



TESIS DE DOCTORADO

**TERAPIA METABÓLICA
CON ^{177}Lu -DOTATATE EN
TUMORES AVANZADOS
QUE EXPRESAN
RECEPTORES DE
SOMATOSTATINA**

Estephany Abou Jokh Casas

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO DE LA UNIVERSIDAD DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA
SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021



DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

**[Terapia metabólica con ¹⁷⁷Lu-Dotatate en
tumores avanzados que expresan receptores de
somatostatina]**

Dña. Estephany Abou Jokh Casas

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) *La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- 3) *Confirmando 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.*

Santiago de Compostela, a 10 de febrero de 2021.

Fdo. E. Abou Jokh Casas



AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

[Terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate en
tumores avanzados que expresan receptores de
Somatostatina]

Prof. Álvaro Ruibal Morell

Dra. Virginia Pubul Núñez

INFORMAN:

*Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por Dña. **Estephany Abou Jokh Casas**, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como directores de ésta no incurre en las causas de abstención establecidas en Ley 40/2015.*

Santiago de Compostela, a 10 de febrero de 2021.

Fdo. Prof. A. Ruibal

Fdo. Dra. V. Pubul



Álvaro Ruibal Morell, Catedrático de Radiología y Medicina Física, y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela

Y

Virginia Pubul Núñez, Doctora en Medicina y Cirugía, y Jefa de Sección de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

CERTIFICAN

Que la presente Memoria, titulada “**TERAPIA METABÓLICA CON ¹⁷⁷Lu-DOTATATE EN TUMORES AVANZADOS QUE EXPRESAN RECEPTORES DE SOMATOSTATINA**” y *presentada por Doña Estephany Abou Jokh Casas*, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, reuniendo las condiciones necesarias para poder ser presentada y defendida ante el Tribunal correspondiente para poder optar al Grado Académico de Doctor en Medicina y Cirugía.

Santiago de Compostela, a 10 de febrero de 2021.

Fdo. Prof. A. Ruibal

Fdo. Dra. V. Pubul

*A los pacientes que luchan
contra esta enfermedad.*



AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mis agradecimientos:

Al Prof. Ruibal, por incentivar me a empezar este proyecto, dirigir esta Tesis Doctoral, la revisión cuidadosa que ha realizado de este texto y sus valiosas sugerencias en todo momento.

A la Dra. Virginia Pubul, mis más sinceros agradecimientos, no sólo por impulsarme e incentivar me día a día en el estudio de la Medicina Nuclear, sino también por su ética, amabilidad, integridad y amistad.

A los pacientes, que, a pesar de padecer de enfermedades avanzadas, han tomado la decisión y nos han dedicado tiempo para que este estudio pudiera llevarse a cabo; sin su colaboración, este proyecto sería imposible.

A los Servicios Médicos involucrados en el tratamiento de estos pacientes, por su altísima colaboración y por su voto de confianza.

A los sorprendentes Adjuntos que trabajan en nuestra unidad, Lucía, Oskairis y María. Gracias por su orientación y atención a mis consultas y, especialmente, al Dr. Garrido, por ser mi Tutor durante cuatro años.

Al excelente personal de Enfermería que tuvo contacto directo con estos pacientes, Manuel, Eva e Isabel; gracias por su excelente trabajo.

A mis amigos, los *Puchicas*, Ashraf y Hala, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y en esta profesión.

Mis agradecimientos a Mara, por acompañarme en momentos duros, ayudarme incondicionalmente con este proyecto y por su amistad.

A mi hermana Chari por compartir su vida y la profesión médica y apoyarme en todo.

Sobre todo, gracias a mis padres, por ser mi soporte; agradecerles su paciencia, comprensión y solidaridad con esta profesión y este

proyecto, por el tiempo que me han concedido, un tiempo robado a la historia familiar, y, por eso, este trabajo es también el suyo.

A Khalil, por compartir cada instante de la realización de este proyecto, por su cariño, por incentivar me, por impulsarme ya que sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito.

Por último, a la Medicina Nuclear, por ser la inspiración y el motor que me impulsa cada día.



RESUMEN

Se trata de un estudio observacional basado en la experiencia del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, con la aplicación de una nueva terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®). Representa una nueva vía terapéutica para aquellos tumores avanzados que expresan receptores de somatostatina, que progresan y que presentan limitadas opciones terapéuticas. El objetivo de este estudio de investigación es presentar nuestra experiencia en la terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate, evaluar su tolerabilidad, así como su eficacia a corto y largo plazo. Queremos destacar, dados los resultados obtenidos, el importante papel que creemos va a ocupar esta opción en el algoritmo terapéutico de los tumores que expresan dichos receptores.

Palabras Claves: Tumor Neuroendocrino, Teragnosis, Terapia con ligandos marcados radiactivamente.

RESUMO

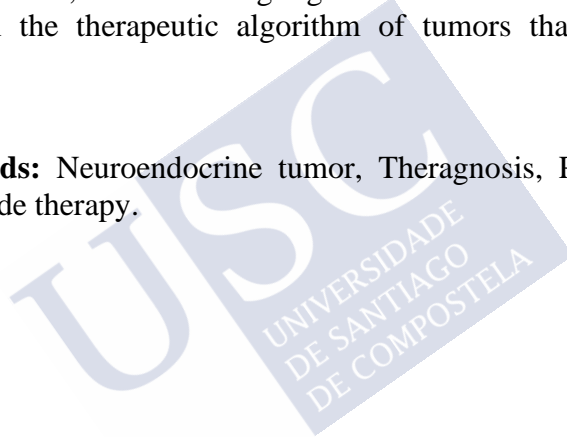
Trátase dun estudo observacional baseado na experiencia do Servizo de Medicina Nuclear do Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela coa aplicación dunha nova terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera[®]). Representa unha nova vía terapéutica para aqueles tumores avanzados que expresan receptores de somatostatina, que progresan e que presentan opcións terapéuticas limitadas. O obxectivo deste estudo de investigación é presentar a nosa experiencia en terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate, para avaliar a súa tolerabilidade, así como a súa eficacia a curto e longo prazo. Dados os resultados obtidos, queremos destacar o importante papel que cremos que ocupará no algoritmo terapéutico dos tumores que expresan estes receptores.

Palabras clave: Tumor Neuroendocrino, Teragnose, Terapia de ligandos marcada radioactivamente.

SUMMARY

This observational study is based on the Nuclear Medicine Department of the Santiago de Compostela Clinical University Hospital's experience, applying a new metabolic therapy with ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera[®]). It represents a new therapeutic route for those advanced tumors that express somatostatin receptors that progress, presenting limited therapeutic options. This research study aims to deliver our experience on metabolic therapy with ^{177}Lu -Dotatate, evaluate its tolerability and its short and long-term efficacy. Given the results obtained, we want to highlight the vital role that we believe will occupy in the therapeutic algorithm of tumors that express these receptors.

Key Words: Neuroendocrine tumor, Theragnosis, Peptide receptor radionuclide therapy.



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ^{177}Lu : Lutecio-177
- ^{18}F -FDG: Fluor-18 fluorodeoxiglucosa.
- ^{68}Ga : Galio-68.
- 5-FU: 5-Fluorouracilo.
- 5-HIAA: Ácido 5-hidroxiindolacético.
- 5-HT3: Antagonista de receptor de serotonina.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- AIS: Adenocarcinoma in situ.
- AJCC/UICC: Comité Americano del Cáncer / Unión para el Control Internacional del Cáncer.
- ASS: Análogos de somatostatina.
- CgA: Cromogranina A.
- CgB: Cromogranina B.
- CNE: Carcinoma neuroendocrino.
- EC: Células de enterocromafina.
- ECL: Células de enterocromafina-like.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento.
- ENE: Enolasa neuronal específica.
- ENETS: Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos.
- EP: Enfermedad de Parkinson.
- FEO: Feocromocitoma.
- FGF: Factor de crecimiento fibroblástico.
- FDA: Agencia de Medicamentos y Alimentación de los Estados Unidos.
- G1: Grado 1.
- G2: Grado 2.
- G3: Grado 3.
- GLP: Péptido glucagon-like.
- HIF1: Factor inducible por hipoxia.
- HR: Hazard ratio.

- HRQoL: Calidad de vida relacionada con la salud.
- IGF: Factor de crecimiento epidérmico.
- INF: Interferón.
- ITK: Inhibidor de la tirosina quinasa.
- IV: Vía intravenosa.
- JAK-1: Receptor de Janus Quinasa.
- LCNEC: Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
- MANEC: Neoplasia endocrina-no endocrina mixta en el tracto gastrointestinal.
- MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos.
- MEN-1: Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1.
- MEN-2: Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 2.
- MIBG: Metaiodobencilguanidina.
- MINEN: Neoplasia Endocrina No-Endocrina mixta en el páncreas.
- mTOR: Diana de la rapamicina.
- NANETs: Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos.
- NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer.
- NF-1: Neurofibromatosis tipo 1.
- NNE: Neoplasia neuroendocrina.
- RM: Resonancia magnética.
- Octreotide LAR: Análogos de somatostatina de acción larga.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- PET: Tomografía por emisión de positrones.
- PGL: Paraganglioma.
- PRRT: Terapia con péptidos marcados con radionúclidos.
- PS: Escala de estado funcional.
- pTNEs: Tumores neuroendocrinos pancreáticos.
- RAL: Ratio albúmina-linfocito.
- RC: Respuesta completa.
- RNL: Ratio neutrófilo-linfocito.
- RNL-d: Ratio neutrófilo-linfocito derivado.

- RP: Respuesta parcial.
- RPL: Ratio plaquetas-linfocito.
- RSS: Receptores de somatostatina.
- SBRT: Radiación estereotáctica.
- SCIS: Carcinoma in situ de células escamosas.
- SCLC: Carcinoma pulmonar de célula pequeña.
- SDH: Succinato deshidrogenasa.
- SED: Sistema endocrino difuso.
- SEER: Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer de la población estadounidense.
- SG: Supervivencia global.
- SLP: Supervivencia libre de progresión.
- SIRT: Radioembolización interna selectiva.
- SPECT: Tomografía computarizada de emisión de fotón único.
- STZ: Estreptozocina.
- SUV: Índice semicuantitativo de captación del trazador.
- SUVmáx: Índice semicuantitativo máximo de captación del trazador.
- SZE: Síndrome de Zollinger-Ellison.
- TAE: Embolización transarterial.
- TACE: Quimioembolización transarterial.
- TC: Tomografía computarizada.
- TIA: Terapia intraarterial.
- TNEs: Tumores neuroendocrinos.
- TNEs-BP: Tumores neuroendocrinos broncopulmonares.
- TNEs-GEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.
- UI: Unidades internacionales.
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.
- VHL: Von Hippel-Lindau.
- VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	III
RESUME	V
RESUMO	VII
SUMMARY	IX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XI
ÍNDICE	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. BIOLOGÍA DE LOS TUMORES	
NEUROENDOCRINOS (TNEs)	1
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES	
NEUROENDOCRINOS	4
1.3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES	
NEUROENDOCRINOS	6
1.3.1. Clasificación morfológica de los TNEs.....	8
1.3.1.1. TNEs bien diferenciados.....	8
1.3.1.2. TNEs pobremente diferenciados.....	8
1.3.2. Clasificación histológica de los TNEs.....	8
1.3.2.1. Clasificación histológica de los TNEs pancreáticos	
(pTNEs).....	9
1.3.2.2. Clasificación histológica de los TNEs gástricos..	11
1.3.2.3. Clasificación histológica de los TNEs	
colorrectales.....	12
1.3.2.4. Clasificación histológica de Los TNEs	
Pulmonares.....	13
1.3.3. Clasificación TNM AJCC/UICC TNM (8º Edición,	
2017) de los TNEs más frecuentes.....	14
1.3.3.1. TNEs pancreáticos bien diferenciados.....	14

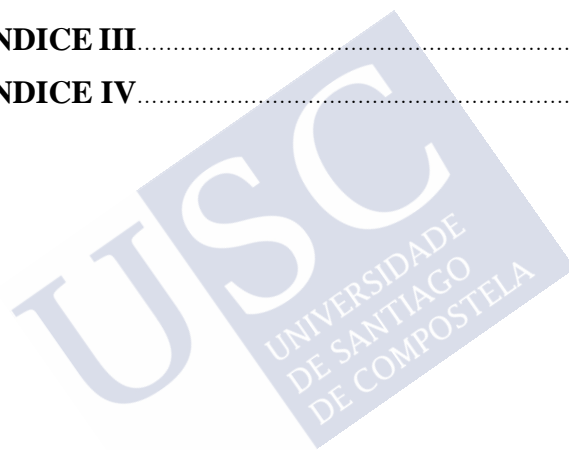
1.3.3.2. TNEs gástricos G1, G2 y bien diferenciados G3.....	16
1.3.3.3. TNEs colorrectales.....	17
1.3.3.4. TNEs de yeyuno e íleon.....	19
1.3.3.5. TNEs pulmonares.....	20
1.3.4. Otros: Paragangliomas y feocromocitomas.....	23
1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO.....	24
1.4.1. Síndrome carcinoide.....	25
1.4.2. Gastrinoma.....	26
1.4.3. Insulinoma.....	26
1.4.4. Glucagonoma.....	27
1.4.5. VIPoma.....	27
1.4.6. “Rare Functioning Tumors” o tumores funcionantes infrecuentes.....	27
1.4.7. TNEs no funcionantes.....	27
1.4.8. TNEs y síndromes hereditarios.....	28
1.5. DIAGNÓSTICO DE LOS TNEs.....	29
1.5.1. Diagnóstico anatomopatológico.....	29
1.5.1.1. Técnicas de inmunohistoquímica.....	29
1.5.1.1.1. Marcadores epiteliales.....	30
1.5.1.1.2. Marcadores neuroendocrinos.....	30
1.5.1.1.3. Marcadores hormonales específicos de contenido de las vesículas (I).....	31
1.5.1.1.4. Marcadores hormonales específicos de contenido de las vesículas (II).....	31
1.5.2. Imagen anatómica.....	32
1.5.2.1. Ecografía y endoscopia.....	32
1.5.2.2. Cápsula videoendoscópica.....	32

1.5.2.3. Tomografía computarizada (TC).....	32
1.5.2.4. Resonancia magnética (RM).....	33
1.5.3. Imagen molecular.....	33
1.5.3.1. Imagen gammagráfica y de SPECT/TC en TNEs.....	33
1.5.3.1.1. ¹¹¹ In- Pentetreótida.....	33
1.5.3.1.2. ^{99m} Tc HYNIC-TOC (Tektrotyd®).....	35
1.5.3.2. Imágenes PET/TC.....	35
1.5.3.2.1. ⁶⁸ Ga PET/TC.....	35
1.5.3.2.2. ¹⁸ F-FDOPA PET/TC.....	37
1.5.3.2.3. ¹⁸ F-FDG PET/TC.....	39
1.6. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES	
NEUROENDOCRINOS.....	40
1.6.1. Abordaje quirúrgico de los TNEs.....	41
1.6.2. Tratamientos sistémicos.....	42
1.6.2.1. Análogos de receptores de somatostatina.....	42
1.6.2.2. Interferón.....	44
1.6.2.3. Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).....	45
1.6.2.4. Inhibidores de la mTOR.....	45
1.6.2.4.1. Temsirolimus.....	45
1.6.2.4.2. Everolimus.....	46
1.6.2.5. Inmunoterapia.....	47
1.6.2.6. Quimioterapia.....	48
1.6.2.7. Etil Telotristat.....	49
1.6.2.8. Esteroides.....	49
1.6.2.9. Terapias locorregionales.....	50
1.6.2.9.1. Ablación térmica hepática.....	50
1.6.2.9.2. Terapias intraarteriales hepáticas.....	50
1.6.2.9.3. Radioterapia estereotáctica (SBRT).....	51

