2.1	Técnicas de ablación percutáneas	95
1.7.2.2	Terapias intraarteriales	96
1.7.2.2.1	Embolización transarterial (TAE) y quimioembolización transarterial (TACE).....	96
1.7.2.2.2	Radioembolización transarterial (TARE).....	97
1.7.2.3	Trasplante hepático	99
1.7.3	Tratamientos sistémicos	100
1.7.3.1	Análogos de la somatostatina	100
1.7.3.2	Interferón alfa (IFN- α).....	101
1.7.3.3	Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)	102
1.7.3.4	Inhibidores de mTOR.....	102
1.7.3.5	Quimioterapia.....	103
1.7.3.6	Tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT)	104
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	111
2.1	Justificación.....	111
2.2	Objetivo principal.....	112
2.3	Objetivos secundarios.....	112
3.	METODOLOGÍA.....	115
3.1	Diseño del estudio	115
3.2	Población a estudio	115
3.2.1	Criterios de inclusión	116
3.2.2	Criterios de exclusión.....	116
3.3	Recogida de información y manejo de datos.....	116
3.4	Ética y legislación.....	117
3.5	Protocolo PET/TC	118
3.5.1	Síntesis del [^{68}Ga]-DOTA-TOC.....	118
3.5.2	Adquisición de imágenes	119
3.5.3	Análisis de imágenes.....	119

3.5.3 Registro de datos.....	120
3.5.3.1 Información clínica recogida	120
3.5.3.2 Datos del tumor.....	120
3.5.3.2 PET/TC	121
3.6 Análisis estadístico	121
4. RESULTADOS	125
4.1 Características de los pacientes.....	125
4.2 Sensibilidad de la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y [¹⁸F]-FDG	128
4.3 Correlación entre los hallazgos PET/TC y el Ki67	130
4.4 Detección de lesiones en función del grado tumoral.	131
4.5 Detección de lesiones en función del Ki67	137
4.6 SUV_{máx} en función del grado tumoral.....	138
4.7 SUV_{máx} en función del Ki67	140
5. DISCUSIÓN	143
6. CONCLUSIONES.....	163
7. BIBLIOGRAFÍA.....	167
8. ANEXOS	193
8.1 Anexo 1: hoja informativa del PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA- TOC	193
8.2 Anexo 2: hoja informativa del PET/TC con [¹⁸F]-FDG...197	
8.3 Anexo 3: informe favorable al comité de ética de investigación.....	201
8.4 ANEXO 4: FIGURAS	205
8.5 Anexo 5: índice de figuras y tablas	207
8.5.1 Figuras	207
8.5.2 Tablas.....	209

ABREVIATURAS

^{111}In :	Indio-111
^{123}I :	Iodo-123
^{131}I :	Iodo-131
^{18}F -FDG:	Flúor-18 Fluorodesoxiglucosa
^{18}F -FDOPA:	Flúor-18 fluorodopa
^{18}F :	Flúor-18
5-HIAA:	Ácido 5 hidroxindolacético
^{68}Ga -DOTA-SSA:	Análogos de la somatostatina marcados con galio-68
^{68}Ga :	Galio-68
^{68}Ge :	Germanio-68
^{90}Y :	Itrio-90
$^{99\text{m}}\text{Tc}$:	Tecnecio-99 metaestable
AADC:	Aminoácido descarboxilasa
ACR:	American College of Radiology
ADC:	Coefficiente de difusión aparente
AJCC/UICC:	Comité Americano del Cáncer / Unión para el Control Internacional del Cáncer
AKT:	Proteína serina-treonina quinasa akt
ASCO:	American Society of Clinical Oncology
ATRX:	Alpha thalassemia/ mental retardation syndrome X-linked

CART:	Cocaine-and amphetamine-regulated transcript
CCK:	Colecistoquinina
CEA:	Antígeno carcinoembrionario
CeNE:	Células neuroendocrinas
CETC:	Tomografía computerizada con contraste yodado intravenoso
CHD:	cardiopatía carcinoide
CHUS:	Complejo Universitario de Santiago
CrA:	Cromogranina A
DAXX:	Death-domain associated protein
DCR:	Tasa de control de la enfermedad
DPC:	Duodenopancreatectomía cefálica
DTPA:	Ácido dietiltri Aminopentaacético
DWI:	Secuencias potenciadas en difusión
EANMMI:	Asociación Europea de Medicina Nuclear
ECL:	Células enterocromafina-like
ENETS:	Asociación Europea de Tumores Neuroendocrinos
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
EUS:	Ecoendoscopia
FDA:	Food and Drug administration
FDG:	Fluorodesoxiglucosa
FEO:	Feocromocitoma
FGF:	Factor de crecimiento de fibroblastos
G1:	Grado 1
G2:	Grado 2

G3:	Grado 3
GBq:	Gigabequerel
GEP:	Gastroenteropancreático
GHRH:	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento
GLP-1:	péptido similar al glucagón-1
GRS:	Gammagrafía de receptores de somatostatina
GTT:	Glucólisis tumoral total
HIF:	Factor inducible por hipoxia
HNPG:	Paraganglioma de cabeza y cuello
IFN:	Interferón
ITK:	Inhibidor de la tirosina kinasa
L-DOPA:	L-hidroxifenilalanina
LAT 1:	Transportador de aminoácidos neutros 1
LCNEC:	Carcinoma neuroendocrino de célula grande
MAA:	Macroagregados de albúmina
MEN:	Neoplasia endocrina múltiple.
MIBG:	Metayodobencilguanidina
MiNEN:	Neoplasia mixta endocrina-no endocrina
mTOR:	Mammalian Target of Rapamycin
NANETS:	Asociación Americana de Tumores Neuroendocrinos
NEC:	Carcinoma neuroendocrino
NF:	No funcionantes
NF1:	Neurofibromatosis 1
NNE:	Neoplasia neuroendocrina
NSE:	Enolasa neuronal específica

OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PDGF:	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PET:	Tomografía por emisión de positrones
PG:	Paraganglioma
PIP2:	Fosfatidilinositol 4,5,-difosfato
PIP3:	Fosfatidilinositol 3,4,5,-trifosfato
PP:	Polipéptido pancreático
PRRT:	Tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos
PTEN:	Phosphatase and tensin homolog
PYY:	péptido YY
QT:	Quimioterapia
RM:	Resonancia magnética
RT:	Radioterapia
SC:	síndrome carcinoide
SCLC:	Carcinoma neuroenocrino de célula pequeña
SDH:	Succinato deshidrogenasa
SED:	Sistema endocrino difuso
SEER:	Programa de Vigilancia, Epidemiología y los resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer Estadounidense
SG:	Supervivencia global
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SNC:	Sistema nervioso central
SPECT:	Tomografía por emisión de fotón único
SSA:	Análogos de la somatostatina

SSTR:	Receptores de la somatostatina
SUV _{máx} :	Maximun standardized uptake value
SZE:	Síndrome de Zollinger-Ellinson
TACE:	Quimioembolización
TAE:	Embolización
TARE:	Radioembolización
TC:	Tomografía computerizada
TNEp:	Tumor neuroendocrino pancreático
TNEs:	Tumores neuroendocrinos
TOF:	Tiempo de vuelo
TSC1/2:	Tuberous sclerosis -esclerosis tuberosa- 1 y 2
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHL:	Von Hippel-Lindau
VIP:	Péptido intestinal vasoactivo
VMT:	Volumen metabólico tumoral

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 BIOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) son un conjunto heterogéneo de neoplasias epiteliales derivadas de células neuroendocrinas (CeNE) que son distribuidas en el periodo embrionario a través de la cresta neural, los islotes pancreáticos, las glándulas endocrinas y el sistema endocrino difuso (SED)(1). Las CeNE son similares a las neuronales y endocrinas ya que producen hormonas, neuropéptidos y neuromoduladores, contienen gránulos de secreción y su embriología se relaciona con factores de transcripción comunes (PAX 4, PAX 8, Math1, Neuro D)(2). Asimismo, expresan marcadores similares a las células del sistema nervioso central (SNC) como la cromogranina A (CrA), enolasa neuronal específica (NSE), sinaptofisina y ciertos enzimas como la tirosina hidroxilasa, fenilalanina metiltransferasa y CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript)(3).

Las CeNE se distribuyen en el organismo formando estructuras, como en la hipófisis, las glándulas paratiroides, médula suprarrenal y paraganglios, o de forma difusa en el tracto digestivo, como en el páncreas endocrino, tracto biliar, urogenital, timo, tracto respiratorio, piel y tiroides (células C)(2). Por ello, y dada la distribución por todo el organismo de estas células, los TNEs han sido descritos en el SNC, el tracto respiratorio, la laringe, el tracto gastrointestinal, el tiroides, la piel, la mama y el sistema genitourinario(4), siendo los más frecuentes los gastroenteropancreáticos (GEP) (66%) y los pulmonares (31%)(1).

El comportamiento biológico de los TNEs es muy variado, algunos se caracterizan por producir péptidos que pueden causar distintos síndromes hormonales y otros; sin embargo, pueden permanecer asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad (5). Por lo tanto, su presentación clínica puede ser muy amplia y variable, haciendo indispensable la realización de numerosas pruebas para lograr un correcto diagnóstico y aplicar el mejor tratamiento disponible (1,5). Sin embargo, a pesar de esta heterogeneidad clínica y del tejido de origen, existen unas características comunes a todos los TNEs, que van a tener un gran interés en el diagnóstico y tratamiento de los mismos:

-Expresión de receptores de somatostatina (SSTR):

La somatostatina es un péptido que se sintetiza en el SNC, páncreas y tracto gastrointestinal. Modula la proliferación y la síntesis de proteínas y regula la secreción de hormonas como la gastrina, el glucagón y la serotonina. La somatostatina media su acción uniéndose a unos receptores denominados SSTR. Son receptores asociados a la proteína G con 7 dominios transmembrana. Existen cinco subtipos de SSRT (SSTR1-SSTR5), siendo el tipo 2 el más frecuente (6). El 80% de los TNEs expresan SSRT, sobre todo aquellos bien diferenciados (7). Este hecho es uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores como veremos más adelante (8–10) (Ver Figura 1).

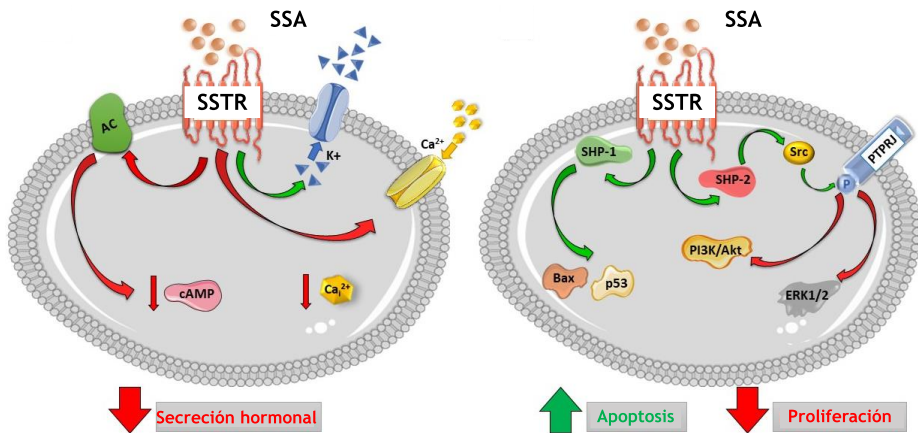


Figura 1: Diagrama del SSTR y de las principales vías de señalización intracelular desencadenadas por la unión de los análogos de la somatostatina (SSA) con el SSTR para ejercer efectos antisecretores y antiproliferativos. Modificado de (10). Licencia Creative Commons CC BY.

-Alta vascularización: Los TNEs son neoplasias muy vascularizadas con alta capacidad para producir grandes cantidades de moléculas proangiogénicas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y sus receptores. Estas moléculas juegan un papel fundamental tanto en el desarrollo, como en la progresión tumoral (6,8). Del balance existente entre los factores pro y antiangiogénicos va a depender el complejo proceso de regulación de la angiogénesis. Entre los factores reguladores que gozan de mayor importancia se encuentran el VEGF y sus receptores. Éste, actúa a varios niveles en el proceso de regulación, ya que estimula la proliferación y migración de las células endoteliales e incrementa la permeabilidad microvascular. Así, tanto en la mayor parte de los tumores sólidos como en los TNEs GEP existe una sobreexpresión de VEGF que se ha relacionado con estadios tumorales más avanzados y un peor pronóstico (11). Por ello, se han desarrollado terapias dirigidas contra VEGF y sus receptores para el tratamiento de TNEs (12,13).

1.2 GENÉTICA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

La heterogeneidad de los TNEs hace que no exista un perfil molecular único característico para todos ellos; sin embargo, en los últimos años se han identificado mecanismos genéticos involucrados en la patogénesis de los TNEs, destacando entre ellos los siguientes:

-Mutaciones en genes de la vía PI3K-AKT-mTOR. Esta vía de transducción de señales desempeña un papel fundamental en la regulación del crecimiento, proliferación, motilidad y la supervivencia celular, así como en la síntesis y transcripción de proteínas (12). Las PI3K son una familia de enzimas que se activan por receptores tirosina quinasa. Cuando ello ocurre, catalizan la fosforilación de fosfatidilinositol 4,5,-difosfato (PIP2) que pasa a fosfatidilinositol 3,4,5,-trifosfato (PIP3). Esta última activa la proteína serina-treonina quinasa Akt (AKT), que a su vez activa e inhibe multitud de genes implicados en la transformación y progresión tumoral, como mTOR (mammalian Target of Rapamycin) entre otros (14), involucrado en numerosas vías de transducción de la señal celular, angiogénesis e hipoxia celular (11). La activación aberrante de esta vía es un sello de identidad de los TNEs, independientemente de su ubicación (6). Existen fármacos inhibidores de mTOR utilizados en tratamiento de estos tumores (14).

-Mutaciones en PTEN (phosphatase and tensin homolog) y TSC1/2 (tuberous sclerosis -esclerosis tuberosa- 1 y 2): Los genes supresores PTEN y TSC2, reguladores superiores de la cascada de señalización PI3K-AKT-mTOR, están regulados negativamente en el 75% de los TNEs pancreáticos (TNEp) y su baja expresión se asocia con una supervivencia global (SG) y libre de enfermedad más corta (16).

-Mutaciones en MEN1, DAXX (death-domain associated protein) y ATRX (alpha thalassemia mental retardation syndrome X-

linked): Hace ya algunos años se publicó un estudio en el que se analizaron 68 pacientes con TNEp no familiares. Se detectaron mutaciones inactivadoras somáticas en MEN1, el gen que codifica la menina, en el 44% de los pacientes y un 43% con mutaciones en dos subunidades de un complejo de remodelación de la transcripción/cromatina que comprende DAXX y ATRX (14). La pérdida de la expresión de DAXX/ATRX se ha asociado con la activación del alargamiento alternativo de los telómeros (ALT) y la inestabilidad cromosómica, objetivándose malos resultados clínicos en pacientes con tumores positivos para ALT(6).

Existen más alteraciones genéticas y epigenéticas relacionadas con los TNEs (6). El estudio de estas y otras nuevas permitirá identificar moléculas con posible aplicación diagnóstica, pronóstica o terapéutica en el futuro.

1.3 EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

La historia de los TNEs se remonta al siglo XIX cuando T. Langhans (1839-1915), O. Lubarsch (1860-1933) y W.B. Ransom (1860- 1909) describieron por primera vez la presencia de unos tumores inusuales en el intestino delgado. Sin embargo, no es hasta 1907 cuando el patólogo alemán Siegfried Oberndorfer (1876-1944) los distingue claramente de otras neoplasias acuñándolos como carcinoides (“karzinoide”)(17). Posteriormente y hasta casi la actualidad estos tumores han sido conocidos como carcinoides, APUDomas o tumores del SED (1,5,16).

Históricamente, han sido considerados como tumores raros; sin embargo, tanto la incidencia como la prevalencia se ha incrementado significativamente en las últimas décadas (17–19). Los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer Estadounidense (SEER) han mostrado un

incremento significativo en la tasa de incidencia ajustada por edad de TNEs desde 1973 (1.09/100.000) a 2012 (6.98/100.000), así como de la prevalencia estimada en 2014 (171.321/100.000) (19) con respecto a 2004 (108.312/100.000) (20). Según estos datos, los TNEs no deben ser considerados en la actualidad como tumores raros (19). En este sentido, cabe recordar que los TNEs GEP son los tumores gastrointestinales más frecuentes después del cáncer colorrectal, superando en incidencia al cáncer gástrico, pancreático, esofágico o hepatobiliar (20). Además de la incidencia y la prevalencia, las cifras SG han mejorado también en los últimos años. La mediana de SG para todos los pacientes con TNE es de 9.3 años (112 meses), siendo mayor de 30 años en pacientes con enfermedad localizada, de 10.2 años en aquellos con enfermedad locorregional y de 12 meses cuando existe enfermedad a distancia. En pacientes con TNEp metastásicos la SG mejoró en un 24% en el intervalo comprendido entre 2005-2008 con respecto al 2000-2004 y en un 44% de 2009-2012 con respecto a 2005-2008. En TNE GEP metastásicos la SG mejoró en un 24% de 2005-2008 en relación con 2000-2004 y un 29% de 2009-2012 con respecto a 2005-2008 (19,21). El incremento en la incidencia es debido tanto a la introducción de técnicas diagnósticas más sensibles, como a un mayor conocimiento por parte de los profesionales de este tipo de tumores (17,19,21,22). El incremento en la prevalencia y la mejor SG es sobre todo consecuencia de la mejora en las técnicas quirúrgicas, así como a los nuevos tratamientos sistémicos disponibles (8,9,13,15).

Según los datos del SEER, en el momento del diagnóstico el 53% de los pacientes con TNEs presentan enfermedad localizada, el 20% locorregional y el 27% metástasis a distancia (19). Los datos sobre los TNEs primarios más frecuentes varían geográficamente. En un estudio del SEER sobre 29.664 pacientes con TNEs GEP los más frecuentes en orden descendente eran el recto (17.7%), intestino delgado (17.3%), páncreas (7%), estómago (6%) y apéndice (3.1%)

(22); sin embargo, en la India, en un estudio realizado sobre 407 TNEs GEP los más frecuentes eran el páncreas (42.9%), intestino delgado (22.1%), colorrectal (9%) y apéndice (2.7%) (23). Estas diferencias podrían deberse a una combinación de factores ambientales y diferencias biológicas debido a las distintas características demográficas de cada país, así como a los distintos métodos diagnósticos utilizados (21,22). En España se analizaron los datos de 837 pacientes con TNEs GEP diagnosticados desde 2001 a 2008. Los primarios más frecuentes fueron los gastrointestinales (47%) seguidos de páncreas (34%) y primarios de origen desconocido (20%) y, dentro de los gastrointestinales, los más frecuentes fueron intestino delgado (16%), apéndice (9%) y estómago (6%); presentando el 36% enfermedad localizada en el momento del diagnóstico y el 44% enfermedad a distancia (5).

Los paragangliomas (PG) y feocromocitomas (FEO) son otro tipo de TNE menos común, presentando una incidencia anual de 1/300.000. Los PG derivan de los paraganglios autónomos extraadrenales y los FEO de la médula adrenal. Los paraganglios son órganos de pequeño tamaño formados principalmente por CeNE derivadas de la cresta neural embrionaria y junto a los FEO pueden liberar catecolaminas y producir síndromes derivados de la secreción hormonal (1).

Aunque la mayor parte de los TNEs son esporádicos existen múltiples síndromes hereditarios asociados a este tipo de tumores, incluyendo la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipos 1 (neoplasias de páncreas, duodeno, hipófisis, carcinoides) y 2 (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma), la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) (hemangioblastomas, carcinoma renal de células claras, feocromocitomas, TNEp y tumores del saco endolinfático) y la neurofibromatosis 1 (NF1) (neurofibromas, feocromocitomas, somatostatatomas periampulares) (17).

1.4 CLASIFICACIÓN DE LOS TNEs

La primera clasificación de los tumores carcinoides fue publicada en 1963 en *The Lancet* por E.D Williams y M. Sandler (24). Esta clasificación se basaba en el origen embriológico y distinguía entre carcinoides derivados del intestino anterior o “foregut” (tracto respiratorio, estómago, 1ª y 2ª porción de duodeno, árbol biliar, páncreas), intestino medio o “midgut” (duodeno restante, yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente, dos tercios proximales de colon transversal, ovario, testículos) e intestino posterior o “hindgut” (tercio distal de colon transversal, colon izquierdo, recto), con tumores de cada subgrupo compartiendo características histológicas, metabolismo y productos de secreción (16).

En 1971 se introdujo una nueva clasificación basada en las características histológicas de los TNEs (25), dividiéndose en función de su patrón de crecimiento dominante: insular, trabecular, glandular, mixto o indiferenciado. A este respecto, los tumores de intestino medio presentan un patrón predominante insular y los de intestino anterior y posterior uno trabecular (17).

En 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación en la cual el término carcinoide era aplicado a todos los TNEs excepto a los de origen pulmonar. Esta clasificación provocó una gran confusión entre patólogos y clínicos, dado que los patólogos aplicaban el término carcinoide a todos los tumores del sistema endocrino, mientras que los clínicos lo utilizaban para referirse a aquellos TNEs que provocaban un síndrome carcinoide, conjunto de signos y síntomas cutáneos y sistémicos (enrojecimiento, diarrea y broncoespasmo) asociados a la secreción de aminas vasoactivas (serotonina, histamina) por el tumor (26).

En el año 2000 la OMS publicó una clasificación que eliminaba el término “carcinoide” e introducía otros de carácter más neutral

como tumor y carcinoma neuroendocrinos, en la que se distinguían TNEs bien diferenciados, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas pobremente diferenciados. Ésta sirvió como base de las subsiguientes clasificaciones (27).

En el año 2018 la OMS propuso adoptar el término neoplasia neuroendocrina (NNE) con el fin de aunar a todos los tumores que comparten histología, inmunofenotipo y características ultraestructurales con diferenciación neuroendocrina.

1.4.1 Clasificación morfológica de las NNE

Las NNE se caracterizan por la expresión común de los marcadores generales de diferenciación neuroendocrina como la CrA y la sinaptofisina. Las NNE se dividen en dos grupos: uno formado por lesiones bien diferenciadas que se designan como tumor neuroendocrino (TNE), y otro grupo de lesiones pobremente diferenciadas que se definen como carcinoma neuroendocrino (NEC) (26). Los TNEs y NECs tienen diferentes factores de riesgo, predisposiciones hereditarias, relaciones con neoplasias no neuroendocrinas y factores genéticos subyacentes. Por ejemplo, los TNEs suelen tener mutaciones en MEN1 y DAXX/ATRX, mientras que los NECs suelen presentarlas en otros genes como TP53 y RB1 (29). Por todo ello, presentan distinta agresividad biológica y diferente respuesta a los tratamientos (28).

1.4.1.1 Tumores bien diferenciados (TNEs)

Los TNEs son menos agresivos que los NECs y su potencial para infiltrar o metastatizar depende del origen, tipo y grado tumoral (28).

Presentan una estructura trabecular/insular, con ausencia de necrosis, compuesta por células epiteliales con abundante citoplasma, bajo grado de atipia, baja o nula actividad mitótica e intensa expresión de los marcadores neuroendocrinos generales como CrA y sinaptofisina (Ver Figura 2 A, B, C) (30).

NNE

Bien diferenciado

Pobrememente diferenciado

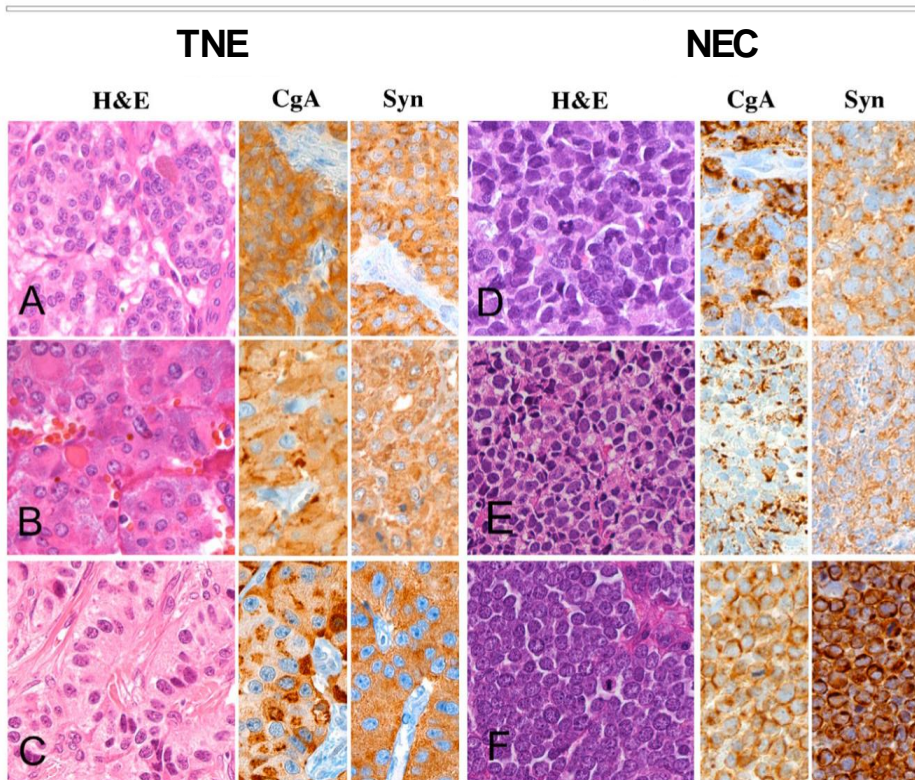


Figura 2: Clasificación morfológica de las NNE. (A,B,C) TNE. (A) Carcinoide típico pulmonar; (B) FEO; (C) Insulinoma. (D, E, F) NEC. (D) NEC pulmonar; (E) NEC gástrico; (F) NEC cutáneo. H&E: hematoxilina eosina; CgA: cromogranina A; Syn: sinaptofisina. Modificado de (30). Con el permiso de BioScientífica.

1.4.1.2 Tumores pobremente diferenciados (NECs)

Los NEC son tumores con un comportamiento biológico e histológico maligno de alto grado. Presentan una estructura sólida con necrosis abundante y/o unicelular y están compuestos por células epiteliales con citoplasma escaso (tipo célula pequeña) o abundante (tipo de célula grande), atipia severa, mitosis frecuentes (a menudo atípicas) y evidente, aunque de baja intensidad, expresión CrA y sinaptofisina (Ver Figura 2 D, E, F) (28).

1.4.2 Clasificación histológica de las NNE

Los TNEs se clasifican según la proliferación celular (tasa mitótica e índice de proliferación de Ki67) en tres grados: bajo grado o G1 (<2 mitosis m^2 e índice Ki67 <3), grado intermedio o G2 (2-20 mitosis m^2 e índice Ki67 > 3% pero \leq 20%) y alto grado o G3 (>20 mitosis m^2 e índice Ki67 > 20%). En algunos órganos, la nomenclatura actual refleja inherentemente el grado (p. ej., pulmón y timo, donde los tumores carcinoides típicos son G1 y los tumores carcinoides atípicos son G2) y, por lo tanto, no se especifica el grado por separado (30).

Los NECs son poco diferenciados y, por definición, de alto grado, por lo que no se clasifican para enfatizar la diferencia sustancial frente a los TNEs. El hecho de que los NECs no se clasifiquen como G3 tiene la intención de evitar confusiones frente al TNE G3 (30).

1.4.2.1. Clasificación histológica de las NNEs GEP

Las NNEs GEP y del apéndice se clasifican, según la última clasificación de la OMS (31), en las siguientes categorías (Ver Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación histológica de las NNEs GEP. TNE: tumor neuroendocrino; NEC: carcinoma neuroendocrino; MiNEN: neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas. Modificado de (1).

Clasificación NNE GEP	Diferenciación	Grado histológico	Tasa mitótica (mitosis/2mm ²)	Ki-67
TNE G1	Bien diferenciado	Bajo	< 2	< 3%
TNE G2	Bien diferenciado	Intermedio	2-20	3-20%
TNE G3	Bien diferenciado	Alto	> 20	> 20%
NEC tipo células pequeñas	Pobrementemente diferenciado	Alto	> 20	> 20%
NEC tipo células grandes	Pobrementemente diferenciado	Alto	> 20	> 20%
MiNEN	Bien o pobrementemente diferenciado	Variable	Variable	Variable

Además de TNEs de G1, G2 o G3 y NECs de células pequeñas o grandes, se establece una nueva categoría: MiNEN o neoplasia mixta endocrina-no endocrina. Son tumores formados por un componente de carcinoma no neuroendocrino y un componente de neoplasia neuroendocrina, generalmente NEC, aunque raramente puede tratarse de un TNE. El componente neuroendocrino debe comprender al menos el 30% de la neoplasia; si no es así, no se considera MiNEN. En estos tumores el NEC es el que marca el peor pronóstico, por lo que es importante reflejar el Ki67 en el informe anatomopatológico (30).

1.4.2.2. Clasificación histológica de las NNEs pulmonares

Según la OMS, la clasificación de las NNEs pulmonares es similar a las NNEs GEP, pero con algunas variaciones (Ver Tabla 2)(32).

Tabla 2: Clasificación histológica de las NNE pulmonares. Modificado de (1).

Clasificación NNE pulmonares	Morfología	Citología	Mitosis
Carcinoide típico	Carcinoide	-	< 2
Carcinoide atípico	Carcinoide	-	2-10
NEC de célula grande	Neuroendocrino	Célula grande (> 20 μ m)	> 10 (\pm 70)
Carcinoma microcítico	Neuroendocrino	Célula pequeña (< 20 μ m)	> 10 (\pm 80)

En el pulmón, mientras que los TNEs se dividen en carcinoide típico (<2 mitosis) y atípico (2-10 mitosis); los NECs lo hacen en célula grande (LCNEC, >10 mitosis) y célula pequeña (SCLC, >10 mitosis).

El 95% de estos tumores son NECs, englobando el SCLC (79%) y el LCNEC (16%) y aproximadamente el 5% restante son TNEs (5% de carcinoide típico y 0,5% de carcinoides atípicos)(28). A pesar de la agrupación de estos tumores, está claro que los carcinoides tienen importantes diferencias clínicas, epidemiológicas, histológicas y genéticas en comparación con el SCLC y el LCNEC. Los pacientes con tumores carcinoides son significativamente más jóvenes, tienen un mejor pronóstico y carecen de la fuerte asociación con el tabaquismo que se aplica a SCLC y LCNEC. Éstos, se presentan en pacientes mayores, con una fuerte asociación al tabaquismo y un pronóstico muy pobre (27,31).

1.4.2.3 Clasificación histológica de otras NNEs

Las restantes NNE se clasifican también según las guías de la OMS para cada órgano (Ver Tabla 3). Estas clasificaciones muestran los detalles necesarios para realizar un correcto diagnóstico; sin embargo, contienen definiciones históricas que reflejan características específicas del origen tumoral pero que pueden generar confusión. Por esto, se intenta buscar un marco de clasificación más racional con definiciones específicas (NNE como categoría de cáncer, TNE y NEC como clases de cáncer) y un sistema de calificación basado en la proliferación (30).

Tabla 3: Clasificación histológica de otras NNEs. TNE: tumor neuroendocrino; NEC: carcinoma neuroendocrino; nd: no descrito. Modificado de (30).

Origen	Bien diferenciado Bajo grado	Grado intermedio/alto	Pobrementemente diferenciado Alto grado
Hipófisis	Adenoma hipofisario (mitosis raras, Ki bajo)	Carcinoma hipofisario (características atípicas y metástasis)	nd
Tiroides	Carcinoma medular de tiroides		nd
Paratiroides	Adenoma (encapsulada, una glándula)	Carcinoma (invasión estructuras vecinas, vascular o perineural y/o metástasis)	nd
Cabeza y cuello	Carcinoma bien diferenciado (grado 1: atipia nuclear mínima; <2 mitosis/mm ² ; no necrosis)	Moderadamente diferenciado (Grado 1: más atipia nuclear; 2-10 mitosis/mm ² y/o necrosis)	Pobrementemente diferenciado (célula pequeña o grande, >10 mitosis/mm ² y necrosis)
Adrenal/extra-adrenal	Feocromocitoma y paraganglioma extra-adrenal		nd
Piel	nd	nd	Carcinoma células de Merkel
Genitales ♀	TNE bajo grado G1	TNE bajo grado G2 (mayor atipia, mitosis y/o necrosis)	NEC de alto grado G3 (célula pequeña o grande)
Mama	TNE G1 (Nottingham)	TNE G2 (Nottingham)	NEC (célula pequeña o grande)
Sistema urinario y genitales ♂	TNE bien diferenciado		NEC (carcinoma de célula grande o pequeña)

1.4.3 Clasificación TNM AJCC/UICC TNM (8ª Edición, 2017) de los TNEs más frecuentes

Como ocurre con otras neoplasias, las NNE se clasifican según el sistema TNM. Este sistema está basado en la extensión de la enfermedad y permite evaluar el riesgo de mortalidad. Tanto la Sociedad Europea de Tumores Endocrinos (ENETS) como el Comité Americano del Cáncer/Unión para el Control Internacional del Cáncer (AJCC/UICC) han propuesto esta clasificación, en la cual la T hace referencia a las características del tumor primario, la N a la existencia o no de ganglios linfáticos y la M a la presencia, ausencia o ubicación de las metástasis a distancia.

1.4.3.1 Clasificación de TNEs pancreáticos (TNEp)

La siguiente, es la última clasificación propuesta para los TNEp (Ver Tablas 4 y 5)(33).

Tabla 4: Clasificación TNM de TNEp. Modificado de (33).

T (tumor)	Tx	No evaluable
	T1	Localizado en el páncreas, <2cm
	T2	Localizado en el páncreas, 2-4 cm
	T3	Localizado en el páncreas, >4 cm, o que invade el duodeno o el conducto biliar común
N (ganglios)	T4	Perfora peritoneo visceral (serosa) o invade otros órganos/estructuras adyacentes
	Nx	Ganglios linfáticos no evaluables
	N0	No hay ganglios metastásicos
M (metástasis)	N1	Si hay ganglios linfáticos metastásicos
	M0	Sin metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepáticas
	M1b	Metástasis extrahepáticas
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 5: Clasificación de TNEp. Tomado de (33).

	T	N	M
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2,T3	N0	M0
ESTADIO III	T4 Cualquier T	N0 N1	M0 M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Sin embargo, se ha señalado que este sistema de clasificación no permite una correcta estratificación del pronóstico entre pacientes con estadio I versus estadio II, ni entre estadio II versus estadio III, dado que se produce una marcada superposición en las estimaciones de supervivencia para pacientes en estadio I frente a IIA, estadio IIB frente a IIIA y estadio I frente a II (34,35).

Por ello, Zhang et al. (34,35) han propuesto una nueva clasificación (Ver Tabla 6) que ajusta los estadios: por ejemplo, el estadio IIA (T2N0) se convierte en estadio IB. Además, esta nueva clasificación agrega una nueva categoría N2 (≥ 4 ganglios linfáticos locorreionales). Cuando se probó con datos del registro SEER, se objetivó una mejor discriminación pronóstica, mostrando cifras de SG a los 5 años del 87.0% en el estadio I, 80.3% en el estadio II, 72.9% en el estadio III y 57.2% en el estadio IV (34,35).

Tabla 6: Clasificación de TNEp propuesta por Zhan et al. Tomado de (34,35).

	T	N	M
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2,T3	N0	M0
ESTADIO III	T4 Cualquier T	N0 N1	M0 M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.4.3.2 Clasificación de TNEs de yeyuno e ileon.

La última clasificación propuesta para los TNEs de yeyuno e ileon (36) se expresa en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7: Clasificación TNM de TNE de yeyuno e ileon. Modificado de (36).

T (tumor)	Tx	Tumor no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor invade la lámina propia/submucosa y ≤ 1 cm
	T2	Tumor invade muscular propia > 1 cm
	T3	Tumor invade muscularis propia hasta el tejido subseroso sin penetración de la serosa suprayacente
	T4	Tumor invade peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
N (ganglios)	Nx	Ganglios linfáticos no evaluables
	N0	Sin ganglios linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Menos de 12 ganglios
	N2	Masa grandes (> 2 cm) y /o depósitos ganglionares extensos (12 o más), sobre tod aquellos que recubren los vasos mesentéricos superiores
M (metástasis)	M0	Sin metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepáticas
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 8: Clasificación de TNE de yeyuno e ileon. Tomado de (36).

	T	N	M
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2,T3	N0	M0
ESTADIO III	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1,N2	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.4.3.3 Clasificación de TNEs colorrectales.

La última clasificación propuesta para los TNEs colorrectales(37) se expone en las Tablas 9 y 10.

Tabla 9: Clasificación TNM de TNE de colorrectal. Modificado de (37).

T (tumor)	Tx	Tumor no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor invade la lámina propia/submucosa y ≤ 2 cm
	T1a	Tumor < 1 cm en su diámetro mayor
	T1b	Tumor 1-2 cm en su diámetro mayor
	T2	Tumor invade la muscularis propia o es > 2 cm con invasión de la lámina propia o de la submucosa
	T3	Tumor invade la muscular propia hasta el tejido subseroso sin penetración de la serosa suprayacente
	T4	Tumor invade peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
N (ganglios)	Nx	Ganglios linfáticos no evaluables
	N0	Sin ganglios linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Si hay ganglios linfáticos regionales
M (metástasis)	M0	No existen metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepáticas
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 10: Clasificación de TNE colorrectal. Tomado de (37).

	T	N	M
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2,T3	N0	M0
ESTADIO III	T4	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.4.3.4 Clasificación de TNEs pulmonares.

Los TNEs del pulmón se estadifican con el sistema TNM para el cáncer de pulmón de célula no pequeña (Ver Tablas 11 y 12). Sin embargo, tienen un comportamiento clínico distinto y el grado proporciona información pronóstica de vital importancia, por lo que se han propuesto clasificaciones modificadas que tienen en cuenta también el grado tumoral (38).

Tabla 11: Clasificación TNM de TNE de pulmón. Modificado de (38).

T (tumor)	Tx	Tumor no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma in situ
	T1a (mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
	T1a	Tumor ≤ 1 cm en sus diámetros mayores
	T1b	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en sus diámetros mayores
	T1c	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en sus diámetros mayores
	T2a	Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en sus diámetros mayores
	T2b	Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en sus diámetros mayores
	T3	Tumor de > 5 cm pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina	
N (ganglios)	Nx	Ganglios linfáticos no evaluables
	N0	Sin afectación de los ganglios linfáticos
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa
	N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
	N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales
M (metástasis)	M0	Sin metástasis a distancia
	M1	Presencia de metástasis a distancia
	M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignos
	M1b	Metástasis única extratorácica
	M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos

Tabla 12: Clasificación de TNE pulmonar. Tomado de (38).

	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA1	T1mi, T1a	N0	M0
ESTADIO IA2	T1b	N0	M0
ESTADIO IA3	T1c	N0	M0
ESTADIO IB	T2a	N0	M0
ESTADIO IIA	T2b	N0	M0
ESTADIO IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a,b	N2	M0
	T4	N1	M0
	T4	N0,N1	M0
ESTADIO IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a,b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
ESTADIO IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a
			M1b
ESTADIO IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1c

1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de los TNEs dependen de la localización del tumor, de su extensión y de si son funcionantes o no funcionantes (NF); es decir, si existe o no un síndrome clínico producido por la secreción de determinadas hormonas. En algunas

ocasiones, se presentan con síntomas inespecíficos como dolor, molestias abdominales, obstrucción intestinal, pérdida de peso o hemorragia digestiva. Sin embargo, la mayor parte de los pacientes son asintomáticos hasta estadios avanzados (1,6). Por ejemplo, los TNEs intestinales tienen una capacidad de malignizar relativamente alta, pero suelen evolucionar de forma indolente en el entorno metastásico. Otros TNEs como los gástricos y rectales, a menudo, no suelen provocar metástasis, pero una vez que se vuelven metastásicos pueden avanzar muy deprisa. Los TNEp son normalmente tumores NF, pero pueden producir una gran variedad de hormonas peptídicas, como la gastrina, la insulina y el glucagón, lo que provoca sus respectivos síndromes clínicos (6).

Estas son las manifestaciones clínicas más frecuentes en función del origen tumoral:

1.5.1 TNEs gástricos

La mayor parte de los TNEs gástricos tienen células enterocromafina-like (ECL) que normalmente secretan histamina. Hay tres tipos de NNEs gástricas.

-Tipo 1: 70%-80% de todas las NNE gástricas. Ocurre en pacientes con gastritis atrófica crónica que tienen destrucción autoinmune de las células parietales gástricas secretoras de ácido. La aclorhidria estimula las células G del antro gástrico (hipergastrinemia), lo que a su vez provoca hiperplasia de las células ECL y el desarrollo de NNE polipoides multifocales de 1-2 cm de tamaño. Este tipo es menos agresivo y el pronóstico es excelente. Pueden presentarse como úlceras o pólipos sangrantes (38). La detección de niveles elevados de gastrina sérica, la evidencia de gastritis atrófica crónica en la biopsia y el pH gástrico alto son elementos clave para su diagnóstico (6).

-Tipo 2: 5%-10% de todas las NNE gástricas. Se asocian con gastrinomas e hipersecreción de ácido gástrico, fundamentalmente en pacientes con MEN1. La hipergastrinemia provoca hiperplasia de las células ECL que dan lugar a múltiples tumores pequeños que son poco agresivos y tienen un buen pronóstico. Estos pacientes suelen presentar síntomas del síndrome de Zollinger-Ellinson (SZE) como dolor abdominal, diarrea y úlcera péptica (39). Los niveles elevados de gastrina sérica y pH gástrico bajo son importantes para su diagnóstico (6).

-Tipo 3: 10%-15% de todas las NNE gástricas. Son lesiones solitarias, esporádicas y bien diferenciadas que se originan a partir de células ECL sin atrofia o hipertrofia de la mucosa gástrica subyacente. Son grandes (> 2 cm), agresivos y más del 50% de los pacientes desarrollan metástasis hepáticas al diagnóstico. Se pueden manifestar con pérdida de peso, anemia y metástasis hepáticas o ganglionares. Pueden presentar características del síndrome carcinoide atípico debido a la liberación tanto de histamina como de serotonina (39).

1.5.2 TNEs de intestino delgado

El sitio más común es el íleon distal y hasta el 25% de los pacientes tienen lesiones multifocales (6). Aunque estos tumores se caracterizan por ser generalmente G1 o G2, a menudo se diagnostican en estadios avanzados, objetivándose metástasis hepáticas al diagnóstico en casi el 80-90% de los casos. De manera similar, las metástasis a los ganglios mesentéricos y el desarrollo de fibrosis mesentérica estarían presentes en casi el 50 % de los pacientes en el momento del diagnóstico (39). Por ello, el dolor abdominal cólico o intermitente y/o la obstrucción intestinal son los síntomas más frecuentes, aunque en muchos casos el diagnóstico es puramente incidental durante la realización de técnicas de imagen (6).

Casi el 20% de estos tumores están asociados a la liberación de serotonina y otras sustancias vasoactivas (histamina, prostaglandinas E y F, norepinefrina, motilina, sustancia P) dando lugar al llamado síndrome carcinoide (SC). El SC ocurre generalmente cuando existen metástasis hepáticas extensas, donde estas sustancias vasoactivas no pueden metabolizarse y entran a la circulación sistémica a través de las venas hepáticas. Sin embargo, los TNEs pulmonares, ováricos o gastrointestinales con diseminación ganglionar retroperitoneal extensa pueden causar SC incluso sin metástasis hepáticas (39). El SC típico se caracteriza por diarrea, flushing y broncoespasmo. El flushing afecta fundamentalmente a la cara, cuello, parte superior del tórax y puede precipitarse por el alcohol, el estrés, las especias y los alimentos que contienen tiramina (40) (Ver Figura 3 A). La cardiopatía carcinoide (CHD) ocurre en pacientes con niveles muy elevados de serotonina sérica que causa fibrosis de las válvulas cardíacas del lado derecho, lo que lleva a la regurgitación tricuspídea y a la estenosis de la válvula pulmonar (6).

1.5.3 TNEs de apéndice y colorrectal

Los TNEs de apéndice suelen ser un diagnóstico incidental, detectado en el 0.3%-0.9% de los pacientes sometidos a apendicectomía. Se diagnostican en pacientes más jóvenes (32-42 años) en comparación con otros TNEs gastrointestinales y se observan con más frecuencia en mujeres. La diseminación local y a distancia depende del tamaño de la neoplasia y su histología, considerándose factores pronósticos negativos la localización en la base del apéndice, la invasión linfovascular o la invasión extensa del mesoapéndice (6,39).

Los TNEs rectales se originan en las células L que secretan péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y péptido YY (PYY). Son uno

de los TNEs más frecuentes, de bajo grado (G1 o G2) y el 75%-85% están localizados en el momento del diagnóstico. Los TNE rectales < 1 cm tienen un riesgo de metástasis < 3%, mientras que los > 2 cm tienen un riesgo del 60%-80%. En el 40% de los casos se diagnostican incidentalmente durante una sigmoidoscopia/colonoscopia. También pueden presentarse con alteración del hábito intestinal, rectorragia, dolor abdominal, tenesmo y pérdida de peso. A diferencia de los rectales, los tumores de colon distales al ciego tienden a ser más agresivos y, a menudo, son pobremente diferenciados. Debido a su presentación tardía, suelen ser grandes (> 2 cm) y con metástasis diseminadas en el momento del diagnóstico. Los síntomas y signos incluyen molestias abdominales, diarrea, sangrado, obstrucción intestinal, pérdida de peso, masa abdominal palpable o hepatomegalia (6,39).

1.5.4 TNEs pancreáticos (TNEp)

Hasta el 90 % de los TNEp son NF. Éstos, tienen peor pronóstico que los funcionantes, probablemente como resultado de un diagnóstico tardío. En general, se diagnostican como incidentalomas; sin embargo, algunos pueden presentar hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, perforación intestinal, obstrucción intestinal, isquemia mesentérica, pérdida de peso/febre/sudoración nocturna inexplicable, dolor óseo/hepatomegalia (metástasis) o disfunción renal (6,39).

Los TNEs funcionales más comunes son los insulinomas y los gastrinomas. Existen otros más raros como los (VIP)omas que liberan péptido intestinal vasoactivo, los glucagonomas, los somatostatínomas, (GRH)omas que liberan hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), (ACTH)omas que liberan hormona adrenocorticotropa, (PTHrP)omas que liberan péptido relacionado con la PTH y muy raramente (CCK)omas que liberan colecistocinina(39).

1.5.4.1 Insulinoma

Los insulinomas son el subtipo más común de TNEp funcionante. Suelen ser menores de 2 cm, solitarios, hipervasculares y con un potencial maligno muy bajo, curándose con cirugía el 95-100% de los pacientes. La presentación clínica de los insulinomas se caracteriza por la clásica “tríada de Whipple”: hipoglucemia sintomática, niveles bajos de glucosa en sangre (<40 mg/dl) y mejoría de los síntomas tras la administración de glucosa (6). Aproximadamente el 10% son múltiples y menos del 10% pueden ser metastásicos al diagnóstico (40).

1.5.4.2 Gastrinoma

El gastrinoma es el 2º TNEp funcional más frecuente. Suelen ser tumores malignos y causan el SZE, que se caracteriza por diarrea, úlcera péptica y pirosis. Casi el 70% de los gastrinomas ocurren en el duodeno, el 25% en el páncreas y el 5% en otros órganos como el estómago, el hígado, las vías biliares, los ovarios, el corazón y los pulmones. En comparación con los gastrinomas duodenales, los gastrinomas pancreáticos son de mayor tamaño y con mayores tasas de metástasis hepáticas. Hasta un 45% de los pacientes con SZE están asociados a MEN1 (6,39).

1.5.4.3 Somatostatinoma

Los somatostatinomas son tumores extremadamente raros que ocurren en el páncreas (60%) y duodeno (40%). El 93.1% son esporádicos y solo el 6.9% están asociados a enfermedades hereditarias como MEN1, NF1, VHL o esclerosis tuberosa. Casi el 45% de los somatostatinomas pancreáticos están asociados con MEN1 y casi el 50% de los duodenales están asociados con NF1 (39).

Se caracterizan por los efectos de la hipersecreción de somatostatina y generalmente se presentan con esteatorrea, aclorhidria, diabetes mellitus y colelitiasis, así como con síntomas inespecíficos como dispepsia, hipoclorhidria, pérdida de peso y anemia (39).

1.5.4.4 Glucagonoma

Los glucagonomas son tumores raros que en el 40%-90% de los casos presentan metástasis hepáticas al diagnóstico. Las manifestaciones clínicas de los glucagonomas incluyen hiperglucemia, pérdida de peso, trombosis venosa, eritema necrolítico migratorio y glositis (Ver Figura 3 B y C), probablemente causada por deficiencias de aminoácidos o zinc (6,39).



Figura 3: Signos clínicos en algunos TNEs. (A) Flushing en el contexto de un SC en un paciente con TNE de intestino delgado con metástasis ; (B) Eritema necrolítico migratorio en la región sacra; (C) Glositis en un paciente con metástasis de glucagonoma. Con permiso de Oxford University Press (40).

1.5.4.5 VIPoma

Es un tumor infrecuente que segrega péptido intestinal vasoactivo (VIP) el cual estimula la secreción intestinal e inhibe la absorción de electrolitos y agua. En consecuencia, los VIPomas se asocian con diarrea acuosa severa, hipocalcemia, hipoclohidria y acidosis metabólica, lo que da lugar a una importante deshidratación. Un 40%-90% tendrán metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (40).

1.5.5 TNEs y síndromes hereditarios

Aunque la mayor parte de los TNEs son esporádicos existen múltiples síndromes hereditarios asociados a este tipo de tumores (18).

La MEN-1 es un trastorno autosómico dominante que se produce por mutaciones del gen MEN1, que codifica la menina, una proteína nuclear que regula la transcripción a través de la remodelación de la cromatina. Este síndrome se caracteriza por la presencia neoplasias de la adenohipófisis, glándulas paratiroides y páncreas (6). Se asocia con TNEp NF en un 80%-100% de los casos, gastrinomas en un 20%-61%, insulinomas en un 7%-31%, glucagonomas en un 1%-6%, VIPomas en un 1%-12% y somatostatinomas en un 1%(39). La mayoría de los TNE asociados con MEN1 son de crecimiento excepcionalmente lento y tienen un impacto modesto en la esperanza de vida.

El VHL es un síndrome autosómico dominante provocado por la existencia de mutaciones en el gen VHL. Este gen es el encargado de codificar una proteína implicada en la degradación de las subunidades α del factor inducible por hipoxia (HIF) de forma dependiente del oxígeno. Por ello, cuando existe esta mutación, se producen de manera descontrolada gran cantidad de citocinas asociadas a la hipoxia, como VEGF y PDGF. El VHL puede dar lugar a diferentes neoplasias de

carácter benigno y maligno, como carcinomas de células renales claras, FEO (generalmente bilaterales), angiomas retinianos, hemangioblastomas, PG y TNEp (aproximadamente en el 10% de los casos)(6).

La NF tipo 1 es una enfermedad autosómica dominante causada por la desregulación de la vía de Ras y mTOR derivada de la mutación de una proteína. El síndrome se caracteriza por neurofibromas, múltiples manchas en la piel color café con leche; y susceptibilidad a gliomas, leucemia mieloide, feocromocitomas y ocasionalmente TNEp (6). La NF1 se asocia con somatostatinomas duodenales hasta en el 10% de los pacientes, y representa casi el 50 % de los somatostatinomas en esa ubicación (39).

1.5.6 Feocromocitoma (FEO) y paraganglioma (PG)

El FEO y el PG son neoplasias derivadas de la cresta neural. La prevalencia de estos tumores es del 0.2-0.6 % en pacientes con hipertensión y casi del 5 % en pacientes con un incidentaloma suprarrenal. Los FEO son tumores de la médula suprarrenal mientras que los PG son tumores extra-adrenales (simpático o parasimpático) que se pueden distribuir desde la base del cráneo hasta la pelvis (41).

Aproximadamente el 5-10 % de los FEO solitarios son hereditarios, mientras que la presencia de FEO múltiples o la combinación de FEO y PG se asocia con mutaciones en más del 70 % de los casos. Algunas de las mutaciones relacionadas con los FEO ya han sido comentadas anteriormente: VHL y NF1. Sin embargo, las mutaciones más frecuentes ocurren en las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH), la mutación en la subunidad x (SDHx) se relaciona con FEO y la mutación en la B (SDHB) con PG metastásicos (41).

Los FEO y los PG simpáticos causan síntomas por hipersecreción de catecolaminas, como hipertensión, cefalea, sudoración profusa, palpitaciones, palidez y ansiedad. Por el contrario, los PG de cabeza y cuello (HNPG) se suelen descubrir de manera incidental durante la realización de estudios de imagen o por compresión de estructuras adyacentes con síntomas como pérdida de audición, tinnitus, disfagia y parálisis de los nervios craneales (40,41).

Analíticamente, se puede objetivar un aumento de metanefrinas en plasma (metanefrina y normetanefrina) así como un aumento de catecolaminas mayor de 2 veces el límite superior del rango normal (epinefrina, norepinefrina y dopamina). Se pueden producir elevaciones leves en personas que no tienen FEO ni PG debido a la ingesta de algunos medicamentos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, agentes antipsicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina o norepinefrina y levodopa). Por lo tanto, si las pruebas bioquímicas indican la presencia de FEO o PG deben localizarse utilizando como primera modalidad las técnicas de imagen morfológicas (TC o RM)(42). En la tomografía computerizada (TC) estos tumores muestran una atenuación de los tejidos blandos superior a 10 unidades Hounsfield (HU), y tanto TC como resonancia magnética (RM) muestran un ávido realce con una apariencia heterogénea debido a cambios quísticos, necróticos o degenerativos. Las imágenes anatómicas suelen ser suficientes para el diagnóstico si la glándula suprarrenal es el sitio de afectación y el nivel de metanefrinas es muy alto. Por otro lado, dado que la norepinefrina/normetanefrina pueden proceder de la glándula suprarrenal o de los nervios simpáticos, se requieren imágenes funcionales para confirmar si el tumor es realmente FEO o PG (41). Las técnicas de imagen funcionales serán abordadas más adelante.

La resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento en pacientes con enfermedad localizada. El bloqueo α y β adrenérgico es

el tratamiento estándar para controlar la presión arterial y prevenir crisis hipertensivas intraoperatorias. Las opciones de tratamiento de la enfermedad metastásica incluyen la resección quirúrgica, ablación térmica, quimioterapia (QT), radioterapia (RT), I¹³¹-MIBG (metayodobencilguanidina) o tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT) dado que estos tumores pueden expresar SSRT en su superficie (42).

1.6 DIAGNÓSTICO

1.6.1 Diagnóstico bioquímico

1.6.1.1 Marcadores tumorales inespecíficos

Los TNEs pueden tener elevados algunos marcadores tumorales inespecíficos que son muy útiles para la evaluación de respuesta a tratamiento y detección de recidivas. Algunos son:

-Cromogranina A (Cg A): Es el marcado más usado. Se trata de una proteína que se encuentra en los gránulos secretores de las CeNE. El aumento de CgA se considera sensible y tiene una precisión del 60% al 90 % cuando ya se ha diagnosticado un TNE; sin embargo, su papel como herramienta diagnóstica de primera línea es controvertido. La CgA es poco específica (10%-35%), se puede elevar en otras neoplasias, enfermedades cardíacas e inflamatorias, insuficiencia renal, gastritis atrófica, así como en tratamientos con inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes H2. Además, los métodos para medir la CgA no están estandarizados, por lo que se debería utilizar el mismo método de detección en un mismo paciente. Los niveles de CgA en plasma se relacionan con la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, pero sobre todo son útiles en el diagnóstico de recurrencia o progresión (40).

-Enolasa neuronal específica (NSE): La NSE puede estar elevada en el 38-40 % de los pacientes con TNE GEP, principalmente, en aquellos tumores de alto grado. Los niveles de NSE se asocian con la diferenciación, la agresividad y el tamaño del tumor. A pesar de su sensibilidad limitada, la NSE se correlaciona inversamente con la SG y con una supervivencia libre de progresión (SLP) más corta, incluso si los niveles de CgA son normales(43).

-Polipéptido pancreático (PP): Se encuentra elevado en el 63% de las NNE pancreáticas y 18-53% de las gastrointestinales. Aumentos superiores al 50 % en los niveles séricos del PP se correlacionan con un aumento del tamaño tumor en las técnicas de imagen (43).

-En los últimos años se han desarrollado varios biomarcadores que se encuentran en estudio:

- **Péptidos y factores de crecimiento:** Pueden ayudar a localizar TNEs pulmonares (péptido liberador de progastrina) e intestinales (factor de crecimiento del tejido conectivo o CCN2, antígeno Ma2, DcR3, TFF3) o predecir el pronóstico en algunos tumores funcionales (α -internexina en insulinomas) y patologías como la CHD (CCN2)(43).
- **Marcadores de ARN:** Son prometedores y se utilizan con fines de diagnósticos y/o terapéuticos. Modlin et al. (44) desarrollaron una prueba basada en la realización de una PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en sangre periférica que permite medir de forma simultánea 51 genes para identificar TNEs GEP (NETest). Este estudio mostró una precisión diagnóstica del 93% mostrando únicamente algunos falsos positivos en pacientes con cáncer colorrectal. Aunque el NETest parece ser un biomarcador ideal para establecer el diagnóstico, monitorizar la respuesta y establecer el pronóstico general, aún no está ampliamente disponible (40).

Los micro-ARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional, uniéndose a moléculas de ARNm, y probablemente modulan la expresión de al menos un tercio de los genes codificadores de proteínas. Están implicados en la regulación de diferentes procesos biológicos, como la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y en el desarrollo embrionario y tisular. Algunos miARN están regulados positivamente en TNEp (miARN-140, miARN-210), de intestino delgado (miARN-96, miARN-182, miARN-183, miARN-196a, miARN-200a) y pulmonares (miARN-34a). Se requieren más estudios para evaluar la aplicación de miRNAs como marcadores clínicos y terapéuticos en TNEs (42).

1.6.1.2 Marcadores tumorales específicos

Según las manifestaciones clínicas y el origen del tumor primario se procederá al estudio de determinados marcadores:

-Ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA): Los TNEs del yeyuno-íleon producen serotonina y niveles elevados de 5-HIAA en orina de 24 horas como producto del metabolismo de la serotonina. El 5-HIAA tiene una sensibilidad de hasta el 100 % y una especificidad del 85-90 % para detectar SC, y una sensibilidad del 70-75 % y especificidad cercana al 100% para predecir un tumor primario de yeyuno-íleon (45). Antes de la determinación de 5-HIAA se deben restringir ciertos alimentos como ciruelas, piñas, plátanos, berenjenas, tomates, aguacates y nueces y algunos fármacos como diazepam, efedrina, metanfetamina, fenobarbital, L-dopa, reserpina, salicilatos y paracetamol (46).

-Insulina y péptido C: En pacientes con sospecha de insulinoma se debe confirmar la existencia de hiperinsulinismo endógeno. Para su demostración, el gold estándar es la realización de un test de ayuno de

72 horas en el que se realizan determinaciones seriadas de glucemia, insulina y péptido C. El test se interrumpe cuando se objetiva una glucemia en plasma < 45 mg/dl acompañado de síntomas de hipoglucemia o cuando han transcurrido 72 horas de ayuno sin objetivar hipoglucemia. Los criterios diagnósticos consisten en la asociación de glucemia en plasma inferior a 55 mg/dl con insulina ≥ 3 mU/ml, péptido C $\geq 0,6$ ng/ml y proinsulina ≥ 5 pmol/l (47). El β -hidroxibutirato debe medirse al final de la prueba para confirmar la validez del ayuno. Un nivel bajo de hidroxibutirato en presencia de hipoglucemia confirma una secreción inadecuada. Asimismo, se debe descartar la toma de secretagogos de insulina como las sulfonilureas porque pueden dar lugar a cuadros clínicos similares (46).

-Gastrina: El diagnóstico de gastrinoma puede establecerse mediante la demostración en ayunas de gastrina sérica elevada en presencia de pH gástrico bajo:

- Si gastrina > 1000 pg/ml no es necesaria otra confirmación.
- Si gastrina 200-1000 pg/ml se debe realizar el test de secretina, la cual estimula la secreción de gastrina: Incrementos superiores a 120 pg/ml respecto al valor basal tienen una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de gastrinoma del 94 y 100%, respectivamente.
- Se deben descartar otras causas de hipergastrinemia asociadas a hipo/aclorhidria o hiperclorhidria (46)(Ver Tabla 13):

Tabla 13: Causas de hipergastrinemia. Modificada de (46).

Hipo/aclorhidria	Gastritis crónica atrófica
	Inhibidores de la bomba de protones
	Antagonistas H2
Hiperclorhidria	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
	Insuficiencia renal
	Síndrome de intestino corto
	Síndrome de antro retenido
	Hiperplasia células G antrales

-Además, existen otros marcadores como el glucagón, la somatostatina y el VIP.

1.6.2 Diagnóstico por imagen

1.6.2.1 Diagnóstico por imagen morfológico

1.6.2.1.1 Ecografía

Es una técnica ampliamente disponible, que no emite radiaciones ionizantes y que permite la toma de biopsias percutáneas para la obtención de tejido.

La ecografía transabdominal suele ser la primera prueba de imagen que se realiza. Su sensibilidad varía según la localización del tumor, siendo del 85-90% en la detección de metástasis hepáticas y sólo del 13-27% en el diagnóstico de tumores pancreáticos. Además de la localización del tumor, influyen en su sensibilidad otros factores como el hábito físico del paciente y su cooperación, o la experiencia del profesional que realiza el estudio (47).

La ecoendoscopia (EUS) es un procedimiento con elevada sensibilidad (82-93%) y especificidad (86-95%) en la evaluación de lesiones pancreáticas (48,49). En el caso de los insulinomas, la EUS presenta mayores cifras de sensibilidad (71-94%) que la TC (20-63%), siendo en este caso tres veces menor. La precisión de la EUS depende de la experiencia del médico y de la distancia de entre la sonda y la lesión (48).

1.6.2.1.2 Tomografía computerizada (TC)

La TC es una técnica de imagen ampliamente disponible, con un tiempo de adquisición relativamente corto y esencial para el diagnóstico, estadificación, seguimiento y valoración de respuesta al tratamiento de los TNEs. A diferencia de la ecografía y la RM, emite radiaciones ionizantes. La TC debe realizarse con contraste yodado intravenoso (CETC) para enfatizar la principal característica radiológica de estos tumores: fuerte realce en fase arterial. En la mayor parte de los centros se suele realizar un TC con varias fases o multifásico, que pueden variar en función del órgano a estudio (48).

1.6.2.1.3 Resonancia magnética (RM)

La RM ofrece una mejor resolución en los tejidos blandos que la TC y no utiliza radiaciones ionizantes. Sin embargo, la RM está menos disponible, es más cara y requiere más tiempo de adquisición y colaboración del paciente (50).

A diferencia de la TC, la RM no se realiza como técnica de cribado en múltiples regiones del cuerpo, sino que se suele centrar en una zona determinada de la anatomía (p. ej., detección de metástasis hepáticas), por lo que su realización está indicada en aquellos pacientes cuyos hallazgos en otras técnicas de imagen son poco concluyentes o negativos, cuando se necesita una valoración más

detallada de un determinado órgano o en aquellos pacientes jóvenes con síndromes familiares y riesgo de desarrollar TNEs (50).

El protocolo estándar de RM abdominal contiene las siguientes secuencias: basales antes de la administración de contraste, potenciadas en T1 y T2 con o sin supresión de grasa, estudio dinámico tras la administración de contraste (gadolinio) así como otras secuencias denominadas de difusión (48). La mayoría de los TNE son hipointensos (baja intensidad de señal) en las secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas (alta intensidad de señal) en las imágenes potenciadas en T2 (50).

1.6.2.1.4 Hallazgos radiológicos más frecuentes

-TNEp: En la TC, típicamente se manifiestan como lesiones de contornos bien definidos, isodensas o, a veces hipodensas en las imágenes sin contraste, y como lesiones hiperdensas en fase arterial tras la administración de contraste (Ver Figura 4 A), siendo su comportamiento variable en la fase venosa, donde pueden permanecer hiperdensas o volverse isodensas. Los tumores de pequeño tamaño suelen presentar realce homogéneo, mientras que los más grandes pueden ser de carácter heterogéneo debido a la presencia de necrosis, cambios quísticos, calcificación o fibrosis. La RM se empleará para confirmar un hallazgo visto en la TC o cuando exista una alta sospecha diagnóstica con una TC negativa, siendo lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 (51). La RM es la técnica más sensible para el diagnóstico de metástasis hepáticas de TNE. Generalmente, son lesiones hipervasculares tras la administración de contraste. Las secuencias potenciadas en difusión (DWI) y los valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) son muy importantes en el diagnóstico de estas metástasis. La DWI y el ADC mide el movimiento de las moléculas de agua en cuerpo, que depende de la integridad de las membranas celulares, la celularidad de los tejidos y

los componentes del compartimento intra y extracelular. En las metástasis hepáticas de TNE existe un aumento de la celularidad por lo que la DWI está restringida y el ADC presenta valores bajos, lo que puede demostrar mayor contraste tumor-hígado sano, siendo especialmente útil en aquellas lesiones que no son hipervasculares (Ver Figura 4 B)(51,52).

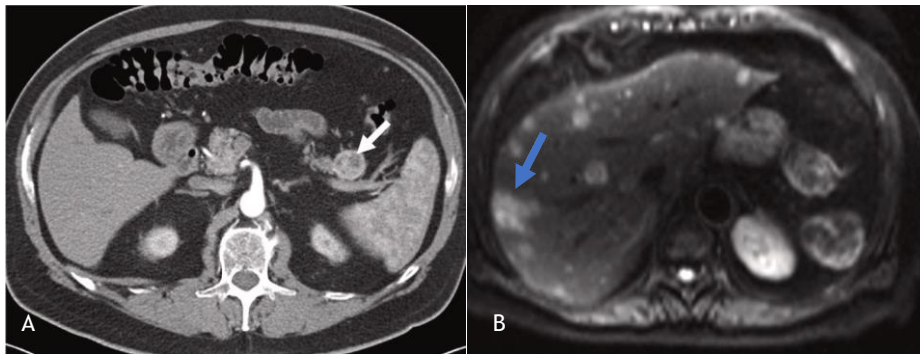


Figura 4: TC y RM en TNE. (A) TNEp hipervascular en TC en fase arterial (flecha blanca); (B) Metástasis hepática hiperintensa en secuencia DWI (flecha azul). Con el permiso de Elsevier (51).

-TNE intestino delgado: La Asociación Americana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) recomienda la realización de una TC multifásica de abdomen y pelvis como técnica de elección para la estadificación y seguimiento de estos tumores. Esto es debido a su disponibilidad, velocidad y bajo costo (53). En la TC multifásica con administración de contraste oral negativo (agua), se visualizan como lesiones hiperdensas debido a sus características hipervasculares en un contenido muy hipodenso (negro) dentro de la luz intestinal. Si el tumor es muy pequeño, existe otra variante llamada TC enteroclorisis, donde el contraste (polietilenglicol) se administra a través de un tubo colocado en la unión del duodeno y el yeyuno bajo fluoroscopia con el fin de conseguir un mayor grado de distensión de las asas intestinales (51–53). Debido a su pequeño tamaño, no es infrecuente que no se

identifique el tumor primario, siendo muy característico de estos tumores la visualización en la TC de afectación metastásica en el mesenterio acompañada de una reacción desmoplásica (51)(Ver Figura 5). La RM está indicada en pacientes en los que no pueda realizarse la TC (alergia a contrastes yodados, insuficiencia renal), cuando no se haya identificado el tumor primario o como estudio complementario en pacientes con metástasis hepáticas en los que se pretende realizar una cirugía con intención curativa o citorreductora (53). Tras la cirugía, NANETS sugiere seguimiento con TC o RM cada 6 meses y anual después de 1 año sin evidencia de recurrencia tumoral (55).

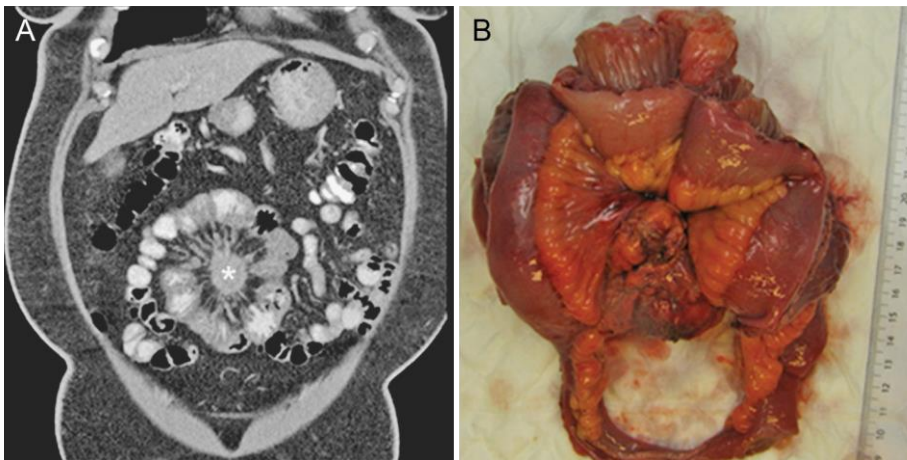


Figura 5: TC y pieza quirúrgica de un TNE. (A) Masa mesentérica (asterisco) con reacción desmoplásica; (B) Resección intestinal del mismo paciente objetivándose la masa central y la retracción mesentérica . Con el permiso de Bioscientifica (54).