1.6.2.9.4. <i>Trasplante hepático</i>	52
1.7. TRATAMIENTO METABÓLICO “TERAGNOSIS”	52
1.7.1. Desarrollo histórico y generalidades.....	56
1.7.2. Indicaciones terapéuticas.....	57
1.7.3. Contraindicaciones.....	60
1.7.3. Tratamiento de rescate con PRRT.....	60
1.7.4. Otros tratamientos: ⁹⁰ Y-Dotatate.....	62
1.8. ALGORITMO DE SELECCIÓN Y SECUENCIACIÓN DE TRATAMIENTOS	62
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	71
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	71
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	71
3. MATERIALES Y MÉTODOS	75
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	75
3.2.1. Criterios de inclusión.....	75
3.2.2. Criterios de exclusión.....	76
3.3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MANEJO DE DATOS.....	76
3.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	77
3.5. PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN DE PRRT.....	78
3.6. DOSIMETRÍA DEL TRATAMIENTO CON ¹⁷⁷ LU-DOTATATE.....	79
3.7. REGISTRO DE DATOS.....	79
3.7.1. Datos clínicos de los pacientes.....	79

3.7.2. Datos del tumor.....	80
3.7.3. Parámetros analíticos.....	80
3.7.4. Tratamientos recibidos.....	81
3.7.5. Evolución de los pacientes.....	81
3.7.6. Datos de la administración de la terapia con ¹⁷⁷ Lu-Dotatate.....	82
3.7.7. Estudio gammagráfico y rastreos post-PRRT.....	82
3.7.8. Respuesta radiológica.....	83
3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	83
4. RESULTADOS.....	87
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	87
4.2. TRATAMIENTOS RECIBIDOS PREVIOS A LA ADMINISTRACIÓN DE ¹⁷⁷LU-DOTATATE.....	92
4.3. TRATAMIENTO CON ¹⁷⁷LU-DOTATATE.....	94
4.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	95
4.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y FACTORES PRONÓSTICOS.....	102
4.6. EFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.....	107
4.7. EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA DE LOS PACIENTES.....	109
4.8. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO POR IMAGEN PREVIO A LA PRRT.....	109
4.8.1. Respuesta funcional.....	110
4.8.2. Respuesta radiológica.....	111
4.9. EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO.....	112

4.10. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES DURANTE LA PRRT	113
4.11. TRATAMIENTOS POST-PRRT	114
5. DISCUSIÓN	117
6. CONCLUSIONES	133
ÍNDICE DE FIGURAS	154
ÍNDICE DE TABLAS	156
APÉNDICE I	158
APÉNDICE II	159
APÉNDICE III	160
APÉNDICE IV	162





INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. BIOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS (TNEs)

Los tumores neuroendocrinos (TNEs) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con diferenciación predominantemente neuroendocrina, que pueden desarrollarse en cualquier parte del organismo, y con capacidad para secretar péptidos y neuroaminas que causan distintos síndromes clínicos (1) (2).

Los TNEs gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) incluyen los del tracto gastrointestinal y pancreáticos (pTNEs), originándose aquellos en las células enterocromafinas del intestino y estos últimos en los islotes de Langerhans, aunque hay también un origen hipotético alternativo, que serían los precursores del epitelio ductal (3).

Fisiológicamente los factores de transcripción, que dirigen el destino y proliferación celular durante el desarrollo embrionario inicial, mantienen un balance entre la proliferación, diferenciación y la apoptosis, de forma que su desregulación tiene un papel clave en la oncogénesis. Esto puede dar lugar a procesos comunes de diferenciación en tejidos procedentes de distintas estructuras embrionarias; así se explica que tejidos que han migrado desde capas embrionarias distintas puedan finalmente contener células endocrinas semejantes (1). Asimismo, aquella puede favorecer la transformación maligna de las células del sistema neuroendocrino, que a su vez derivan de la cresta neural y endodermo y que se caracterizan por su capacidad de generar péptidos que producen síndromes hormonales característicos (4).

Estas transformaciones pueden ser producidas por alteraciones genéticas (2-40% de los TNEs de intestino posterior) y se asocian a una

mutación en el gen 1; sin embargo, en la mayoría de los casos no se logra identificar la causa (5). La excepción son los tumores carcinoides gástricos de tipo 1, que se asocian directamente a estados de baja acidez y anemia perniciososa.

Se han identificado hasta 14 tipos distintos de células neuroendocrinas en el tracto gastrointestinal y el páncreas, que regulan la motilidad intestinal y la secreción de hormonas (3). Siguiendo a Cives y Strosberg podemos decir que:

a) Los TNEs se caracterizan por su alta expresión de receptores de somatostatina (RSS). Estos son receptores asociados a la proteína G con 7 dominios transmembrana y están codificados por 5 genes altamente conservados (RSS1-RSS5). Modulan la proliferación y la síntesis de proteínas, regulando la secreción hormonal, al contrarrestar los estímulos prosecretorios derivados de los receptores adrenérgicos β y la adenil ciclasa.

b) Los TNEs bien diferenciados expresan RSS con una frecuencia mayor y niveles más altos en comparación con los tumores pobremente diferenciados. La sobreexpresión de RSS se observa comúnmente en los TNEs-GEP.

c) Una de las principales características de los TNEs es su rica vascularización, asociada a una elevada expresión de moléculas proangiogénicas y la activación aberrante de la vía bioquímica PI3K-(PTEN)-AKT-mTOR, que es un “sello” distintivo de los TNEs, independientemente de su ubicación, y que se encarga de modular la supervivencia y proliferación celular, angiogénesis y metabolismo. Asimismo, la neoangiogénesis tumoral se ha identificado como un hecho clave en la progresión los TNEs, que se logra a través de la sobreexpresión de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y sus receptores (VEGFR 1-3), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y sus receptores.

La regulación de la angiogénesis es un proceso complejo, fruto del balance dinámico entre los factores pro y antiangiogénicos. Uno de los factores reguladores más importantes es el VEGF y sus receptores. Se

ha visto que VEGF tiene un efecto múltiple en el control de la angiogénesis, estimulando la proliferación y la migración de las células endoteliales, y aumentado la permeabilidad microvascular. Los efectos de VEGF están mediados por su unión a diferentes receptores, siendo los más importantes VEGFR-1 (también conocido como Flt-1), VEGFR-2 (o KDR/Flk-1) y VEGFR-3 (o Flt-4). La señal de transducción de VEGF es mediada a través del dominio con actividad tirosina quinasa de la porción intracelular del receptor (6).

Debido al papel central que juega VEGF en el proceso de angiogénesis, este ligando y sus receptores se han convertido en una diana muy atractiva en la investigación oncológica. Así como en la mayoría de los tumores sólidos, en los TNEs-GEP la sobreexpresión de VEGF se ha relacionado con un estadio más avanzado de la enfermedad y un peor pronóstico. Por todo lo anterior, las terapias dirigidas contra VEGF y sus receptores están siendo ampliamente estudiadas para el tratamiento de los TNEs-GEP, incluyendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor o secuencia de determinadas partes del receptor (ver Figura 1.1) (6).

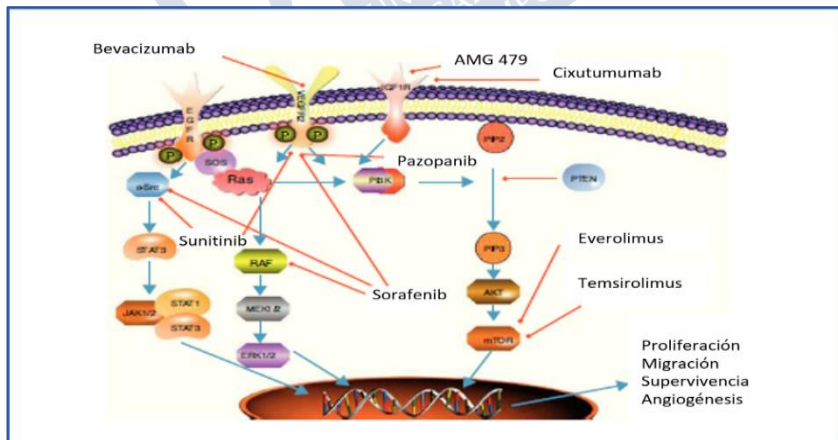


Figura. 1.1. Esquema de las vías de señalización más relevantes en los tumores neuroendocrinos con los principales mecanismos de acción de las terapias dirigidas. Con permiso de editorial Elsevier (6)

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

En 1888, Otto Lubarsch, del Instituto de Fisiología de Berna, realizó la primera descripción detallada de los tumores carcinoides durante la autopsia de dos pacientes (ver Figura 1.2); sin embargo, el término carcinoide (o “Karzinoide”) fue descrito por primera vez por el patólogo alemán Siegfried Oberndorfer en 1907 (ver Figura 1.3) (7) (1).



*Figura. 1.2. Dr. Otto Lubarsch
(1860-1933)*



*Figura. 1.3. Dr. Siegfried
Oberndorfer (1876 - 1944)*

Posteriormente, fueron denominándose de diversas maneras como: tumores carcinoides, APUDomas y tumores del sistema endocrino difuso (SED). (7).

Representan un tipo poco común de neoplasias y son consideradas una enfermedad rara. Según el Instituto de Salud Carlos III, una ‘enfermedad rara’ se define como aquella enfermedad con prevalencia menor de 5 casos por 10.000 habitantes, con alto impacto en la mortalidad y/o que produzca graves deficiencias en la persona afectada. No obstante, su prevalencia es mayor que la de otros cánceres del sistema gastrointestinal, incluyendo los pancreáticos, esofágicos y hepatobiliares, siendo superados únicamente por los colorrectales (5). Su actual incremento de incidencia y prevalencia probablemente se

debe al uso más frecuente y rutinario de pruebas radiológicas y técnicas endoscópicas (8).

Según los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y los resultados finales del Instituto Nacional del Cáncer Estadounidense (SEER), se ha constatado, en los últimos treinta años, un incremento en la incidencia de los TNEs gástricos de aproximadamente un 0,3 por 100,000 habitantes, lo que puede ser atribuido al uso rutinario de técnicas endoscópicas, siendo su incidencia similar entre sexo y raza (8). Según los resultados del Registro Nacional de Cáncer en España, se ha observado un incremento sustancial en las últimas décadas, siendo la incidencia de 2,5 a 5 casos por cada 100.000 habitantes (7). Asimismo, la supervivencia de los pacientes con TNEs se ha incrementado en las últimas cuatro décadas, incluso en pacientes con enfermedad avanzada, lo que sugiere una mejoría también en la terapia, incidiendo positivamente en la supervivencia (9).

Asimismo, según la base de datos del SEER, el 53% de los pacientes con TNEs presentan enfermedad localizada, el 20% locorregional y el 27% metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (3). Los TNEs-GEP son los más numerosos (67,5%), seguidos de los broncopulmonares (25,3%) (7). Los TNEs primarios más frecuentes en el tracto digestivo son los del intestino delgado (30.8%), recto (26.3%), colon (17.6%), páncreas (12.1%) y apéndice (5.7%) (3).

Un 5-10% presentan un origen genético y cursan como síndromes hereditarios familiares, denominándose neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo I y II: MEN-1 (neoplasias de páncreas, duodeno, hipófisis, carcinoides) y MEN-2 (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma) (1). Asimismo, los pacientes con antecedentes familiares de TNEs de primer grado tienen un riesgo 3,6 veces mayor de padecer la enfermedad (3).

Los feocromocitomas y paragangliomas pertenecen a la misma familia de neoplasias derivadas de la cresta neural. Los feocromocitomas representan aproximadamente el 7% (1,5 a 14%) de todos los incidentalomas, mientras que la prevalencia de los paragangliomas varía entre 0,2 y 0,6% en pacientes con hipertensión, y

de casi el 5% en aquellos con un tumor suprarrenal descubierto accidentalmente (10).

1.3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

En 1963, los patólogos William y Sadler establecieron una clasificación según el origen embriológico, distinguiendo los derivados del **intestino anterior** (foregut), que se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta la segunda porción del duodeno (ampolla de Vater) y da lugar a la formación del hígado, vías biliares, páncreas, laringe, bronquios y timo; el **intestino medio** (midgut) que da lugar al duodeno (distal al conducto biliar), yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon ascendente, los dos tercios proximales del colon transversal, ovarios, testes y cérvix, y el **intestino posterior** (hindgut), que se extiende desde el tercio distal del colon transversal hasta la membrana cloacal (ver Figura 1.4) (11) (2). El lugar más frecuente es el íleon, páncreas y pulmón y menos en el timo, mama, estómago, colon, ovario y cérvix (8).

Además de estos tumores, se incluyen también los TNEs de primario desconocido, los secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, simpatoblastoma y neuroblastoma), el carcinoma medular de tiroides, los tumores adenohipofisarios, neuroendocrinos pulmonares, carcinomas neuroendocrinos y el tumor de células de Merkel (8).

Los TNEs-GEP y los pulmonares surgen de las células del sistema neuroendocrino difuso y comparten un inmunofenotipo común con las células neurales, expresando proteínas como la sinaptofisina, la cromogranina A y la enolasa neural específica (ENE), entre otras (7).

Un diagnóstico anatomopatológico certero es de vital importancia en este tipo de tumores, ya que aporta información acerca del tipo, grado tumoral y biología molecular del mismo, que son determinantes para ciertos tipos de terapias (12).

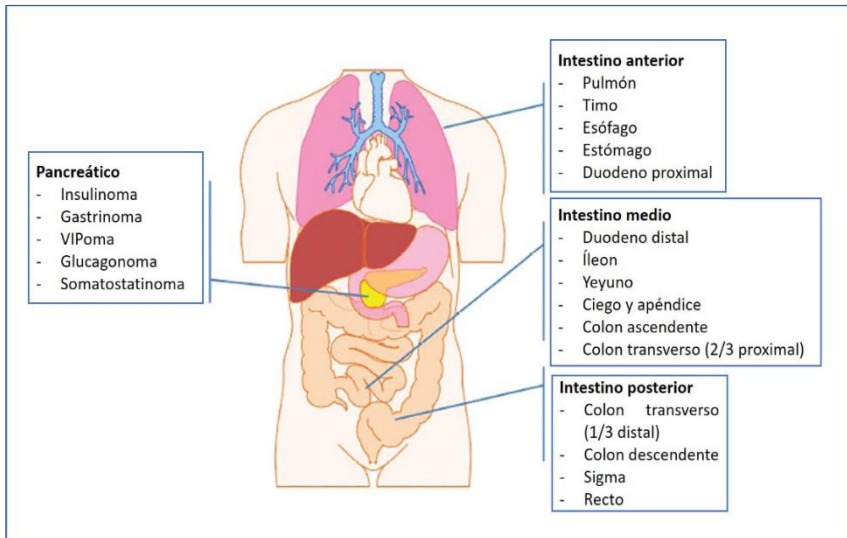


Figura. 1.4. Clasificación de los TNEs basado en su origen embrionario.