-TNE bronquial: Los carcinoides típicos (Ver Figura 6 A) y atípicos (Ver Figura 6 B) presentan características radiológicas similares (56). Suelen ser lesiones bien delimitadas, solitarias, redondeadas u ovas, con o sin lobulaciones y ubicadas en región hilar o perihiliar con realce uniforme de contraste. Si se localizan en

región perihiliar pueden confundirse con malformaciones vasculares como aneurismas. Los carcinoides atípicos tienden a ser de mayor tamaño con bordes irregulares, presentar una localización más periférica y mostrar realce heterogéneo. Estas lesiones, puede obstruir la luz bronquial provocando atelectasias, neumonitis, bronquiectasias o impactaciones mucosas (51,56). Las calcificaciones aparecen en el 30% de los casos y son más habituales en los tumores centrales (56).

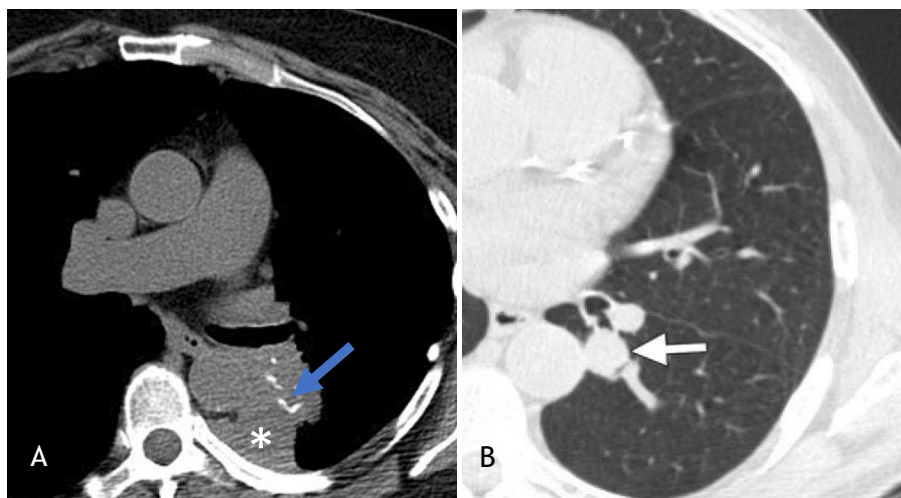


Figura 6: TC en TNEs pulmonares. (A) Carcinoides típico de localización central y parcialmente calcificado (flecha azul) con atelectasia postobstructiva (asterisco); (B) Carcinoides atípico en el lóbulo inferior izquierdo. Con el permiso de Radiographics (56).

1.6.2.2 Diagnóstico por imagen funcional

El fundamento de la medicina nuclear se basa en la utilización de radiofármacos para el diagnóstico y tratamiento de numerosas patologías, muchas de ellas oncológicas. Los radiofármacos están formados por la unión de un isótopo radiactivo y un ligando que, tras ser administrados al paciente, permiten la obtención de imágenes moleculares o funcionales, a diferencia de las técnicas morfológicas anatómicas.

Las imágenes moleculares han sido utilizadas desde hace más de tres décadas en la localización, estadificación, reestadificación y seguimiento de TNEs. Se utilizan tanto radiofármacos de medicina nuclear convencional (emisores gamma) como radiofármacos PET (emisores de positrones). A continuación, nos centraremos en los distintos radiofármacos disponibles (Ver Tabla 14).

Tabla 14: Radiofármacos utilizados en TNEs.

	Radiofármacos convencionales	Radiofármacos PET
Receptores de superficie	[¹¹¹ In]-pentetotide (Octreoscan®) [^{99m} Tc]-HYNIC-TOC (Tektrotyd®)	DOTA-péptidos ([⁶⁸ Ga]-DOTA-NOC, TOC, TATE)
Precusores de aminas	[¹²³ I]-MIBG	[¹⁸ F]-DOPA
Metabolismo glucosa	-	[¹⁸ F]-FDG

La gammacámara es el equipo que detecta los fotones gamma que son emitidos por los radiofármacos convencionales que se inyectan al paciente. Este equipo permite adquirir imágenes bidimensionales, como los rastreos de cuerpo entero, o tridimensionales mediante una tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Por otro lado, los radiofármacos emisores de positrones son detectados mediante un equipo denominado tomógrafo PET. Hoy en día, la mayor parte de las gammacámaras y tomógrafos PET tienen incorporado una TC para poder obtener una imagen híbrida que combine en un solo estudio la imagen funcional con la anatómica (SPECT/CT o PET/CT). Además de para mejorar la localización anatómica, la TC se utiliza para la corrección de atenuación, mejorando así la calidad de imagen (57).

1.6.2.2.1 Diagnóstico por imagen funcional: radiofármacos convencionales

1.6.2.2.1.1 Gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS)

Como se comentaba con anterioridad, los SSTR son glicoproteínas de membrana que se expresan de forma fisiológica en el SNC, la hipófisis, la glándula tiroides, el páncreas, el tracto gastrointestinal, el bazo y las glándulas suprarrenales, por lo que existen TNEs que van a expresar este tipo de receptores en su superficie (58).

Se han identificado cinco subtipos de SSTR (SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5). La expresión de los SSTR puede variar dentro de los diferentes TNEs, por lo que un mismo tumor puede presentar distintos subtipos, siendo el más frecuentemente el SSTR2, seguido del SSTR5. La sobreexpresión de estos receptores, especialmente del SSTR2, con respecto al tejido sano adyacente, es el pilar fundamental para el desarrollo del diagnóstico y tratamiento de estos tumores con análogos de la somatostatina (SSA) y PRRT(1).

La primera GRS fue publicada en 1989 por Krenning et al. (59). Se utilizó el análogo de la somatostatina Tyr3-octreótido marcado con el isótopo ^{123}I . El mayor inconveniente de este radiofármaco era la elevada captación en hígado y tracto gastrointestinal, que podía ocultar el diagnóstico de lesiones a dicho nivel. Por este motivo, se desarrolló otro radiofármaco con mejores características, el ^{111}In -DTPA-Pentetreotide (^{111}In -Octreoscan®), que durante años se convirtió en la principal técnica de imagen funcional en los TNEs (58).

Durante años y hasta hace muy poco tiempo, la GRS con [^{111}In]-Octreoscan® se convirtió en la prueba de imagen funcional por excelencia para el estudio de TNEs de diferentes orígenes. Entre sus indicaciones se encuentran la localización, estadificación y

seguimiento de TNEs así como la selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento con SSA o PRRT (60). Este radiofármaco tiene varios inconvenientes relacionados con sus características físicas, como la disponibilidad limitada y su alto coste debido a su producción por ciclotrones, la energía de emisión del ^{111}In que da lugar a una resolución de imagen subóptima y una dosis de radiación relativamente alta para el paciente. Además, presenta baja sensibilidad en la detección de lesiones de pequeño tamaño y un tiempo de adquisición largo (imágenes en dos días)(61) (Ver Figura 7).

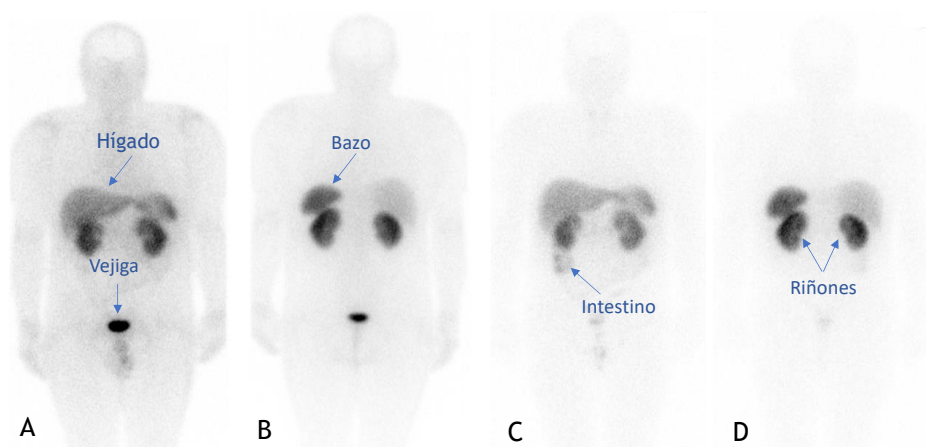


Figura 7: Captación fisiológica del $[^{111}\text{In}]$ -Octreoscan®. (A) Imagen a las 4 horas en proyección anterior; (B) Imagen a las 4 horas en proyección posterior; (C) Imagen anterior a las 24 horas; (D) Imagen posterior a las 24 horas.

Años más tarde, se desarrolló otro radiofármaco que permite obtener imágenes gammagráficas de receptores de somatostatina. Éste es el $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -HYNIC-TOC ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd®), un radiofármaco formado por un SSA marcado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que presenta alta afinidad por SSTR2 y menor por SSTR3 y SSTR5. Sus ventajas con respecto al Octreoscan® son (61):

-Mejores características físicas: el ^{99m}Tc tiene una energía gamma más adecuada que el ^{111}In para la obtención de imágenes planares y SPECT.

-Semiperiodo más corto (6 horas frente a 2.8 días): permite realizar las imágenes en 4 horas.

-Menor captación fisiológica del hígado y del intestino: mayor detección de lesiones en dichos órganos.

-Menor dosis efectiva: se pueden administrar dosis más altas para obtener una mejor calidad de imagen.

-Menor coste y mayor disponibilidad.

El [^{99m}Tc]-HYNIC-TOC puede ser una buena alternativa a la tomografía por emisión de positrones (PET) con SSA ([^{68}Ga]-DOTA-SSA PET/TC) en hospitales en los que éste no está disponible (61).

1.6.2.2.1.2 ^{123}I -Metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG)

La metayodobencilguanidina (MIBG) es un derivado de la guanidina, similar a la noradrenalina, que utiliza los transportadores de monoaminas vesiculares y se incorpora a vesículas o gránulos neurosecretorios en el citoplasma de las CeNE, por lo que se utiliza para el diagnóstico de tumores productores de catecolaminas con el FEO, PG y neuroblastoma (56).

La gammagrafía con [^{123}I]-MIBG muestra una elevada sensibilidad y especificidad en el FEO y PG extracervical (84% y 100%, 75% y 100%, respectivamente). En el caso del neuroblastoma, la sensibilidad/especificidad de la gammagrafía con [^{123}I]-MIBG es del 87% y 96%, respectivamente. La sensibilidad de esta prueba aumenta con la realización de imágenes tomográficas híbridas SPECT/TC, aunque las lesiones <1 cm pueden no ser detectadas debido a la baja resolución espacial de la gammacámara. Asimismo, la

gammagrafía con [^{123}I]-MIBG permite seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarán de tratamiento con ^{131}I -MIBG (62).

Es importante señalar que en los PG de cabeza y cuello (HNPG) la [^{123}I]-MIBG muestra una sensibilidad menor que la GRS y las técnicas de imagen convencional (TC o RM), 44% versus 93%, por lo que la GRS es una técnica de imagen funcional más adecuada para la valoración de HNPG, sobre todo cuando existe alta sospecha clínica y una [^{123}I]-MIBG negativa (63).

1.6.2.2.2 Diagnóstico por imagen funcional: radiofármacos PET

1.6.2.2.2.1 Análogos de la somatostatina marcados con Galio-68 (^{68}Ga): [^{68}Ga]-DOTA-SSA

Se han desarrollado análogos del octreótido, lanreótido y vapreótido marcados con Galio-68 (^{68}Ga) y denominados [^{68}Ga]-DOTA-TOC, [^{68}Ga]-DOTA-TATE y [^{68}Ga]-DOTA-NOC, que se unen a los SSTR y se utilizan para la obtención de imágenes PET. De los tres, el [^{68}Ga]-DOTA-NOC es el que presenta afinidad por más tipos de receptores (subtipos 2, 3 y 5) y su dosimetría es más favorable. Sin embargo, no se ha demostrado que las diferencias entre los distintos radiofármacos tengan un impacto clínico (64).

Actualmente, se recomienda que la gammagrafía convencional con [^{111}In]-Octreoscan[®] sea reemplazada por la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA debido a su mayor sensibilidad, precisión diagnóstica y menor dosis de radiación para el paciente. La utilización de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA presenta ventajas como la menor duración de la adquisición de la imagen (1-3 horas postinyección en lugar de 24-48 horas), la mejor resolución espacial de los equipos PET frente a las gammacámaras (0.5 cm en lugar de 1.5 cm), su mayor disponibilidad en los servicios de medicina nuclear (procede del generador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ en lugar de un ciclotrón), su mayor capacidad de penetración en los tejidos y una menor dosis de radiación (dosis [^{68}Ga]-DOTA-SAA

<50% dosis [^{111}In]-Octreoscan[®]), así como una mayor afinidad del [^{68}Ga]-SSA por los SSTR. Una de las principales ventajas de la PET es la capacidad de cuantificar la acumulación de radiofármacos mediante diferentes parámetros, siendo el más utilizado el SUV. SUV es el acrónimo de Standardized Uptake Value (valor estándar de captación), una medida semicuantitativa de la concentración de actividad en una determinada región. La forma más común de informar el SUV es el SUV máximo ($\text{SUV}_{\text{máx}}$), que cuantifica el valor de vóxel más alto dentro de una determinada región de interés y es más reproducible y menos observador dependiente que otros parámetros como el SUV medio (65). Permite realizar una valoración del grado de actividad y es de utilidad para el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento (64).

En el año 2018 se publicaron 9 criterios de uso apropiado de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA a través de una revisión sistemática avalada por más de 10 sociedades científicas (incluyendo ASCO, NANETS, EANM, ACR) (66):

1. Estadificación inicial.
2. Localización del tumor primario en pacientes con enfermedad metastásica conocida.
3. Selección de pacientes para PRRT.
4. Planificación quirúrgica.
5. Evaluación de masa sugestiva de TNE que no es susceptible de biopsia.
6. Seguimiento de TNE visto predominantemente en imágenes funcionales.
7. Evidencia bioquímica y síntomas de TNE sin localización por técnicas de imagen convencional y sin diagnóstico histológico previo.

8. Progresión clínica o bioquímica sin progresión por técnicas de imagen convencional.
9. Nueva lesión indeterminada en imagen convencional sin clara progresión.

En el año 2020 fueron introducidas tres nuevas indicaciones consideradas como apropiadas (67):

1. Re-estadificación de los pacientes a los 9-12 meses de haber terminado el PRRT.
2. No existe un límite de estudios PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA a realizar en la vida de los pacientes.
3. ⁶⁴Cu-DOTA-TATE como radiofármaco aceptado para la realización de PET DOTA-SSA.

Barrio et al. (68), en un metanálisis y revisión sistemática reciente, evaluaron el impacto de la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA en el manejo clínico de los pacientes con TNEs. En este estudio se incluyeron 1561 pacientes, objetivándose en el 44% (rango 16-71%) un cambio en el manejo. Los cambios a otra modalidad de tratamiento (77%) fueron 3 veces más frecuentes que los cambios intramodalidad (23%), lo que subraya el impacto clínico del [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA.

En un estudio prospectivo publicado en 2016 se comprobó que la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TATE es superior al SPECT/TC con [¹¹¹In]-pentetreótido y a la TC/RM en la detección de TNEs de origen desconocido y en los TNEs GEP primarios y metastásicos (66)(Ver Figura 8).

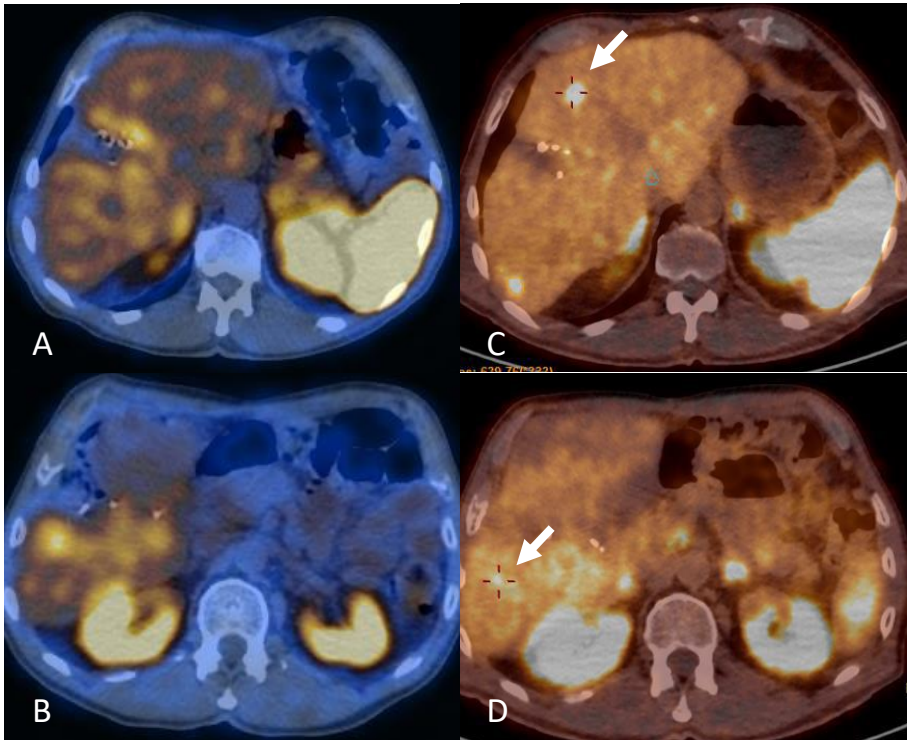


Figura 8: Varón 76 años con TNE ileal G2 (Ki 4%) con metástasis hepáticas operadas. (A,B) Estudio con [^{99m}Tc]-HYNIC-TOC postquirúrgico sin evidencia de enfermedad. (C,D) Estudio con [^{68}Ga]-DOTA-TOC que muestra la presencia de metástasis hepáticas (flecha blanca).

El [^{68}Ga]-DOTA-SSA también ha demostrado muy buenos resultados en el diagnóstico y estadificación de los PGs y, en determinados pacientes, permite seleccionar candidatos a PRRT, lo que podría ser una alternativa eficaz a la teragnosis con [$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$]-MIBG (70).

Por todo lo dicho anteriormente, la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) del 2020 recomienda la realización de una PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA en la estadificación, imágenes preoperatorias y reestadificación de los TNEs debido a la alta sensibilidad que presenta la técnica. En caso de no estar disponible, se debe realizar una GRS aunque sea considerablemente menos sensible (71).

1.6.2.2.2 *Metabolismo de la glucosa: ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (^{18}F -FDG)*

La fluorodesoxiglucosa (FDG) es un análogo de la glucosa que unida al isótopo Flúor-18 (^{18}F) se utiliza para la obtención de imágenes de tumores que utilizan principalmente el metabolismo glucolítico para su proliferación. Los TNEs bien diferenciados normalmente no son visualizados en la [^{18}F]-FDG debido a su lenta proliferación (Ver Figura 9). Sin embargo, los tumores agresivos con alta proliferación tienen una gran actividad de FDG, mientras que la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA tiene una sensibilidad más limitada (72). Por ello, se recomienda la realización de un PET/TC con [^{18}F]-FDG en los siguientes casos (49,73):

-NEC.

-TNE G2 ($K_i > 10\%$).

-TNE G3.

-TNE G2-G3 candidatos a PRRT para excluir lesiones mismatch: lesiones [^{18}F]-FDG positivas/SSRT negativas (Ver Figura 10).

-Lesiones visibles en CT o RM que no presentan expresión de SSTR.

-Enfermedad rápidamente progresiva en TNEs de cualquier grado.

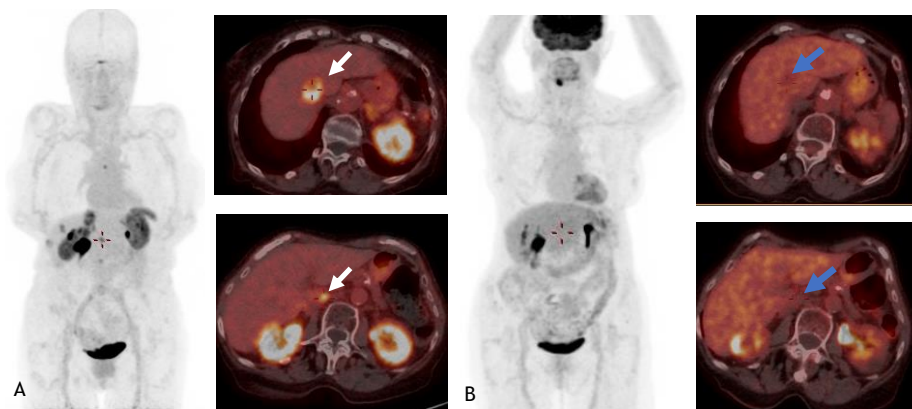


Figura 9: Mujer 73 años con TNE ileal G2 (Ki 5%) operado. (A) Estudio con [^{68}Ga]-DOTA-TOC postquirúrgico en el que se observan metástasis hepáticas (flechas blancas). (B) Estudio con [^{18}F]-FDG en el que las mismas lesiones no presentan captación (flechas azules).

En un estudio en 104 pacientes con TNEs GEP se evaluó el impacto clínico que tiene la realización de una PET con [^{68}Ga]-DOTA-TATE y con [^{18}F]-FDG. La realización de ambos estudios supuso un cambio en el manejo terapéutico del 80.2% de los pacientes; sin embargo, existen variaciones en función del grado tumoral como se verá más adelante (74).

Asimismo, la [^{18}F]-FDG presenta una elevada sensibilidad (79-97%) en pacientes con FEO o PG metastásico que presenten mutaciones de la SDHx, siendo la prueba de segunda línea a realizar después del [^{68}Ga]-DOTA-SSA (75).

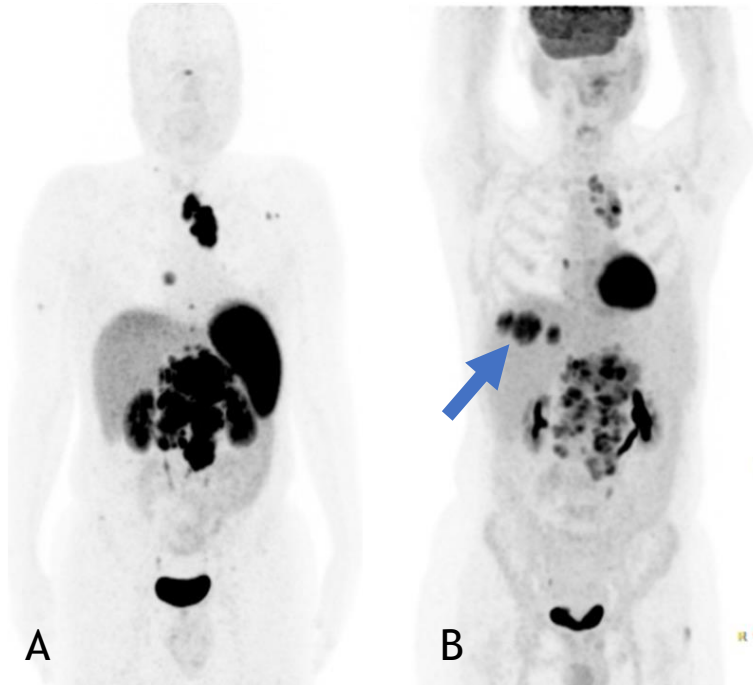


Figura 10: Varón de 40 años con TNE pancreático G2 (Ki 13%). (A) Estudio con [^{68}Ga]-DOTA-TOC en el que no se objetivan metástasis hepáticas. (B) Estudio con [^{18}F]-FDG en el que se observan metástasis hepáticas (flechas azules).

1.6.2.2.3 Metabolismo de aminoácidos: 18F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (^{18}F -FDOPA)

La L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) es un aminoácido que se introduce en las CeNE a través del transportador de aminoácidos neutros 1 (LAT1) y después es descarboxilada por la acción de la enzima aromática aminoácido descarboxilasa (AADC) a fluorodopamina, que se acumula en las vesículas secretoras a través de transportadores vesiculares de monoaminas o degradada por otras enzimas. Por ello, la [^{18}F]-FDOPA es un radiofármaco útil para la detección de tumores secretores de catecolaminas debido a la capacidad de estos tumores de captar, descarboxilar y almacenar aminoácidos como la dopa (75).

La [^{18}F]-FDOPA tiene una alta sensibilidad para detectar FEO/PG benignos y FEO metastásicos (esporádicos o asociados a mutaciones no SDHx), pero su sensibilidad es menor para los PG metastásicos. Sin embargo, en los HNPG, PG esporádicos metastásicos y FEO/PG metastásicos relacionados con SDHx, la sensibilidad de las imágenes con [^{68}Ga]-DOTA-SSA supera la de [^{18}F]-FDOPA y la de [^{18}F]-FDG (75)(Ver Figura 11).

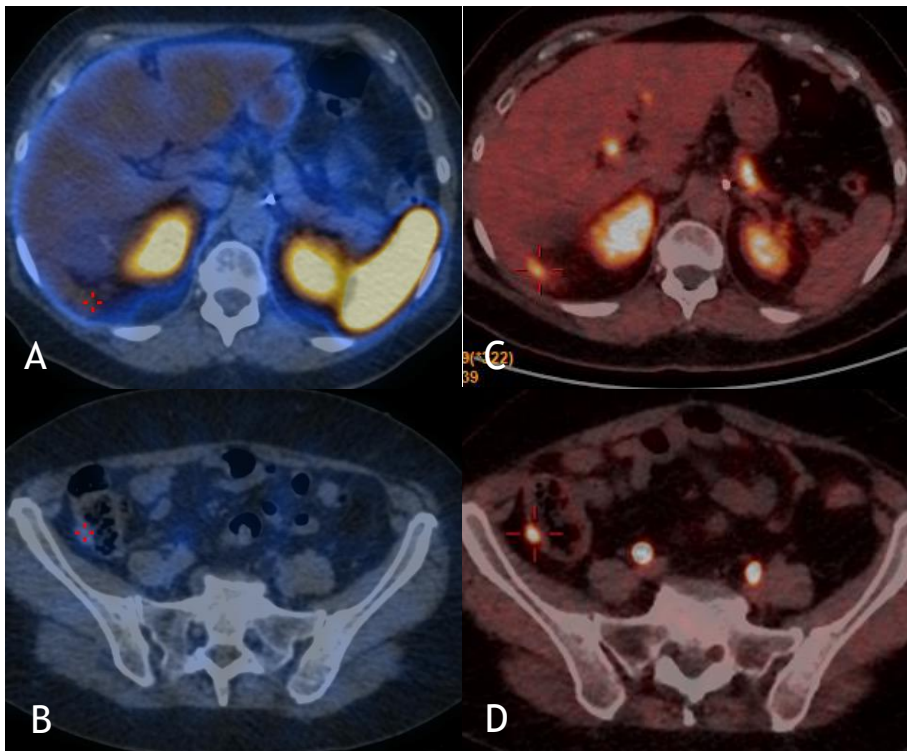


Figura 11: Mujer de 63 años con FEO esporádico de 6 cm Ki <5% operado en 2014. Ahora elevación de metanefrinas. TC/RM sin hallazgos. (A,B) [$^{99\text{mTc}}$]-HYNIC-TOC en el que se observan pequeños implantes peritoneales que no presentan captación del radiofármaco (cursor rojo). (C,D) [^{18}F]-DOPA con captación en los implantes peritoneales.

En resumen, la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) hace una propuesta para elegir la modalidad de imagen a realizar en función del tipo de tumor (76)(Ver Tabla 15):

Tabla 15: Algoritmo diagnóstico propuesto por la EANM. Modificada de (76).

	1°	2°	3°
FEO esporádico	[¹⁸ F]-DOPA	[⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA	[¹⁸ F]-FDG
FEO hereditario (excepto SDHx): NF1/RET/VHL/MAX	[¹⁸ F]-DOPA	[⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA	[¹⁸ F]-FDG
HNPG esporádico	[⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA	[¹⁸ F]-DOPA	-
Extra-adrenal simpático y/o multifocal y/o metastásico y/o mutación SDHx	[⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA	SDHx:[¹⁸ F]-FDG No SDHx:[¹⁸ F]-DOPA	-

Los TNEs de intestino medio bien diferenciados se originan a partir de las células enterocromafines del intestino delgado, por ello, la [¹⁸F]-DOPA presenta una elevada sensibilidad en el diagnóstico, localización de tumores de origen desconocido y estadificación de TNEs de “midgut”. En las últimas guías de la EANM sitúan a las PET con [¹⁸F]-DOPA y [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA como técnicas de elección en este tipo de tumores (76).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis con 6 estudios y 112 pacientes con TNEs de intestino medio a los que se le había realizado una PET/TC con [¹⁸F]-DOPA y [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA. Este estudio demostró que no hay diferencias significativas en la sensibilidad entre ambos radiofármacos. Sin embargo, en cuanto a la detección de lesiones, se observó una diferencia significativa a favor de la [¹⁸F]-DOPA. Por lo tanto, recomienda el uso de [¹⁸F]-DOPA como técnica de primera línea en los TNE intestinales candidatos a cirugía potencialmente curativa y como complemento en el caso de la evaluación de PRRT (77) (Ver Figura 12).

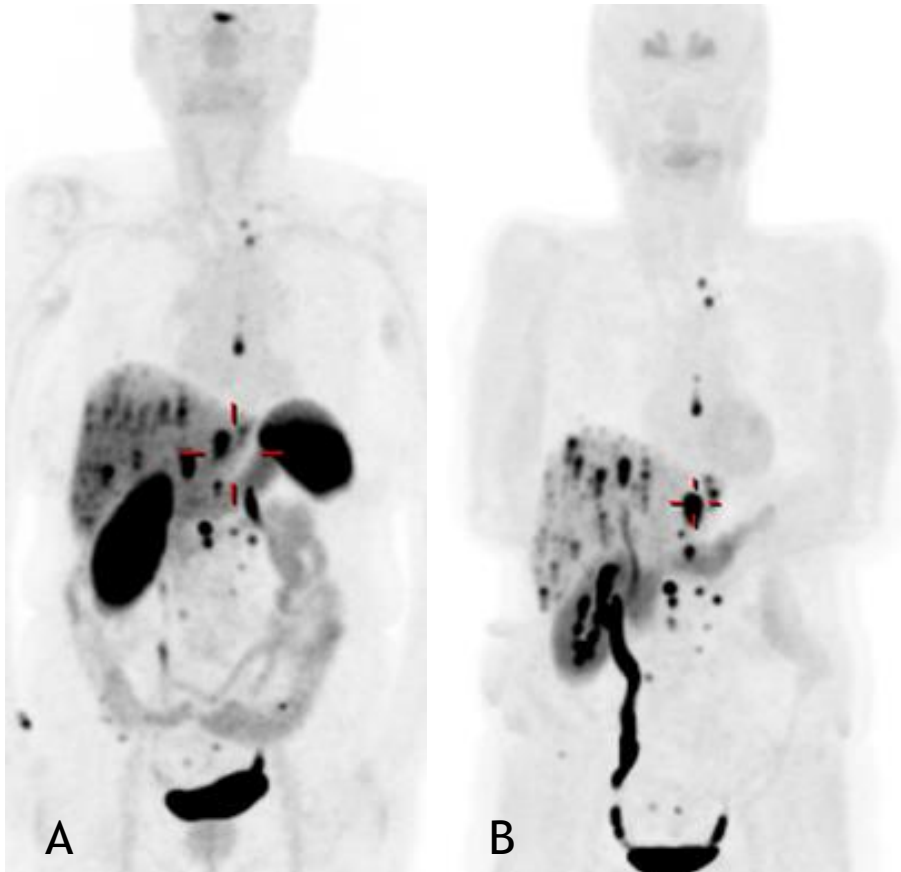


Figura 12: Mujer de 67 años con TNE ileal G2 (Ki 3%). (A) Estudio con [^{68}Ga]-DOTA-TOC en el que se observan múltiples lesiones captantes. (B) Estudio con [^{18}F]-DOPA en el que se observan múltiples lesiones captantes coincidentes con las visualizadas en el [^{68}Ga]-DOTA-TOC.

Por último, es importante señalar la importancia de la PET/TC con [^{18}F]-DOPA en el cáncer medular de tiroides. Según las guías de la EANM, es la técnica de imagen de elección cuando existe sospecha de recidiva, mostrando una mayor sensibilidad cuando las cifras de calcitonina (CT) son mayores de 150 pg/ml o el tiempo de duplicación (dt) es menor de 24 meses. Si la [^{18}F]-DOPA no está disponible o es negativa, sobre todo cuando existe una elevación rápida de CT y

antígeno carcinoembrionario (CEA) ($dt < 1$ año) o cuando los niveles de CEA sean muy elevados en comparación con la CT, debe realizarse una PET con $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$. Si tanto la $[^{18}\text{F}]\text{-DOPA}$ como la $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ son negativas o se plantea realizar PRRT se debe realizar un estudio con $[^{68}\text{Ga}]\text{-DOTA-SSA}$ (78)(Ver Figura 13).

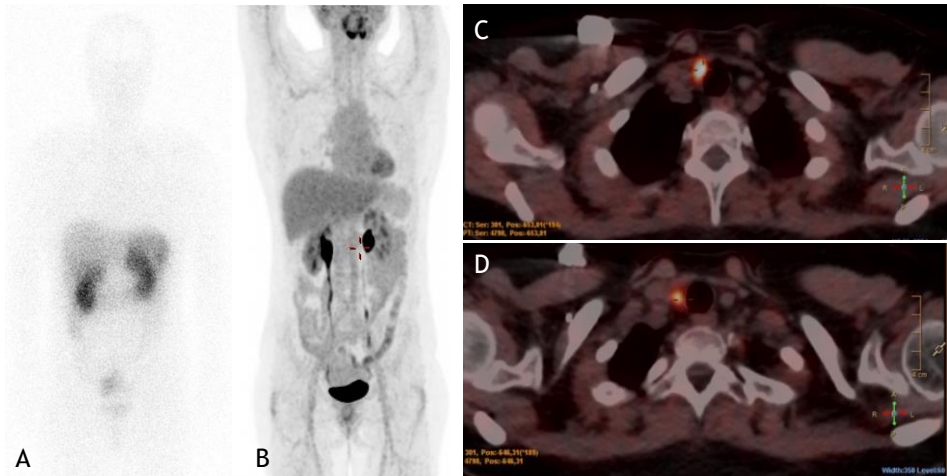


Figura 13: Mujer 50 años con carcinoma medular de tiroides operado en 2006. Elevación progresiva de la calcitonina: 177 pg/ml. (A) $[^{111}\text{In}]\text{-DTPA-Pentetreotide}$ sin hallazgos significativos. (B) $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ sin hallazgos significativos. (C,D) $[^{18}\text{F}]\text{-DOPA}$ positiva con dos lesiones a nivel paratraqueal derecho (cursor rojo).

1.6.2.2.2.4 Radiofármacos en estudio.

-Antagonistas de SSTR: Los agonistas de los SSTR se internalizan en la célula después de la unión al receptor y, por lo tanto, su captación depende de los receptores que estén activos. Los antagonistas de SSTR; sin embargo, se unen a todos los receptores, no sólo a los activos, lo que da lugar a una mayor captación y por lo tanto una mayor relación tumor/fondo (79). Nicolas et al. (80), compararon la sensibilidad del antagonista $[^{68}\text{Ga}]\text{-OPS202}$ frente al $[^{68}\text{Ga}]\text{-DOTA-TOC}$ y objetivaron una mayor sensibilidad y tasa de detección de metástasis hepáticas.

-Agonistas del receptor GLP-1: El receptor GLP-1 se localiza principalmente en las células beta pancreáticas, por lo que es una herramienta útil en el diagnóstico de insulinomas. Los insulinomas son difíciles de diagnosticar por su pequeño tamaño y baja expresión de SSTR, lo que da como resultado una tasa de detección baja mediante imágenes de SSTR. La PET con [⁶⁸Ga]-exendina-4 se une al receptor del GLP-1, mostrando una alta sensibilidad para el diagnóstico de insulinomas benignos y siendo de vital importancia en los MEN1 para descartar insulinomas múltiples (79) (Ver Figura 14).

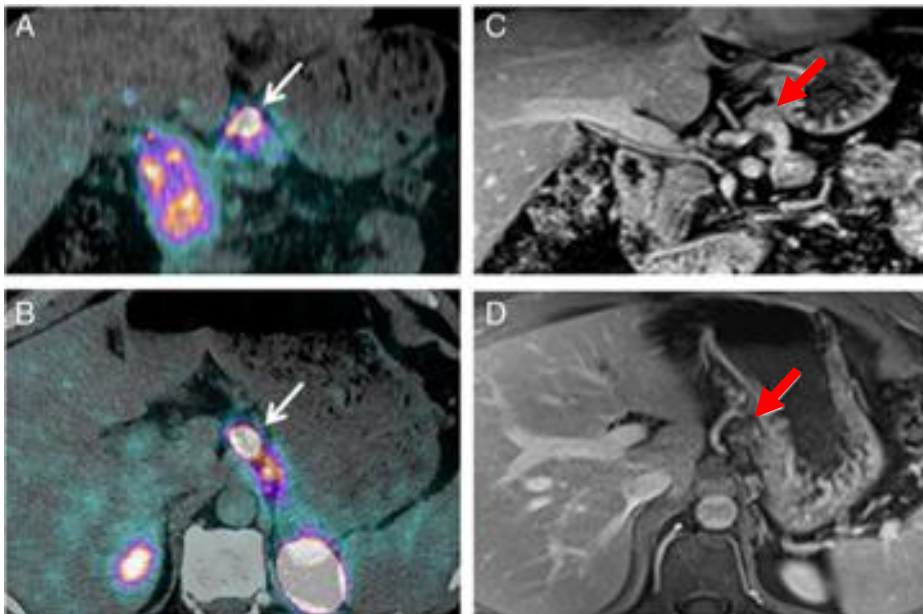


Figura 14: PET/TC [⁶⁸Ga]-DOTA-exendina-4 en un paciente con insulinoma y TC/RM negativos. (A, B) PET/TC [⁶⁸Ga]-DOTA-exendina-4; (A) coronal y (B) transaxial con captación focal en el cuerpo del páncreas (flechas blancas) compatible con un insulinoma benigno. (C, D) RM T1; (C) coronal y (D) transaxial con señal ligeramente hipointensa en la misma ubicación (flechas rojas) y que fue interpretada retrospectivamente como una lesión sospechosa. La histología confirmó un insulinoma en el cuerpo pancreático. Tomado de (79). Licencia Creative Commons CC BY.

1.7 TRATAMIENTO

1.7.1 Cirugía

Las guías ESMO (71) señalan que la cirugía es el tratamiento de elección en los TNEs GEP con enfermedad local o locorregional. Los pacientes con enfermedad operable tienen un mejor pronóstico que aquellos con enfermedad inoperable, incluso en estadios avanzados (81). En los pacientes con tumores funcionantes, los síntomas deben ser controlados antes de realizar cualquier intervención con el fin de evitar efectos secundarios (71).

1.7.1.1 Cirugía de TNEs gástricos

Este es el algoritmo propuesto por Eto et al. (81) para el tratamiento quirúrgico de los TNEs gástricos (Ver Figura 15).

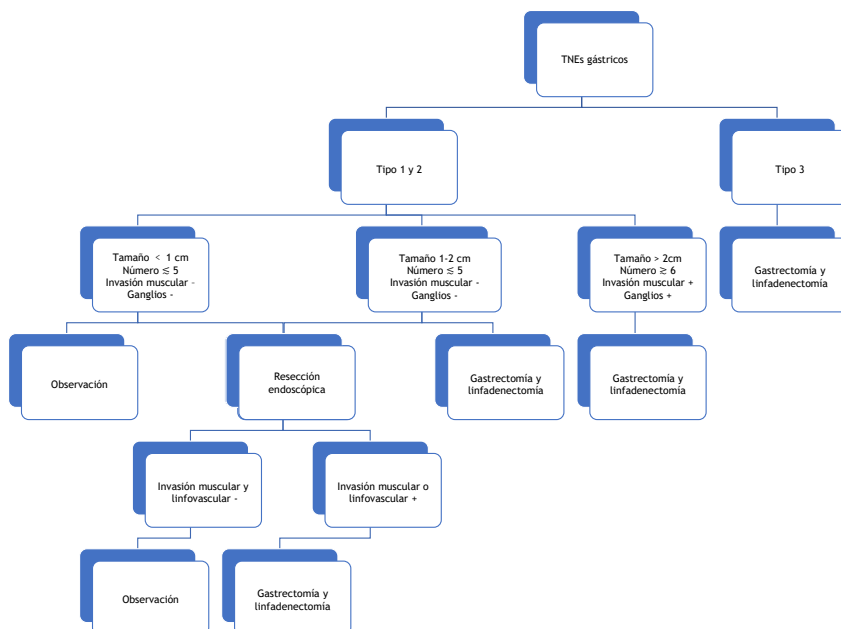


Figura 15: Algoritmo quirúrgico de los TNEs gástricos.+: positivo; -: negativo. Modificado de (81). Licencia Creative Commons CC BY.

1.7.1.2 Cirugía de TNEs duodenales

Según ENETS (82), los TNEs duodenales subcentimétricos no ampulares confinados a la submucosa pueden tratarse mediante resección endoscópica. Los TNEs periampulares o duodenales mayores de 2 cm deben ser tratados mediante resección quirúrgica. El tratamiento para los tumores de entre 1 y 2 cm sigue siendo controvertido.

La resección endoscópica submucosa logra excelentes tasas de resección completa, pero se trata de un procedimiento largo que no está exento de complicaciones (p. ej., sangrado y perforación). Las opciones de tratamiento quirúrgico incluyen la resección quirúrgica segmentaria o la duodenopancreatectomía cefálica (DPC). En pacientes con sospecha de metástasis ganglionares, la DPC con linfadenectomía es la primera opción con intención curativa (81).

1.7.1.3 Cirugía de TNEs yeyunoileales

En pacientes con enfermedad local o locorregional se recomienda realizar una cirugía con intención curativa siempre que sea factible. Se considera curativa en la mitad de los pacientes con estadios I-III de la AJCC/UICC, objetivándose tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 100% en estadios I y II y >95% y >80%, respectivamente, en estadio III. La cirugía que se debe realizar es una resección segmentaria con linfadenectomía amplia de ganglios mesentéricos regionales, que incluya resección del mesenterio correspondiente manteniendo la arcada vascular próxima al intestino (45). En algunos casos, se puede realizar una resección laparoscópica; sin embargo, los pacientes con gran infiltración mesentérica y tumores múltiples (hasta un 20%) no son candidatos por la imposibilidad de llevar a cabo una resección completa R0, por lo que se debe realizar una laparotomía (45,81).

En casos con metástasis a distancia, la resección del tumor primario se debe realizar en pacientes en los que todavía se puede lograr la resección curativa de las metástasis (generalmente hepáticas) y, en aquellos pacientes sintomáticos (obstrucción, hemorragia, isquemia) con el fin evitar su deterioro clínico. Asimismo, se debe realizar una citorreducción del tumor primario por razones sintomáticas o cuando se pueda aumentar la supervivencia con la administración de otros tratamientos como por ejemplo los PRRT (45).

1.7.1.4 Cirugía de TNEs de apéndice

La mayor parte de los TNEs de apéndice se encuentran de forma incidental después de una apendicectomía. Su potencial maligno está relacionado con el tamaño del tumor, su localización y la existencia de infiltración del mesoapéndice o invasión linfovascular. Por ello, en los tumores menores de 2 cm limitados al apéndice, la apendicectomía es el tratamiento de elección; sin embargo, en los tumores mayores de 2 cm, con factores de mal pronóstico como la invasión extensa del mesoapéndice o con afectación ganglionar, el tratamiento de elección es la hemicolectomía derecha más linfadenectomía (81).

1.7.1.5 Cirugía de TNEs colorrectales

Los TNEs rectales son muy diferentes a los TNEs colónicos. Los rectales suelen ser pequeños y generalmente G1 o G2, mientras que los colónicos suelen ser agresivos y pobremente diferenciados (83), por lo que el tratamiento de elección en éstos es la colectomía y linfadenectomía regional (81).

Las guías ENETS (83) recomiendan la resección endoscópica en aquellos tumores de hasta 2 cm sin sospecha de invasión de la muscular propia ni metástasis ganglionares. Sin embargo, los tumores con un diámetro mayor de 2 cm muestran una alta frecuencia de

metástasis ganglionares (58-76%), por lo que, en estos casos, se recomienda la resección rectal más linfadenectomía (81).

1.7.1.6 Cirugía de los TNEs pancreáticos

Las últimas guías ESMO (71) hacen las siguientes recomendaciones:

-TNEp NF \leq 2 cm descubiertos incidentalmente: Se recomienda observación y seguimiento mediante pruebas de imagen anuales en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades importantes y/o en aquellos tumores de localización profunda en la cabeza del páncreas que requieren una DPC. La cirugía se recomienda en los pacientes jóvenes y cuando existen signos de agresividad local (p. ej., dilatación del conducto pancreático principal, presencia de ictericia, sospecha de afectación ganglionar). Si el paciente es joven, debe realizarse una resección con preservación del parénquima (p. ej., enucleación o pancreatectomía central); sin embargo, si existen signos de infiltración local es obligatorio realizar una pancreatectomía estándar (DPC o pancreatectomía distal) con linfadenectomía.

-TNEp NF \leq 2 cm en el contexto de MEN1: Suelen ser de crecimiento lento por lo que se puede realizar observación.

-TNEp NF $>$ 2 cm o funcionantes de cualquier tamaño: En tumores mayores de 2 cm el riesgo de metástasis ganglionares es alto, por lo que se recomienda una pancreatectomía estándar con linfadenectomía regional. La enucleación puede ser una alternativa en casos seleccionados, por ejemplo, en tumores funcionantes de 2 cm como los insulinomas, dado que se encuentran a una distancia segura del conducto pancreático principal.

1.7.1.7 Cirugía de los TNEs pulmonares

La cirugía es el tratamiento de elección de estos tumores, incluso cuando existen metástasis ganglionares N2. El abordaje quirúrgico depende del tamaño del tumor, la ubicación y la evaluación de la biopsia preoperatoria. La elección entre cirugía abierta o abordajes mínimamente invasivos dependerá de la experiencia del cirujano. Los pacientes con nódulos periféricos pequeños pueden ser candidatos para un acceso mínimamente invasivo, incluida la resección pulmonar y la disección de ganglios linfáticos (por lo general, una lobectomía/segmentectomía asistida por video). El acceso quirúrgico para tumores de ubicación central, aquellos con ganglios linfáticos metastásicos sospechosos/comprobados, generalmente requiere toracotomía, según la experiencia del cirujano (84).

1.7.2 Tratamientos locorregionales

Hasta el 90% de los pacientes con TNEs presentan o desarrollarán metástasis hepáticas (85). Las terapias locorregionales juegan un papel muy importante en el tratamiento de las mismas. A continuación, se comentarán algunas de las técnicas disponibles.

1.7.2.1 Técnicas de ablación percutáneas

Las técnicas de ablación percutánea consisten en la administración de energía (radiofrecuencia, microondas, láser, crioablación y electroporación) con el objetivo de destruir una lesión tumoral utilizando como guía alguna técnica de imagen (ecografía, TC o RM)(86). En los últimos años, ha habido un interés creciente en su uso solas o asociadas a cirugía como tratamiento curativo en aquellos pacientes con un número relativamente bajo de metástasis hepáticas

de pequeño tamaño (87), generalmente menos de 5 metástasis con un diámetro inferior a 3-3,5 cm (86).

La ablación por radiofrecuencia fue una de las primeras técnicas ablativas utilizadas y en la que existe mayor experiencia. Consiste en la administración de una corriente eléctrica de alta frecuencia, que induce agitación iónica, provocando el calentamiento del tumor hasta lograr una temperatura superior a 60°C que provoca una destrucción celular irreversible (86). La utilización de esta técnica consigue alcanzar tasas de supervivencia a 5 años de hasta el 53% (87).

1.7.2.2 Terapias intraarteriales

La embolización (TAE), quimioembolización (TACE) y radioembolización (TARE) son terapias intraarteriales que se utilizan con el fin de mejorar los síntomas y la SG en pacientes que no responden a terapias sistémicas y que no presentan o presentan escasa enfermedad extrahepática (88).

La utilización de estas terapias se basa en la doble vasculatura hepática, mientras que el parénquima hepático normal está vascularizado principalmente por la vena porta, las metástasis lo están casi exclusivamente por el sistema hepático arterial. De esta forma, se intenta conseguir isquemia y necrosis de las metástasis con una preservación relativa del parénquima hepático normal circundante (88,89).

1.7.2.2.1 Embolización transarterial (TAE) y quimioembolización transarterial (TACE)

La TAE se basa en la embolización de la arteria nutricia del tumor utilizando micropartículas calibradas que se liberan por un microcatéter. La TACE es un tratamiento similar, pero en este caso las micropartículas calibradas contienen agentes quimioterápicos como la doxorubicina. En la TACE existe un doble efecto tumoricida, ya que

se produce isquemia y liberación intratumoral de QT, así como un efecto sinérgico, con un aumento de la sensibilidad a la QT producido por la isquemia de las células tumorales (89).

Estos procedimientos se pueden repetir cada 4 o 6 semanas hasta que se logre un control satisfactorio de la enfermedad (87). Son contraindicaciones la trombosis de la vena porta, la presencia de anastomosis bilioentérica o el deterioro de la función hepática (nivel de bilirrubina ≥ 3 mg/dl, ascitis) (88,89). El efecto secundario más frecuente es el llamado síndrome postembolización (fiebre, náuseas, vómitos, dolor abdominal y enzimas hepáticas elevadas), que debe tratarse con analgésicos, esteroides e hidratación y suele ser autolimitado. El 3-17% de los pacientes presentan complicaciones graves como insuficiencia hepática, colescistitis isquémica, síndrome carcinoide agudo y absceso hepático (89).

Estas terapias logran una mejoría sintomática en el 60-90% de los pacientes y una respuesta radiológica parcial en el 50-90% (88). Las tasas de SG a los 5 años son similares para ambos procedimientos, siendo para la TACE del 50-83% y para la TAE del 40-65% (87). Una revisión sistemática reciente (85) revela que no hay diferencias significativas entre TAE y TACE, siendo ambas técnicas seguras y efectivas.

1.7.2.2 Radioembolización transarterial (TARE)

La TARE consiste en la administración por vía arterial de microesferas de Ytrio-90 (^{90}Y). El ^{90}Y es un emisor beta, con un semiperiodo de 64 horas y una escasa penetración en los tejidos (2,5 mm de media). Cuando se inyectan, las microesferas quedan retenidas en los vasos tumorales, pero sin llegar a pasar a la circulación sistémica, por lo que no existe irradiación de órganos sanos. A diferencia de la TACE, la TARE no tiene efecto embolizante debido a su pequeño tamaño y, por lo tanto, puede realizarse en pacientes con trombosis portal (90).

Para corroborar que el tratamiento se va a depositar en la lesión seleccionada, realizar el cálculo dosimétrico y evitar eventuales efectos secundarios, se debe realizar una simulación de la TARE mediante la obtención de imágenes gammagráficas con macroagregados de albúmina ($[^{99m}\text{Tc}]$ -MAA). Los MAA presentan un tamaño similar a las microesferas, por lo que se realiza la simulación con este radiofármaco diagnóstico que carece de efecto terapéutico y así evitar posibles efectos adversos. Tras la administración del tratamiento con ^{90}Y , se realizan unas imágenes que son comparadas con las de la simulación para constatar que el procedimiento no difiere del planeado (90) (Ver Figura 16).

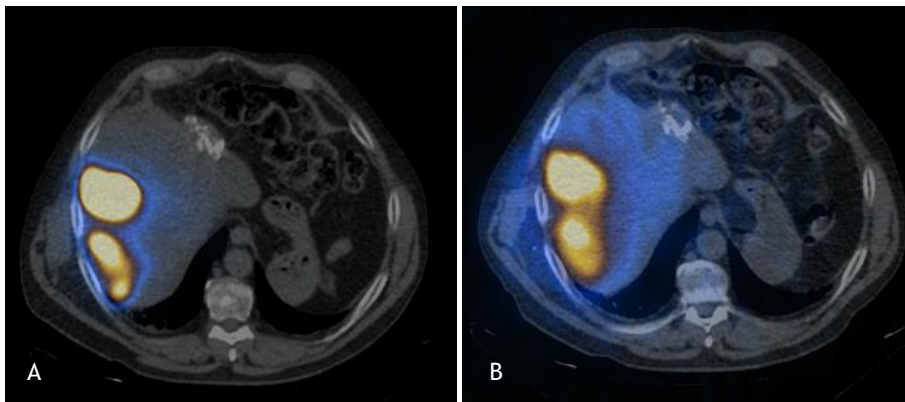


Figura 16: TARE en paciente con TNEp y metástasis hepáticas . (A) SPECT/TC con $[^{99m}\text{Tc}]$ -MAA, objetivándose captación en una de las lesiones hepáticas. (B) Tratamiento con ^{90}Y , corroborando los hallazgos de la simulación.

La complicación más grave de este tratamiento es la enfermedad hepática radioinducida (0-13%) (REILD). Se caracteriza por la presencia de ictericia y ascitis, que aparece entre 4 y 8 semanas después del procedimiento y que puede alcanzar una mortalidad del 30%. Son factores de riesgo para el REILD la presencia de una enfermedad hepática de base, QT previa, tratamiento de ambos lóbulos hepáticos y una carga tumoral extensa (89).

En un reciente metaanálisis y revisión sistemática (91) se objetivó una tasa de control de la enfermedad (DCR) según criterios RECIST 1.1 (incluyendo respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) de un 88% y una mediana de SLP de 41 meses, por lo que la TARE se considera una alternativa terapéutica válida y segura para las metástasis hepáticas irresecables de TNEs. En otro estudio publicado (92) en el que se incluían 44 pacientes tratados con PRRT y posterior TARE, se observó una tasa de respuesta objetiva (ORR) (incluyendo respuesta completa y respuesta parcial) del 16 % y una DCR del 91 % después de 3 meses, así como una mediana de SG de 3.5 años después de la TARE. Además, menos del 10% de los casos presentaron toxicidad hematológica y sólo hubo complicaciones asociadas a la TARE en el 5 % de los pacientes, con un caso de REILD mortal.

1.7.2.3 Trasplante hepático

El trasplante hepático es una opción terapéutica en pacientes con metástasis hepáticas irresecables que cumplan los siguientes criterios: <60 años, ausencia de enfermedad extrahepática, TNE bien diferenciado (G1/G2, Ki67 <10%), extirpación del tumor primario, metástasis en <50% del volumen hepático total y enfermedad estable en respuesta a tratamiento durante al menos 6 meses antes de considerar el trasplante. En pacientes seleccionados se ha descrito una SG a los 5 años del 69%-97.2% (71).

1.7.3 Tratamientos sistémicos

1.7.3.1 Análogos de la somatostatina

La somatostatina es un polipéptido cíclico que se encuentra en el SNC, sistema gastrointestinal y páncreas. Las principales funciones de la somatostatina son las siguientes (93,94):

-Inhibición de secreción de hormonas hipotalámicas, gastrina, CCK, secretina, insulina, glucagón y PP.

-Inhibición de la secreción exocrina y de la motilidad intestinal.

-Inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas y la producción de linfocitos.

-Efecto antiproliferativo: inhibe la angiogénesis y la producción de factores estimuladores del crecimiento endoteliales como VEGF.

Como ya se mencionó con anterioridad, una gran parte de los TNEs expresan distintos subtipos de SSTR en su superficie. La somatostatina nativa tiene una vida media muy corta (1-3 minutos), por lo que se han desarrollado SSA sintéticos con una mayor vida media y afinidad por los subtipos de SSTR, especialmente los SSTR 2 y SSTR5 (94). La unión de los SSA a los SSTR va a provocar una disminución de la secreción hormonal y un efecto antiproliferativo a través de un aumento de la apoptosis celular y la inhibición de factores crecimiento endoteliales y de la angiogénesis (93,94).

En la actualidad disponemos de tres SSA: octreótido, lanreótido y pasireótido. El octreótido (Sandostatin®) fue el primero en aprobarse por la FDA en 1988. Está disponible de dos formas: una de acción corta y administración subcutánea y otra de acción prolongada e intramuscular (Sandostatin LAR®). El lanreótido tiene una mayor vida media que el octreótido y está disponible como una jeringa precargada de administración subcutánea cada 28 días (Autogel®). Por último, el pasireótido (Signifor LAR®) ha demostrado mayor afinidad que el

octreótido y el lanreótido por los SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5, a expensas de un mayor riesgo de hiperglucemia (94).

Además de la utilidad de los SSA para el control sintomático de los TNEs debido a su efecto antisecretorio, varios estudios han ratificado el efecto positivo sobre la SLP por sus efectos antiproliferativos (95,96). El primero en publicarse fue el estudio PROMID (95), un fase III, prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, que demostró en 85 pacientes con TNEs intestinales funcionantes y NF un aumento del tiempo libre de progresión de los pacientes tratados con octreótido Lar en comparación con placebo (14.3 vs 6 meses). Más tarde, se publicó el estudio CLARINET (96), otro fase III, prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que mostró resultados parecidos al PROMID. Se incluyeron 204 pacientes con TNEs intestinales y pancreáticos NF, demostrándose un aumento de la SLP en los pacientes tratados con lanreótido en comparación con placebo (mediana SLP no alcanzada vs 18 meses).

Los SSA suelen ser bien tolerados y, si existen efectos secundarios, éstos aparecen después de la primera dosis y disminuyen progresivamente en las siguientes administraciones. Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor en la zona de inyección, diarrea, dolor abdominal y náuseas o vómitos. La colelitiasis es la complicación más grave, aunque normalmente es asintomática (94).

1.7.3.2 Interferón alfa (IFN- α)

El IFN- α tiene efectos antiproliferativos, proapoptóticos, citotóxicos e inmunomoduladores en los TNEs. Se ha considerado como una opción terapéutica de segunda línea en TNEs que presentan progresión a SSA; sin embargo, la disponibilidad de otras opciones terapéuticas con mayor eficacia y menores efectos secundarios han limitado el uso de este fármaco (97).

1.7.3.3 Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)

Los TNEs son, generalmente, tumores hipervascularizados que se pueden beneficiar del tratamiento con fármacos antiangiogénicos. El sunitinib (Sutent®) es un ITK que inhibe múltiples factores angiogénicos, como el receptor del VEGF, el receptor del factor de células madre y el receptor de PDGF (97).

En un ensayo clínico fase III, prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (SUN 1111) en 171 pacientes con TNEp bien diferenciados, se objetivó un aumento estadísticamente significativo de la SLP en el grupo de sunitinib (11.4 meses vs 5.5 meses)(13). A los 5 años, la mediana de SG de los pacientes tratados con sunitinib fue de 38.6 meses frente a los 29.1 meses de los pacientes que recibieron placebo, debiéndose tener en cuenta que el 69% de los pacientes randomizados a placebo fueron posteriormente cruzados a recibir Sutent®, lo que probablemente afecte a la cifra de SG obtenida en el grupo placebo (98).

Los efectos secundarios más frecuentes son astenia, fatiga, diarrea, náuseas y vómitos; siendo la neutropenia (12 %) y la hipertensión (10 %) los efectos adversos grado 3-4 más comunes (13).

Actualmente, están en marcha diversos ensayos clínicos con sunitinib para el tratamiento de TNEs. Uno de ellos (NCT02230176), es un fase II, prospectivo aleatorizado, en pacientes con TNEp bien diferenciados inoperables y en progresión, en el que se compara el tratamiento con sunitinib frente a PRRT.

1.7.3.4 Inhibidores de mTOR

Como se comentaba con anterioridad, mTOR es un gen involucrado en numerosas vías de transducción de la señal celular, angiogénesis e hipoxia celular (12) y, su activación aberrante es una marca distintiva de los TNE, sin tener en cuenta su localización (6).

El everolimus es un inhibidor de la vía de mTOR y su eficacia en el tratamiento de TNEs bien diferenciados ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos (97). El RADIANT-3 es un ensayo fase III en el que se reclutaron 410 pacientes con TNEp de bajo grado o intermedio con progresión radiológica, que fueron randomizados a recibir everolimus o placebo junto con la mejor terapia de soporte, objetivándose una SLP de 11 meses frente a 4.6 a favor del grupo de everolimus. Con posterioridad, se publicaron los resultados del estudio RADIANT-4, un fase III controlado por placebo en el que se incluyeron 302 pacientes con TNEs gastrointestinales y pulmonares bien diferenciados NF, constatándose un aumento de la SLP (11 meses vs 3.9) y la DCR (81% vs 64%) en el grupo de everolimus (99). Aunque es un fármaco seguro, puede presentar efectos secundarios grados 3-4 como diarrea, fatiga, anemia e hiperglucemia (15,99).

Están en marcha numerosos ensayos clínicos que estudian la utilidad del everolimus solo o en combinación con otras terapias, como los SSA (97). Uno de los ensayos (NCT04919226) es un fase III que compara la eficacia de PRRT vs everolimus en TNEs GEP bien diferenciados G2 y G3.

1.7.3.5 Quimioterapia

Las guías ESMO (71) recomiendan el uso de QT en los TNEs G3 de cualquier origen y TNEp G1/G2 avanzados. Los resultados obtenidos en TNEs gastrointestinales bien diferenciados son deficientes; por lo que en estos pacientes se recomienda valorar el tratamiento con QT en aquellos casos con una mayor probabilidad de respuesta (p. ej., Ki67>15%-20%).

En los TNEp, la secuenciación óptima de la QT con respecto a los otros tratamientos disponibles sigue estudiándose. Existen ensayos clínicos como el SECTOR (NCT02246127) que valora si la QT

basada en estreptozocina y 5-fluoracilo debe realizarse antes o después de everolimus (100).

En TNEs G3 metastásicos independientemente del origen del tumor primario se recomienda cisplatino/etopósido o carboplatino/etopósido. Sin embargo, en G3 con $Ki67 < 50\%$ las tasas de respuesta son más bajas, por lo que se recomienda considerar como primera línea otras opciones como temozolomida con o sin capecitabina (CAPTEM), PRRT en casos seleccionados o everolimus/sunitinib (71).

1.7.3.6 Tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT)

La teragnosis se basa en utilizar moléculas unidas a isótopos radiactivos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En Medicina Nuclear, los isótopos utilizados en diagnóstico emiten radiación γ o β^+ y, los utilizados en tratamiento son emisores α o β^- . En resumen, la teragnosis consiste en realizar un tratamiento guiándose por una imagen diagnóstica tras la administración al paciente de un radiofármaco diagnóstico que emite radiación γ o β^+ , para más tarde poder tratar las lesiones visualizadas con emisores α o β^- (101,102).

El interés por la teragnosis ha sido creciente en los últimos años (101); sin embargo, su utilización se remonta a 1942 cuando Hertz et al. (103) realizaron el primer tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo. En cuanto a los TNEs, no fue hasta 1994 cuando se realizó el primer tratamiento con radionúclidos utilizándose como isótopo el ^{111}In (104).

Más del 80% de los TNEs expresan en su superficie SSTR, por ello, los radiofármacos teragnósticos utilizados en este tipo de tumores emplean los SSTR como diana. Tienen de tres partes: un metal

radiactivo (^{68}Ga , ^{111}In y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para diagnóstico y Lutecio-177 (^{177}Lu) o ^{90}Y para tratamiento), un péptido análogo con afinidad por los SSTR (TOC, TATE y NOC) y un quelante que une a ambos y estabiliza al radio metal para evitar su disociación in vivo (DOTA y DPTA) (Ver Figura 17)(1).

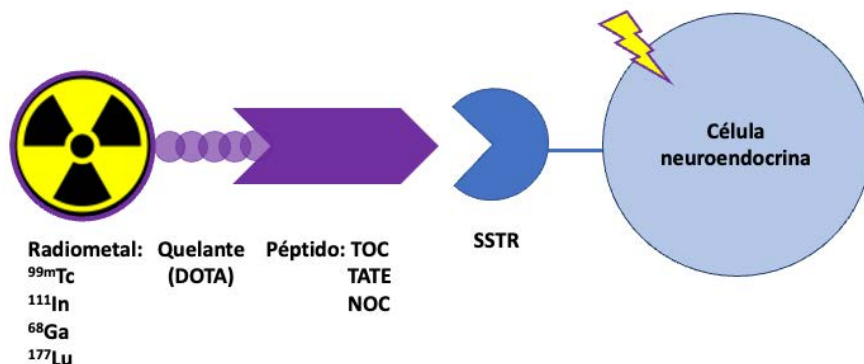


Figura 17: Esquema de la composición de los radiofármacos utilizados en la teragnosis de receptores de somatostatina .

En la actualidad, se utilizan como PRRT el [^{177}Lu]-DOTA-TATE y el [^{90}Y]-DOTA-TOC. Debido a la excreción renal de estos radiofármacos, los riñones son uno de los principales órganos diana. El ^{177}Lu es menos hemato y nefrotóxico que el ^{90}Y debido a su menor rango de penetración (2 mm vs 11 mm) y menor energía. Además, las cifras de SG no son significativamente diferentes entre ambas terapias (105). Por ello, y dado que en España únicamente está autorizado el tratamiento con [^{177}Lu]-DOTA-TATE (Luthatera®), se hará referencia a él.

El requisito principal para determinar si un paciente es candidato a recibir [^{177}Lu]-DOTA-TATE es demostrar la expresión de SSRT mediante una GRS o una PET con [^{68}Ga]-DOTA-SSA (106). El método más utilizado para caracterizar el grado de expresión de SSTR en las

imágenes es la escala de Krenning, que está basada en la captación de la GRS con [^{111}In]-pentetreótido (107) (Ver Tabla 16). La escala de Krenning también ha sido validada para el [^{68}Ga]-DOTA-SSA, mostrando puntuaciones de Krenning más altas que la GRS, sobre todo si las lesiones miden 2 cm o menos dada la menor resolución espacial de las gammacámaras (106). Se consideran candidatos a PRRT aquellos pacientes con un Krenning a partir de 3 (9).

Tabla 16: Escala visual de Krenning. Modificado de (106).

Grado	Intensidad
0	No existe captación
1	Captación muy baja
2	Captación \leq hígado
3	Captación $>$ hígado
4	Captación $>$ bazo

En el año 2017 se publicó el estudio NETTER-1, un ensayo fase III, aleatorizado y controlado, en el que se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con [^{177}Lu]-DOTA-TATE en pacientes con TNEs de intestino medio bien diferenciados con enfermedad avanzada, progresión a SSA y SSTR positivos en imagen. En el análisis final, en el grupo del [^{177}Lu]-DOTA-TATE (un total de cuatro dosis de 7,4 GBq con una separación de 8 semanas más 30 mg de octreótido de acción prolongada cada 4 semanas) no se había alcanzado la mediana de SLP, mientras que en el grupo control (octreotido 60 mg de acción prolongada cada 4 semanas) se objetivó una SLP de 8.4 meses, objetivándose una disminución del riesgo de progresión o muerte del 79% en el grupo tratado con PRRT (9).

En este estudio, los efectos adversos más frecuentes del [^{177}Lu]-DOTA-TATE fueron náuseas (59 %) y vómitos (47%), en la mayor

parte de los casos relacionados con la infusión de los aminoácidos que se utilizan para proteger el riñón y que se solventaron al finalizar su administración. Los efectos adversos hematológicos (neutropenia, linfopenia y trombocitopenia) grados 3-4 observados en el grupo de PRRT fueron de carácter transitorio. No se objetivó toxicidad renal durante el período de tiempo de seguimiento de 14 meses (9).

Tras esta publicación, en enero de 2018 se autorizó en España el tratamiento con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE (Lutathera®) en pacientes con TNE GEP metastásicos o inoperables con sobreexpresión de SSTR y bien diferenciados (G1 y G2) (108). Aquellos pacientes que sean candidatos a recibir este tratamiento deben ser comentados previamente en un comité clínico multidisciplinar, con el fin de determinar si cumplen con los criterios para lograr un beneficio clínico, con la menor toxicidad posible (1).

Además de un aumento de la SLP, se objetivó un beneficio en la calidad de vida de los pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE, constatándose una mejoría en síntomas relevantes como la diarrea, la fatiga y el dolor (109). En el último análisis publicado del NETTER-1 se comunicaron las cifras de SG, objetivándose una mediana de SG de 48 meses en el grupo de PRRT frente a 26.3 meses en el grupo control, sin ser estos resultados estadísticamente significativos, aunque la diferencia de 11.7 meses podría considerarse clínicamente relevante (110).

Además de TNEs GEP, el [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE también ha demostrado ser eficaz en TNEs bronquiales, objetivándose en un estudio de 23 pacientes una SLP de 20 meses y una SG de 52 meses (111).

Tras un periodo de respuesta o estabilización de la enfermedad después de recibir PRRT, los TNEs progresarán. Por ello, se ha estudiado la posibilidad de recibir retratamiento con PRRT (1). En una

reciente revisión sistemática en la que se incluyeron 414 pacientes se objetivaron una SLP de 12.52 meses y una SG de 24.78 meses a expensas de un perfil de seguridad similar al del tratamiento inicial con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE (112). En otro estudio incluso se ha valorado el re-tratamiento con PRRT en 13 pacientes con TNEs GEP y bronquiales, objetivándose una mediana de SLP de 14.2 meses a expensas de una toxicidad limitada, detectándose efectos adversos grado 3 solo en el 7.7% de los pacientes (113).