Finalmente, en el 2018 se propuso y se acordó adoptar el término "neoplasia neuroendocrina (NNE)" como un término que abarcara todos los tipos de tumores con diferenciación neuroendocrina predominante, incluidas las formas bien y pobremente diferenciadas. Asimismo, se acordó que la familia de los tumores bien diferenciados se designase "tumor neuroendocrino (TNE)" y la familia pobremente diferenciada "carcinoma neuroendocrino (CNE)". Hay algunas áreas del cuerpo donde casi todas las NNE son TNEs (p. ej., Intestino delgado, ovario, paratiroides, pituitaria), mientras que en otros órganos predominan los CNE (p. ej., pulmón, colon). Como éste es principalmente un sistema de clasificación para NNE de origen epitelial, se sugirió además, que los paragangliomas (es decir, NNE de origen no epitelial) se considerasen como una tercera familia de NNE (13).

1.3.1. Clasificación morfológica de los TNEs

1.3.1.1. TNEs bien diferenciados

Presentan un patrón de crecimiento tumoral típico (organoide), en nidos o islotes (tipo A), en trabéculas o cordones (tipo B), en túbulos o rosetas (Tipo C) o un patrón mixto. Poseen una morfología citoplásmica y nuclear similar a las células endocrinas normales: poligonal, pequeña, de núcleo monomorfo redondeado con cromatina finamente granular “en sal y pimienta” y nucléolo poco visible, y citoplasma abundante levemente eosinófilo con cierta granularidad (gránulos de neurosecreción) (13).

1.3.1.2. TNEs pobremente diferenciados:

Presentan un patrón de crecimiento tumoral pobremente diferenciado o atípico, patrón sólido o difuso (Tipo D). En ocasiones, pueden mostrar un patrón organoide (simulando un TNE bien diferenciado). La morfología citoplásmica y nuclear de las células dependerá de la variante celular (13):

- La variante de célula pequeña posee células ovoideas o fusiformes de pequeño-intermedio tamaño, con núcleos redondos y ovoideos, hipercromáticos, con tendencia a moldearse, un nucleolo pequeño o ausente y un citoplasma escaso eosinófilo.
- La variante de célula grande es ovoidea o fusiforme, de tamaño intermedio-grande con núcleos grandes e irregulares con cromatina vesiculosa y menor tendencia a moldearse, nucleolo prominente y un citoplasma más amplio.

1.3.2. Clasificación histológica de los TNEs

Las neoplasias neuroendocrinas se clasifican de acuerdo a la proliferación celular (tasa mitótica e índice de proliferación de Ki67) y diferenciación. En el año 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reclasificó en tres grados los TNEs gastrointestinales: TNEs de grado 1 (G1), tumores bien diferenciados (índice Ki67 <3); TNEs de

grado 2 (G2), tumores bien diferenciados, pero con una tasa de proliferación más alta que los G1 (índice Ki67 $> 3\%$ pero $\leq 20\%$); Tumores de grado 3 (G3), tumores bien diferenciados y mal diferenciados (índice Ki67 $> 20\%$) (ver Tabla 1.1) (9).

En conjunto, los TNEs bien diferenciados se subclasifican como tumores G1 o G2. Por el contrario, las neoplasias pobremente diferenciadas se denominan carcinomas neuroendocrinos (CNE) y se definen como G3 (índice Ki67 $> 20\%$). Los tumores pancreáticos G3 tienen dos subtipos, los bien diferenciados, pero altamente proliferativos (índice Ki67 $> 20\%$) denominados TNEs G3 y los pobremente diferenciados los CNE (9).

1.3.2.1. Clasificación histológica de los TNEs pancreáticos (pTNEs)

Debido a que los TNEs bien diferenciados y de alto grado existen principalmente en el páncreas, la Organización Mundial de la Salud propuso una nueva clasificación en el 2017 que distingue entre los pTNEs bien diferenciados (de bajo grado, grado intermedio o alto grado) de los CNE pancreáticos pobremente diferenciados (alto grado). Series largas de pacientes han demostrado la relevancia pronóstica de los sistemas de clasificación actuales, tanto para TNEs de intestino delgado como para los pTNEs (ver Tabla 1.2) (3).

Se espera que una próxima clasificación de la OMS de los TNEs de origen gastrointestinal, distintos de los TNEs pancreáticos, incluirá a los TNEs G3 como una clase diferente de los CNE, debido a su mejor pronóstico y probabilidad de expresar RSS. Esto haría que los TNEs G3 fuesen potencialmente tratables con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT) (9), opción terapéutica a la que haremos referencia posteriormente.

Asimismo, aparece un nuevo término, la neoplasia endocrina-no endocrina mixta (MINEN/MANEC), que se define como una neoplasia mixta con componentes de un carcinoma no endocrino (principalmente adenocarcinoma ductal o carcinoma de células acinares) combinado con una neoplasia neuroendocrina. Por lo general, ambos componentes

son carcinomas malignos de alto grado (G3), pero, ocasionalmente, uno de los dos o ambos componentes pueden pertenecer a la categoría G1/G2. Por lo tanto, los componentes deben clasificarse individualmente. Para considerar un MINEN, cada componente debe comprender al menos el 30% de la población de células tumorales. Los carcinomas no endocrinos con células neuroendocrinas dispersas por inmunohistoquímica no se incluyen en esta definición y deben denominarse "carcinoma no endocrino con componente neuroendocrino" (14).

Clasificación/Grado	Ki67 (%)	Índice mitótico (por 2 mm ²)
Neoplasias endocrinas pancreáticas bien diferenciados: tumores neuroendocrinos (pTNEs)		
TNEs G1	<3	<2
TNEs G2	3-20	2-20
Neoplasias endocrinas pancreáticas pobremente diferenciadas: Carcinoma neuroendocrinos (CNE)		
CNE	>20	>20

Tabla 1.1. Clasificación de la OMS del 2010 de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. Tomado de (16).

Clasificación/Grado	Ki-67 (%)	Índice mitótico (por 2 mm ²)
Neoplasias endocrinas pancreáticas bien diferenciados: tumores neuroendocrinos (pTNEs)		
TNEs G1	≤2	<2
TNEs G2	3-20	2-20
TNEs G3	>20	>20
Neoplasias endocrinas pancreáticas pobremente diferenciadas: Carcinoma neuroendocrinos (CNE)		
CNE (G3) De célula pequeña De célula grande	>20	>20
Neoplasia neuroendocrina-no neuroendocrina mixta (MiNEN en el páncreas o MANEC en el tracto gastrointestinal)		

Tabla 1.2. Clasificación de la OMS del 2017 de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. Tomado de (12).

1.3.2.2. Clasificación histológica de los TNEs gástricos

La mayoría de los TNEs gástricos constan de células enterocromafina-like (ECL), mientras que los de células enterocromafina (EC) o gastrina (gastrinomas) son muy raros. Las redes de células ECL tienen tres subtipos:

a) Los de tipo I, son los más comunes y están asociados con hipergastrinemia y gastritis crónica atrófica autoinmune. Surgen como pequeños tumores en las glándulas parietales gástricas. Están asociados con hipergastrinemia, y la hiperplasia de células G antral.

b) Los de tipo II están asociados con los síndromes *MEN-1* y Zollinger-Ellison (SZE), la mayoría de estos tumores son G1 y están asociados con hipergastrinemia.

c) Los de tipo III generalmente aparecen como una masa solitaria, se producen esporádicamente, no están asociados con

hipergastrinemia, gastritis atrófica crónica, SZE o MEN-1, y no muestran hiperplasia o displasia de células ECL (ver Tabla 1.3) (14).

	TNEs de células enterocromafines-like	TNEs de células enterocromafines	TNEs productores de gastrina
Producción	Histamina	Serotonina	Gastrina
Frecuencia	Común	Poco frecuentes	Poco frecuente
Presencia de masas	Múltiples	Única	Única
Localización	Cuerpo y fundus	Cualquier localización	Antro
Enfermedades asociadas	Tipo I: gastritis crónica atrófica, hipergastrinemia. Tipo II: MEN-1, SZE Tipo III: esporádico	No presenta	Síndrome de Zollinger-Ellison

Tabla 1.3. Clasificación de los TNEs gástricos. Tomado de (14).

1.3.2.3. Clasificación histológica de los TNEs colorrectales

Los TNEs colorrectales están conformados por células EC, células L, células productoras de serotonina, péptido glucagon-like (GLP) y péptido YY. Los TNEs productores de células L, GLP y PP / PYY (tipo de célula L) tienen un potencial maligno incierto (código ICD-O, M8152/1), mientras que otros son malignos (M8240/3). Existen dudas acerca de los parámetros a utilizar en la diferenciación de las células malignas, y por ello, en el tipo de células L, se usan el tamaño tumoral y el inmunofenotipo (GLP, PP y PYY).

Los TNEs rectales con inmunofenotipo no de células L y de gran tamaño (≥ 1 cm) se asocian con un comportamiento clínico patológico agresivo y de mal pronóstico. Por lo tanto, la combinación del inmunofenotipo de células L y el tamaño del tumor (> 1 cm) se

asocia con el comportamiento clínico y puede ayudar a clasificar estos tumores con mayor precisión (14).

1.3.2.4. Clasificación histológica de Los TNEs Pulmonares

En el pulmón, y según la clasificación de la OMS 2015, las NNE se clasifican como carcinoide típico de bajo grado, carcinoide atípico de grado intermedio, carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC) y carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC). Los primeros son bien diferenciados y corresponden a TNEs, mientras que LCNEC y SCLC son pobremente diferenciados y corresponden a CNE (ver Tabla 1.4) (13).

	Tipos	Grado
TNEs pulmonares	Carcinoide típico Carcinoide atípico	G1 G2
CNEs pulmonares	Carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC) Carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC)	G3

Tabla 1.4. Clasificación de los TNEs pulmonares. Tomado de (13).

El papel principal del Ki67 en las NNE de pulmón es distinguir los carcinoides de los LCNEC y SCLC de alto grado; sin embargo, no se ha establecido un límite fiable para dicho parámetro en el diagnóstico diferencial entre carcinoide típico y atípico (13).

Dentro del pulmón, el 95% de las NNE son pobremente diferenciados y de alto grado, incluyendo el SCLC (79%) y el LCNEC (16%) y aproximadamente el 5% restante, lo comprenden los tumores carcinoides (5% de carcinoide típico de G1 y 0,5% de carcinoides atípicos G2). Los CNE se presentan generalmente en pacientes de edad avanzada, con una fuerte asociación con el tabaquismo y un pronóstico muy malo (13).

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

Al igual que en otros tumores, las neoplasias neuroendocrinas también se clasifican siguiendo el TNM. La primera clasificación fue propuesta por Rindi y colaboradores en el año 2006 (3). A diferencia de la de la OMS, basada en el comportamiento biológico, la clasificación TNM es una estadificación clínica para la evaluación del riesgo de mortalidad y se basa en la extensión anatómica de la neoformación. La Sociedad Europea de Tumores Endocrinos (ENETS) y el Comité Americano del Cáncer / Unión para el Control Internacional del Cáncer (AJCC/UICC) han propuesto dos clasificaciones TNM de las neoplasias neuroendocrinas, siendo la T las características del tumor primario, la N la presencia o ausencia de ganglios linfáticos y la M la presencia, ausencia o localización de las lesiones metastásicas a distancia.

1.3.3.1. TNEs pancreáticos bien diferenciados

	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

Tabla 1.5. Clasificación de TNEs pancreáticos bien diferenciados. Tomado de (15) (16).

T	Tx	Tumor no se puede evaluar
	T1	Tumor limitado al páncreas, <2cm
	T2	Tumor limitado al páncreas, 2-4 cm
	T3	Tumor limitado al páncreas, >4 cm, o tumor que invade el duodeno o el conducto biliar común
	T4	Tumor que invade órganos adyacentes (estómago, bazo, colon, glándula suprarrenal) o la pared de grandes vasos (eje celiaco o la arteria mesentérica superior).
N	Nx	Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar
	N0	No hay nódulos linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Si hay nódulos linfáticos regionales
M	M0	No existe metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepática
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 1.6. Clasificación TNM de los TNEs pancreáticos bien diferenciados. Tomado de (15) (16).

1.3.3.2. TNEs gástricos G1, G2 y bien diferenciados G3.

T	Tx	El tumor no se puede evaluar
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Invade la lámina propia frente a la submucosa y tiene un tamaño menor o igual a 1 cm.
	T2	Invade la muscular propia y tiene un tamaño mayor de 1 cm
	T3	Invade la muscularis propia en el tejido subseroso sin penetración de la serosa suprayacente
	T4	Invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
N	Nx	Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar.
	N0	No hay nódulos linfáticos regionales o metastásicos.
	N1	Si hay nódulos linfáticos regionales.
M	M0	No existe metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepática
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 1.7. Clasificación TNM de los TNEs gástricos bien diferenciados. Tomado de (15) (16).

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

Tabla 1.8. Clasificación de los TNEs gástricos bien diferenciados. Tomado de (15) (16).

1.3.3.3. TNEs colorrectales

T	Tx	Tumor primario no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor invade la lámina propia o la submucosa y tiene un tamaño ≤ 2 cm
	T1a	Tumor <1 cm en su diámetro mayor
	T1b	Tumor 1-2 cm en su diámetro mayor
	T2	Tumor invade la muscular propia o es >2cm con invasión de la lámina propia o de la submucosa.
	T3	Tumor invade la muscularis propia hasta el tejido subcerosal sin penetración de la serosa suprayacente
	T4	Tumor invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes
N	Nx	Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar
	N0	No hay nódulos linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Si hay nódulos linfáticos regionales

M	M0	No existe metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepática
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 1.9. Clasificación TNM de TNEs colorrectales bien diferenciados. Tomado de (16).

	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA Estadio IIB	T2 T3	N0 N0	M0 M0
Estadio IIIA Estadio IIIB	T4 Cualquier T	N0 N1	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1.10. Clasificación de los TNEs los colorrectales bien diferenciados. Tomado de (16).

1.3.3.4. TNEs de yeyuno e íleon

T	Tx	Tumor primario no evaluable
	T0	Sin evidencia de tumor primario
	T1	Tumor invade la lámina propia o la submucosa y tiene un tamaño ≤ 1 cm.
	T2	Tumor invade la muscular propia o es > 1 cm de tamaño.
	T3	Tumor invade la muscularis propia hasta el tejido subseroso sin penetración de la serosa suprayacente.
	T4	Tumor invade el peritoneo visceral (serosa) u otros órganos o estructuras adyacentes.
N	Nx	Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar
	N0	No hay nódulos linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Si hay menos de 12 nódulos linfáticos regionales
	N2	Grandes masas mesentéricas (> 2 cm) y/o depósitos ganglionares extensos (12 o más), especialmente aquellos que recubren los vasos mesentéricos superiores
M	M0	No existe metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Metástasis hepática
	M1b	Metástasis en al menos un sitio extrahepático (ej. Pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo, hueso)
	M1c	Metástasis hepáticas y extrahepáticas

Tabla 1.11. Clasificación TNM de los TNEs de yeyuno e íleon. Tomado de (16).

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

Tabla 1.12. Clasificación de los TNEs de yeyuno e íleon. Tomado de (16).

1.3.3.5. TNEs pulmonares

Para tumores de pulmón, incluyendo los carcinomas de pulmón, los carcinomas de células no pequeñas y de células pequeñas, y los tumores carcinoides broncopulmonares (16).

T	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Carcinoma in situ de células escamosas (SCIS)
	T1mi	Adenocarcinoma in situ (AIS): adenocarcinoma con patrón puramente lepidico, ≤ 3 cm en su diámetro mayor.
	T1a	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor, rodeado de pleura pulmonar o visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (no en bronquio principal).
	T1b	Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (≤ 3 cm en su diámetro mayor) con un patrón predominantemente lepidico o ≤ 5 cm en su diámetro mayor.
	T1c	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor. Un tumor superficial de cualquier tamaño cuyo componente invasivo está limitado a la pared bronquial y que puede extenderse

		proximal al bronquio principal también se clasifica como T1a, pero son tumores poco frecuentes.
	T2	Tumor >1cm, pero ≤2 cm en su diámetro mayor. Tumor >2cm, pero ≤3 cm en su diámetro mayor.
	T2a	Tumor >3cm, pero ≤5 cm o que tenga cualquiera de las siguientes características: Invasión del bronquio principal independientemente de la distancia a la carina, pero sin la invasión de la carina. Invasión de la pleural visceral. Estar asociado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende hacia la región hiliar, envolviendo parte o la totalidad del pulmón.
	T2b	Tumor >3cm, pero ≤4 cm en su diámetro mayor. Tumor >4cm, pero ≤5 cm en su diámetro mayor.
	T3	Tumor >5cm, pero ≤7 cm en su diámetro mayor o que invade directamente las siguientes estructuras: la pleural parietal, la pared torácica, nervio frénico, pericardio parietal, o nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el del tumor primario.
	T4	Tumor >7cm o de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos tumorales metastásicos en un lóbulo ipsilateral separado de aquel del tumor primario.
N	Nx	Los ganglios linfáticos no se pueden evaluar
	N0	No hay nódulos linfáticos regionales o metastásicos
	N1	Metástasis ganglionares peribronquiales ipsilaterales y/o nódulos linfáticos hilares ipsilaterales o nódulos intrapulmonares, incluyendo invasión por extensión.
	N2	Metástasis ganglionares en mediastino ipsilateral o subcarínicas.
	N3	Metástasis ganglionares en mediastino contralateral, hilares contralaterales, escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M	M0	No existe metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Nódulo tumoral separado en el lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno.
	M1b	Metástasis extratorácica única en un solo órgano (incluyendo la participación de un único ganglio no regional)
	M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en un solo órgano o en múltiples órganos.

Tabla 1.13. Clasificación TNM de los TNEs de pulmón. Tomado de (16).

	T	N	M
Carcinoma oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA-1	T1mi, T1a	N0	M0
Estadio IA-2	T1b	N0	M0
Estadio IA-3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIIA	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T4 T4	N2 N2 N1 N0, N1	M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T1a, T1b, T1c T2a, T2b T3 T4	N3 N3 N2 N2	M0 M0 M0 M0
Estadio IIIC	T3 T4	N3 N3	M0 M0
Estadio Iva	Cualquier T	Cualquier N	M1a M1b
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Tabla 1.14. Clasificación de los TNEs de pulmón. Tomado de (16).

1.3.4. Otros: Paragangliomas y feocromocitomas

Los paragangliomas (PGL) y feocromocitomas (FEO) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes, y clínicamente heterogéneos, que surgen de las células de la cresta neural pluripotenciales. Se pueden encontrar en cualquier lugar del sistema nervioso autónomo, desde la base del cráneo hasta el sacro (17) (18).

Los PGL pueden presentarse tanto en el sistema nervioso simpático como parasimpático, mientras que los FEO lo hacen específicamente en la médula suprarrenal. La genómica de estos tumores es compleja, con un componente hereditario y mutaciones esporádicas que involucran al menos 20 genes que influyen en su comportamiento clínico (17). El más común es la mutación en diferentes subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH), siendo la de tipo B (SDHB) heredada de forma autosómica dominante y se asocia con un alto riesgo de enfermedad metastásica, mientras que la de subtipo D (SDHD) lo hace principalmente con múltiples PGL de cabeza y cuello (18).

Aunque la mayoría de los PGL del sistema nervioso parasimpático no son secretores, los PGL y los FEO derivados del sistema simpático usualmente secretan catecolaminas, lo que determina hipertensión secundaria y otros síntomas de hiperactividad simpática, como dolor de cabeza, sudoración, palpitaciones, temblor, palidez y ansiedad (17).

El manejo de PGL y FEO puede incluir observación en pacientes asintomáticos; en pacientes con enfermedad localizada la cirugía representa una opción válida, como la radioterapia o la terapia ablativa local no quirúrgica. Sin embargo, en el caso de enfermedad metastásica irsecable sintomática, las opciones de tratamiento son muy limitadas (17).

La terapia sistémica para estos tumores incluye tratamientos antihipertensivos para tumores funcionales, bloqueo alfa-adrenérgico (generalmente con prazosina o fenoxibenzamina), seguido de bloqueo beta si es necesario, con peor tolerancia y efectos secundarios que conllevan a una mala adherencia al tratamiento a largo plazo. Las

terapias convencionales incluyen la ^{131}I metaiodobencilguanidina (^{131}I -MIBG), con buena tolerancia. (17).

Otras opciones se basan en agentes quimioterápicos combinados, con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina; sin embargo, su efecto antineoplásico es limitado con una recaída precoz en la mayoría de los casos. Los inhibidores de la tirosina quinasa, también se consideran una opción terapéutica, pero presentan una actividad limitada (17). A su vez, hoy en día se sabe que los PGL y FEO expresan en su superficie celular altos niveles de RSS, en particular los del subtipo 2, similar a los TNEs-GEP, pudiendo ser tratados también con PRRT; la experiencia reciente sugiere un efecto favorable con una limitada toxicidad (18).

Otros tumores, como el carcinoma medular de tiroides, algunos carcinomas diferenciados de tiroides, meningiomas, timomas, entre otros, pueden presentar una diferenciación neuroendocrina y expresión de receptores de somatostatina, por lo que podrían ser tratados con PRRT.

1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

Con frecuencia los TNEs son asintomáticos o subclínicos; por lo tanto, un alto porcentaje de ellos (44%) se diagnosticarán en un estadio avanzado, siendo las metástasis más frecuentes las localizadas en el hígado, ganglios linfáticos, peritoneo, hueso y pulmón (1).

La agresividad clínica de los TNEs puede variar según el lugar del tumor primario y el grado tumoral, mostrando los G1 un comportamiento extremadamente indolente, mientras que los de TNEs G3 pueden crecer muy rápidamente y podrían requerir un tratamiento urgente (19).

En relación con la localización del tumor primario, en general, los TNEs de intestino delgado tienen un potencial maligno relativamente alto, pero tienden a progresar indolentemente en el entorno metastásico. Por el contrario, los TNEs gástricos y rectales, a menudo, tienen una baja tendencia a hacer metástasis, pero pueden progresar rápidamente

una vez que se vuelven metastásicos. Los pTNEs generalmente son tumores no funcionantes; sin embargo, pueden producir una variedad de hormonas peptídicas, incluidas la insulina, la gastrina y el glucagón, lo que provoca sus respectivos síndromes clínicos (3). Según los datos del SEER la tasa de supervivencia de los pTNEs varía dependiendo del estadio de la enfermedad. En la localizada, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 94%, en la enfermedad con extensión locorregional del 76% y en la diseminada de un 27% (8).

La presentación clínica dependerá de la localización del tumor, de su extensión, y del tipo de producción hormonal.

Los síndromes clínicos más característicos son:

1.4.1. Síndrome carcinoide

Es producido por la liberación de neuropéptidos a la circulación sistémica (>40 sustancias). Las más típicas son la serotonina (5-HT), histamina, taquinina, kaliceína y prostaglandina. Sin embargo, a pesar de que hasta en un 84% de los pacientes con TNEs se encuentran niveles elevados de estos péptidos en la circulación sanguínea, sólo un 8-18% podrían presentar un síndrome carcinoide clásico, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad hepática extensa, un gran volumen tumoral asociado, niveles elevados de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), valvulopatía cardíaca asociada y en TNEs pulmonares, ováricos y retroperitoneales. Los factores desencadenantes más comunes son la anestesia y cirugía (63,5%), seguidas de la PRRT y otros procedimientos intervencionistas (10%) (20).

La presentación clínica dependerá de la localización del tumor, de su extensión y de la producción hormonal. Estas pueden incluir rubor persistente, diarrea profusa severa, edema labial y periocular severo, cambios en la presión arterial y del estado mental y broncoconstricción, así como pérdida del apetito. Estos síntomas pueden ser seguidos de otras alteraciones como acidosis metabólica, hipocalemias, deshidratación e hipotensión (20).

1.4.2. Gastrinoma

Se caracteriza por la hipersecreción de gastrina por parte de un tumor pancreático o duodenal. Más del 90% de los casos se localizan en el triángulo del gastrinoma, área anatómica comprendida entre un ángulo superior que corresponde a la unión del conducto cístico con el hepático común, un ángulo inferior formado por la unión de la segunda y tercera porciones del duodeno y un ángulo medial que corresponde a la unión del cuello y el cuerpo del páncreas (21).

Los síntomas del gastrinoma están asociados a la úlcera péptica, diarrea (70% de los casos), reflujo gastroesofágico, dispepsia, hemorragia y dolor abdominal. Un 70-80% de los casos se asocian con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1) y podrían provocar el síndrome de Zollinger-Ellison, que se caracteriza por la presencia de úlceras pépticas resistentes al tratamiento.

El diagnóstico suele retrasarse debido al uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones, que enmascaran los síntomas típicos del tumor (22).

1.4.3. Insulinoma

El insulinoma es la neoplasia funcional más común del páncreas, y se caracteriza por la proliferación de las células beta de los islotes pancreáticos (11). Su incidencia aproximada es del 1,8 a 5 casos por cada millón de habitantes, pudiendo tener un comportamiento benigno o maligno (23).

Los síntomas clásicos se encuentran expresados por la tríada de Whipple: hipoglucemia sintomática, hipoglucemia confirmada bioquímicamente ($<50\text{mg\%}$ o $2,6\text{ mmol/L}$) y una mejoría sintomática posterior a la ingesta de glucosa. Un 10% de los insulinomas pueden estar asociados a MEN-1 y ser multifocales o plurihormonales (22).

1.4.4. Glucagonoma

Provoca un síndrome clínico poco común producido por un tumor hipersecretor de glucagón y se caracteriza por un eritema migratorio (80%), diabetes (80%), trombosis venosa profunda (50%) y depresión (50%). El diagnóstico se establece mediante la constatación de niveles elevados de la hormona (22).

1.4.5. VIPoma

Es un tumor pancreático raro, que secreta el péptido intestinal vasoactivo (VIP), también conocido por síndrome de diarrea acuosa o síndrome de Verner-Morrison. Se caracteriza por diarrea acuosa severa, hipocalcemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica, lo que determina una severa deshidratación. El diagnóstico se establece clínicamente y mediante la determinación de los niveles de VIP (22).

1.4.6. “Rare Functioning Tumors” o tumores funcionantes infrecuentes

Incluye un grupo de tumores productores de hormona liberadora de hormona de crecimiento o de la hormona adenocorticotropa, produciendo acromegalia y síndrome de Cushing, respectivamente. El diagnóstico se establece mediante sospecha clínica, determinaciones hormonales y los estudios de imagen (22).

1.4.7. TNEs no funcionantes

Representan el 50-60% de todos los tumores neuroendocrinos y su diagnóstico se realiza incidentalmente, mediante pruebas de imagen o endoscópicas o dirigidas debido a síntomas inespecíficos secundarios a una masa tumoral (22).

1.4.8. TNEs y síndromes hereditarios

Los síndromes hereditarios deben ser sospechados en pacientes menores de 30 años que son diagnosticados de TNEs. Estos síndromes incluyen las neoplasias endocrinas múltiples (MEN), el MEN1, MEN2A/MEN2B, Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1), la esclerosis tuberosa y el síndrome de deficiencia de succinato deshidrogenasa (22).

El MEN-1 es un síndrome autosómico dominante causado por mutaciones en el gen MEN-1, que codifica la menina, una proteína nuclear que regula la transcripción a través de la remodelación de la cromatina. Clínicamente, el síndrome se caracteriza por tumores neuroendocrinos de la adenohipófisis, glándulas paratiroides y páncreas. Los TNEs pancreáticos que surgen en el contexto de un MEN-1, más comúnmente gastrinomas y tumores no funcionantes, son típicamente multifocales. La mayoría de los pTNEs asociados a MEN-1 tienen un crecimiento excepcionalmente lento e impactan modestamente en la esperanza de vida (3).

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia estimada de 1 por 30.000 habitantes en la población general. Se caracteriza por la aparición de carcinoma medular de tiroides familiar, ya sea aislado o asociado con feocromocitoma, hiperparatiroidismo primario o características típicas (hábito marfanoide, neuromas de la mucosa). El MEN-2 se subclasifica en dos síndromes distintos, el de tipo 2A (MEN-2A) y 2B (MEN-2B). El defecto genético en estos trastornos involucra al oncogén RET, localizado en el cromosoma 10. Ambos MEN se heredan con un patrón autosómico dominante y penetrancia muy alta. En ambos síndromes, se produce la formación de tumores multicéntricos en todos los órganos que expresan el oncogén RET. Las glándulas tiroidea, paratiroides y suprarrenales corren el riesgo de desarrollar tumores que pueden reducir la esperanza y la calidad de vida (24).

El síndrome de VHL es un síndrome autosómico dominante causado por mutaciones en el gen VHL ubicado en el cromosoma 3p25. Este gen codifica una proteína implicada en la degradación de las subunidades alfa del factor inducible por hipoxia (HIF1) en un proceso

dependiente de oxígeno. La falta de degradación de HIF-1a da como resultado la producción incontrolada de citocinas asociadas a la hipoxia, incluidos VEGF y PDGF. Este síndrome puede manifestarse con una variedad de neoplasias benignas y malignas, incluidos los carcinomas renales de células claras, feocromocitomas (a menudo bilaterales), hemangioblastomas, angiomas retinianos, paragangliomas y pTNEs (estos últimos se desarrollan en aproximadamente el 10% de los casos) (3).