Por último, señalar la utilidad del tratamiento con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE en los TNEs G3 que expresen SSTR e incluso en los NEC. En una reciente revisión (114) que incluía pacientes con TNE G3 y NEC se objetivaron cifras de SLP de 19 meses en los G3, de 11 meses en los NEC con Ki67 $\leq 55\%$ y de 4 meses en los NEC con Ki67 $> 55\%$. Por lo que concluyeron que el [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE puede ser una opción terapéutica en pacientes con TNEs GEP G3 y aquellos NEC con Ki $\leq 55\%$ siempre que presenten alta expresión de SSTR. En el CHUS hay en marcha un ensayo clínico fase III (NCT04919226) en TNEs GEP G2 o G3 que expresen SSTR en el que se evalúa la eficacia, seguridad y los resultados percibidos por los pacientes a tratamiento con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE en comparación con el tratamiento de referencia (CAPTEM, everolimus. FOLFOX).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN

Los TNEs tienen un comportamiento biológico y presentación clínica muy amplia y variable, por lo que suele ser necesaria la realización de múltiples pruebas para llegar a un correcto diagnóstico y tratamiento. La mayor parte de estos tumores, sobre todo los bien diferenciados, presentan una característica común: la expresión en la superficie celular de SSTR, por lo que la GRS con [^{111}In]-Octreoscan[®] ha sido durante años la principal técnica de imagen funcional en los TNEs. En los últimos años, todas las guías y consensos han recomendado reemplazar la GRS por la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA debido a su mayor precisión diagnóstica.

Debido a su heterogeneidad, algunos TNEs pueden ser más agresivos y presentar un mayor índice proliferativo, por lo que pueden visualizarse mediante una PET/TC con [^{18}F]-FDG, siendo menor la sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-SSA en estos casos. Tanto el [^{68}Ga]-DOTA-SSA como la [^{18}F]-FDG ponen de manifiesto distintas dianas moleculares, por lo que pueden ser estudios complementarios para la estadificación tumoral y selección de la terapia adecuada.

Desde julio de 2020 se dispone del nuevo radiofármaco [^{68}Ga]-DOTA-TOC en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS), lo que nos ha permitido ofrecer este nuevo método diagnóstico a todos los pacientes derivados de

diversos centros de Galicia para lograr un correcto diagnóstico y tratamiento de este tipo de tumores.

Este trabajo se ha realizado con los objetivos que a continuación se detallan:

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar retrospectivamente el rendimiento diagnóstico de las PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG en pacientes con TNEs confirmados histológicamente y correlacionar la captación visualizada y semicuantitativa con el grado tumoral.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las principales características clínico-patológicas de los pacientes incluidos.
- Evaluación de las lesiones visualizadas.
- Valorar el impacto en el manejo terapéutico de ambas técnicas de imagen.

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el cual se valoran las características clínico-patológicas y el rendimiento diagnóstico de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG en pacientes con TNEs confirmados histológicamente, así como la correlación de los hallazgos visualizados con el grado tumoral.

La información recogida se obtuvo mediante el acceso a la historia clínica. Los datos fueron tratados de forma confidencial, codificada y archivada para ser analizadas posteriormente.

3.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron 50 pacientes con el diagnóstico de TNE que fueron derivados al Servicio de Medicina Nuclear del CHUS para la realización de un estudio diagnóstico funcional PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y con [^{18}F]-FDG desde julio de 2020 hasta abril del 2022. Ambas pruebas diagnósticas fueron solicitadas con fines de estadificación del tumor primario o por sospecha de recurrencia o progresión de la enfermedad. A todos los pacientes se les entregó una hoja informativa antes de la realización de ambos estudios de imagen (ver ANEXO 1 y 2).

3.2.1 Criterios de inclusión

-Pacientes diagnosticados de TNE mediante estudio anatomopatológico.

-Tener tipificado el grado tumoral y el Ki67 en el informe histológico.

-El diagnóstico de recurrencia o progresión se basó en los análisis anatomopatológicos de las lesiones metastásicas o bien por la existencia de progresión mediante técnicas de imagen y/o elevación de marcadores tumorales.

3.2.2 Criterios de exclusión

-Realización de ambos estudios con más de 8 semanas de diferencia.

-Fueron excluidos los pacientes con FEO, PG y carcinoma medular de tiroides dado que no se clasifican según el grado tumoral como el resto de TNEs recogidos en el estudio.

3.3 RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MANEJO DE DATOS

Todos los pacientes recibieron una hoja informativa previa a la realización de las PET/TC. Sin embargo, la recopilación retrospectiva de los datos necesarios para el estudio se llevó a cabo sin la obtención de un consentimiento informado por parte del paciente conforme a la disposición adicional 17^a de la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; que establece que el estudio se realizará conforme las normas de Buena Práctica Clínica y según las premisas éticas fundamentadas en la Declaración de Helsinki en su última actualización (64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

Los datos clínicos fueron seudonimizados, protegiendo así la identidad de los pacientes de acuerdo con los términos exigidos en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). La información recogida se utilizó únicamente para los propósitos del estudio recogidos en el protocolo y se mantuvieron durante el tiempo necesario para lograr los objetivos del mismo aviniéndose a la legislación aplicable.

3.4 ÉTICA Y LEGISLACIÓN

El estudio se realizó acatando los términos incluidos en la declaración de Helsinki de 1964 y en sus actualizaciones (última Fortaleza 2013) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en el artículo 38 del RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, en lo referente a buenas prácticas clínicas, así como lo recogido en el Convenio de Oviedo del 4 de abril de 1997 relativo a los derechos humanos y la biomedicina.

El investigador se compromete a que todos los datos clínicos recogidos para el estudio se tratarán de forma seudonimizada, de acuerdo con los términos exigidos en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Con fecha 30/06/2022 el Comité de Ética de Investigación (CEI) certificó favorablemente la realización del estudio “Imagen funcional en tumores neuroendocrinos: evaluación de la heterogeneidad molecular mediante PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y [¹⁸F]-FDG” con código de registro 2022/234 (Ver ANEXO 3) en el que se señala que el estudio cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los CEI. No se declaran conflictos de interés en relación con la tesis por parte de la doctoranda.

3.5 PROTOCOLO PET/TC

3.5.1 Síntesis del [^{68}Ga]-DOTA-TOC

El ^{68}Ga es un isótopo radiactivo emisor de positrones que se obtiene de la elución de un generador de germanio (^{68}Ge) (GalliaPharm[®]) utilizando 0,1 mol/l de ácido clorhídrico. El ^{68}Ge o radionúclido padre, presenta un semiperiodo de 270 días y, se desintegra en el radionúclido hijo ^{68}Ga , el cual tiene un semiperiodo de 68 min (115). La solución de cloruro de ^{68}Ga obtenida de la elución del generador se utiliza para el marcaje radiactivo de la edotreótida (Somakit TOC[®]). Esta elución se realiza directamente en uno de los viales del Somakit TOC[®], a lo que posteriormente se le añade un tampón de reacción que contiene el otro vial del Somakit TOC[®]. Una vez realizado este proceso, el vial se debe calentar en un baño seco a 95°C durante 7 minutos. Posteriormente, debe comprobarse mediante un control de calidad que el radiofármaco cumple todas las especificaciones autorizadas según la normativa vigente (Ver Figura 18)(116).

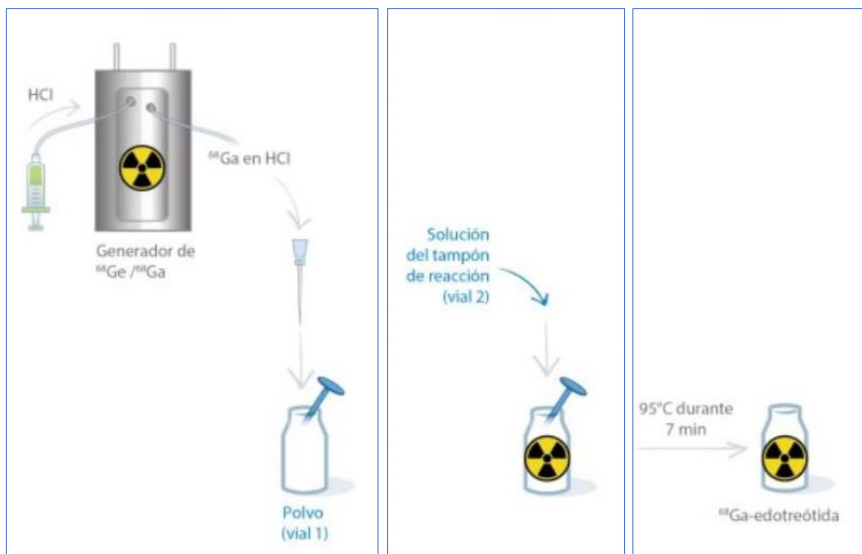


Figura 18: Proceso de síntesis del [^{68}Ga]-edotreótida. Modificado de (116).

3.5.2 Adquisición de imágenes

Las exploraciones PET/TC se realizaron en el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS utilizando el modelo de PET/TC digital Vereos (Phillips, Cleveland, Ohio, USA).

Antes de la realización de la PET/TC con [^{18}F]-FDG, los niveles de glucemia capilar fueron controlados con el fin de evitar hiperglucemias que pudieran interferir en la calidad de imagen. Las imágenes se obtuvieron a los 60 min de la administración de 10MBq/kg (0.1mCi/Kg) de ^{18}F -FDG y a los 50 minutos de la administración de 120-200 MBq de [^{68}Ga]-DOTA-TOC, en días separados. No se observaron efectos adversos tras la administración de ambos radiofármacos.

Con el paciente colocado en decúbito supino, se obtuvieron imágenes de cuerpo entero (desde calota hasta la mitad del muslo). Para la PET con [^{18}F]-FDG se obtuvieron imágenes de emisión de 2 minutos/posición de cama y para el [^{68}Ga]-DOTA-TOC de 3 minutos/posición de cama. Se obtuvo una TC de baja dosis (automático con un rango de 50-300 mA, 120 Kv) y sin contraste intravenoso para la corrección de atenuación.

3.5.3 Análisis de imágenes

Las imágenes de [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG fueron valoradas e interpretadas por dos especialistas en Medicina Nuclear. Se documentaron las áreas que presentaban expresión patológica de SSTR, así como aquellas lesiones con incremento de la actividad metabólica de FDG. Para el [^{68}Ga]-DOTA-TOC cualquier foco de captación no fisiológica mayor que la actividad de fondo fue interpretado como patológico. Para la [^{18}F]-FDG, se consideró como positiva cualquier captación mayor que el pool vascular o tejido sano

normal adyacente. Los hallazgos objetivados en ambos estudios se compararon entre sí y con la histología del tumor.

Para el análisis de imagen, se utilizaron valoraciones cualitativas y semicuantitativa. De este modo, los tumores se clasificaron según el número de lesiones detectadas y el $SUV_{máx}$ tanto en la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC como en la realizada con [^{18}F]-FDG.

El diagnóstico de recurrencia o progresión se basó en los análisis anatomopatológicos de las lesiones metastásicas o bien por la existencia de progresión mediante técnicas de imagen y/o elevación de marcadores tumorales. En pacientes con enfermedad metastásica confirmada mediante análisis histológico de una de las lesiones, se asumió que las otras lesiones visualizadas también eran lesiones metastásicas del tumor primario.

3.5.3 Registro de datos

Para la recogida y el análisis de los datos se creó una base de datos con el programa Excel (Microsoft) con la información clínica de cada uno de los pacientes tras consultar la historia clínica.

3.5.3.1 Información clínica recogida

- Demográficos: edad y sexo.
- Historia oncológica previa: antecedentes y tratamientos recibidos (cirugía, QT, RT).
- Pacientes portadores del gen MEN-1.

3.5.3.2 Datos del tumor

- Fecha de diagnóstico del TNE.
- Localización del tumor primario.

- Localización de las metástasis.
- Estudio anatomopatológico:
 - Tipo histológico
 - Grado tumoral
 - Ki67%
 - Cromogranina y sinaptofisina

3.5.3.2 PET/TC

-[⁶⁸Ga]-DOTA-TOC: Localización, número de lesiones visualizadas y SUV_{máx} de la lesión con mayor expresión de SSA.

-[¹⁸F]-FDG: Localización, número de lesiones visualizadas y SUV_{máx} de la lesión con mayor incremento del metabolismo glicídico.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de las variables categóricas se realizó mediante el uso de frecuencias, mientras que la de las variables continuas se realizó mediante el uso de medianas con rango.

Primeramente, se comparó la sensibilidad (i.e., porcentaje de pacientes que muestran al menos una lesión positiva en la PET) de [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC con la de [¹⁸F]-FDG para cada grado tumoral. Para ello, se calculó la frecuencia de pacientes con un [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC o una [¹⁸F]-FDG positiva, y los resultados se presentaron como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza (95%) estimados mediante el método binomial exacto (Clopper-Pearson) (117). Además, la sensibilidad de [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC se comparó de forma pareada con la sensibilidad de la ¹⁸F-FDG mediante un test de McNemar (118). Asimismo, se utilizó este mismo test para comparar

la sensibilidad de la PET/TC combinada con respecto a la de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y con [^{18}F]-FDG por separado.

A continuación, se investigó la sensibilidad del [^{68}Ga]-DOTA-TOC y de la [^{18}F]-FDG como función de la variable continua Ki67. Para ello, se ajustaron dos regresiones logísticas (una para [^{68}Ga]-DOTA-TOC y otra para [^{18}F]-FDG) con un término lineal para el Ki67 como variable independiente, siendo la positividad en PET la variable dependiente. El coeficiente del Ki67 se valoró usando un test F y se calcularon intervalos de confianza. Dado que el Ki67 se asocia a cambios en la positividad de la PET de manera exponencial, se realizó una transformación logarítmica del Ki67 antes de ser introducido en el modelo.

En el siguiente análisis se evaluaron las variables semicuantitativas. Tanto para el [^{68}Ga]-DOTA-TOC como para la [^{18}F]-FDG se compararon las medianas de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ para cada uno de los grados tumorales mediante un test de Wilcoxon. Asimismo, se compararon de forma pareada el número de lesiones detectadas por cada radiofármaco PET, así como sus respectivos $\text{SUV}_{\text{máx}}$, para cada grado tumoral. Para ello, se realizó el test pareado de Wilcoxon, en el que se valoró si la mediana de las diferencias pareadas es distinta de 0 (119). Este análisis se realizó exclusivamente en los participantes que mostraron al menos una lesión positiva tanto en [^{68}Ga]-DOTA-TOC como en [^{18}F]-FDG ($n=0$ G1, $n=8$ G2, $n=8$ G3). Adicionalmente, se investigó la relación entre el número de lesiones y el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ con los valores continuos de Ki67. Para ello se ajustó una regresión lineal y se obtuvieron las pendientes de los modelos, que fueron valoradas usando un test F. Para linearizar la relación entre el Ki67 y el $\text{SUV}_{\text{máx}}$, ambas variables se transformaron logarítmicamente.

La significancia se estableció en $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con MATLAB 2019b.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, en 50 pacientes diagnosticados de TNE en distintos hospitales de la Comunidad Autónoma de Galicia, que fueron remitidos al Servicio de Medicina Nuclear del CHUS para la realización de una PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y [¹⁸F]-FDG con fines de estadificación o por sospecha de recurrencia o progresión. De los 50 pacientes, 25 (50%) fueron hombres y 25 (50%) mujeres con una mediana de edad de 65.5 +/- 12.15 (rango: 37-89) (ver Figura 19).

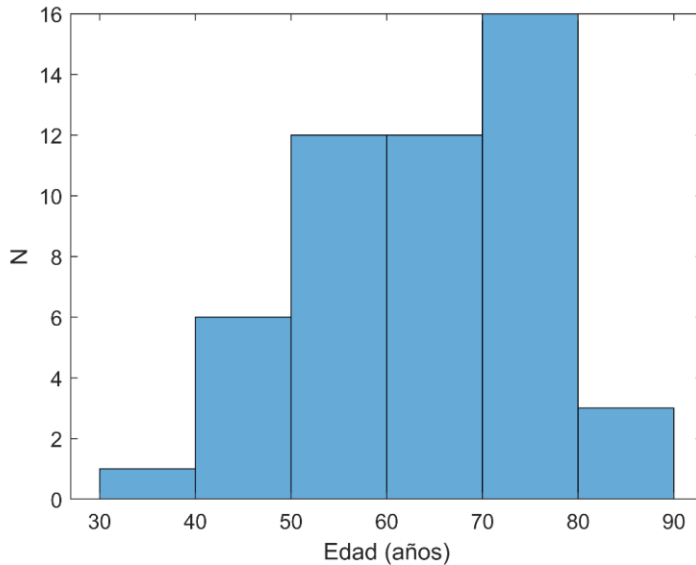


Figura 19: Distribución por edad de los pacientes.

Como antecedentes personales de interés, 9 pacientes (18%) tenían historia oncológica previa (3 adenocarcinomas de pulmón, 1 adenocarcinoma de próstata, 2 adenocarcinomas de colon, 1 adenocarcinoma de endometrio, 1 carcinoma basocelular, 1 carcinoma renal de células claras, 1 carcinoma papilar de mama, 1 carcinoma lobulillar de mama, 1 carcinoma urotelial de vejiga) y 2 eran portadores de una mutación en el gen MEN1.

Los tumores primarios más frecuentes fueron los gastroenteropancreáticos (41 pacientes), de los cuales 19 se localizaron en el páncreas (38%), 19 en el intestino delgado (38%; 2 yeyunales, 15 ileales, 2 válvula ileocecal), 2 en el recto (4%) y uno gástrico (2%). De los restantes, 7 fueron diagnosticados de TNE pulmonar (14%) y 2 de origen desconocido (4%) (ver Figura 20).

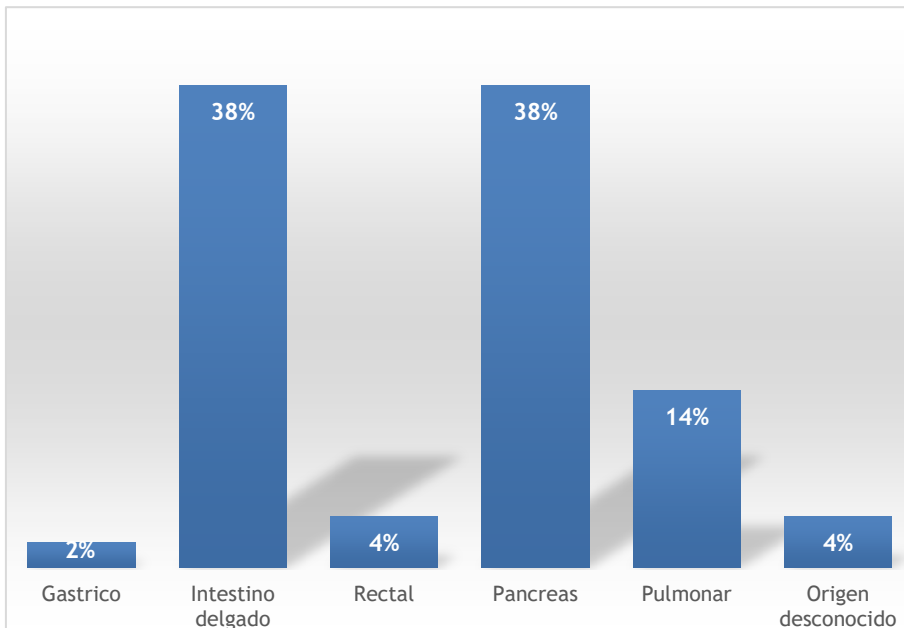


Figura 20: Localización del tumor primario.

Todos los TNEs se clasificaron según los informes anatomopatológicos en tumores de alto grado (G3), intermedio (G2) o bajo (G1). Así, 9 pacientes eran de G1 (Ki67<3%), 26 pacientes eran G2 (Ki67 3-20%) y 15 pacientes de G3 (Ki67 >20%) (ver Figura 21). De los pacientes G3, dos eran compatibles con NEC. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica en 44 pacientes, siendo 38 muestras (86,3%) positivas para CrA y 41 (93%) para sinaptofisina.

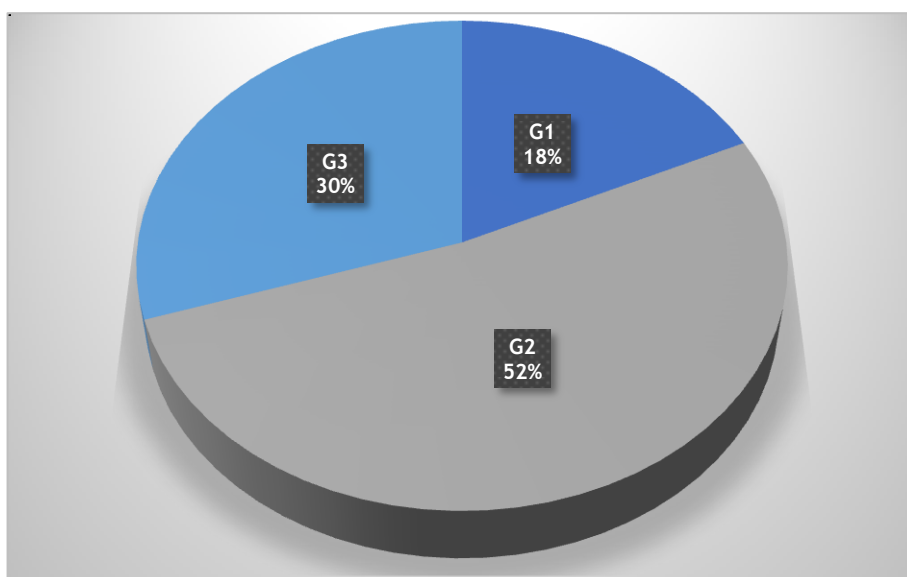


Figura 21: Distribución de los pacientes en función del Ki67.

En 22 de los pacientes (44%) ambos estudios se realizaron con fines de estadificación, mientras que en los restantes 28 (56%) se hicieron por sospecha de recurrencia o progresión. Con respecto a las lesiones metastásicas, 41 pacientes (82%) presentaban enfermedad ganglionar o a distancia. Las metástasis más frecuentes fueron las hepáticas (28 pacientes, 68.3%) y ganglionares (28 pacientes, 68.3%), seguidas de las óseas (20 pacientes, 48.7%) y peritoneales (5 pacientes, 12.2%) (ver Figura 22).

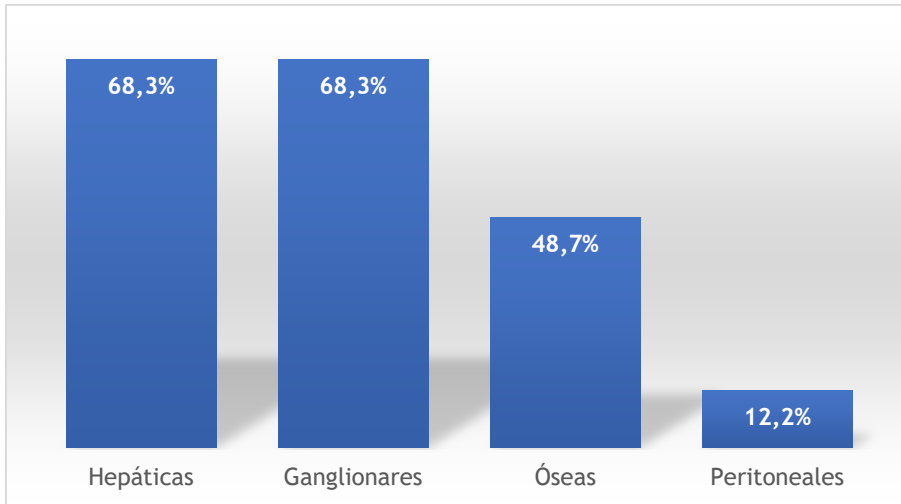


Figura 22: Localización de la metástasis.

4.2 SENSIBILIDAD DE LA PET/TC CON [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC Y [¹⁸F]-FDG

En el total de los pacientes incluidos, la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC demostró lesiones con sobreexpresión de SSTR en 42 de los 50 pacientes estudiados (mediana SUV_{máx}=21.7, rango SUV_{máx} [3.5-116]). De los 8 pacientes con resultados negativos, 6 presentaron lesiones hipermetabólicas en la PET/TC con [¹⁸F]-FDG.

En la misma muestra, la PET/TC con [¹⁸F]-FDG demostró enfermedad en 22 de 50 los pacientes (mediana SUV_{máx}=8.8, rango SUV_{máx} [2.4-23.7]). De los 28 pacientes que mostraron resultados negativos, 26 presentaron expresión patológica de SSTR en el [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC.

La sensibilidad de la PET/TC en la muestra completa con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC fue del 84% (42 de 50), la de la PET/TC con [¹⁸F]-FDG del 44% (22 de 50) y la de ambas pruebas conjuntamente del 96% (48 de 50). En dos pacientes G2 tanto la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC como la [¹⁸F]-FDG mostraron resultados negativos. La

sensibilidad de la PET/TC combinada (96%, IC95% [86-100]) fue significativamente mayor si se compara con la obtenida en la PET con FDG (44%, IC95% [30-59], $p<0.001$) o con DOTA-TOC (84%, IC95% [71-93], $p=0.0313$) por separado.

Con respecto al grado tumoral, la sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC en G1, G2 y G3 fue del 100% (9 de 9), 88.5% (23 de 26) y del 66.7% (10 de 15) respectivamente (Ver Figura 23). Sin embargo, ninguno de los pacientes G1 fue positivo en la PET/TC con [^{18}F]-FDG, mientras que los G2 y G3 mostraron una sensibilidad del 34.6% (9 de 26) y del 86.7% (13 de 15). La sensibilidad conjunta de ambas pruebas en los pacientes G3 fue del 100%. Cuando se compara de forma pareada la sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC con la de la PET/TC con [^{18}F]-FDG, el [^{68}Ga]-DOTA-TOC mostró una sensibilidad significativamente mayor para los tumores G1 ($p=0.004$) y G2 ($p<0.001$) (Ver Figura 23).

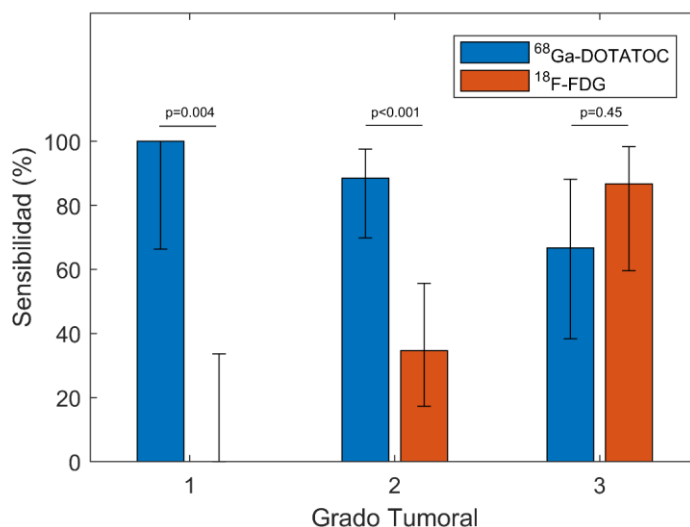


Figura 23: Sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y con [^{18}F]-FDG para cada grado tumoral. Las barras sólidas negras representan intervalos de confianza del 95% calculados con el método binomial exacto (Clopper-Pearson). Los valores p se derivaron usando un test de McNemar para comparar la sensibilidad pareada de los dos radiofármacos.

4.3 CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS PET/TC Y EL Ki67

Las regresiones logísticas demostraron que los valores de Ki67 se relacionaron de manera significativa con la sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC ($\beta=-1.4$, IC 95% [-2.6 a -0.29], $p=0.012$) y con [^{18}F]-FDG ($\beta=1.7$, IC 95% [0.7 a 2.7], $p<0.001$). La sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC varió desde el 100% para un Ki67 del 1% al ~33% para un Ki-67 del 95%, mientras que la sensibilidad de la PET/TC con [^{18}F]-FDG varió desde ~0% para un Ki-67 del 1% al ~96% para Ki-67 del 95% (Ver Figura 24).

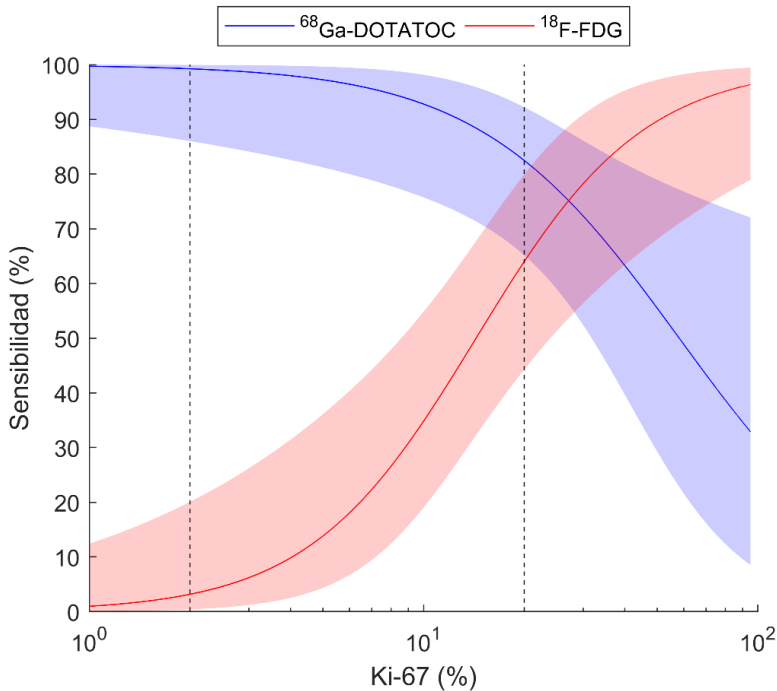


Figura 24: Ajustes logísticos de la sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y con [^{18}F]-FDG como función del Ki67. Las áreas sombreadas representan intervalos de confianza del 95%.

4.4 DETECCIÓN DE LESIONES EN FUNCIÓN DEL GRADO TUMORAL.

Se detectaron un total de 513 lesiones, 315 fueron detectadas con [^{68}Ga]-DOTA-TOC únicamente, 56 solo mediante [^{18}F]-FDG y 142 con ambas técnicas de imagen molecular (ver Tabla 17). Además de éstas, 5 lesiones (1 hepática y 4 implantes) no fueron visualizadas mediante ninguna de las PET/TC. Los implantes corresponden a un paciente con un TNE G2 de origen pancreático operado en las cuales no se objetivó ni sobreexpresión de SSTR ni avidéz por la [^{18}F]-FDG, mientras que la lesión hepática pertenece a un paciente con un TNE cuyo tumor primario pancreático si presentaba captación en ambos estudios de imagen funcional. Esta lesión hepática de 14 mm fue biopsiada confirmándose histológicamente la presencia de un TNE G3 (Ver Figura 25).

Tabla 17: Número de lesiones en función del grado tumoral y radiofármaco.

	G1	G2	G3	Total
Captación de [^{68}Ga]-DOTA-TOC solo	46	204	65	315
Captación de [^{18}F]-FDG solo	0	4	52	56
Captación de [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG	0	56	86	142
No captación	0	4	1	5
Total	46	268	204	518

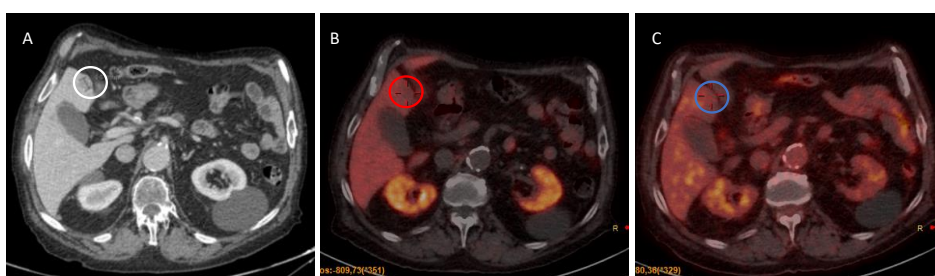


Figura 25: TNEp con metástasis hepática biopsiada (Ki60%). (A) TC que muestra una lesión hipodensa de 14 mm en el segmento IVb (círculo blanco). (B) PET/TC con [^{18}F]-FDG sin incremento de la actividad metabólica en la lesión hepática (círculo rojo). (C) PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC sin expresión de SSTR en la lesión hepática (círculo azul).

Además de las lesiones compatibles con TNE, en 11 pacientes (7 en la PET/TC con [^{18}F]-FDG y 3 en el estudio con [^{68}Ga]-DOTA-TOC) se objetivaron otras captaciones patológicas no relacionadas con la neoplasia a estudio (ver Tabla 18).

Tabla 18: Captaciones no TNE.

	Otras captaciones del radiofármaco
1	[^{18}F]-FDG: Adenopatías hiliomediastínicas inflamatorias
2	[^{18}F]-FDG: Adenopatías hiliomediastínicas inflamatorias
3	[^{18}F]-FDG: Adenopatía supraclavicular inflamatoria
4	[^{68}Ga]-DOTATOC: Meningioma
5	[^{18}F]-FDG: Adenopatías hiliomediastínicas inflamatorias
6	[^{18}F]-FDG: Ganglios axilares inflamatorios
7	[^{18}F]-FDG: Dos nódulos pulmonares biopsiados con resultado de adenocarcinoma
8	[^{68}Ga]-DOTATOC: Adenopatías axilares e hiliomediastínicas inflamatorias
9	[^{18}F]-FDG: Adenopatías hiliomediastínicas inflamatorias
10	[^{68}Ga]-DOTATOC: Meningioma
11	[^{18}F]-FDG: Adenopatías hiliomediastínicas inflamatorias

En los pacientes G1, todas las lesiones mostraron captación exclusiva de [^{68}Ga]-DOTA-TOC. En los tumores de grado intermedio, el 76.1% (204 de 268) de las lesiones presentaron únicamente expresión de SSTR mientras que solo 4 lesiones hepáticas demostraron avidéz exclusiva por la [^{18}F]-FDG. En los G3, el 31.8% (65 de 204) de las lesiones fueron detectadas con la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y el 25.5% (52 de 204) con la FDG. Las distribuciones del número de lesiones detectadas por cada radiofármaco para cada grado tumoral se muestran en la Figura 26.