1.5. DIAGNÓSTICO DE LOS TNEs

1.5.1. Diagnóstico anatomopatológico:

El diagnóstico anatomopatológico es necesario para una correcta clasificación del tumor según las características que presenta en relación con su grado histológico, conteo mitótico y el Ki67. El grado histológico refleja la agresividad biológica inherente de una neoplasia. Se basa en el conteo mitótico y en la expresión inmunohistoquímica del Ki67, que se correlaciona con la evolución clínica y el pronóstico. Es una proteína nuclear que se expresa en las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), pero no en células en reposo (G0). Se valora como el porcentaje de células tumorales positivas en el área de mayor tinción nuclear (“hot spot”). El conteo mitótico se expresa como el número de mitosis/2 mm² y se recomienda contar 10 mm² en la zona mitóticamente activa y dividir el resultado entre 5 (13). En caso de una posible discordancia entre el índice mitótico y el Ki67 (1/3 de las veces), el grado final será el mayor de los dos (13).

1.5.1.1. Técnicas de inmunohistoquímica

Los marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación neuroendocrina incluyen la sinaptofisina, cromogranina A (CgA), enolasa neuronal específica (ENE) y el marcador de diferenciación 56 (molécula de adhesión de células neuronales). Tanto la sinaptofisina como la CgA se expresan de manera difusa en los TNEs-GEP bien diferenciados, mientras que los pobremente diferenciados mantienen a

menudo positividad de la sinaptofisina, perdiendo la expresión de la CgA y adquiriendo la de ENE. En los TNEs bien diferenciados, la expresión inmunohistoquímica del factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1), el tipo caudal homeobox 2 (CDX2) y la proteína potenciadora del gen de insulina 1 (ISL1) (como proteínas típicas del linaje pulmonar, gastrointestinal y pancreático, respectivamente) pueden usarse para identificar el lugar del primario en los tumores metastásicos. (3).

Entre los marcadores más comúnmente utilizados para la identificación y el correcto diagnóstico de algunas neoplasias neuroendocrinas destacan los siguientes:

1.5.1.1.1. Marcadores epiteliales

Los marcadores epiteliales, que confirman la naturaleza epitelial del tumor, son los siguientes (25):

- CKAE1/AE3
- CK8 y CK18 (CAM 5.2)
- CK20 (25% de los TNEs gastrointestinales)
- CDX2
- CK7 (11% de los TNEs gastrointestinales)
- CK19 (Factor pronóstico adverso en TNEs de páncreas)

1.5.1.1.2. Marcadores neuroendocrinos

Confirman la naturaleza neuroendocrina del tumor, siendo innecesarios en los TNEs con morfología típica, pero son imprescindibles en aquellos casos con morfología no habitual y CNEs. La inmunotinción focal para marcadores neuroendocrinos no es diagnóstica de TNEs, si la morfología no lo sugiere (25). Son los siguientes:

- *Cromogranina A (CgA)*: Es uno de los marcadores más utilizados, dada su sensibilidad y especificidad. Es una glucoproteína contenida en los gránulos de secreción de las células enterocromafines y se encuentra elevada en un 60-80%

de los TNEs funcionantes o no funcionantes. La CgA puede ser débil y focal en CNEs y negativa en los TNEs de recto y apéndice (25).

- *Sinaptofisina*: La sinaptofisina es una glucoproteína, parte integral de la membrana granular secretora neuroendocrina 268,273 y es reconocida por el anticuerpo monoclonal SY38. La sinaptofisina tiene mayor sensibilidad, pero menor especificidad, que la cromogranina (25).
- Otros marcadores son: cromogranina B, CD56 (NCAM), NSE, CD57 (Leu7), PGP 9.5, SV2. Todos poseen una baja sensibilidad y especificidad (25).

1.5.1.1.3. Marcadores hormonales específicos de contenido de las vesículas (I)

Destacan la gastrina, insulina, glucagón, somatostatina, serotonina, histamina, polipéptido pancreático, secretina, péptido intestinal vasoactivo, péptido Y, calcitonina, prolactina, ACTH, LH/FSH, TSH, GH, ghrelina, GLP1, GLP2, neurotensina y la neurogenina. Son opcionales y sólo se recomienda su uso en determinadas circunstancias como:

- Corroborar un síndrome clínico específico.
- Identificar TNEs funcionantes en el caso de una sintomatología poco específica.
- Determinar el origen primario de la lesión metastásica de un TNE de origen desconocido.

1.5.1.1.4. Marcadores hormonales específicos de contenido de las vesículas (II)

Se utilizan en aquellos tumores secretores o funcionantes que producen una clínica asociada con la secreción hormonal. Se clasifican con el sufijo “-oma” precedido de la hormona (Ej: gastrinoma, glucagonoma). En caso de que la evidencia de secreción hormonal sea exclusivamente por inmunotinción, el diagnóstico

anatomopatológico será “TNE con demostración inmunohistoquímica de hormona específica”.

1.5.2. Imagen anatómica

1.5.2.1. Ecografía y endoscopia

La ecografía es una técnica utilizada para el diagnóstico inicial de los TNEs; sin embargo, no es útil en la evaluación del tamaño de la lesión y no debe usarse como método de medida, pues posee una baja rentabilidad diagnóstica al ser operador dependiente. Si se identifican lesiones por ultrasonido, se recomienda la confirmación por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Asimismo, los estudios con endoscopia no se recomiendan para la evaluación objetiva del tumor. Sin embargo, aquella puede ser útil para una eventual confirmación de una respuesta patológica mediante una toma de biopsia o para determinar recaídas (26).

1.5.2.2. Cápsula videoendoscópica

Esta técnica diagnóstica posee muchas limitaciones en el diagnóstico de TNEs, incluyendo los de intestino delgado; sin embargo, podría tener utilidad en los TNEs de origen desconocido (27).

1.5.2.3. Tomografía computarizada (TC)

Es una técnica básica, de amplia difusión y disponibilidad para el diagnóstico inicial, el seguimiento, descartar recaídas o recidivas y para la monitorización de pacientes con enfermedad activa (1). Asimismo, la técnica de imagen preferida para realizar el seguimiento de los pacientes con TNEs es la TC toracoabdominal, que incluye el examen trifásico del hígado, debido a la alta calidad de imagen, a que se encuentra ampliamente disponible y a su bajo coste (28). Ante la sospecha de un TNE, el protocolo de TC ha de ser bifásico, incluyendo una fase arterial tardía y otra fase portal (1).

1.5.2.4. Resonancia magnética (RM)

La resonancia magnética puede ser preferible en pacientes jóvenes que tienen diferentes técnicas de imagen realizadas, con la intención de reducir la dosis de radiación. Además, es superior a la TC para la evaluación de metástasis hepáticas, TNEs pancreáticos y rectales. Asimismo, se prefiere, en muchos centros diagnósticos, para el seguimiento de las lesiones hepáticas, cuando se valora su resección, pudiendo revelar metástasis hepáticas de pequeño tamaño no evidenciadas con la TC (28).

1.5.3. Imagen molecular

Destacan las siguientes:

1.5.3.1. Imagen gammagráfica y de SPECT/TC en TNEs

1.5.3.1.1. ¹¹¹In- Pentetreótida

Una característica exclusiva de los TNEs bien diferenciados es la sobreexpresión de los receptores de somatostatina (RSS), producto de los genes de la superfamilia de RSS 1-5 (29). Este hecho constituye la base para el tratamiento con análogos de la somatostatina o con péptidos marcados con radionúclidos y para las pruebas de imagen de RSS (ver Figura 1.5). De los cinco subtipos de RSS identificados, los más frecuentes en los TNEs-GEP son los de tipo 2 (RSS2), seguidos por los RSS1 y los RSS5 en igual frecuencia, y en menor cuantía por RSS3 y los RSS4. Los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados apenas expresan RSS (30).

El ¹¹¹In-Pentetreótida (¹¹¹In-diethylenetriaminepentactic acid-D-phenylalanine-octreotide) es un agente utilizado en estudios gammagráficos para la localización de tumores que expresan receptores de somatostatina (31).

El ¹¹¹In-DTPA-octreótida fue el primer radiofármaco aprobado para el diagnóstico por imagen de tumores positivos para RSS (32).

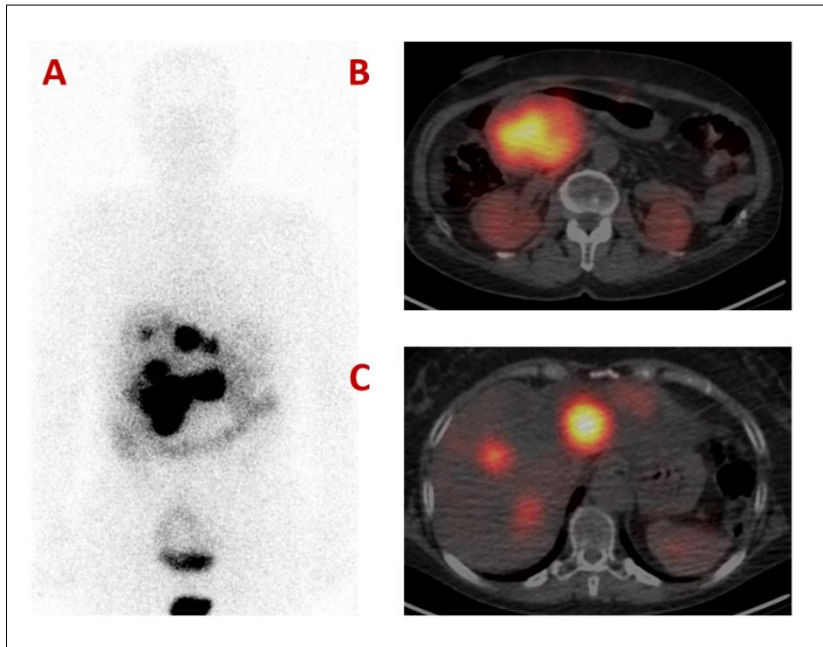


Figura 1.5. Estudio gammagráfico con ^{111}In -Pentetreótida en una paciente con un pTNE y extensa enfermedad hepática. El rastreo gammagráfico (A) muestra múltiples depósitos patológicos del trazador, localizados en el SPECT/CT en la lesión primaria (B) y en las lesiones hepáticas metastásicas (C).

La gammagrafía de receptores de somatostatina que utiliza ^{111}In -Pentetreotida es una modalidad diagnóstica de diferentes tumores que expresan RSS. Sin embargo, las características físicas de ^{111}In no son óptimas y el ^{111}In -Pentetreotida es relativamente caro (33). Está indicado en la detección, extensión, determinación del estado del receptor de somatostatina, valoración prequirúrgica, seguimiento y la detección de recidivas (34) (31). Sus indicaciones serían:

- Tumores carcinoides y gastroenteropancreáticos, donde alcanza una sensibilidad del 62% en el tumor primario y de 90% en la enfermedad metastásica.

- Tumores derivados de la cresta neural: paragangliomas, feocromocitomas, neuroblastomas y carcinoma medular de tiroides.
- Carcinoides pulmonares.
- Tumores de la glándula pituitaria.

1.5.3.1.2. ^{99m}Tc HYNIC-TOC (Tektrotyd®)

El ^{99m}Tc -TOC es un radiotrazador de imagen útil para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones tumorales que expresan RSS, mostrando una mayor sensibilidad, superior calidad de imagen y menor exposición a la radiación para los pacientes, en comparación con el ^{111}In -Pentetreotida (33).

1.5.3.2. Imágenes PET/TC

1.5.3.2.1. ^{68}Ga PET/TC

En la última década se ha introducido en Europa la tomografía por emisión de positrones (PET) con distintos radiofármacos para el diagnóstico y estadiaje de estos tumores (30). La PET-RSS es una modalidad que ha demostrado una mejoría significativa sobre la imagen convencional, la TC y la gammagrafía con ^{111}In -pentetreotida (35), reemplazando este método en los pacientes diagnosticados de TNEs debido a su alta sensibilidad (mayor al 90%) y una especificidad comprendida entre el 92 y el 98%. Además, existen tres radiofármacos para PET compuestos por un análogo de la somatostatina marcado con galio (^{68}Ga), con alta afinidad por los RSS2 y variable por otros RSS de la superficie tumoral: ^{68}Ga -Edotreotida o ^{68}Ga -DOTATOC, el ^{68}Ga -DOTATATE y el ^{68}Ga -DOTANOC (9), estando actualmente autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el ^{68}Ga -DOTATATE y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) el ^{68}Ga -DOTATOC (30).

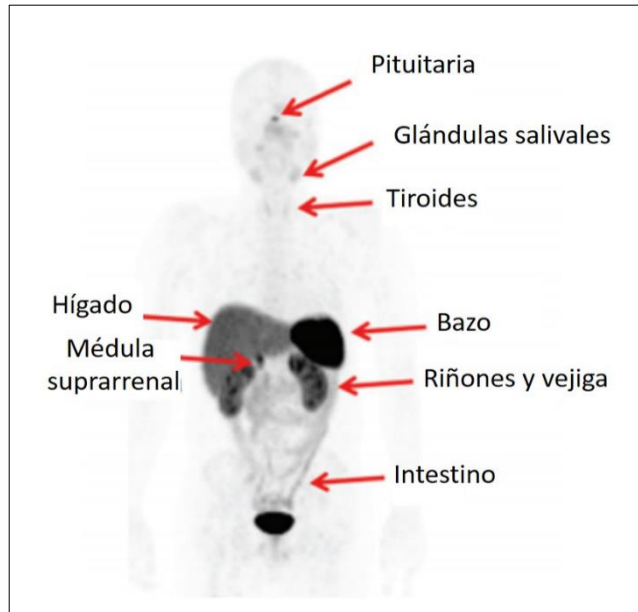


Figura 1.6. Captaciones fisiológicas en ^{68}Ga PET/TC. Con permiso de Radiographics (9).

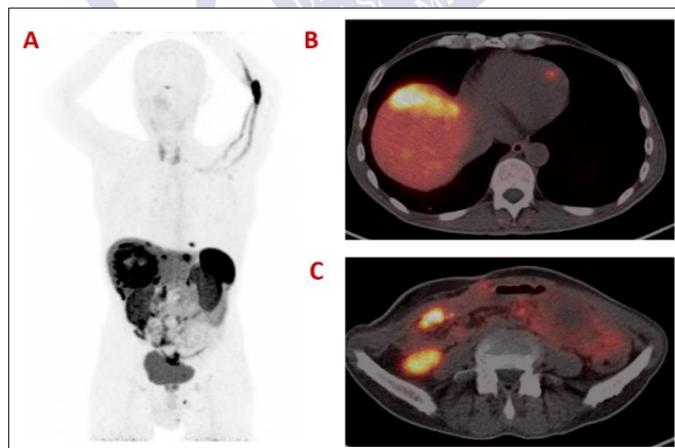


Figura 1.7. ^{68}Ga -Dotatoc PET-TC en el diagnóstico de un paciente con tumor neuroendocrino ileal con enfermedad hepática peritoneal, ganglionar y cardíaca. A: Imagen de máxima proyección, B: Visualización de la metástasis cardíaca y C: Identificación del tumor primario en íleon.

Su utilidad radica en valorar la presencia de enfermedad, estadio y extensión, así como en la reevaluación para la toma de decisiones terapéuticas en pacientes diagnosticados de TNEs, alcanzando una sensibilidad del 92% y una especificidad del 82% (36) (37). Por lo tanto, el uso de ^{68}Ga -PET/TC se recomienda siempre que esté disponible en los centros médicos de referencia, debido a que supera en sensibilidad y especificidad a las otras técnicas no PET (19).

1.5.3.2.2. ^{18}F -FDOPA PET/TC

El mecanismo de captación celular se basa en la absorción y descarboxilación de los aminoácidos como la dihidroxifenilalanina (DOPA), común en los tumores del sistema APUD (captación y descarboxilación de precursores de amina), dependiente de una enzima, que cataliza el paso limitante en la síntesis de catecolaminas: la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos (AADC). La DOPA, el precursor de todas las catecolaminas endógenas se absorbe a través de un transportador de aminoácidos neutro (complejo LAT1 / 4F2hc). La ^{18}F -FDOPA se une a LAT1 con alta afinidad y se convierte en ^{18}F -FDA (Fluorodopamina) por el AADC citosólico, e ingresa en las vesículas de almacenamiento de catecolaminas. Se ha demostrado en diferentes modelos de cáncer que la expresión de LAT1, es esencial para el suministro de aminoácidos y el crecimiento tumoral (38) (10).

En el campo de la oncología, permite un enfoque funcional de las patologías, órganos o tejidos en los que se estudia un aumento del transporte intracelular y de la descarboxilación del aminoácido dihidroxifenilalanina (39) (38).

Sus principales aplicaciones clínicas son:

- a) Diagnóstico y localización de (39) (38):
 - Insulinoma en caso de hiperinsulinismo en lactantes y niños.
 - Tumores glómicos en pacientes con una mutación del gen de la subunidad D de la succinato deshidrogenasa.
 - Feocromocitoma y paraganglioma.

b) Estadificación de:

- Feocromocitomas y paragangliomas
- Tumores carcinoideos bien diferenciados del tracto intestinal (ver Figura 1.8).

c) Detección en casos de sospecha razonable de enfermedad recurrente o residual en:

- Tumores cerebrales primarios limitados a gliomas de alto grado (grado III y IV)
- Feocromocitomas y paragangliomas
- Carcinoma medular de tiroides con calcitonina sérica elevada.
- Tumores carcinoideos bien diferenciados del tracto intestinal
- Otros tumores endocrinos digestivos cuando la gammagrafía de receptores de somatostatina es negativa

Asimismo, tiene aplicación en el campo de la neurología, para detectar síndromes parkinsonianos clínicamente inciertos, diferenciar el temblor esencial de síndromes parkinsonianos relacionados con enfermedades degenerativas que afectan el sistema nigroestriado, enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva.

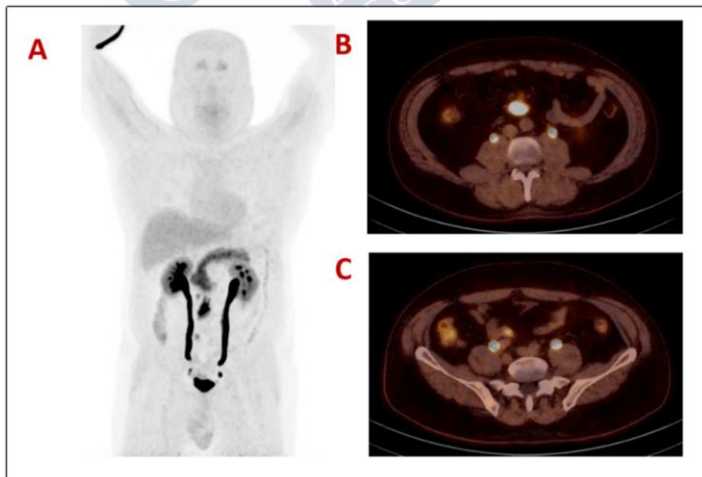


Figura. 1.8. Estudio ^{18}F -FDOPA PET/TC en un paciente con TNE con tumor primario de origen desconocido.

1.5.3.2.3. ^{18}F -FDG PET/TC

El PET/TC con fluorodeoxiglucosa (^{18}F -FDG) no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica debido al crecimiento lento de los TNEs y asumiendo que un índice de proliferación bajo y una actividad metabólica reducida, conllevaría una pobre sensibilidad de la técnica, sin aportar información adicional al TC (40).

Sin embargo, se ha demostrado, recientemente, que la ^{18}F -FDG PET podría tener un valor pronóstico adicional en los pacientes diagnosticados de TNEs metastásicos (22) (41), pues se ha visto que una avidéz aumentada de ^{18}F -FDG se asocia con un alto grado tumoral, heterogeneidad celular y con un pronóstico adverso a la terapia convencional (42). Además, puede proporcionar información del pronóstico, tanto en la supervivencia general como en la supervivencia libre de progresión. Finalmente, puede identificar a los pacientes que no responden precozmente, detectando la progresión temprana durante la terapia (43). Su biología es el exponente de la desdiferenciación tumoral y la pérdida del receptor de somatostatina.

El uso combinado de ^{18}F -FDG y ^{68}Ga -DOTA PET podría considerarse una estrategia prometedora para la correcta identificación y caracterización inicial de los TNEs, ya que proporcionan una información más precoz y precisa que la imagen convencional. La avidéz en la ^{18}F -FDG PET y la falta de expresión de RSS pueden indicar un TNE de alto grado; por tanto, de peor pronóstico. Por el contrario, un paciente con captación de RSS en todas las metástasis conocidas y sin captación de ^{18}F -FDG, sugiere un TNE de bajo grado, que determina un curso indolente de la enfermedad y un mejor pronóstico (43).

El valor diagnóstico del SUV (índice semicuantitativo de captación del trazador) en los TNEs sigue sin estar claro, tanto para el PET con ^{18}F -FDG como para el ^{68}Ga -DOTA. Sin embargo, según los datos publicados disponibles, un SUV_{máx} alto en el ^{68}Ga -DOTA PET se correlaciona con TNEs G1 y G2, mientras que un SUV_{máx} alto en el ^{18}F -FDG PET sugiere un TNE de alto grado tumoral, principalmente G3 (ver Figura 1.9) (43).

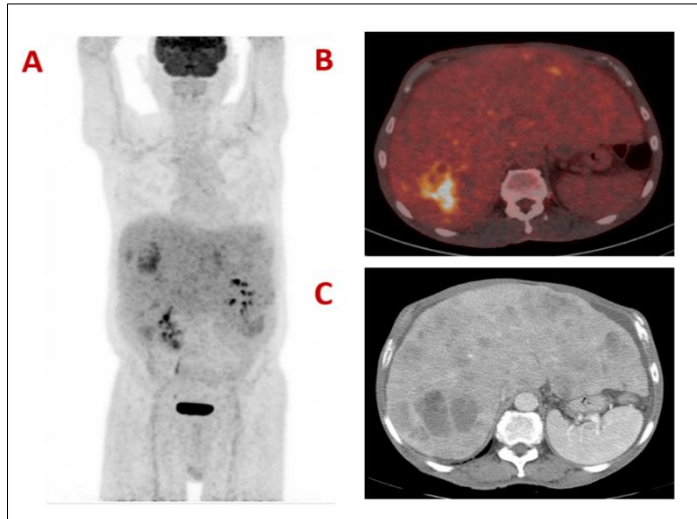


Figura 1.9. Estudio ^{18}F -FDG PET/TC en un paciente con TNE de origen mesentérico con enfermedad metastásica pulmonar y hepática. Imagen de máxima proyección (A), lesión hipermetabólica metastásica en segmento IV hepático (B), lesión metastásica en estudio TC (C).

1.6. TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

El conocimiento más detallado de los mecanismos moleculares relacionados con el crecimiento celular, la apoptosis, la angiogénesis y la invasión tumoral, ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos en el campo de la oncología. Desafortunadamente, en los TNEs el desarrollo de nuevas terapias dirigidas es limitado, debido a su gran heterogeneidad y a las limitaciones de modelos in vitro e in vivo para la investigación preclínica de nuevos fármacos (6).

Las posibilidades terapéuticas disponibles son varias, incluyendo desde la cirugía curativa, a procedimientos paliativos como los tratamientos locorreionales hepáticos (embolización o radiofrecuencia), cirugías paliativas, terapias con radionúclidos o tratamientos sistémicos, incluyendo la terapia hormonal, inmunológica, citotóxica o las nuevas terapias dirigidas (6).

1.6.1. Abordaje quirúrgico de los TNEs

El único tratamiento curativo de los TNEs es la cirugía del tumor primario, obviamente antes de producirse la invasión vascular y la diseminación de la enfermedad. Aquel se limita a la resección quirúrgica del tumor primario, asociado a la extirpación de los ganglios linfáticos locorregionales (22).

Sin embargo, usualmente el diagnóstico de los TNEs se realiza de forma tardía, en un estadio metastásico, por lo tanto, la cirugía del tumor primario no conlleva a la curación de los pacientes y, debido a la baja frecuencia de la enfermedad, no existen estudios randomizados que permitan definir el manejo quirúrgico óptimo, por lo que el planteamiento debe basarse en la experiencia de los cirujanos y en los estudios retrospectivos realizados (44).

Con respecto a los TNEs de intestino delgado, el abordaje quirúrgico aceptado es mediante laparotomía, ya que ésta permite una adecuada palpación del intestino delgado y, por ende, detectar una posible presentación multifocal, ganglios linfáticos y una posible fibrosis mesentérica (44).

En cuanto a los pTNEs, la única opción potencialmente curativa es una resección quirúrgica completa, lo que conlleva una mayor supervivencia a largo plazo (45). Los tumores localizados en el cuerpo o la cola pancreática pueden ser resecados mediante pancreatomectomía distal, comúnmente acompañada de una esplenectomía, mientras que, en los de cabeza, debe realizarse una pancreatoduodenectomía y la extirpación de adenopatías portocavas y aortocavas (22).

Las neoplasias apendiculares se encuentran en el 1% de todas las apendicectomías realizadas. Usualmente, se localizan en el apéndice distal y presentan la habilidad de secretar péptidos vasoactivos que puede causar diarrea, enrojecimiento e incluso un síndrome carcinoide (46). El tratamiento quirúrgico se basa en una hemicolectomía derecha para tumores >2cm, así como para aquellos <2cm, con invasión vascular, márgenes positivos o histología mixta.

En caso de no lograr un correcto estadiaje tumoral y la identificación del tumor primario mediante pruebas de imagen y estudios no invasivos, se debe realizar una búsqueda operatoria, que suele ser altamente exitosa, localizándose la lesión en el intestino delgado en la mayoría de los casos (44).

Recientemente, se ha visto que la cirugía de precisión radioguiada representa una técnica quirúrgica innovadora en el tratamiento de los TNEs, pues permite efectuar la resección radical del tumor primario e identificar un alto porcentaje de la totalidad de lesiones tumorales existentes (incluyendo las de pequeño tamaño). Consiste en la administración intravenosa de un radiofármaco (^{68}Ga -Dotatoc o ^{111}In -Pentetreotida) previo al inicio de la cirugía, procediéndose posteriormente a la detección intraoperatoria de la radiación emitida por las lesiones tumorales mediante el empleo de una sonda manual. Determina buenos resultados hasta ahora en cuanto a la precisión y seguridad de la cirugía radioguiada, aunque la misma permanece en estudio. (47)

1.6.2. Tratamientos sistémicos

Los tratamientos sistémicos incluyen los siguientes:

1.6.2.1. Análogos de receptores de somatostatina

Los análogos de receptores de somatostatina (ASS) son moléculas sintéticas más estables que la somatostatina, que poseen una alta afinidad por el RSS2 y en menor grado por los de tipo 3 y 5 (48). Los análogos de somatostatina de corta duración (octreotide) se introdujeron en 1980, administrándose de forma subcutánea o intravenosa. Posteriormente se introdujeron los análogos de acción larga (Octreotide LAR), unido a microesferas biodegradables de polímeros (DL-Lactideco-glycolide-glucose) (48), lo que confiere una capacidad de liberación lenta, pudiéndose administrar como una inyección intramuscular una vez al mes, por lo que es el tratamiento más adecuado para los pacientes (19). Una forma de presentación del

Octreotide LAR es la Somatulina Autogel® (Lanreotida), ciclohexapéptido con afinidad a los RSS de tipo 1, 2, 3 y 5 (48).

Estudios recientes han demostrado que los análogos de somatostatina no sólo inhiben la secreción hormonal controlando la sintomatología, sino también la inhibición del crecimiento tumoral, tanto in vitro como in vivo (ver Tabla 1.15) (29). Actúa como un inmunoregulador, neurotransmisor y posee efectos citostáticos y citotóxicos produciendo apoptosis (19).

Los estudios PROMID y CLARINET, prospectivos, controlados y doble ciegos, demostraron el efecto antiproliferativo del fármaco. El PROMID fue el primer estudio de fase III, prospectivo controlado con placebo, doble ciego, que demostró, de manera inequívoca, una prolongación estadísticamente significativa del tiempo libre de progresión tumoral en pacientes con TNEs intestinales bien diferenciados metastásicos, tratados con Somatulina Autogel®, en comparación con placebo (14.3 vs 6 meses) (19).

El CLARINET fue otro estudio de fase III, prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que mostró hallazgos similares y confirmaron los resultados de PROMID. Sin embargo, esta vez en una cohorte mayor con pacientes diagnosticados de TNEs avanzados de origen intestinal y pancreáticos no funcionantes. Se demostró una mayor supervivencia libre de progresión (SLP), estadísticamente significativa, con una mediana no alcanzada en pacientes tratados con ASS de acción larga (19).

Usualmente son fármacos bien tolerados y con efectos secundarios limitados; entre ellos, dolor en el sitio de inyección, efectos gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y diarrea. Otros menos frecuentes son colelitiasis, bradicardia y diabetes por intolerancia a la glucosa (48).

Fármaco	Octreotide (subcutánea)	Octreotide (LAR)	Lanreótida autogel	Lanreótida
Nombre comercial	Sandostatín	Sandostatín LAR	Somatulina autogel	Somatulina 30mg
Forma farmacéutica	Solución inyectable	Polvo y disolvente (suspensión inyectable)	Solución inyectable	Polvo y disolvente (suspensión inyectable)
Vía de administración	Subcutánea	Intramuscular	Subcutánea profunda	Intramuscular
Presentación	Vial 5ml (1mg) Ampolla 1 ml (0,05 mg) Ampolla 1ml (0,1 mg)	Octreótida 10mg Octreótida 20mg Octreótida 30mg	Lanreótida 60mg Lanreótida 90mg Lanreótida 120mg	Lanreótida 30mg
Posología	0,05-0,1 mg 3 veces/día	Cada 28 días	Cada 28 días	Cada 7-15 días
Volumen inyectado	Mínimo 1 ml	2 ml	0,5 ml	2 ml
Autoinyección	Si	No	Si	No

Tabla 1.15. Análogos de somatostatina comercializados en España, vía de administración, presentación, posología e inyección. Tomado de (49) (50).