4. Resultados

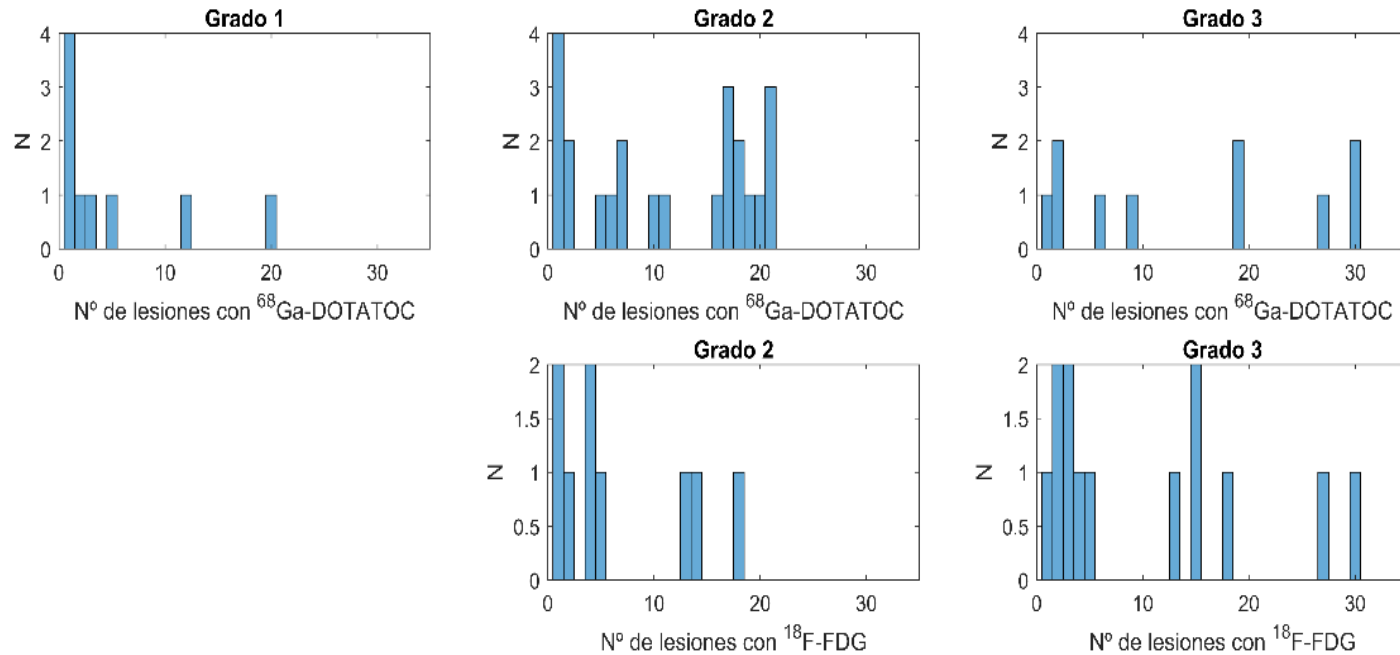


Figura 26: Histogramas del número de lesiones detectadas por cada radiofármaco para cada grado tumoral.

Cuando se comparó el número de lesiones detectadas por la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸F]-FDG en pacientes que mostraron imágenes PET positivas con ambos radiofármacos, se encontró que el número de lesiones detectadas fue mayor con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC en tumores G2 ($p=0.016$, Ver Figura 27).

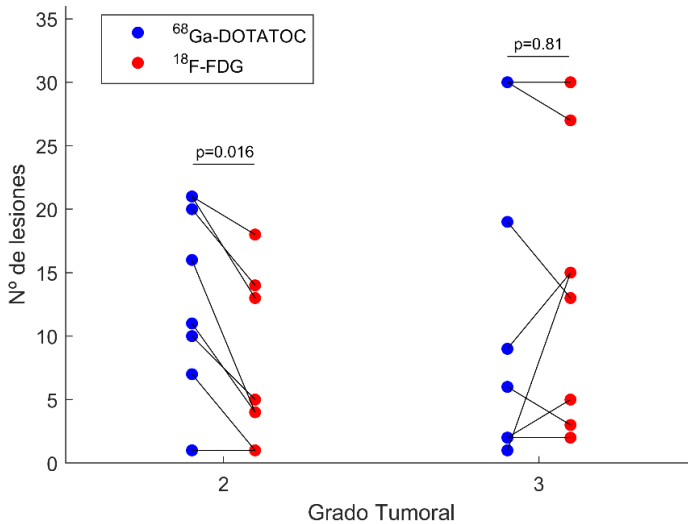


Figura 27: Número de lesiones detectadas por la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸F]-FDG en pacientes que mostraron imágenes PET positivas con ambos radiofármacos. Las barras sólidas conectan puntos de un mismo sujeto. El valor p se derivó usando test Wilcoxon pareado.

En 4 pacientes con TNE de origen pancreático coexistían lesiones que solamente mostraban avidéz por la [¹⁸F]-FDG con otras que presentaban captación de ambos radiofármacos. Todas estas lesiones que únicamente eran objetivables mediante la PET con FDG se localizaban en el hígado (ver Tabla 19). Uno de los pacientes (G2, Ki 5%), presentaba enfermedad ganglionar y hepática con sobreexpresión de SSTR por lo que había sido tratado con 4 ciclos de [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE. En un estudio de control con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC se objetivó la aparición de una lesión en el segmento VII que no presentaba captación del radiofármaco, por lo que se realizó una PET/TC con [¹⁸F]-FDG para

comprobar si dicha lesión se había desdiferenciado. Ésta presentaba elevado incremento de la actividad metabólica, visualizándose asimismo otros dos focos hipermetabólicos coincidentes con lesiones que también mostraban captación en el estudio de SSTR (Ver Figura 28). Otro de los pacientes (G2, Ki 13%) presentaba 3 focos hipermetabólicos hepáticos, 11 acúmulos con captación variable por ambos radiofármacos y 6 depósitos con expresión única de SSTR. En el TNE G3 con un Ki del 40% tanto el tumor primario como una adenopatía adyacente eran objetivables mediante las dos técnicas de imagen mientras que 3 lesiones hepáticas solamente mostraban elevación del índice glicídico. En estos tres pacientes (Ki5%, Ki13%, Ki40%), la realización de ambas PET/CT y sobre todo la [¹⁸F]-FDG, permitió detectar todo el volumen tumoral y en especial aquellas lesiones de carácter más agresivo para poder seleccionar el tratamiento más adecuado. El último de los TNEp con una metástasis hepática FDG positiva/DOA-TOC negativa, se trataba de un G3 con Ki22% en el que se visualizaban más depósitos con expresión de SSTR que de FDG (4 DOA-TOC positivas, 2 DOA-TOC positivas/FDG positivas). Este paciente había progresado a numerosas líneas de tratamiento (cirugía, radiofrecuencia, SSA, everolimus, sunitinib, CAPTEM, CAPOX, capecitabina), por ello, y dado que presentaba más lesiones con sobreexpresión de SSTR, se decidió realizar tratamiento con [¹⁷⁷Lu]-DOA-TATE. En este caso, la realización del [⁶⁸Ga]-DOA-TOC demostró la expresión de SSTR por parte de un tumor de alto grado que ya había progresado a varios tratamientos, entre ellos varias líneas de QT. Además de en este paciente, la realización de la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOA-TOC permitió la detección de lesiones en dos pacientes G3 cuya FDG era negativa. Uno de ellos con un TNE de intestino delgado con un Ki67 del 35% y afectación metastásica (ganglionar, hepática y ósea) y otro con un TNE intestinal y Ki del 37% con afectación ganglionar, peritoneal, hepática y ósea (Ver Figura 29). En ambos casos, la realización del estudio demostró la expresión de SSTR en pacientes con tumores de alto grado.

Tabla 19: Pacientes con lesiones mismatch. (DOTA-TOC negativa/FDG positiva). +: positivo; -:negativo.

Grado	Ki67	DOTATOC+/FDG+	DOTATOC+/FDG-	DOTATOC-/FDG+
2	5	2	8	1 hepática
2	13	11	9	3 hepáticas
3	22	2	4	1 hepática
3	40	2	-	3 hepáticas

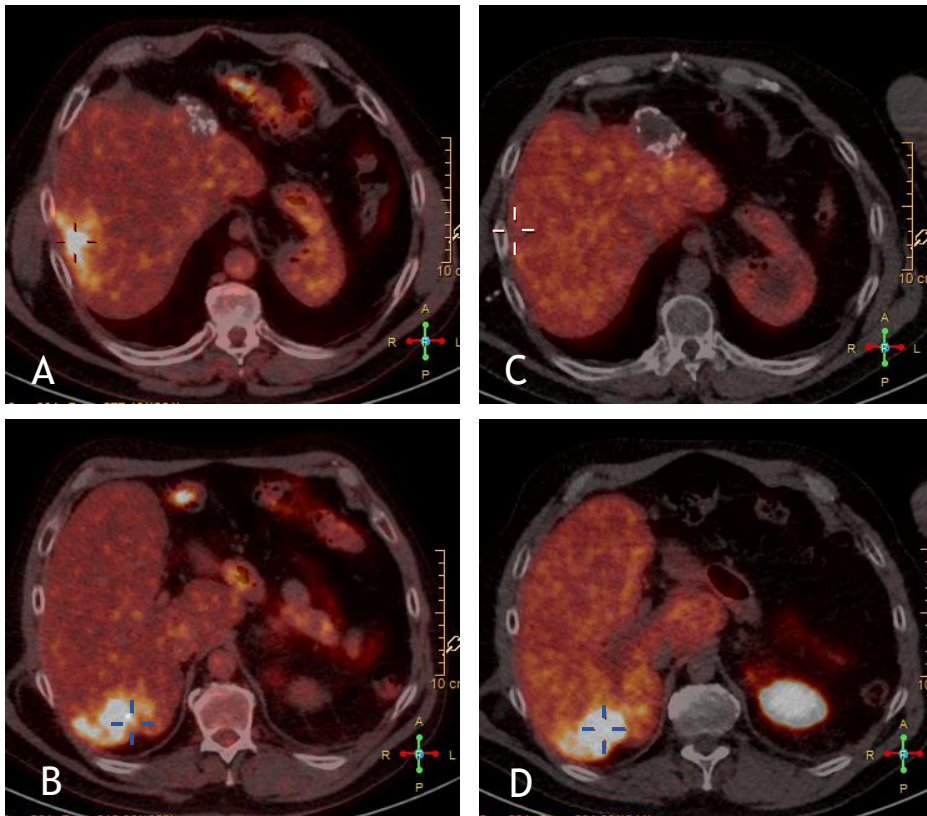


Figura 28: TNE G2 Ki 5%. (A,B) PET/TC con $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$. (C,D) PET/TC con $[^{68}\text{Ga}]\text{-DOTA-TOC}$. (A,C) Lesión hepática con hipermetabolismo en el estudio FDG (cruz roja) sin expresión patológica de SSTR (cruz blanca). (B,D) Lesión hepática con captación por parte de ambos radiofármacos (cruces azules).

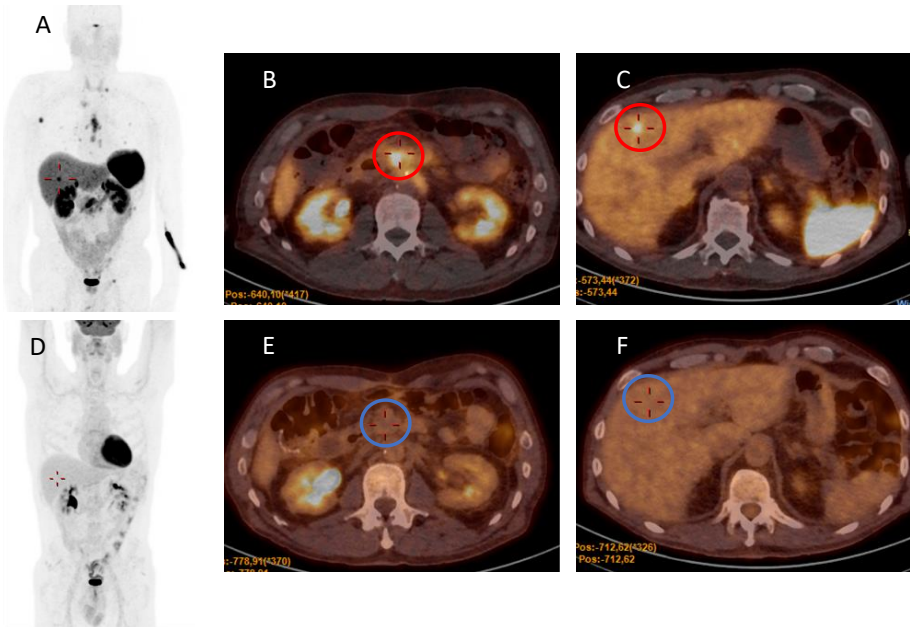


Figura 29: TNE G3 Ki 37%. (A,B,C) PET/TC con $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-TOC y elevada expresión de SSTR en múltiples lesiones. (A) Proyección de máxima intensidad (MIP) con múltiples captaciones patológicas; (B) implante tumoral (círculo rojo); (C) lesión hepática metastásica (círculo rojo). (D,E,F) PET/TC con $[^{18}\text{F}]$ -FDG sin evidencia de lesiones tumorales con avidéz por el radiofármaco. (D) MIP sin evidencia de acúmulos del radiofármaco; (E) mismo implante que en la imagen B sin evidencia de hipermetabolismo (círculo azul); (F) la misma lesión hepática que en la imagen C de características ametabólicas (círculo azul).

4.5 DETECCIÓN DE LESIONES EN FUNCIÓN DEL Ki67

El número de lesiones detectadas por la PET/TC con $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-TOC se correlacionó positivamente con el Ki67 ($b=3$, 95% CI [0.7 a 5.3], $p=0.012$, Ver Figura 30). No se observó una asociación estadísticamente significativa del Ki67 con el número de lesiones detectadas con $[^{18}\text{F}]$ -FDG ($b=0.72$, 95% CI [-4.3 a 5.8], $p=0.77$).

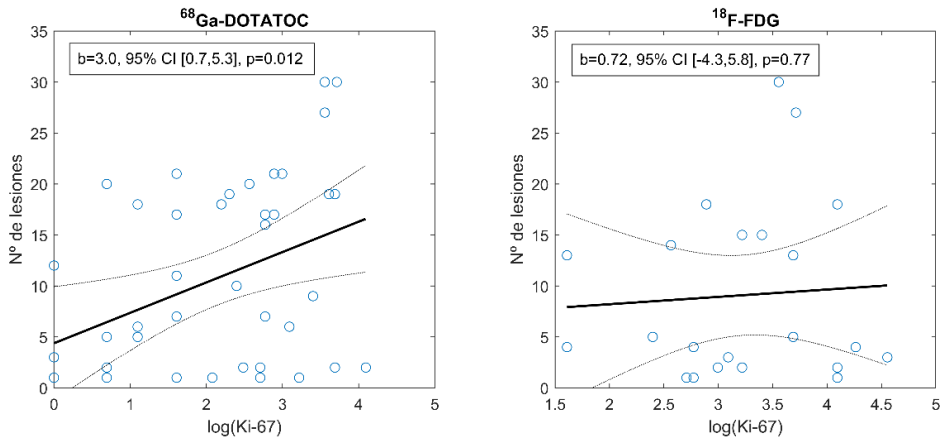


Figura 30: Asociaciones entre el Ki67 y el número de lesiones detectadas con ^{68}Ga -DOTA-TOC (izquierda) o ^{18}F -FDG (derecha). Las líneas sólidas representan las rectas de ajuste. Las líneas punteadas representan intervalos de confianza al 95%. Los parámetros b representan la pendiente de la recta, junto al valor p testeando si es significativamente distinta a 0.

4.6 SUVMÁX EN FUNCIÓN DEL GRADO TUMORAL

La distribución de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ para cada grado tumoral puede verse en la Figura 31. La mediana de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de ^{68}Ga -DOTA-TOC fue 27.8 (rango $\text{SUV}_{\text{máx}}$ [10.6-116]) para G1, 21.7 (rango $\text{SUV}_{\text{máx}}$ [6-82]) para G2 y 17.6 (rango $\text{SUV}_{\text{máx}}$ [3.5-59.1]) para G3, mientras que para ^{18}F -FDG fue 8.2 (rango $\text{SUV}_{\text{máx}}$ [3-22.9]) para G2 y 9.9 (rango $\text{SUV}_{\text{máx}}$ [2.4-23.7]) para G3 (ningún paciente G1 fue positivo en ^{18}F -FDG). No se encontraron diferencias significativas entre las medianas de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de ^{68}Ga -DOTA-TOC entre G1 y G2 (G1med-G2med=6.1, $p=0.10$), G1 y G3 (G1med-G2med=10.2, $p=0.16$) o G2 y G3 (G2med-G3med=4.1, $p=0.98$). Tampoco se objetivaron diferencias entre las medianas de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de ^{18}F -FDG entre G2 y G3 (G2med-G3med=1.7, $p=0.42$).

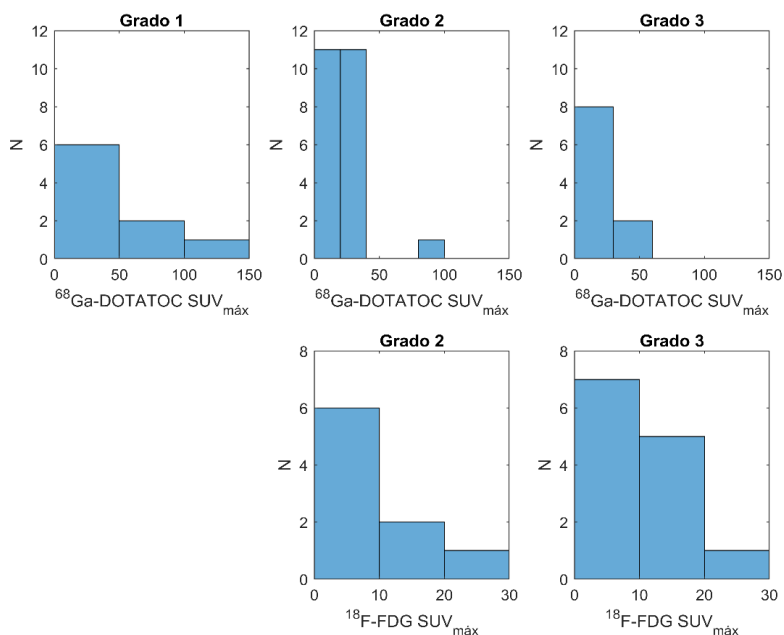


Figura 31: Histogramas del SUV_{máx} de cada radiofármaco para cada grado tumoral.

En comparaciones directas entre sujetos positivos en ambos radiofármacos, se encontró que el SUV_{máx} de [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC era significativamente mayor en tumores G2 que el SUV_{máx} de [¹⁸F]-FDG ($p=0.008$, Figura 32).

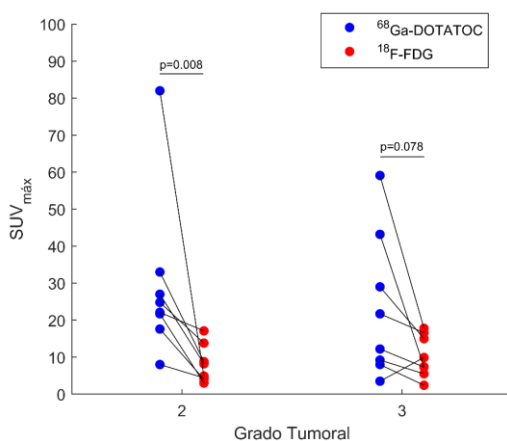


Figura 32: SUV_{máx} detectado por el PET/CT con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸F]-FDG en pacientes que mostraron imágenes PET positivas con ambos radiofármacos. Las barras sólidas conectan puntos de un mismo sujeto. El valor p se derivó usando test Wilcoxon pareado.

4.7 SUV_{máx} EN FUNCIÓN DEL Ki67

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el Ki67 y SUV_{máx} de [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC ($b=-0.13$, 95% CI [-0.33 a 0.06], $p=0.17$) o el SUV_{máx} de [¹⁸F]-FDG ($b=-0.04$, 95% CI [-0.42 a 0.35], $p=0.84$) (Ver Figura 33).

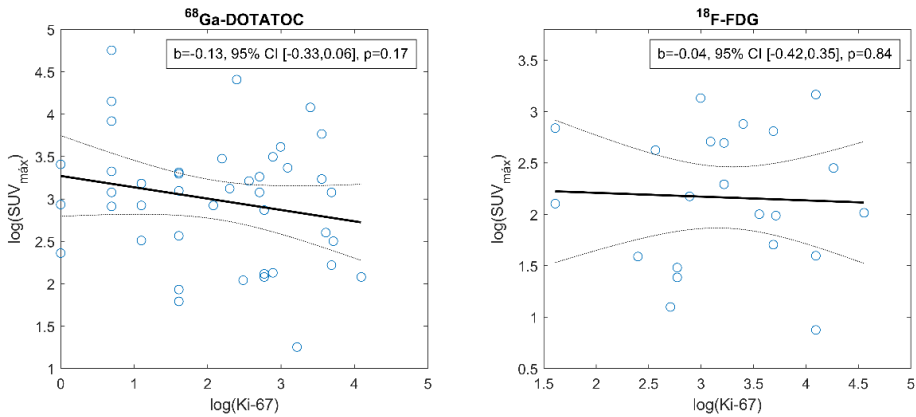


Figura 33: Asociaciones entre el Ki67 y el SUV_{máx} detectado con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC (izquierda) o [¹⁸F]-FDG (derecha). Las líneas sólidas representan las rectas de ajuste. Las líneas punteadas representas intervalos de confianza al 95%. Los parámetros b representan la pendiente de la recta, junto al valor p testeando si es significativamente distinta a 0.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En junio del 2018 fue aprobado el uso de la PET/TC con SSA por parte de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) (120). El radiofármaco aprobado fue el [^{68}Ga]-edotreótida (SomaKit TOC[®]) (116,120). El SSA edotreótida (DOTA-TOC) unido al isótopo radiactivo ^{68}Ga permite identificar a los TNEs que expresan SSTR, sobre todo los SSTR2 (116).

Aunque en España la PET/TC con SSA es una técnica de imagen de reciente instauración, en otros países europeos se utiliza desde hace más de 10 años. Se han publicado numerosos estudios que muestran cifras de sensibilidad y especificidad excelentes en el diagnóstico de TNEs. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente (121), se obtuvieron cifras de sensibilidad y especificidad agrupadas del 91% (IC95%, 85%-100%) y del 94% (IC95%, 86%-95%), respectivamente. En cuanto a la experiencia en nuestro país, las publicaciones se reducen a casos clínicos (122) y series con un escaso número de pacientes (123). Es importante señalar que el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS es uno de los pocos de la zona norte de España en los que se dispone de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC, realizando estudios a pacientes de otras comunidades autónomas como el Principado de Asturias.

Hasta la aprobación del [^{68}Ga]-edotreótida por parte de la AEMPS, la técnica de imagen funcional de elección en los TNEs era el [^{111}In]-DTPA-Pentetreótide. Se han publicado estudios que han comparado directamente la PET/TC con SSA con la gammagrafía con

[¹¹¹In]-DTPA-Pentetreótide. En un estudio en 78 pacientes con TNEs en los cuales se realizaron ambos estudios, para la PET/TC se objetivaron unas cifras de sensibilidad y especificidad del 96% y 93%, respectivamente, mientras que la para la gammagrafía fueron de 72% y 93% (124). Por ello, en el informe de posicionamiento terapéutico del SomaKit TOC[®] publicado por el Ministerio de Sanidad (120), el [⁶⁸Ga]-edotreótida se considera un radiofármaco de elección frente al [¹¹¹In]-Octreoscan[®] y, aunque no se disponen de datos comparativos con el [^{99m}Tc]-Tektrotyd[®], las ventajas prácticas y la mejor eficacia técnica del ⁶⁸Ga también posicionarían a este radiofármaco antes que el [^{99m}Tc]-Tektrotyd[®]. Además del mayor rendimiento diagnóstico frente a la gammagrafía convencional, la PET/TC ha mostrado su superioridad frente a las técnicas de imagen convencional. En un estudio prospectivo en 131 pacientes con TNEs GEP y metastásicos de origen desconocido se comparó el número de lesiones detectadas mediante PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TATE, SPECT/TC con [¹¹¹In]-DTPA-Pentetreótide y TC multifásica y/o RM, objetivándose una detección del 95.1% con la PET/TC, del 45.3% con las técnicas de imagen convencional y del 30.9% con el [¹¹¹In]-DTPA-Pentetreótide (125). En un reciente documento de consenso (73), se recomienda la realización de la PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA además de un CETC/RM para la estadificación y re-estadificación después de una cirugía en todos los pacientes con TNEs. Además, señalan que se debe realizar un CETC y un [⁶⁸Ga]-DOTA-SSA en aquellos pacientes con sospecha de TNE, siempre y cuando exista una elevada sospecha clínica y analítica, ya que no todas las lesiones que expresan SSTR son TNEs, pudiendo existir captación patológica del radiofármaco de naturaleza inflamatoria/infecciosa (73). Otro de los aspectos importantes que trata este documento hace referencia a la utilización de la [¹⁸F]-FDG en el estudio de los TNEs. La [¹⁸F]-FDG es el radiofármaco PET más utilizado. Su amplia utilización en el campo de la oncología se basa en la evaluación del metabolismo glucolítico,

puediendo diferenciar entre aquellos tumores con lenta proliferación y bajo consumo de FDG y aquellos más agresivos con elevado incremento de la actividad metabólica (126). Aunque la PET/TC con ^{18}F -FDG ha evidenciado cifras de sensibilidad tan bajas como del 50% en el estudio de los TNEs (127), su realización ha demostrado ser una herramienta pronóstica y para la estratificación del riesgo en estos pacientes. En el reciente estudio de Binderup et al. (128) en 116 pacientes se objetivó que aquellos con FDG positiva presentaban una menor SG (hazard ratio: 3.8; $p < 0.001$) y SLP (hazard ratio: 2.5; $p < 0.001$) que aquellos con PET negativa, objetivándose una mediana de SLP 3 años más larga en los pacientes con FDG negativa. Por ello, y a pesar de las bajas cifras de sensibilidad, las guías ya recomiendan la realización de la PET/TC con ^{18}F -FDG en el estudio de los TNEs más agresivos (49,71).

Los TNEs son neoplasias en las que existe una gran heterogeneidad intratumoral e intrapaciente, lo que puede dar lugar a una valoración incorrecta de la agresividad de la enfermedad ya que ésta viene determinada por el estudio de una única muestra anatomopatológica (129,130). En el estudio de Shi et al. (129) en 35 pacientes con enfermedad diseminada se obtuvieron biopsias tanto del tumor primario como de las metástasis, objetivándose diferencias en el nivel de Ki67 en el 54.3% de los pacientes. Por ello, la realización de una PET con ^{18}F -FDG en los pacientes con TNEs puede detectar enfermedad más agresiva y lograr una mejor valoración pronóstica y selección de tratamientos adecuados (128).

Por todo ello y debido a la baja incidencia de estos tumores (17), que dificulta alcanzar un número importante de pacientes, mostramos los resultados obtenidos en nuestra experiencia inicial con el uso combinado de la PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -FDG. Además, por lo que sabemos, es el primer trabajo en España que aborda la realización de ambas PET en el estudio de los TNEs.

Las cifras de sensibilidad obtenidas en nuestra muestra para el [^{68}Ga]-DOTA-TOC (84%) y la [^{18}F]-FDG (44%) son similares a las publicadas por otros grupos que como el de Naswa et al. (131), que en un estudio sobre 51 pacientes detectaron valores de sensibilidad para el [^{68}Ga]-DOTA-TOC y la [^{18}F]-FDG del 91.4% y 44%, respectivamente. Además, es importante señalar que la sensibilidad conjunta de ambas pruebas de imagen funcional (96%) fue significativamente mayor si se compara con la obtenida en la PET con FDG ($p < 0.001$) o con DOTA-TOC ($p = 0.0313$) por separado. Estos resultados son concordantes con los publicados en un reciente metaanálisis en el que se objetivaron unos valores del 93% para el [^{68}Ga]-DOTA-SSA (rango 82-100%), 58% para la [^{18}F]-FDG (rango 37-75%) y 94% (rango 92-100%) para ambos estudios. Estos resultados ponen de manifiesto la mayor sensibilidad de la PET/TC combinada frente a ambas pruebas por separado (132). No obstante, teniendo en cuenta la disponibilidad y costo de estas técnicas de imagen molecular, consideramos necesario realizar un análisis de los resultados obtenidos en función del grado tumoral, con el fin de seleccionar que pacientes se beneficiarían de la realización de ambos estudios. En G1, G2 y G3 las cifras de sensibilidad del [^{68}Ga]-DOTA-TOC fueron del 100%, 88.5% y 66.7%, resultados muy similares a los publicados por Xue Liu et al. (133) del 92.3%, 90.2% y 57.8%. Sin embargo, las cifras de sensibilidad para la [^{18}F]-FDG presentadas por este grupo fueron del 37.8% para G1, 55.4% para G2 y del 71.2% para G3, lo cual difiere de las nuestras. En nuestro caso, ningún paciente G1 fue positivo para FDG, mientras que en los G2 la sensibilidad fue del 34.6% y de los G3 del 68.7%. En el año 2017 se publicó un estudio en el que se valoraba el impacto clínico de la realización de la PET/TC combinada en estos pacientes. En este estudio no se aconseja la realización de ambas pruebas en los pacientes G1, dado que en este subgrupo de pacientes las decisiones clínicas se tomaron en función del resultado de la PET/TC con [^{68}Ga]-SSA, por lo que recomiendan

la realización exclusiva de la misma (74). En nuestros pacientes G1 y G2 el [^{68}Ga]-DOTA-TOC fue estadísticamente superior a la [^{18}F]-FDG; sin embargo, en los G3, aunque la FDG fue más sensible no se objetivaron diferencias significativas. Estos hallazgos son concordantes con los de otros grupos que recomiendan la realización de ambas pruebas de imagen en los tumores G3 (74). Asimismo, aunque se trata de un pequeño número de pacientes, nuestros datos han mostrado una correlación significativa del índice proliferativo Ki67 con las cifras de sensibilidad de ambas PET/TC, demostrando una correlación negativa entre la cifra de Ki67 y la sensibilidad del ^{68}Ga y una correlación positiva entre la [^{18}F]-FDG y el Ki67. En este sentido, en el estudio de Zhan et al. (134) recomiendan realizar ambos estudios en aquellos pacientes con un $\text{Ki67} \geq 10\%$ y, en otro estudio, señalan que la realización de la PET combinada cambia el manejo clínico de los pacientes a partir de un $\text{Ki67} \geq 12\%$ (74). Los resultados de la [^{18}F]-FDG en los pacientes con valores más altos de Ki67 demuestran un elevado metabolismo glicídico, la presencia de enfermedad más agresiva y por lo tanto, un peor pronóstico (133).

La capacidad de cuantificar el depósito de radiofármaco mediante parámetros como el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ es una de las mayores virtudes de la PET (65). Algunos estudios han valorado la relación entre el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ y el grado de diferenciación celular en los TNEs (135–137). En el estudio de Kayani et al. (135), se objetivaron diferencias significativas entre las medianas de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de [^{68}Ga]-DOTA-TATE entre G1 y G3 (mediana $\text{SUV}_{\text{máx}}$ 29 vs 4.3, $p=0.0019$) y entre los $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de la [^{18}F]-FDG de G3 y G1 (mediana $\text{SUV}_{\text{máx}}$ 11.7 vs 2.9, $p=0.029$). Por otro lado, tanto en nuestro estudio como en el de Chen et al. (136), no se determinó una asociación significativa entre los valores de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de ambas PET y el grado tumoral. El objetivo de la definición de los parámetros semicuantitativos como el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ es que se pudieran tener valores de una magnitud que sirvieran como

referencia, haciéndolos independientes del estudio y paciente, de forma que una determinada captación se pudiese considerar patológica al superar una cifra establecida. No obstante, existen muchos factores que pueden alterar el valor de la captación y hacer que el SUV sea difícilmente equiparable entre los distintos centros (138). Entre los factores que pueden afectar al cálculo del $SUV_{m\acute{a}x}$ se encuentran el tipo de radiofármaco empleado, el movimiento respiratorio, la dosis administrada, el tiempo de incorporación del radiofármaco antes de la obtención de las imágenes, el efecto volumen parcial, la reconstrucción por tiempo de vuelo (TOF) y el algoritmo de reconstrucción empleado (Filtered Back Projection vs OSEM) (65,138,139). En este sentido, en el estudio de Kayani se utilizó como SSA el DOTA-TATE, mientras que en el estudio de Chen y el nuestro se empleó $[^{68}Ga]$ -DOTA-TOC. Aunque todos los radiofármacos $[^{68}Ga]$ -SSA se unen al SSTR2, cada uno tiene una afinidad diferente por otros subtipos del receptor. El $[^{68}Ga]$ -DOTA-NOC presenta alta afinidad por los receptores 3 y 5, el DOTA-TOC también se une al SSTR5 (aunque en menor medida que el DOTA-NOC) y el DOTA-TATE se une predominantemente al subtipo 2 (140). A pesar de ello, existen estudios en los que no se objetivaron diferencias significativas en la precisión diagnóstica de los diferentes radiofármacos (DOTA-TOC, TATE o NOC) en la valoración de los TNEs (139,141). Como se comentaba con anterioridad, la reconstrucción por TOF también puede modificar el valor del $SUV_{m\acute{a}x}$. El TOF reduce la señal-ruido de la adquisición y genera un aumento del $SUV_{m\acute{a}x}$ incluso hasta en un 12% (65), por lo que se debe tener en cuenta la presencia de TOF en el tomógrafo PET al comparar los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ (139). Tanto el PET del CHUS como el utilizado en el estudio de Chen (Biograph mCT, Siemens) presentan TOF, mientras que el que se usó en el estudio de Kayani no dispone este sistema (GE Discovery ST PET/16, GE Healthcare), lo que podría explicar en cierta medida las diferencias de $SUV_{m\acute{a}x}$. Además del TOF, es importante señalar que en el CHUS se

dispone de un equipo PET/TC digital (Vereos, Phillips), el único de su clase en Galicia y uno de los primeros en instalarse en España. Se ha descrito que los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ obtenidos por un tomógrafo PET digital pueden diferir en un 8% con respecto a los alcanzados por un PET analógico, pudiendo ascender la diferencia al 30% en algunas lesiones (142), por lo que los valores obtenidos mediante el equipo digital no son del todo comparables al resto de valores recogidos en la literatura. En nuestra serie, aunque no se haya objetivado una asociación entre el $SUV_{m\acute{a}x}$ de cada radiofármaco y el grado tumoral, sí que se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre el $SUV_{m\acute{a}x}$ del $[^{68}Ga]$ -DOTA-TOC frente al de la FDG en los pacientes con un TNE de grado intermedio, siendo estos hallazgos similares a los descritos en algunas publicaciones (143,144). En el estudio de Has Simsek et al. (144), el $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE fue significativamente mayor al de $[^{18}F]$ -FDG en los pacientes G1 y G2. De los pacientes estudiados en el CHUS, los G1 únicamente fueron positivos para SSTR, por lo que el $SUV_{m\acute{a}x}$ que presentaban las lesiones en la PET con $[^{18}F]$ -FDG fue tomado como 0, por lo que no se pudieron establecer medianas.