1.6.2.2. Interferón

Los interferones (INF) son agentes antivirales con actividad antitumoral que se dividen en dos grupos: tipo I y tipo II. El IFN tipo I incluyen IFN- α (leucocitos), IFN- β (fibroblastos), así como IFN- ω e IFN- τ . El único de tipo II es el llamado IFN autoinmunitario y es producido por los linfocitos T CD4+ y natural killer (51).

El IFN- α se ha utilizado de forma individual o en conjunto con análogos de somatostatina y agentes quimioterápicos y se administra de forma subcutánea a dosis de 3-5 millones de unidades (mU) tres veces por semana o semanalmente inyecciones de 75-150 de pegilado de acción prolongada (PEG) IFN- α (52).

Un ensayo, que incluyó, sólo pacientes con TNEs de intestino medio metastásico después de la resección tumoral primaria y

embolización transarterial hepática, demostró que la terapia con IFN- α más octreotide se asoció significativamente con un menor riesgo de progresión, en comparación con octreotide sólo (HR: 0.28; IC 95%: 0.16-0.45; $p = 0.008$).

1.6.2.3. Inhibidores de la tirosina quinasa (ITK)

Entre los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa se encuentran el pazopanib, el axitinib y el más utilizado en la práctica clínica, el Sunitinib. El maleato de sunitinib (Sutent®) puede inhibir irreversiblemente varias quinasas incluidas las de la familia VEGFR, con efectos antitumorales y antiangiogénicos en ciertos tumores sólidos (carcinomas de células renales y tumores del estroma gastrointestinal). Además, el Sunitinib demostró ser efectivo para TNEs en estudios preclínicos y clínicos (19).

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, fase III controlado con placebo (NCT00428597), con 171 pacientes diagnosticados de pTNEs bien diferenciados con evidencia de progresión de la enfermedad, y que recibieron tratamiento con sunitinib, se constató una prolongación, estadísticamente significativa, de la supervivencia libre de progresión (11,4 frente a 5,5 meses) y de la supervivencia global (9 vs 21 muertes) (53).

1.6.2.4. Inhibidores de la mTOR

La diana de rapamicina (mTOR) es una cinasa serina-treonina de la vía de señalización intracelular PI3K (fosfoinositol-3-cinasa)-AKT. Dos inhibidores de mTOR se han desarrollado para el tratamiento de TNEs de origen GEP: el temsirolimus y el everolimus (6).

1.6.2.4.1. Temsirolimus

El Temsirolimus es un fármaco de administración intravenosa, que se une a la inmunofilina FKBP-12 y crea un complejo que inhibe la actividad de la proteína quinasa mTOR y provoca una

parada del ciclo celular en fase G1. Existe un único estudio de fase II, en el que se analizó el efecto de este fármaco en pacientes con TNEs-GEP avanzados. En el mismo se incluyeron 37 pacientes y fueron tratados con 25 mg semanales de temsirolimus (54), pero el estudio se detuvo tras los resultados negativos obtenidos. Actualmente se está retomando, tras los buenos resultados observados con el otro inhibidor de mTOR, everolimus, que, en sus fases de desarrollo inicial fase II, demostró una actividad similar a temsirolimus (6).

1.6.2.4.2. Everolimus

El everolimus es un derivado de administración oral de la rapamicina, que ha demostrado su valor por su potente actividad inhibitoria de la mTOR a través de la vía de señalización de la fosfoinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT) en líneas celulares tumorales y linfocitos, motivo por el que el desarrollo inicial del fármaco fue como inmunosupresor (55). Asimismo, se ha utilizado para el tratamiento de diversos tipos de cánceres, como el de mama, de células renales y en los TNEs pancreáticos, de origen pulmonar o gástrico. Los efectos secundarios más frecuentes son las aftas en mucosas, eritema, fatiga, pérdida de peso, diarrea, hiperglucemia, hipofosfatemia e hipercolesterolemia (6).

La primera evidencia de su actividad en TNEs-GEP se constató en un estudio fase II (RAD001), donde se incluyeron a 60 pacientes con TNEs-GEP, que demostró una actividad prometedora, con una tasa de respuesta del 17% en TNEs de intestino delgado y del 27% en TNEs de origen pancreático, y una mediana de SLP de 63 y 50 semanas, respectivamente (6) (55).

Dados los resultados obtenidos en el estudio inicial, se diseñaron los estudios RADIANT:

El **RADIANT-1** fue el estudio internacional de fase II confirmatorio del inicial, con 2 grupos de pacientes con TNEs de origen pancreático. Los resultados observados fueron significativamente inferiores al estudio inicial, con una tasa de respuesta global de 7,8% en el primer estrato y 4,4% en el segundo. (6) (56).

El **RADIANT-2** es un estudio de fase III, internacional, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con TNEs extrapancreáticos clínicamente funcionantes, que evaluó la efectividad y la seguridad de la combinación de everolimus o placebo con octreotida LAR en 429 pacientes con tumores carcinoides avanzados e historia de síntomas hormonales asociados. Demostró un aumento significativo de la SLP comparado con placebo de 5,1 meses (HR = 0,77; 95% CI, 0,59-1,00; p = 0,026) y que la combinación de everolimus y octreotida LAR reducía significativamente el riesgo de progresión de enfermedad en un 40% (HR = 0,60; 95% CI, 0,44-0,84; p = 0,0014) (6) (57).

El **RADIANT-3**, estudio de fase III, reclutó 410 pacientes afectados de TNEs avanzados de origen pancreático y los aleatorizó para recibir everolimus 10 mg/d o placebo, junto con la mejor terapia de soporte, que permitía el uso de análogos de la somatostatina. El tratamiento con everolimus demostró un aumento significativo de la SLP, doblando la mediana, de 4,6 a 11 meses (HR = 0,35; 95% CI: 0,27 a 0,45; p < 0,0001), alcanzando el objetivo del estudio (6) (58).

El estudio **RADIANT-4**, publicado en el año 2015, es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III, en el que se incluyeron pacientes con TNEs avanzados, bien diferenciados y no funcionantes de pulmón o de origen gastrointestinal realizado en 97 centros en 25 países de todo el mundo. La mediana de supervivencia libre de progresión obtenida fue de 11 meses (IC 95% 9,2–13,3) en el grupo de everolimus y 3,9 meses (3,6-7,4) en el grupo placebo. Además, el everolimus se asoció con un 52% de reducción en el riesgo estimado de progresión o muerte (HR 0,48 [IC 95% 0,35–0,67], p <0.00001) y presentó un perfil de toxicidad aceptable (59).

1.6.2.5. Inmunoterapia

La inmunoterapia es un campo terapéutico en rápida evolución y aplicable a diferentes tipos de cánceres. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el ligando VEGF, que ha demostrado actividad en TNEs-GEP en un estudio fase II

aleatorizado comparado con IFN- α -2b. Los resultados del estudio demostraron que determinaba una mayor tasa de respuesta (18% frente a 0%) y una menor tasa de progresión de enfermedad (5 vs 27%), mejorando la SLP a las 18 semanas (95% frente a 68%) (6).

Otro estudio demostró que, no se observaron diferencias significativas en la SLP entre el bevacizumab e IFN, lo que sugiere que estos agentes tienen una actividad antitumoral similar en este tipo de pacientes (60).

Se empieza a plantear estudios con la combinación de terapias dirigidas contra dianas de distintas vías de señalización intracelular o la secuenciación de los tratamientos para obtener un control óptimo de la enfermedad (6).

1.6.2.6. Quimioterapia

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de TNEs-GEP sigue siendo controvertido (61). El desarrollo de otros tratamientos sistémicos (como los análogos de somatostatina y los agentes específicos everolimus, sunitinib y PRRT) han disminuido la importancia de la quimioterapia en el tratamiento de los TNEs de bajo grado (G1 – G2); sin embargo, sigue siendo la primera opción en los TNEs de alto grado (G3) (62).

Las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer recomiendan considerar la quimioterapia (5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, dacarbazina, oxaliplatino, estreptozocina, y temozolomida), como primera opción en pacientes con enfermedad en progresión. También la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) recomienda considerar la quimioterapia en TNEs pancreáticos con masas voluminosas o en progresión, y ciertos TNEs no pancreáticos (Ki67 > 15%, de comportamiento clínico agresivo o sin expresión de RSS). Tanto la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) como el Consenso Canadiense recomiendan el tratamiento con capecitabina y temozolamida (CAPTEM) o terapia con estreptozocina especialmente en los TNEs de rápido crecimiento (62).

La quimioterapia para los TNEs incluye combinaciones de estreptozotocina (STZ) + doxorubicina y/o 5-FU, cisplatino + etopósido y dacarbazina. La principal indicación de la primera es el tratamiento de pTNEs inoperables malignos con capacidad de proliferación baja a moderada, y cuando la terapia ha fracasado, mientras que la segunda combinación es utilizada principalmente en el tratamiento de TNEs pobremente diferenciados (63).

1.6.2.7. Etil Telotristat

El etil Telotristat es un inhibidor del triptófano hidroxilasa, enzima limitante de la conversión de triptófano en serotonina. El tratamiento con telotristat (combinado con ASS) se asoció con una reducción estadísticamente significativa en el número promedio de deposiciones diarias en comparación con placebo ($P < 0,01$). Además, las reducciones en los niveles urinarios de 5-HIAA fueron significativamente mayores en pacientes en el brazo de telotristat en comparación con aquellos que recibieron placebo ($P = 0,001$). Su perfil de tolerabilidad fue favorable, siendo los efectos secundarios del tratamiento, ligeras náuseas y una ligera elevación de las enzimas hepáticas. (3) (3).

Los resultados mostraron, además una mejoría en los síntomas carcinoides (enrojecimiento, dolor abdominal y urgencia para defecar) (64).

1.6.2.8. Esteroides

Los esteroides son comúnmente utilizados en pacientes para prevenir las náuseas y los vómitos durante la administración de la terapia con radionúclidos, así como para tratar crisis hormonales después de una pauta terapéutica y reducir el dolor postratamiento por la inflamación tumoral (9).

Sin embargo, estudios actuales han demostrado que el uso de glucocorticoides podría regular negativamente los RSS-2 y, por ende, disminuir la efectividad de la PRRT si se usan en conjunto (9).

1.6.2.9. Terapias locorregionales

1.6.2.9.1. Ablación térmica hepática

La ablación térmica se realiza mediante radiofrecuencia o microondas, suministrando una corriente de alta frecuencia a las lesiones, lo que induce calor que destruye las proteínas y conduce a la muerte celular. Esta técnica ha demostrado una buena respuesta clínica general, pero al igual que con la cirugía, la recidiva intrahepática puede ocurrir (19).

1.6.2.9.2. Terapias intraarteriales hepáticas

Las terapias intraarteriales (TIA) se basan en el conocimiento de que la mayoría de las metástasis hepáticas de los TNEs son hipervasculares y obtienen su suministro de sangre principalmente de la arteria hepática, mientras que el del hígado normal proviene de la vena porta (19).

- La embolización transarterial (TAE) causa isquemia y necrosis de las lesiones, al inyectar varias partículas (espuma de gel, alcohol polivinílico, microesferas) (19).
- La quimioembolización transarterial (TACE) se desarrolló en la década de 1990, basándose en la justificación de la embolización de los vasos sanguíneos justo después de administrar la quimioterapia directamente a las células tumorales mediante inyección sistémica. Tanto la alta concentración del fármaco como la isquemia de las células pueden mejorar la respuesta al tratamiento. Los agentes más utilizados son la doxorrubicina y la estreptozotocina, solos o combinados con otros agentes (19).

Se demostró, en varias series, que la TAE y la TACE reducen los síntomas en el 40-100% de los pacientes con TNEs, con una respuesta morfológica hasta el 94% de los casos. Las complicaciones más comunes son fiebre, leucocitosis, dolor abdominal, náuseas y elevación

de enzimas hepáticas, conocido como síndrome posterior a la embolización, que generalmente es transitorio (19).

- Radioembolización interna selectiva (SIRT): se usa cada vez más la radioembolización con partículas de tamaño micrón de resina (Sirspheres) y de vidrio (Theraspheres), cargadas con un radioisótopo Itrio-90 (^{90}Y), que suministra una alta irradiación directamente al tumor (19).

La radioembolización transarterial ha ganado un interés particular en el tratamiento de metástasis hepáticas de los TNEs. La radioembolización con microesferas de resina con ^{90}Y (SIRSpheres, Sirtex Medical) tiene una alta tasa de éxito intrahepático y un perfil de toxicidad limitado. En pacientes tratados con radioembolización, una reducción tumoral o enfermedad estable según criterios RECIST 1.1 ocurre en un 16% y 75%, respectivamente. Además, la radioembolización alivia los síntomas relacionados con TNEs (como enrojecimiento y diarrea) en el 79% de los pacientes sintomáticos. La toxicidad clínica se asocia a menudo a malestar abdominal, náuseas y fatiga, y aparece dentro de los primeros 6 meses después del tratamiento. La toxicidad hematológica superior a grado 2, según Criterios terminológicos comunes de eventos adversos versión 4.03 (CTCAE), rara vez ocurren (65).

- Radioembolización interna selectiva (SIRT):

Durante la última década, las microesferas radiactivas de holmio-166 poli (ácido L-láctico) (^{166}Ho -PLLA-MS) se han desarrollado como una posible alternativa a ^{90}Y -RE. Además de la radiación beta de alta energía, el ^{166}Ho también emite radiación gamma, lo que permite obtener imágenes mediante gammagrafía (66).

1.6.2.9.3. Radioterapia estereotáctica (SBRT)

La mejoría de las técnicas de radiación externa permite administrar dosis altas localmente, con un mínimo daño en los tejidos circundantes. Sin embargo, como los TNEs G1 y G2 generalmente se consideran resistentes a la radioterapia, y los datos sobre la actividad y

la seguridad de las técnicas de radiación en esos tumores son limitados, su uso se limita principalmente a la paliación de síntomas relacionados con metástasis óseas o cerebrales o para el control del dolor (19).

1.6.2.9.4. Trasplante hepático

En el pasado, el trasplante de hígado se usaba como terapia de rescate, después del fracaso de otros tratamientos, con resultados decepcionantes. Sin embargo, esta opción es razonable con un propósito curativo, como un procedimiento bien planificado, con criterios estrictos de selección de pacientes, cuando la tasa de supervivencia a 5 años esperada es superior al 70% y una supervivencia libre de enfermedad a 5 años superior al 50% (19).

1.7. TRATAMIENTO METABÓLICO “TERAGNOSIS”

La medicina personalizada es un objetivo reciente en la comunidad médica, específicamente la teragnosis, concepto que fusiona la terapia y el diagnóstico. La teragnosis consiste en llevar a cabo un tratamiento guiado por un procedimiento diagnóstico, que se consigue administrando al paciente radioisótopos emisores de positrones o de radiación γ que facilitarán la formación de las imágenes diagnósticas, para más tarde poder tratarlos con emisores α o β . Se busca dirigir moléculas o ligandos radiomarcados que presenten afinidad y vayan de forma directa hacia un blanco útil, minimizando así efectos indeseados (67).