Además de la asociación del $SUV_{m\acute{a}x}$ con el grado tumoral, algunos trabajos de reciente publicación han estudiado la relación entre el Ki67 y el $SUV_{m\acute{a}x}$. Yu et al. (145), en 126 pacientes con TNEs GEP demostraron una correlación negativa entre el Ki67 y los valores $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE, concluyendo que este parámetro semicuantitativo podría ser complementario a la determinación de Ki67. Otro estudio, además de mostrar una correlación negativa entre el Ki67 y el $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE, objetivó una correlación positiva entre el Ki67 y el $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{18}F]$ -FDG (134). Por el contrario, en este estudio no se objetivó una asociación entre ambos parámetros, pudiendo estar este hecho en relación como anteriormente se comentaba con los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ y los parámetros que

influyen en su determinación. En la literatura también existen resultados concordantes con los nuestros, en el trabajo de Kaewput et al. (146) en 41 pacientes tampoco se objetivó una correlación significativa entre las cifras de $SUV_{m\acute{a}x}$ y el índice proliferativo Ki67. A pesar de que el objetivo de nuestro estudio no era la valoración del $SUV_{m\acute{a}x}$ como factor pronóstico, es importante señalar que ya existen trabajos con resultados dispares que abordan este tema. En el estudio de Werner et al. (147) en 31 pacientes con TNEp G1 y G2 determinaron que el valor del $SUV_{m\acute{a}x}$ en la PET con $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA no se asociaba con la SLP o la SG. Por otro lado, en el año 2014 Sharma et al. (148) constataron la existencia de diferencias en la SLP cuando se establecía un punto de corte de $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-NOC de 14.5, presentando una mayor SLP aquellos pacientes con valores más altos de $SUV_{m\acute{a}x}$. Más recientemente, en un estudio con 108 TNEs GEP G1/G2, se demostró que un $SUV_{m\acute{a}x} < 18.35$ estaba relacionado con una menor SLP y podía predecir un fracaso terapéutico (hazard ratio 6.85)(149). En un metaanálisis y revisión sistemática que incluía 494 pacientes (150) se determinó que un $SUV_{m\acute{a}x}$ bajo de $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA se relacionaba con una menor SLP y SG y, por lo tanto, con un mayor riesgo de progresión y mortalidad, concluyendo que el $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA es una herramienta pronóstica en los TNEs. Por todo ello y pesar de los dispares resultados objetivados en los diferentes estudios, un $SUV_{m\acute{a}x}$ alto de $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA parece estar en relación con un mejor pronóstico, sin estar todavía identificado el mejor valor de corte de $SUV_{m\acute{a}x}$ para lograr una correcta estratificación del riesgo (151). Además del valor del $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA y como se ha comentado previamente, los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ de $[^{18}F]$ -FDG también han demostrado tener un valor pronóstico en los TNEs (128). En un trabajo con 50 TNEs GEP metastásicos se objetivó que un $SUV_{m\acute{a}x}$ alto de FDG se asociaba con una mala respuesta a PRRT y con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (152). Nilica et al. (153)

evidenciaron que las variaciones de $SUV_{m\acute{a}x}$ entre dos estudios están asociadas al pronóstico de la enfermedad. Cuando no existen variaciones en este parámetro o son muy leves, el pronóstico es bueno; sin embargo, un incremento mayor del 40% en los valores de $SUV_{m\acute{a}x}$ está asociado con un peor pronóstico. Recientemente, otros trabajos han señalado la existencia de parámetros volumétricos como el volumen metabólico tumoral (VMT) y la glucólisis tumoral total (GTT) que aportan mejor información pronóstica que el $SUV_{m\acute{a}x}$ (154,155). Estas variables combinan el volumen total del tejido tumoral y su actividad metabólica. El VMT es el volumen de tejido tumoral con una determinada actividad de captación de [^{18}F]-FDG y representa la extensión de FDG por los tejidos tumorales más allá de la intensidad de captación. La GTT es el resultado del producto entre el VMT y el SUV_{medio} , y manifiesta la relación entre el grado de captación del radiofármaco y el volumen tumoral (156). En el estudio de Hou et al. (155) se incluyeron 66 TNEs de diversos orígenes (GEP, pulmonares, otros) de los tres grados tumorales, comprobándose que unos valores elevados de VMT y GTT estaban relacionados con una menor SLP. En esta publicación no se determinó una asociación entre el $SUV_{m\acute{a}x}$ y la SLP, pudiendo estar en relación con el hecho de que el $SUV_{m\acute{a}x}$ únicamente representa el píxel con mayor intensidad de captación en un tumor y no todo el volumen tumoral. En otro estudio se incluyeron 66 pacientes con TNEs G3 y NECs valorándose los parámetros de VMT y GTT de todas las lesiones. La mediana de SG en los pacientes con un VMT total bajo fue de 21.2 meses (IC95%: 15.5–26) comparado con los 5.7 meses (IC95%: 4.2– 10.7) de los pacientes con un VMT alto. En el caso de la GTT, la SG para el grupo con valores bajos fue de 22.8 meses (IC 95%: 15.5–26.5) comparado con los 5.7 meses de los que presentaban cifras elevadas de GTT (IC 95%: 4.2– 10.7), por lo que concluyeron que unos valores altos de VMT y GTT son parámetros de mal pronóstico para la SG (154). La importancia de estos estudios radica en la descripción de otros

parámetros que se determinan mediante un software y que proporcionan una mejor información pronóstica que el $SUV_{m\acute{a}x}$.

Además del $SUV_{m\acute{a}x}$ y los parámetros volumétricos, en los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de clasificación por PET que aportan información pronóstica y transmiten de forma integrada los datos obtenidos por el uso combinado de la PET con $[^{18}F]$ -FDG y $[^{68}Ga]$ -DOTA-SSA. En el año 2017, Chan et al. (157) definieron una escala de puntuación llamada “NETPET score”. Este sistema se basó en el estudio retrospectivo de ambas pruebas de imagen molecular en 62 pacientes con TNEs metastásicos y confirmación histológica que fueron categorizados en una escala de 0-5 (P0-P5) (Ver ANEXO 4. Figura 34). Así, P1 es un estudio con captación patológica de SSTR sin lesiones FDG positivas y, un P5, es una FDG positiva sin expresión de SSTR. Los resultados del “NETPET score” se correlacionaron de manera significativa con la SG ($p=0.0018$), objetivándose en los pacientes P5 una mediana de SG de 11 meses sin alcanzarse la misma en el resto de los grupos (157). En otro trabajo basado en el estudio retrospectivo de 85 pacientes con TNEs GEP metastásicos se utilizó un sistema de puntuación que dividía a los pacientes en tres grupos: C1 (lesiones $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE positivas/ $[^{18}F]$ -FDG negativas), C2 (una o más lesiones $[^{18}F]$ -FDG positivas con todas las lesiones positivas para $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE) y C3 (una o más lesiones $[^{18}F]$ -FDG positivas con al menos una lesión $[^{68}Ga]$ -DOTA-TATE negativa). Se objetivaron diferencias significativas en la SLP entre los pacientes C1 (mediana 40.1 meses) y C2 (mediana 11.9 meses) y entre los C2 y C3 (mediana 7 meses), mientras que no existían diferencias significativas en la SLP en función del grado histológico de la OMS entre los G1 y G2 (158). Ambos estudios concluyeron que los sistemas de clasificación mediante PET pueden constituir una herramienta importante en la

valoración pronóstica de estos tumores, siendo necesaria su validación mediante estudios prospectivos y multicéntricos (157,158).

El rango de expresiones de SSTR en los diferentes subgrupos de TNEs hacen que la realización de la PET/TC combinada pueda tener un papel complementario. En condiciones generales, existe el denominado fenómeno de “flip-flop”, en el que los TNE bien diferenciados presentan una mayor expresión de SSTR y una menor actividad metabólica de [^{18}F]-FDG, y los TNE más indiferenciados tienden a tener menor expresión de SSTR y una mayor avidéz por [^{18}F]-FDG (126). En este sentido, como se comentada con anterioridad, nuestros hallazgos son concordantes, dado que todas las lesiones G1 mostraron sobreexpresión de SSTR. En los pacientes G2, se objetivaron más lesiones de manera estadísticamente significativa en el estudio de SSTR que en la FDG; sin embargo, en los pacientes G3 no se objetivó una asociación entre el número de lesiones y la PET realizada. Además, es importante señalar que hubo una correlación positiva entre el número de lesiones visualizadas en la PET con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y el Ki67.

A pesar de que en los G2 se objetivaron más lesiones en el [^{68}Ga]-DOTA-TOC, en uno de los pacientes únicamente se evidenció enfermedad en la PET con [^{18}F]-FDG y, en otros dos pacientes, coexistían lesiones con avidéz por ambos radiofármacos y sobreexpresión de SSTR con lesiones hepáticas con captación exclusiva en la [^{18}F]-FDG. El primero, se trataba de un TNE pulmonar con Ki67 del 20% que presentaba afectación pulmonar y ganglionar en el estudio FDG sin objetivarse sobreexpresión de SSTR. Por ello y debido a la agresividad de la neoplasia, se decidió realizar tratamiento con QT (cisplatino+etopósido), falleciendo el paciente posteriormente por COVID-19. En el caso de las lesiones hepáticas correspondían a dos pacientes, uno con un Ki del 5% y otro del 13%, en los cuales la realización del estudio metabólico con FDG permitió detectar una

enfermedad más agresiva y con peor pronóstico que cambió la estrategia terapéutica. El paciente con Ki13% presentaba un TNEp con metástasis hepáticas, ganglionares y óseas. A pesar de que se objetivaron más lesiones en la PET [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC, la mayor parte las mismas presentaba captación de ambos radiofármacos y las lesiones hepáticas mostraban únicamente elevado incremento de la actividad metabólica, por lo que, debido al elevado potencial maligno de este tumor, el paciente fue tratado con somatulina y CAPTEM falleciendo a los 2 meses. El otro paciente, con Ki5% y también origen pancreático, había recibido previamente PRRT y presentaba varias lesiones hepáticas con expresión de SSTR, dos con captación por parte de ambos radiofármacos y una con avidéz exclusiva por la FDG. En este caso, se decidió realizar retratamiento con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE para tratar la enfermedad con expresión de SSTR y TARE sobre la lesión hipermetabólica con el fin de realizar un tratamiento dirigido sobre la metástasis más agresiva. Así como la realización de la PET con [¹⁸F]-FDG contribuyó a la elección del tratamiento en estos pacientes G2, la obtención de imágenes PET con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC también fue de vital importancia en la elección terapéutica de algunos pacientes G3. Dos de estos pacientes de alto grado (Ki35% y Ki37%), a pesar de que teóricamente presentaban una enfermedad más agresiva, mostraron sobreexpresión patológica de SSTR en todas sus lesiones sin evidenciarse enfermedad en la PET con FDG, por ello se decidió en comité multidisciplinar realizar tratamiento con Luthatera[®]. Además, en otros tres pacientes G3 (Ki35%, Ki40% y Ki41%), coexistían algunas lesiones con expresión única de SSTR y otras con captación variable por ambos radiofármacos, siendo predominante la captación en el estudio [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC, por lo que también se optó la administración de tratamiento radiometabólico con [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE. En estos pacientes G3, a pesar de su alto índice proliferativo, su positividad en el estudio de SSTR supuso la elección del tratamiento con Luthatera[®].

Estos hallazgos son concordantes con los descritos por Kayani et al. (159), en los que la realización de la PET/TC combinada supuso un cambio en el manejo terapéutico de un 1 paciente G2 y de 3 pacientes G3. Aunque debido al fenómeno “flip-flop” cabría esperar que los tumores de mayor grado no presentaran elevada expresión de SSTR, hasta el 70% de los TNE de grado intermedio y alto pueden tener sobreexpresión de estos receptores (160). En el estudio de Panagiotidis et al. (74) se demostró que la PET con FDG tenía un moderado impacto clínico en los TNE G2, ya que solamente en 10 de los 24 pacientes que conformaban este subgrupo las decisiones terapéuticas se tomaron en función de los resultados de la FDG. Este grupo propone que en los pacientes con un $Ki67 \leq 12\%$ la PET con [^{18}F]-FDG debe limitarse y valorarse individualmente, debiéndose realizar más estudios con el fin de determinar un valor de $Ki67$ a partir del cual la realización de este estudio molecular suponga un cambio en el manejo clínico del paciente (74). En este sentido, las guías ENETS (49) recomiendan la realización de una PET FDG en aquellos G2 con un $Ki > 10-20\%$, señalando las guías ESMO (71) que para obtener una adecuada información diagnóstica y pronóstica se deberían realizar la PET combinada en los TNEs G2 y G3; sin embargo, también cuestionan su realización en todos los pacientes dado que no existen suficientes estudios que apoyen su uso en la práctica clínica habitual. Con respecto a los G3 y NEC, el último documento de consenso publicado (161), recomienda la adquisición de ambas técnicas de imagen funcional con el fin de contribuir al pronóstico y selección de aquellos tumores menos agresivos que se puedan beneficiar de PRRT sólo o en combinación con QT. En el estudio de You et al. (160), todos los pacientes de alto grado presentaban sobreexpresión de SSTR, lo que resalta la importancia de utilizar la PET con [^{68}Ga]-SSA para localizar a los pacientes que se puedan ser tratados con [^{177}Lu]-DOTA-TATE. Además, en este mismo estudio, el [^{68}Ga]-DOTA-TATE no fue inferior a la FDG en

los G3 en la detección de más lesiones o metástasis a distancia, lo que puede estar en relación con la heterogeneidad molecular intrapaciente, por lo que concluyen que ambas pruebas de imagen son complementarias. Aunque no existen muchos estudios que hayan valorado la utilidad del [^{177}Lu]-DOTA-TATE en pacientes G3, existen algunas publicaciones con resultados prometedores (114,162). Zhang et al. (162) valoraron la SLP y la SG de 69 pacientes con TNEs de diversos orígenes que habían recibido PRRT, objetivándose que en aquellos con un $\text{Ki67} \leq 55\%$ la mediana de SLP y la SG eran de 11 y 22 meses respectivamente, mientras que en aquellos pacientes con un $\text{Ki67} > 55\%$ las cifras disminuían a 4 y 7 meses. Además, se demostró que aquellos pacientes que presentaban solo positividad en la PET [^{68}Ga]-DOTA-SSA tenían una mayor SLP y SG (24 y 42 meses) que aquellos con lesiones que mostraban elevado hipermetabolismo de [^{18}F]-FDG (7.1 y 17.2 meses). Por lo tanto, el tratamiento con [^{177}Lu]-DOTA-TATE demostró ser una terapia eficaz en los G3, especialmente en aquellos casos con un $\text{Ki67} \leq 55\%$ y una elevada captación de [^{68}Ga]-DOTA-SSA con escasa o nula captación de FDG. Además de la importancia pronóstica de la PET/TC combinada en tumores de alto grado tratados con PRRT, en el estudio de Severi et al. (163) en 52 TNEs G1/G2 que habían recibido Lutathera[®], se objetivó que aquellos pacientes con PET FDG negativa no presentaban progresión de la enfermedad en la primera evaluación tras finalizar la terapia; sin embargo, el 32% de los pacientes G2 con FDG positiva no mostraron respuesta al tratamiento. Estos autores concluyen que la realización de la PET/TC con [^{18}F]-FDG permite seleccionar a aquellos pacientes que probablemente se beneficien de terapias más agresivas, como la combinación de quimioterapia y PRRT. Por ello, las principales guías y consensos (49,73) recomiendan la realización de la PET con [^{18}F]-FDG en todos los pacientes candidatos a recibir PRRT con el fin de excluir la presencia lesiones mismatch.

A pesar de las excelentes cifras de sensibilidad que mostraron ambas técnicas de imagen funcional conjuntamente, es importante señalar que el estudio no estuvo exento de falsos negativos. El caso más llamativo fue el anteriormente comentado de una metástasis hepática (Ki60%, 22 mitosis/2 mm²) de un TNEp que no mostraba sobreexpresión de SSTR ni avidéz por la [¹⁸F]-FDG. Debido a su elevado Ki67 y al fenómeno “flip-flop” podría justificarse la negatividad en el estudio [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC (126); sin embargo, es difícil intentar explicar el resultado negativo de la FDG. La captación de [¹⁸F]-FDG viene determinada por diversos factores además de la proliferación, entre ellos se encuentran la hipoxia tumoral, la neovascularización y la vía oncogénica activada, por lo que alguno de estos factores pudo haber influido en la negatividad de la lesión hepática. Además de este paciente G3, dos pacientes G2 mostraron resultados negativos en ambas técnicas de imagen. En uno de ellos, un TNEp con Ki15%, la recurrencia se diagnosticó en base a la aparición de pequeños implantes abdominales en una TC de seguimiento sin mostrar estas lesiones captación significativa por parte de ninguno de los radiofármacos (Ver ANEXO 4. Figura 35). Pueden existir falsos negativos de la PET con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC cuando las lesiones expresan un subtipo diferente de SSTR o si existe un bajo volumen tumoral (72), pudiendo estar relacionado alguno de estos factores con la negatividad en el estudio con SSA. En el otro paciente, un TNEp con Ki8%, el diagnóstico de TNE recurrente se basó en la elevación progresiva del CEA, sin histología positiva.

Para una adecuada interpretación de las imágenes PET, es importante reconocer los lugares de captación y eliminación fisiológica de los radiofármacos, así como como la presencia de lesiones patológicas que pueden mostrar avidéz por la FDG o expresar SSTR sin estar en relación con el TNE a estudio. La FDG es un análogo de la glucosa y, por lo tanto, las células que presenten una

elevada actividad metabólica van a incorporar [¹⁸F]-FDG, por ello, la patología inflamatoria/infecciosa y traumática, así como neoplasias de otras estirpes celulares van a ser objetivables en estas imágenes PET (164). Durante la valoración de los cortes tomográficos, se objetivaron adenopatías axilares, supraclaviculares e hiliomediastínicas hipermetabólicas, siendo en algunos casos biopsiadas con resultado anatomopatológico de inflamación granulomatosa y en otros casos mostrándose una normalización de su actividad metabólica en subsiguientes estudios de control (Ver ANEXO 4. Figura 36 A y B). Además, en un paciente con un TNE de intestino delgado G1 se visualizaron dos lesiones pulmonares sin expresión de SSTR y FDG positivas, con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma (Ver ANEXO 4. Figura 36 C y D). En el caso del PET con SSA, las lesiones osteoblásticas (fracturas, osteofitos, Enfermedad de Paget), inflamatorias (ganglios reactivos, cambios postratamiento con RT, tuberculosis/sarcoidosis) y otros tumores como los meningiomas, linfomas cerebrales o tumores de mama pueden expresar SSTR (165,166). Se detectaron 2 meningiomas (Ver ANEXO 4. Figura 36 E y F) y unas adenopatías axilares reactivas que presentaban sobreexpresión de SSTR.

La realización conjunta de ambas técnicas imagen molecular permite valorar simultáneamente la biología tumoral (sobreexpresión de SSTR y metabolismo glicídico). Las diferentes lesiones pueden mostrar distintos grados de captación por parte de cada radiofármaco y, por lo tanto, distintos grados de diferenciación y agresividad (158). Ambos estudios nos aportan información complementaria y pueden proporcionar datos sobre heterogeneidad molecular en todo el cuerpo, algo que no puede evaluar con una única biopsia en un determinado órgano (126). El Ki67 obtenido de una sola muestra histológica podría no ser representativo de todas las lesiones tumorales, además, este parámetro puede cambiar durante el transcurso de la enfermedad,

afectando al pronóstico y manejo terapéutico (153,167). Por ello, la realización de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG podría ser útil como guía para re-biopsiar lesiones, sobre todo aquellas más agresivas que marquen el pronóstico de la enfermedad, así como para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente, aunque estas indicaciones tienen que ser valoradas mediante estudios prospectivos (158).

Nuestro trabajo presenta limitaciones. En primer lugar, es un estudio de carácter retrospectivo. Además, el número de pacientes incluidos es escaso debido a la baja incidencia de la propia patología, haciendo necesarios estudios multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes en cada subgrupo con el fin de lograr resultados más concluyentes. Asimismo, no se disponía de una muestra histológica de todas las lesiones en aquellos pacientes en los que coexistían lesiones con afinidad por ambos radiofármacos para una correcta valoración de la heterogeneidad molecular intralesión e intrapaciente. Aunque sería lo ideal, no es factible en la práctica clínica habitual tener confirmación histológica de todas las lesiones. Por último, al ser una técnica de reciente instauración el tiempo de seguimiento no fue lo suficientemente largo para evaluar la respuesta al tratamiento mediante estas técnicas de imagen o para valorar parámetros de supervivencia.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio nos inducen las siguientes conclusiones:

- 1.- La sensibilidad conjunta de ambas PET/TC (96%) es mayor que la del [^{68}Ga]-DOTA-TOC (84%) y de la [^{18}F]-FDG (44%) por separado, objetivándose diferencias significativas.
- 2.- Todos los pacientes G1 mostraron expresión patológica de SSTR y ninguno presentó un incremento de la actividad metabólica en el estudio con [^{18}F]-FDG. Sin embargo, el reducido número de pacientes incluido en este subgrupo no nos permite deducir con seguridad si es suficiente realizar exclusivamente el PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC.
- 3.- En los pacientes G2, tanto la sensibilidad como el número de lesiones detectadas con el [^{68}Ga]-DOTA-TOC fue superior a la [^{18}F]-FDG, existiendo diferencias significativas.
- 4.- En los TNE G3 no se objetivaron diferencias significativas entre ambos radiofármacos. Sin embargo, la realización de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y [^{18}F]-FDG permitió detectar enfermedad en el 100% de este subgrupo.
- 5.- La sensibilidad de la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC y con la de la [^{18}F]-FDG se correlaciona estadística y significativamente con el índice proliferativo Ki67.
- 7.- La realización de ambas pruebas de imagen funcional, sobre todo en los G2 y G3, permite demostrar la heterogeneidad

molecular de los TNEs metastásicos, así como contribuir a la selección de un tratamiento más adecuado, particularmente en aquellos pacientes de alto grado que pueden beneficiarse de una terapia con radionúclidos.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Prado-Wohlwend S, Bernal-Vergara JC, Utrera-Costero A, Cañón-Sánchez JR, Agudelo-Cifuentes M, Bello-Arques P. Terapia con péptidos radiomarcados con [177Lu]Lu-DOTA-TATE. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2022 ene 1;41(1):55-65.
2. Díaz Pérez JÁ. Neuroendocrine system of the pancreas and gastrointestinal tract: origin and development. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 Suppl 2:2-9.
3. Oberg K, Modlin IM, de Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015 sep 1;16(9):e435-46.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker R v., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008 ene;9(1):61-72.
5. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña v, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010 sep 21;21(9):1794-803.
6. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 nov;68(6):471-87.

7. Chin RI, Wu FS, Menda Y, Kim H. Radiopharmaceuticals for Neuroendocrine Tumors. *Semin Radiat Oncol.* 2021 ene 1;31(1):60-70.
8. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med.* 2017 ene 12;376(2):125-35.
10. Gatto F, Barbieri F, Arvigo M, Thellung S, Amarù J, Albertelli M, et al. Biological and Biochemical Basis of the Differential Efficacy of First and Second Generation Somatostatin Receptor Ligands in Neuroendocrine Neoplasms. *Int J Mol Sci.* 2019 ago 2;20(16):3940.
11. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, Bregeaud L, Pepper MS, Ruszniewski P, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology.* 1998;32(2):133-8.
12. Capdevila J, Argilés G, Mulet-Margalef N, Tabernero J. Neuroendocrine tumors: The age of targeted therapies. *Endocrinología Nutr.* 2012;59(7):438-51.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med.* 2011 feb 10;364(6):501-13.
14. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR Pathway Genes are

- Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science* (1979). 2011;331(6021):1199-203.
15. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.
 16. Capdevila J, Meeker A, García-Carbonero R, Pietras K, Astudillo A, Casanovas O, et al. Molecular biology of neuroendocrine tumors: from pathways to biomarkers and targets. *Cancer Metastasis Rev*. 2014;33(1):345-51.
 17. Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori*. 2010;96(5):797-801.
 18. Öberg K. The Genesis of the Neuroendocrine Tumors Concept: From Oberndorfer to 2018. *Endocrinol Metab Clin North America*. 2018 sep 1;47(3):711-31.
 19. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA oncol*. 2017 oct 1;3(10):1335-42.
 20. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72.
 21. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43.
 22. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18.

23. Palepu J, Shrikhande S v., Bhaduri D, Shah RC, Sirohi B, Chhabra V, et al. Trends in diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in India: A report of multicenter data from a web-based registry. *Indian J gastroenterol.* 2017;36(6):445-51.
24. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* . 1963;1(7275):238-9.
25. Soca J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer.* 1971;28(4):990-8.
26. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991-1002.
27. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological Typing of Endocrine Tumours. *Histological Typing of Endocrine Tumours.* Springer Berlin Heidelberg; 2000.
28. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology.* 2018;31(12):1770-86.
29. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76(2):182-8.
30. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(6):R211-8.
31. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on

- Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
32. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
 33. Ueda Y, Toyama H, Fukumoto T, Ku Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification. *J Pancreas.* 2018;S(3):366-70.
 34. Zhang XF, Xue F, Wu Z, Lopez-Aguilar AG, Poultsides G, Makris E, et al. Development and Validation of a Modified Eighth AJCC Staging System for Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg [Internet].* 2020;275(6):e773-80. Available from: www.annalsofsurgery.com
 35. Al-Toubah T, Strosberg J. Progress in TNM staging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(2):238-40.
 36. Yoon JY, Kumta NA, Kim MK. The Role of Endoscopy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Clin endosc.* 2021;54(6):818-24.
 37. Warsinggih, Liliyanto, Prihantono, Ariani GDW, Faruk M. Colorectal neuroendocrine tumors: A case series. *Int J Surg Case Reports.* 2020;72:411.
 38. Jackson AS, Rosenthal A, Cattoni M, Bograd AJ, Farivar AS, Aye RW, et al. Staging System for Neuroendocrine Tumors of the Lung Needs to Incorporate Histologic Grade. *Ann Thor Surg.* 2020;109(4):1009-18.

39. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, Haroon NN, George AS, Pappachan JM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(3):231-55.
40. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020;41(2):371-403.
41. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-37.
42. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381(6):552-65.
43. Herrera-Martínez AD, Hofland LJ, Gálvez Moreno MA, Castaño JP, de Herder WW, Feelders RA. Neuroendocrine neoplasms: current and potential diagnostic, predictive and prognostic markers. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(3):R157-79.
44. Modlin IM, Kidd M, Bodei L, Drozdov I, Aslanian H. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1223-32.
45. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):125-38.
46. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Groosman A, Jensen R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards

- of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105:201-11.
47. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153-71.
 48. Pó Łtorak-Szymczak G, Budlewski T, Furmanek MI, Wierzba W, Sklinda K, Walecki J, et al. Radiological Imaging of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Review of Current Literature Emphasizing the Diagnostic Value of Chosen Imaging Methods. *Front Oncol*. 2021;15(11):670233.
 49. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44.
 50. Sahani D v., Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013;266(1):38-61.
 51. Baghdadi A, Ghadimi M, Mirpour S, Hazhirkarzar B, Motaghi M, Pawlik TM, et al. Imaging neuroendocrine tumors: Characterizing the spectrum of radiographic findings. *Surg Oncol*. 2021;37:101529.
 52. Morse B, Al-Toubah T, Montilla-Soler J. Anatomic and Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(9):75.

53. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, Kebebew E, Untch BR, Wang YZ, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46(6):715-31.
54. Blažević A, Zandee WT, Franssen GJH, Hofland J, van Velthuysen MLF, Hofland LJ, et al. Mesenteric fibrosis and palliative surgery in small intestinal neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):245-54.
55. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al. The north American neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46(6):707-14.
56. Benson REC, Rosado-De-Christenson ML, Santiago Martínez-Jiménez, Kunin JR, Pettavel PP. THORACIC NEOPLASMS. *Radiographics*. 2013;33(6):1631-49.
57. Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJM. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44:73-87.
58. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 oct;18(S1):S27-51.
59. Krenning EP, Breeman WAP, Kooij PPM, Lameris JS, Bakker WH, Koper JW, et al. Localization of endocrine-related tumors with radio iodinated analogue of somatostatin. *The Lancet*. 1989;333(8632):242-4.
60. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, et al. Procedure Guideline for Somatostatin Receptor

- Scintigraphy with ^{111}In -Pentetreotide. *J Nucl Med.* 2001;42:1134-8.
61. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, et al. Tc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm.* 2020;13:166-76.
 62. Kroiss AS. Current status of functional imaging in neuroblastoma, pheochromocytoma, and paraganglioma disease. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(1-2):25-32.
 63. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, Kerstens MN, Albersy F, Dullaart RPF. ^{111}In -octreotide is superior to ^{123}I -metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. *J Nucl Med.* 2008;49(8):1232-7.
 64. Muros M, Aroui T, Rivas-Navas D, Fernandez-Fernandez J. Integration of molecular imaging in the personalized approach to neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;66(2):116-29.
 65. Adams M, Turkington T, Wilson J, Wong T. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *Am J Roentgenology.* 2010;195(2):310-20.
 66. Hope TA, Bergsland EK, Fani Bozkurt M, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018;59(1):66-74.
 67. Hope TA. Updates to the Appropriate-Use Criteria for Somatostatin Receptor PET. *J Nucl Med.* 2020;61(12):1764.
 68. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the

- Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2017;58(5):756-61.
69. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, 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(6):588-97.
70. Taïeb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocrinología Relat Cancer.* 2019;26(11):R627-52.
71. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60.
72. Hofman MS, Hicks RJ. Changing Paradigms with Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Discov Med.* 2012;14(74):71-81.
73. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer.* 2021;146:56-73.
74. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, et al. Comparison of the Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2017;58(1):91-6.

75. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med.* 2021;62(8):1033-42.
76. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-37.
77. Piccardo A, Fiz F, Bottoni G, Ugolini M, Noordzij W, Trimboli P. Head-to-head comparison between 18 F-DOPA PET/CT and 68 Ga-DOTA peptides PET/CT in detecting intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021 oct 1;95(4):595-605.
78. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 ene 1;47(1):61-77.
79. Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curt Oncol Rep.* 2021 dic 1;23(12):143.
80. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, Uiters J, Bouterfa H, Kaufmann J, et al. Sensitivity Comparison of 68 Ga-OPS202 and 68 Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med.* 2018;59(6):915-21.
81. Eto K, Yoshida N, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba H. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(6):652.

82. Fave GD, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24.
83. Ramage JK, de Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):139-43.
84. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 5 on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2021;32(4):439-51.
85. Tai E, Kennedy S, Farrell A, Jaber A, Kachura J, Beecroft R. Comparison of transarterial bland and chemoembolization for neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol*. 2020;27(6):e537-46.
86. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, et al. GEP-NETS UPDATE: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R151-66.
87. Sartori S, Bianchi L, Vece F di, Tombesi P, Di F. Liver-directed therapies for liver metastases from neuroendocrine neoplasms: Can laser ablation play any role? *World J Gastroenterol*. 2020;26(23):3118-25.
88. Barat M, Cottureau AS, Kedra A, Dermine S, Palmieri LJ, Coriat R, et al. The Role of Interventional Radiology for the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumor: An Updated Review. *J Clin Med*. 2020;9(7):1-21.

89. Cazzato RL, Hubel  F, de Marini P, Ouvrard E, Salvadori J, Addeo P, et al. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Metastases: From Interventional Radiology to Nuclear Medicine Procedures. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6368.
90. Rodríguez-Fraile M, I narrairaegui M. Radioembolización de tumores hepáticos con 90Y-microesferas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(4):244-57.
91. Frilling A, Clift AK, Braat AJAT, Alsafi A, Wasan HS, Al-Nahhas A, et al. Radioembolisation with 90Y microspheres for neuroendocrine liver metastases: an institutional case series, systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(7):773-83.
92. Braat AJAT, Ahmadzadehfar H, Kappadath SC, Stothers CL, Frilling A, Deroose CM, et al. Radioembolization with 90 Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43(2):246-53.
93. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3049.
94. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escol  C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *Int J Mol Sci* . 2020;21(5):1682.
95. Rinke A, M ller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.

96. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
97. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens FALM, Gálvez Moreno MA, et al. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. 2019;79(1):21-42.
98. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017;28(2):339-43.
99. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
100. Das S, Al-Toubah T, Strosberg J. Chemotherapy in Neuroendocrine Tumors. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 4872. 2021;13(19):4872.
101. Herrmann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic Concepts: More Than Just a Fashion Trend-Introduction and Overview. *J Nucl Med* . 2017;58 (suppl 2):1S-2S.
102. Carreras JL, Blanes AM, Wakfie-Corieh C, Cabrera N, Candil A, Rey C. Teragnosis en medicina nuclear. *Anales RANM*. 2020;137:54-9.
103. Hertz S, Roberts A, Salter WT. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. the metabolism of iodine in Graves disease. *J Clin Invest*. 1942;21(1):25-9.

104. Krenning EP, Kooij PPM, Bakker WH, Breeman WAP, Postema PTE, Kweekboom DJ, et al. Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide. A case history. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;733(1):496-506.
105. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4821.
106. Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. ¹¹¹In-Pentetreotide Scintigraphy Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med.* 2019;60(9):1266-9.
107. Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, Breeman WA, Bakker WH, de Herder WW, et al. The role of radioactive somatostatin and its analogues in the control of tumor growth. *Recent Results Cancer Res.* 2000;153:1-13.
108. AEMPS. Ficha técnica resumen de las características del producto: Lutathera. Ministerio de Sanidad, política e igualdad. 2017.
109. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2578-84.
110. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-63.

111. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-24.
112. Strosberg J, Leeuwenkamp O, Siddiqui MK. Peptide receptor radiotherapy re-treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021 feb 1;93:102141.
113. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷ Lu-DOTA,Tyr 3]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):704-17.
114. Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(3):R67-77.
115. AEMPS. Ficha técnica GalliaPharm 0,74 - 1,85 GBq Generado de radionúclido. 2014. Ministerio de Sanidad, política e igualdad. [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79102/FT_79102.html
116. AEMPS. Ficha técnica Somakit Tic 40 microgramos equipo de reactivos para preparación farmacéutica. 2018. Ministerio de Sanidad, política e igualdad. [Internet]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161141001/FT_1161141001.html
117. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial or limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika.* 1934;26(4):404-13.

118. McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika* 1947 12:2. 1947 jun;12(2):153-7.
119. Gibbons JD, Chakraborti S. *Nonparametric Statistical Inference* (5th ed.). Chapman and Hall/CRC; 2010.
120. Cortés Blando A, Martínez Lázaro R. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreotida (SomaKit TOC ®) en la localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados. 2018. Ministerio de Sanidad, política e igualdad.
121. Singh S, Poon R, Wong R, Metser U. 68Ga PET Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2018;43(11):802-10.
122. Suárez-Piñera M, Visa Turno L, Ilzarbe L, Zugazaga A, Poves I, Mestre-Fusco A, et al. PET/TC con análogos de la somatostatina en el estudio de tumores neuroendocrinos, experiencia inicial. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38(6):382-5.
123. Plaza López PJ, Suarez Pinera M, Mestre Fusco A, Domenech Brasero B, Pifarré Muntané P, Rivera Codias E. Impacto clínico del PET/TC Ga68-DOTATOC en tumores de origen neuroendocrino. Experiencia preliminar. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(10):636-42.
124. Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, et al. Safety and Efficacy of 68 Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2016;57:708-14.
125. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, 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 feb 20;34(6):588-97.
126. Kaewput C, Vinjamuri S. Role of Combined ⁶⁸Ga DOTA-Peptides and ¹⁸F FDG PET/CT in the Evaluation of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Diagnostics.* 2022 feb 1;12(2):280.
127. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(5):704-12.
128. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, Loft A, Kiil Berthelsen A, Oturai P, et al. ¹⁸F-FDG PET is Superior to WHO Grading as a Prognostic Tool in Neuroendocrine Neoplasms and Useful in Guiding PRRT: A Prospective 10-Year Follow-up Study. *J Nucl Med.* 2021;62(6):808-15.
129. Shi H, Jiang C, Zhang Q, Qi C, Yao H, Lin R. Clinicopathological heterogeneity between primary and metastatic sites of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Diagn Pathol.* 2020;15:108.
130. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New Engl J Med.* 2012;366(10):883-92.
131. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, Karunanithi S, Reddy RM, Patnecha M, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT and ¹⁸F-FDG PET-CT: competitive or complimentary? *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):e27-34.

132. Muffatti F, Partelli S, Cirocchi R, Andreasi V, Mapelli P, Picchio M, et al. Combined ^{68}Ga -DOTA-peptides and ^{18}F -FDG PET in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms (NEN). *Clinical and Translational Imaging* . 2019;7(3):181-8.
133. Liu X, Li N, Jiang T, Xu H, Ran Q, Shu Z, et al. Comparison of gallium-68 somatostatin receptor and ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Hell J Nucl Med*. 2020;23(2):188-200.
134. Zhang P, Yu J, Li J, Shen L, Li N, Zhu H, et al. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2340389.
135. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, 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(11):2447-55.
136. Chen SH, Chang YC, Hwang TL, Chen JS, Chou WC, Hsieh CH, et al. ^{68}Ga -DOTATOC and ^{18}F -FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: A prospective study in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117(6):480-7.
137. Cingarlini S, Ortolani S, Salgarello M, Butturini G, Malpaga A, Malfatti V, et al. Role of Combined ^{68}Ga -DOTATOC and ^{18}F -FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Workup of Pancreas Neuroendocrine Tumors: Implications for Managing Surgical Decisions. *Pancreas*. 2017;46(1):42-7.

138. Caballero Perea D, Rosario B, Villegas C, Rodríguez D, Miguel J, García Velloso D, et al. Grupo cooperativo (SEOR-SEMNiM-SEFM) de PET-TC en planificación de radioterapia. <https://www.semnim.es/wp-content/uploads/2019/07/32.pdf>.
139. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, von Guggenberg E, Prommegger R, Warwitz B, et al. Current knowledge on the sensitivity of the ^{68}Ga -somatostatin receptor positron emission tomography and the SUV max reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *J Nucl Med Mol Imaging* . 2016;43(11):2072-83.
140. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017 44:9. 2017;44(9):1588-601.
141. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. ^{68}Ga -DOTATOC versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52(12):1864-70.
142. Koopman D, Jager PL, Slump CH, Knollema S, van Dalen JA. SUV variability in EARL-accredited conventional and digital PET. *EJNMMI Res*. 2019;9:106.
143. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, Panzuto F, Salgarello M, Polenta V, et al. The role of combined ^{68}Ga -DOTANOC and $(^{18}\text{F})\text{FDG}$ PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2014;100(4):293-9.
144. Simsek DH, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanli Y, Aykan F, Unal S, 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(11):1811-7.
145. Yu J, Li N, Li J, Lu M, Leal JP, Tan H, et al. The Correlation Between [⁶⁸ Ga]DOTATATE PET/CT and Cell Proliferation in Patients With GEP-NENs. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(5):984-90.
 146. Kaewput C, Suppiah S, Vinjamuri S. Correlation between Standardized Uptake Value of ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Pathological Classification of Neuroendocrine Tumors. *World J Nucl Med.* 2018;17(1):34-40.
 147. Werner RA, Ilhan H, Lehner S, Papp L, Zsótér N, Schatka I, et al. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol.* 2019;21:582-90.
 148. Sharma P, Naswa N, KC SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, et al. Comparison of the prognostic values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(12):2194-202.
 149. Lee H, Eads JR, Pryma DA. ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography-Computed Tomography Quantification Predicts Response to Somatostatin Analog Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist.* 2021;26(1):21.
 150. Lee DY, Kim Y il. Prognostic Value of Maximum Standardized Uptake Value in ⁶⁸Ga-Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2019;44(10):777-83.

151. Carideo L, Prosperi D, Panzuto F, Magi L, Pratesi MS, Rinzivillo M, et al. Role of Combined [68Ga]Ga-DOTA-SST Analogues and [18F]FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):1032.
152. Thapa P, Ranade R, Ostwal V, Shrikhande S v., Goel M, Basu S. Performance of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics. *Nucl Med Comm*. 2016;37(10):1030-7.
153. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, Uprimny C, Kendler D, Buxbaum S, et al. Direct comparison of 68 Ga-DOTA-TOC and 18 F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* . 2016;43(9):1585-92.
154. Langen Stokmo H, Aly M, Bowitz Lothe IM, Borja AJ, Mehdizadeh Seraj S, Ghorpade R, et al. Volumetric parameters from [18 F]FDG PET/CT predicts survival in patients with high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(7):e13170.
155. Hou J, Long T, Yang Y, Chen D, Hu S. The Potential Prognostic Value of Dual-Imaging PET Parameters Based on 18F-FDG and 18F-OC for Neuroendocrine Neoplasms. *Mol Imaging*. 2022;2022:6511179.
156. Jiménez-Ballvé A, García García-Esquinas M, Salsidua-Arroyo O, Serrano-Palacio A, García-Sáenz JA, Ortega Candil A, et al. Papel pronóstico del volumen metabólico tumoral y de la glucólisis tumoral total en los estudios 18F-FDG PET/TC de

- estadificación del cáncer localmente avanzado de mama. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016 nov 1;35(6):365-72.
157. Chan DLH, Pavlakis N, Schembri GP, Bernard EJ, Hsiao E, Hayes A, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics.* 2017;7(5):1149.
158. Karfis I, Marin G, Levillain H, Drisis S, Muteganya R, Critchi G, et al. Prognostic value of a three-scale grading system based on combining molecular imaging with 68 Ga-DOTATATE and 18 F-FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasias. *Oncotarget.* 2020;11(6):589-99.
159. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (Dota-DPhe1, Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer.* 2008;112(11):2447-55.
160. You H, Kandathil A, Beg M, de Blanche L, Kazmi S, Subramaniam RM. Ga-68 DOTATATE PET/CT and F-18 FDG PET/CT in the evaluation of low and intermediate versus high-grade neuroendocrine tumors. *Nucl Med Comm.* 2020;41(10):1060-5.
161. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer.* 2021;146:56-73.
162. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Müller D, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med.* 2019;60(3):377-85.

163. Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):881-8.
164. Purbhoo K, Vangu MDT. Normal Variants and Pitfalls of 18F-FDG PET/CT Imaging in Pediatric Oncology. *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2022;2:825891.
165. Malan N, Vangu MDT. Normal Variants, Pitfalls and Artifacts in Ga-68 DOTATATE PET/CT Imaging. *Frontiers in Nuclear Medicine*. 2022 feb 7;0:4.
166. Bashir A, Broholm H, Clasen-Linde E, Vestergaard MB, Law I. Pearls and Pitfalls in Interpretation of 68Ga-DOTATOC PET Imaging. *Clin Nucl Med*. 2020;45(6):e279-80.
167. Singh S, Hallet J, Rowsell C, Law CHL. Variability of Ki67 labeling index in multiple neuroendocrine tumors specimens over the course of the disease. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014;40(11):1517-22.

ANEXOS

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: HOJA INFORMATIVA DEL PET/TC CON [^{68}Ga]-DOTA-TOC



**Complejo Hospitalario
Universitario de
Santiago de Compostela**

Hospital Clínico Universitario
Hospital Xeral Básico de Conxo
Hospital Psiquiátrico de Conxo
Hospital Gil Casares

**INFORMACION ANTES Y DESPUES DE LA PRUEBA PET
(TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES) ⁶⁸Ga DOTA**

INFORMACIÓN GENERAL

Si su médico le ha pedido una Tomografía de Emisión de Positrones (PET) usted probablemente se planteará algunas dudas que le gustaría resolver. Este folleto tratará de contestarlas.

¿QUÉ ES UNA PRUEBA PET?

Es una exploración durante la cual se utiliza una pequeña cantidad de radiactividad para obtener imágenes.

Estas imágenes serán de gran utilidad para su médico, para ver el funcionamiento de un órgano, comprender mejor su enfermedad, completar su diagnóstico y así poder aplicarle el tratamiento más adecuado.

¿CÓMO SE HACE?

Administrando un compuesto con un radiofármaco (⁶⁸Ga DOTA), mediante una inyección en una vena. Después de la inyección es necesario esperar un tiempo en reposo (dependiendo del caso), acostado o sentado.

El aparato que hace estas imágenes se llama **cámara PET**. Durante la realización del estudio es necesario que permanezca inmóvil. Normalmente no será necesario que tenga que desnudarse, pero si tendrá que quitarse los objetos metálicos: medallas, monedas, llaves, etc., ya que producen interferencias sobre las imágenes. Durante la realización de la exploración es necesario que no se mueva. Usted podrá volver a su casa una vez terminadas las exploraciones y haber verificado las imágenes.

¿LA PRUEBA ES PELIGROSA?

No, ya que se administra una cantidad muy pequeña de radiactividad. La radiación que usted recibe es mucho más baja que la de un TAC y no aumenta con el número de las imágenes. Las sustancias que inyectamos no son tóxicas y generalmente no producen reacciones alérgicas.

¿QUIÉN PUEDE BENEFICIARSE DE UNA PRUEBA PET?

Casi todo el mundo, incluso los lactantes y personas de edad.

Si usted está embarazada, si piensa que puede estarlo o si tiene un retraso en la regla, debe advertirlo al personal del Servicio, médicos o enfermeras, antes de la inyección.

Si usted está en periodo de lactancia, adviértalo igualmente. Nosotros le diremos si es preciso que interrumpa la lactancia y por cuanto tiempo.

¿PUEDEN LOS NIÑOS BENEFICIARSE DE ESTAS PRUEBAS?

Sí. En los niños se administran pequeñas cantidades de sustancias radiactivas ajustadas a su edad, peso y talla.

¿ES NECESARIA UNA PREPARACIÓN ESPECIAL?

Solamente es recomendable que beba agua antes y después de la inyección.

¿SI LLEVO TRATAMIENTO MEDICO, DEBO INTERRUMPIRLO?

En general no es necesario abandonar ni modificar ningún tratamiento. Si hiciera falta que usted dejara el tratamiento, por el tipo de prueba a realizar, sería informado previamente.

¿PUEDO VENIR ACOMPAÑADO POR UN FAMILIAR O AMIGO?



**Complejo Hospitalario
Universitario de
Santiago de Compostela**

Hospital Clínico Universitario
Hospital Xeral Básico de Conxo
Hospital Psiquiátrico de Conxo
Hospital Gil Casares

Sí. Será bienvenido a nuestro Servicio.

Como en todos los centros sanitarios, el acceso de los niños está desaconsejado, siempre que no sean ellos los que se van a beneficiar de las pruebas. Por tanto, le rogamos que no traigan niños con usted. Tampoco es aconsejable que acudan mujeres embarazadas.

¿LA EXPLORACIÓN ES DOLOROSA?

Usted solo notará el pinchazo de la aguja, igual que cuando le hacen una extracción de sangre para un análisis. Normalmente no sentirá ningún efecto desagradable después de la inyección.

¿CUÁNTO TIEMPO DURA LA PRUEBA?

Tras la inyección estará en reposo unos 45-90 minutos. Después, lo habitual es que la obtención de las imágenes dure entre 15 minutos y una hora. No se preocupe si la exploración parece prolongarse, o si se multiplica el número de imágenes: nosotros lo hacemos así para conseguir la mejor calidad y la máxima información.

Su visita durará aproximadamente 2.5 horas incluido el tiempo para registrarse, y la prueba en sí.

¿DEBO TENER CIUDADO CON LOS NIÑOS?

Le aconsejamos que evite el contacto próximo y prolongado con niños durante el resto del día; De esta forma evita una exposición innecesaria de los niños a la radiación.

¿QUÉ PASA CON LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA?

Los resultados le serán enviados al médico que le ha pedido la exploración.

¿QUÉ OCURRE TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA PRUEBA PET?

Como en todas las exploraciones de Medicina Nuclear, una vez concluido el estudio de tomografía por emisión de positrones (PET), su organismo emitirá durante algunas horas una pequeña cantidad de radiación. Aunque de ninguna manera compromete su salud ni la de las personas que le rodean, es conveniente seguir unas sencillas normas de comportamiento durante este período de tiempo:

Es importante beber bastante durante el resto del día, para facilitar la eliminación urinaria del radiofármaco, que tendrá todavía pequeños niveles de radiación. Procure lavarse las manos muy bien después de ir al servicio.

Evitar el contacto próximo y prolongado con niños y mujeres embarazadas durante el resto del día (una separación de unos 2 m reduce el nivel de radiación a valores prácticamente inapreciables).

Para su tranquilidad debe saber que la dosis de radiación que recibe su organismo, en este tipo de exploración, es despreciable si la comparamos con las necesarias para provocar los más mínimos efectos secundarios apreciables. A modo de referencia, es entre dos y tres veces de la radiación ambiental que recibe una persona cada año y menor que la mayoría de las pruebas convencionales de Radiología.

La razón de aplicar estas medidas no es prevenir posibles consecuencias para la salud sino cumplir los criterios de Protección Radiológica que exigen minimizar, en la medida de lo posible, cualquier exposición de las personas a las radiaciones ionizantes por pequeñas que estas sean.

EL PERSONAL DEL SERVICIO DESEA QUE SU VISITA SEA LO MAS AGRADABLE POSIBLE.

8.2 ANEXO 2: HOJA INFORMATIVA DEL PET/TC CON [^{18}F]-FDG



Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Hospital Clínico Universitario
Hospital Xeral Básico de Conxo
Hospital Psiquiátrico de Conxo
Hospital Gil Casares

INFORMACION ANTES Y DESPUES DE LA PRUEBA PET (TOMOGRAFIA POR EMISION DE POSITRONES) ¹⁸ F FDG

INFORMACIÓN GENERAL

Si su médico le ha pedido una Tomografía de Emisión de Positrones (PET) usted probablemente se planteará algunas dudas que le gustaría resolver. Este folleto tratará de contestarlas.

¿QUÉ ES UNA PRUEBA PET?

Es una exploración durante la cual se utiliza una pequeña cantidad de radiactividad para obtener imágenes.

Estas imágenes serán de gran utilidad para su médico, para ver el funcionamiento de un órgano, comprender mejor su enfermedad, completar su diagnóstico y así poder aplicarle el tratamiento más adecuado.

¿CÓMO SE HACE?

Administrando un compuesto con un radiofármaco (FDG-F18), mediante una inyección en una vena. Después de la inyección es necesario esperar un tiempo en reposo (40-120 minutos dependiendo del caso), acostado o sentado.

El aparato que hace estas imágenes se **llama cámara PET**. Durante la realización del estudio es necesario que permanezca inmóvil. Normalmente no será necesario que tenga que desnudarse, pero si tendrá que quitarse los objetos metálicos: medallas, monedas, llaves, etc., ya que producen interferencias sobre las imágenes. Durante la realización de la exploración es necesario que no se mueva. Usted podrá volver a su casa una vez terminadas las exploraciones y haber verificado las imágenes.

¿LA PRUEBA ES PELIGROSA?

No, ya que se administra una cantidad muy pequeña de radiactividad. La radiación que usted recibe es mucho más baja que la de un TAC y no aumenta con el número de las imágenes. Las sustancias que inyectamos no son tóxicas y generalmente no producen reacciones alérgicas.

¿QUIÉN PUEDE BENEFICIARSE DE UN PRUEBA PET?

Casi todo el mundo, incluso los lactantes y personas de edad.

Si usted está embarazada, si piensa que puede estarlo o si tiene un retraso en la regla, debe advertirlo al personal del Servicio, médicos o enfermeras, antes de la inyección.

Si usted está en periodo de lactancia, adviértalo igualmente. Nosotros le diremos si es preciso que interrumpa la lactancia y por cuanto tiempo.

¿PUEDEN LOS NIÑOS BENEFICIARSE DE ESTAS PRUEBAS?

Sí. En los niños se administran pequeñas cantidades de sustancias radiactivas ajustadas a su edad, peso y talla.

¿ES NECESARIA UNA PREPARACIÓN ESPECIAL?

En la mayoría de los casos, debe ayunar como mínimo 4-6 horas antes.

Es recomendable que beba agua antes de la inyección.

En caso de pacientes diabéticos, deben acudir con la glucemia controlada. A veces, podemos administrar un relajante muscular.

ABRÍGUESE, incluso si es verano. Traiga una sudadera o suéter. Para que los resultados de la tomografía sean de óptima calidad, no puede pasar frío antes o durante la preparación para dicha prueba.

¿SI LLEVO TRATAMIENTO MEDICO, DEBO INTERRUMPIRLO?



**Complejo Hospitalario
Universitario de
Santiago de Compostela**

Hospital Clínico Universitario
Hospital Xeral Básico de Conxo
Hospital Psiquiátrico de Conxo
Hospital Gil Casares

En general no es necesario abandonar ni modificar ningún tratamiento. Si hiciera falta que usted dejara el tratamiento, por el tipo de prueba a realizar, sería informado previamente.

¿PUEDO VENIR ACOMPAÑADO POR UN FAMILIAR O AMIGO?

Sí. Será bienvenido a nuestro Servicio.

Si acude en coche, y dado que a veces administramos un relajante muscular, es conveniente que, de vuelta a casa, conduzca su acompañante.

Como en todos los centros sanitarios, el acceso de los niños está desaconsejado, siempre que no sean ellos los que se van a beneficiar de las pruebas. Por tanto, le rogamos que no traigan niños con usted. Tampoco es aconsejable que acudan mujeres embarazadas.

¿LA EXPLORACIÓN ES DOLOROSA?

Usted solo notará el pinchazo de la aguja, igual que cuando le hacen una extracción de sangre para un análisis. Normalmente no sentirá ningún efecto desagradable después de la inyección.

¿CUÁNTO TIEMPO DURA LA PRUEBA?

Tras la inyección estará en reposo unos 45-90 minutos. Después, lo habitual es que la obtención de las imágenes dure entre 15 minutos y una hora. No se preocupe si la exploración parece prolongarse, o si se multiplicar el número de imágenes: nosotros lo hacemos así para conseguir la mejor calidad y la máxima información.

Su visita durará aproximadamente 2.5 horas incluido el tiempo para registrarse, y la prueba en sí.

¿DEBO TENER CIUDADO CON LOS NIÑOS?

Le aconsejamos que evite el contacto próximo y prolongado con niños durante el resto del día; De esta forma evita una exposición innecesaria de los niños a la radiación.

¿QUÉ PASA CON LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA?

Los resultados le serán enviados al médico que le ha pedido la exploración.

¿QUÉ OCURRE TRAS LA REALIZACIÓN DE UNA PRUEBA PET?

Como en todas las exploraciones de Medicina Nuclear, una vez concluido el estudio de tomografía por emisión de positrones (PET), su organismo emitirá durante algunas horas una pequeña cantidad de radiación. Aunque de ninguna manera compromete su salud ni la de las personas que le rodean, es conveniente seguir unas sencillas normas de comportamiento durante este período de tiempo:

Es importante beber bastante durante el resto del día, para facilitar la eliminación urinaria del radiofármaco, que tendrá todavía pequeños niveles de radiación. Procure lavarse las manos muy bien después de ir al servicio.

Evitar el contacto próximo y prolongado con niños y mujeres embarazadas durante el resto del día (una separación de unos 2 m reduce el nivel de radiación a valores prácticamente inapreciables).

Para su tranquilidad debe saber que la dosis de radiación que recibe su organismo, en este tipo de exploración, es despreciable si la comparamos con las necesarias para provocar los más mínimos efectos secundarios apreciables. A modo de referencia, es entre dos y tres veces de la radiación ambiental que recibe una persona cada año y menor que la mayoría de las pruebas convencionales de Radiología.

La razón de aplicar estas medidas no es prevenir posibles consecuencias para la salud sino cumplir los criterios de Protección Radiológica que exigen minimizar, en la medida de lo posible, cualquier exposición de las personas a las radiaciones ionizantes por pequeñas que estas sean.

8.3 ANEXO 3: INFORME FAVORABLE AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

**DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia
(CEIm-G)**

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 30/06/22:

Título: Imagen funcional en tumores neuroendocrinos: evaluación de la heterogeneidad molecular mediante PET/CT con 68Ga DOTATOC y 18F FDG

Promotor: *Zulema Nogareda Seoane*

Tipo de estudio: EOM

Version: v. 1. DEL 12/04/2022.

Centros: CHU Santiago

Investigadores: Virginia Pubul

Código del Promotor: TNE6818

Código de Registro: 2022/234

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Paula López Vázquez (05/07/2022 10:16)
<https://sede.xunta.gal/cei/index.php?view=SAOC-5464-BOAH-OF40-TFSF-ES1W-MZJC-G165-7008-9970-04>



CEIm de Galicia
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complejo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Diego Santos García (Vicepresidente). Médico Especialista en Neurología.
Paula M^a López Vázquez (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Martina Lema Oreiro (Vicesecretaria). Farmacéutica de Hospital.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
Rafael Álvaro Millán Calenti. Asesor jurídico.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Irene Zarra Ferro. Farmacéutica de Hospital

En Santiago de Compostela,



8.4 ANEXO 4: FIGURAS

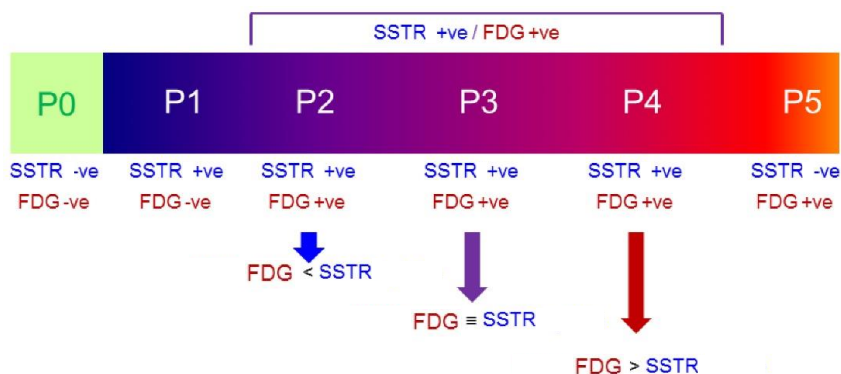


Figura 34: Sistema NETPET score. +ve: positivo. -ve: negativo. Modificado de (157). Licencia Creative Commons CC BY.

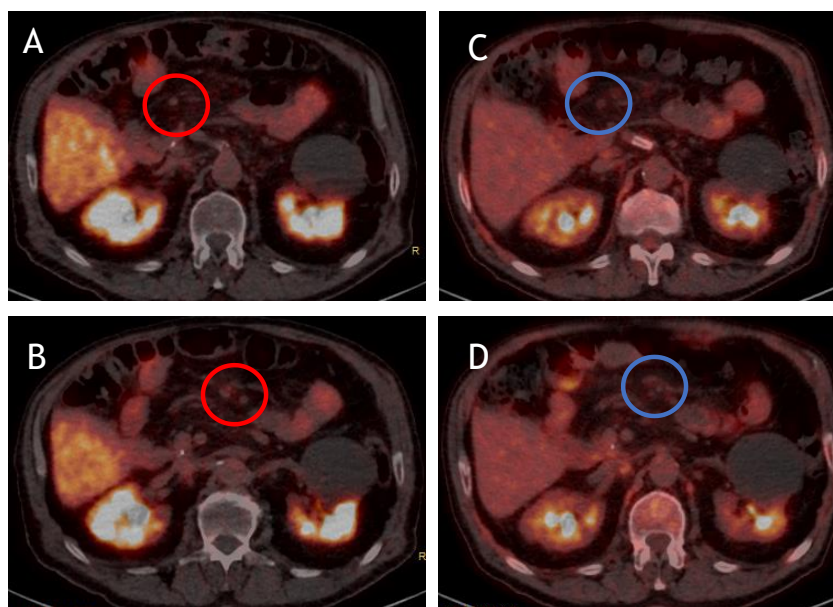


Figura 35: TNEp con implantes abdominales. (A,B) PET/TC con [⁶⁸Ga]-DOTA-TOC sin evidencia de sobreexpresión de SSTR en las pequeñas lesiones abdominales (círculo rojo). (C,D) PET/TC con [¹⁸F]-FDG sin que se objetiven lesiones hipermetabólicas (círculo azul).

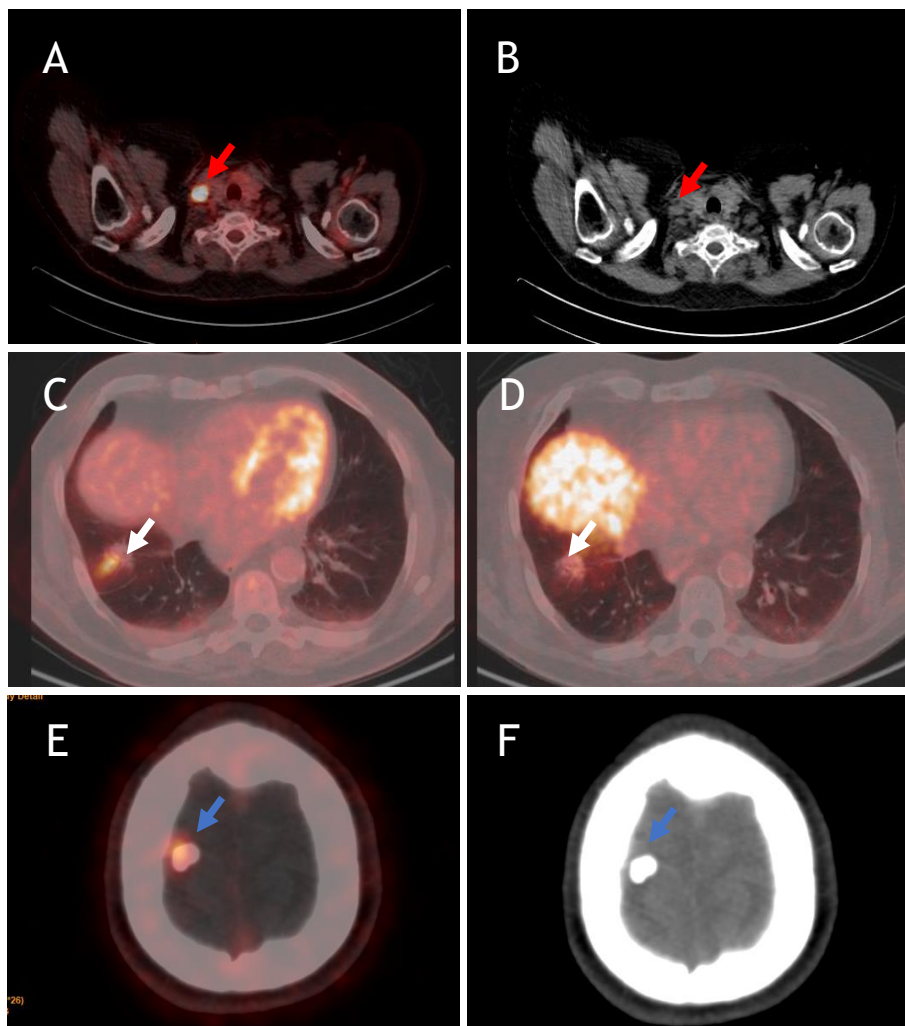


Figura 36: Captaciones no TNE. (A,B) PET/TC con $[^{18}\text{F}]$ -FDG. (A) Imagen de fusión que evidencia un foco de elevado hipermetabolismo (flecha roja); (B) TC de baja dosis en el que se visualiza una adenopatía supraclavicular derecha (flecha roja). (C,D) Nódulo pulmonar derecho. (C) PET/TC con $[^{18}\text{F}]$ -FDG y elevada actividad metabólica en el nódulo (flecha blanca); (D) PET/CT con $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-TOC con ausencia de captación en el mismo nódulo (flecha blanca). (E, F) Meningioma. (E) PET/CT con $[^{68}\text{Ga}]$ -DOTA-TOC que muestra una elevada expresión de SSTR en región parietal derecha (flecha azul); (F) TC de baja dosis en el que el foco visualizado en el PET se correlaciona con una lesión calcificada (flecha azul).

8.5 ANEXO 5: ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

8.5.1 Figuras

Figura 1: Diagrama del SSSTR y de las principales vías de señalización intracelular desencadenadas por la unión de los análogos de la somatostatina (SSA) con el SSSTR para ejercer efectos antisecretores y antiproliferativos.....	37
Figura 2: Clasificación morfológica de las NNE.	44
Figura 3: Signos clínicos en algunos TNEs.	61
Figura 4: TC y RM en TNE.	72
Figura 5: TC y pieza quirúrgica de un TNE.....	73
Figura 6: TC en TNEs pulmonares.	74
Figura 7: Captación fisiológica del [¹¹¹ In]-Octreoscan®.	77
Figura 8: Varón 76 años con TNE ileal G2 (Ki 4%) con metástasis hepáticas operadas.....	82
Figura 9: Mujer 73 años con TNE ileal G2 (Ki 5%) operado.	84
Figura 10: Varón de 40 años con TNE pancreático G2 (Ki 13%).	85
Figura 11: Mujer de 63 años con FEO esporádico de 6 cm Ki <5% operado en 2014.	86
Figura 12: Mujer de 67 años con TNE ileal G2 (Ki 3%).	88
Figura 13: Mujer 50 años con carcinoma medular de tiroides operado en 2006.	89
Figura 14: PET/TC [⁶⁸ Ga]-DOTA-exendina-4 en un paciente con insulinoma y TC/RM negativos..	90
Figura 15: Algoritmo quirúrgico de los TNEs gástricos.+; positivo; -; negativo.	91
Figura 16: TARE en paciente con TNEp y metástasis hepáticas	98
Figura 17: Esquema de la composición de los radiofármacos utilizados en la teragnosis de receptores de somatostatina	105

Figura 18: Proceso de síntesis del [⁶⁸ Ga]-edotreótida.	118
Figura 19: Distribución por edad de los pacientes.	125
Figura 20: Localización del tumor primario.	126
Figura 21: Distribución de los pacientes en función del Ki67.	127
Figura 22: Localización de la metástasis.	128
Figura 23: Sensibilidad de la PET/TC con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸ F]-FDG para cada grado tumoral.	129
Figura 24: Ajustes logísticos de la sensibilidad de la PET/TC con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸ F]-FDG como función del Ki67.	130
Figura 25: TNEp con metástasis hepática biopsiada (Ki60%)..	131
Figura 26: Histogramas del número de lesiones detectadas por cada radiofármaco para cada grado tumoral.	133
Figura 27: Número de lesiones detectadas por la PET/TC con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸ F]-FDG en pacientes que mostraron imágenes PET positivas con ambos radiofármacos.	134
Figura 28: TNE G2 Ki 5%.	136
Figura 29: TNE G3 Ki 37%.	137
Figura 30: Asociaciones entre el Ki67 y el número de lesiones detectadas con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC (izquierda) o [¹⁸ F]-FDG (derecha).	138
Figura 31: Histogramas del SUV _{máx} de cada radiofármaco para cada grado tumoral.	139
Figura 32: SUV _{máx} detectado por el PET/CT con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC y con [¹⁸ F]-FDG en pacientes que mostraron imágenes PET positivas con ambos radiofármacos.	139
Figura 33: Asociaciones entre el Ki67 y el SUV _{máx} detectado con [⁶⁸ Ga]-DOTA-TOC (izquierda) o [¹⁸ F]-FDG (derecha).	140
Figura 34: Sistema NETPET score. +ve: positivo. -ve: negativo.	205
Figura 35: TNEp con implantes abdominales.	205
Figura 36: Captaciones no TNE.	206

8.5.2 Tablas

Tabla 1: Clasificación histológica de las NNEs GEP.....	46
Tabla 2: Clasificación histológica de las NNE pulmonares.	47
Tabla 3: Clasificación histológica de otras NNEs.....	48
Tabla 4: Clasificación TNM de TNEp..	49
Tabla 5: Clasificación de TNEp.	50
Tabla 6: Clasificación de TNEp propuesta por Zhan et al.	50
Tabla 7: Clasificación TNM de TNE de yeyuno e ileon.	51
Tabla 8: Clasificación de TNE de yeyuno e ileon.....	52
Tabla 9: Clasificación TNM de TNE de colorrectal.	52
Tabla 10: Clasificación de TNE colorrectal.	53
Tabla 11: Clasificación TNM de TNE de pulmón.	54
Tabla 12: Clasificación de TNE pulmonar.....	55
Tabla 13: Causas de hipergastrinemia.....	69
Tabla 14: Radiofármacos utilizados en TNEs.....	75
Tabla 15: Algoritmo diagnóstico propuesto por la EANM.	87
Tabla 16: Escala visual de Krenning. Modificado de (106).	106
Tabla 17: Número de lesiones en función del grado tumoral y radiofármaco.	131
Tabla 18: Captaciones no TNE.	132
Tabla 19: Pacientes con lesiones mismatch. (DOTA-TOC negativa/FDG positiva). +: positivo; -:negativo.....	136



Los tumores neuroendocrinos son un grupo de neoplasias heterogéneas que son considerados tumores raros. Sin embargo, su incidencia ha aumentado en los últimos años debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y al mayor conocimiento de estos por parte de la comunidad científica. Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados expresan en su superficie receptores de somatostatina que son puestos de manifiesto en la PET/TC con [^{68}Ga]-DOTA-TOC, mientras que los tumores más desdiferenciados no presentan esta capacidad, pero si un alto consumo de glucosa, por lo que pueden ser objetivados mediante una PET/TC con [^{18}F]-FDG. El objetivo de este estudio es valorar el rendimiento diagnóstico de ambas técnicas de imagen en función del grado de diferenciación tumoral, para lograr una correcta valoración de la enfermedad.