La teragnosis cubre una amplia gama de aplicaciones, como la expresión génica en respuesta a determinados fármacos (farmacogenómica), la nutrición (nutrigenómica) y las vacunas (vaccinómica), así como también en el diagnóstico de enfermedades (68).

El tratamiento con péptidos marcados con radionúclidos (PRRT) con ^{90}Y -DOTATOC se utilizó por primera vez en 1996 en un paciente en Basilea, Suiza. La excelente respuesta subjetiva y objetiva después de varios ciclos con ^{90}Y -DOTATOC generó grandes expectativas en

cuanto al potencial terapéutico en pacientes con TNEs. Desde entonces, otros Centros de todo el mundo han realizado ensayos clínicos con ^{90}Y -DOTATOC. En el año 2000 se sintetizó el Octreotato (Tyr3, Thr8-octreotide), un análogo con mayor afinidad por los RSS tipo 2 (41).

Es una estrategia terapéutica dirigida, que utiliza péptidos radiomarcados como vectores hacia un lecho biológico, diseñados para administrar niveles citotóxicos de radiación a las células cancerosas que sobreexpresan receptores específicos. Se sabe que estas células de TNEs expresan receptores de somatostatina, especialmente el de subtipo 2 de alta afinidad en su superficie. Después de la unión del análogo al receptor, el complejo se internaliza en la célula, y tras ello se produce un reciclaje del receptor a la membrana celular, quedando nuevamente disponible para la unión de péptidos. Con este proceso de internalización, altas concentraciones de análogos de somatostatina radiomarcados pueden ingresar a la célula y es este mecanismo el que se usa para la obtención de imágenes de receptores y la terapia dirigida (32).

El interés en la PRRT ha crecido constantemente debido a las ventajas de ser un tratamiento dirigido contra receptores celulares in vivo, con una alta sensibilidad, y gran efectividad terapéutica (32). La elección del vector de dirección es crucial en el desarrollo de un radiofármaco eficaz, ya que la efectividad de las terapias dirigidas depende de su llegada a la diana molecular (ver Figura 1.10) (32) (69).

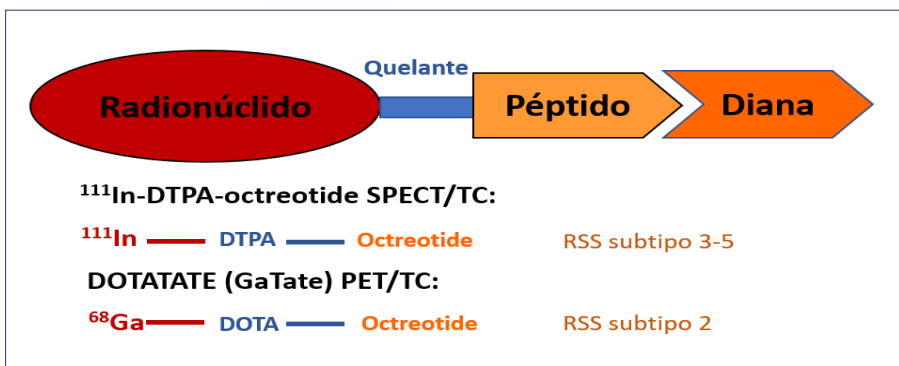


Figura. 1.10. Mecanismo de unión de un radionúclido a un péptido por medio de un quelante para obtener imágenes de agentes diana específicos. Con permiso de Radiographics (69).

El atractivo de los péptidos reguladores como vectores terapéuticos en PRRT se basa principalmente en los siguientes hechos (32):

- Tienen una alta afinidad y especificidad hacia una amplia gama de receptores sobreexpresados en las células cancerosas.
- El pequeño tamaño y el bajo peso molecular de los péptidos, en comparación con las proteínas y los anticuerpos, facilitan la penetración rápida en el tejido a tratar y, muestran una rápida difusión en la diana. Al unirse al radioligando, el complejo receptor-ligando, se logra una mayor retención en las células tumorales, permitiendo, así, la emisión de radiación ionizante por la desintegración del radionúclido unido y la destrucción selectiva de la célula tumoral (ver Figura 1.11).
- Su farmacocinética favorable se caracteriza por una alta concentración en el tejido diana y un rápido aclaramiento de la sangre y el tejido no objetivo.
- Los péptidos reguladores y sus análogos, debido a su pequeño tamaño, no son inmunogénicos.
- Generalmente no son tóxicos.
- Exhiben efectos secundarios mínimos durante la terapia, porque, generalmente, juegan un papel modulador en varios sistemas biológicos.

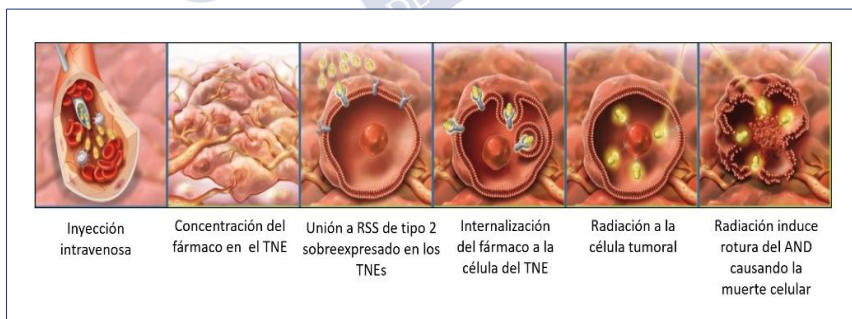


Figura. 1.11. Mecanismo de acción del Lutathera® (¹⁷⁷Lu-Dotatate). Permitido por laboratorio Novartis.

Los radiofármacos dirigidos a RSS más comunes son el ¹¹¹In-DTPA-Pentetreotide, ⁹⁰Y-DOTA0-Tyr3-octreotide (⁹⁰Y-DOTA), y el ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTA). El derivado

DOTATATE exhibe la mayor afinidad con el RSS2 y, por lo tanto, se usa ampliamente como vector para la terapia dirigida (ver Figuras 1.12 y 1.13) (32).

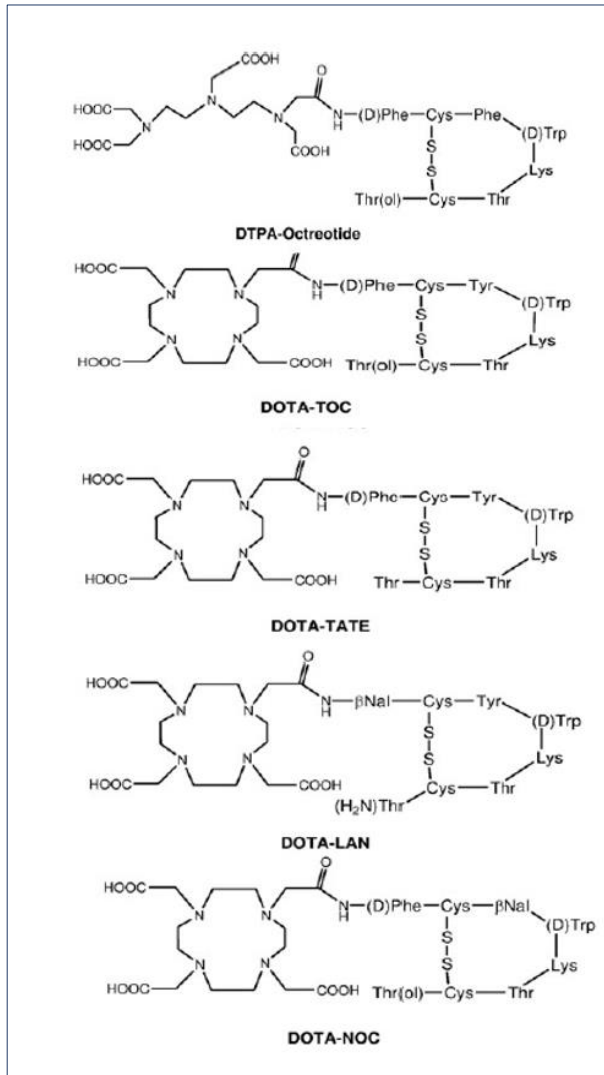


Figura. 1.12. Estructuras de diferentes análogos de somatostatina. Modificado de (32)

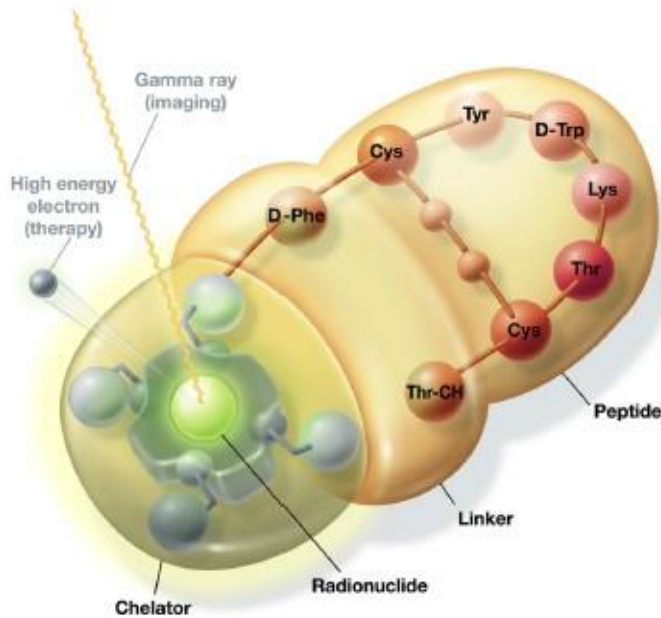


Figura. 1.13. Diagrama que muestra la estructura de ^{177}Lu -Dotatate y su unión al receptor de somatostatina de tipo 2. Permitido por laboratorio Novartis.

1.7.1. Desarrollo histórico y generalidades

Los primeros ensayos institucionales de PRRT se realizaron durante la década de los 90, utilizando altas dosis de ^{111}In -DTPA0, Tyr3 de octreotide en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos (42). El Lutecio-177 (^{177}Lu) marcado con DOTATATE (Lutathera®) fue aprobado en el año 2018 por la Agencia Europea del Medicamento y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de TNEs-GEP con receptores positivos para la somatostatina (9).

El ensayo clínico aleatorizado, controlado, de fase III, con pacientes diagnosticados de TNEs-GEP y sometidos a tratamiento con PRRT es el estudio NETTER-1, que examinó la eficacia y seguridad de ^{177}Lu -Dotatate en pacientes con TNEs de intestino medio con

enfermedad avanzada y en progresión radiológica, demostrando que la PRRT era altamente eficaz para controlar la progresión de la enfermedad en comparación con análogos de somatostatina a dosis altas (octreotide 60 mg vía subcutánea cada 4 semanas) (9) (70).

En el análisis final (14 meses de mediana de seguimiento), la mediana de SLP aún no se había alcanzado en el grupo que recibió ^{177}Lu -Dotatate, mientras que fue de 8,4 meses en el grupo control (que recibió dosis altas de octreotide de acción prolongada), lo que se interpretó como un menor riesgo de enfermedad en progresión o muerte con PRRT en un 79% (9) (70).

La tasa de respuesta tumoral objetiva fue del 18% en el grupo de ^{177}Lu -Dotatate y del 3% en el grupo que recibió 60 mg de octreotide. El número total de muertes también fue significativamente menor en el grupo de PRRT (14 frente a 26). Los efectos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 86% de los pacientes recibiendo PRRT (siendo graves en el 9%) versus 31% en el grupo de control (graves en un 1%). Los efectos adversos más comunes entre los pacientes recibiendo ^{177}Lu -Dotatate, fueron náuseas y vómitos, que generalmente se asociaron con las infusiones de aminoácidos durante el tratamiento y que se resolvieron después de su finalización. Los efectos adversos hematológicos fueron transitorios y no hubo evidencia de toxicidad renal durante el período de seguimiento de 14 meses. El estudio NETTER-1 también mostró un beneficio significativo en la calidad de vida en los que recibieron ^{177}Lu -Dotatate versus aquellos tratados con dosis altas de octreotide de acción prolongada específicamente para diarrea, enrojecimiento y dolor abdominal (9) (70).

1.7.2. Indicaciones terapéuticas

Según el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), el ^{177}Lu -oxodotretotida está indicado en el tratamiento de TNEs-GEP con expresión de RSS, bien diferenciados (G1 y G2), irsecables o metastásicos y que han progresado (71). Entre los requerimientos necesarios para la indicación de esta terapia se encuentran:

- Pacientes diagnosticados de TNEs-GEP inoperables o metastásicos en progresión.
- Captación tumoral suficiente en las imágenes gammagráficas de Octreoscan®, Tectrotyd® y/o de PET con ⁶⁸Ga-Dota (captación del radiotrazador en el tumor igual o mayor que la captación hepática, Krenning>2; ver Tabla 1.16).
- Reservas suficientes de médula ósea (toxicidad hematológica G1 – G2 generalmente aceptable).
- Aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min
- Ecala de Karnofsky mayor de 60 o ECOG <2 (ver Tablas 1.17 y 1.18).
- Una supervivencia esperada mayor de 6 meses (9).

En la consulta de valoración de tratamiento, el estudio radiológico como el gammagráfico o PET de receptores, deben haber sido realizado en un periodo inferior a 6 meses.

La PRRT podría estar también indicado en pTNEs G3 que expresan receptores de somatostatina en las pruebas de imágenes. Otras posibles indicaciones, podrían ser otros tumores que expresen RSS, como el feocromocitoma, el paraganglioma, el neuroblastoma y el carcinoma medular de tiroides (9) (72) (73) (74).

Escala de Krenning	
Grado	Intensidad
0	No hay captación
1	Captación muy baja
2	Captación menor o igual al hígado
3	Captación mayor al hígado
4	Captación mayor al del bazo

Tabla 1.16. Sistema de puntuación de Krenning para la clasificación visual de la captación patológica. Tomado de (9).

Escala de Karnofsky	
Puntuación	Situación clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especial.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Tabla 1.17. Escala de Karnofsky para la evaluación del estado funcional de pacientes oncológicos. Tomado de (75).

Escala de ECOG (Cooperativa del Grupo de Oncología del Este)	
Puntuación	Situación clínico-funcional
0	Completamente activo, capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción.
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina.
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto.
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla.
5	Muerte

Tabla 1.18. Escala de ECOG para la evaluación del estado funcional de pacientes oncológicos. Tomado de (75).

1.7.3. Contraindicaciones

Todas las contraindicaciones deben considerarse en el contexto de si se encuentran disponibles otras opciones terapéuticas, la esperanza de vida del paciente y si la intención del tratamiento es paliativo u oncológico (42). Podemos destacar las siguientes:

- Enfermedad activa significativa en el TC o RM y que no presenta expresión de RSS, hallazgo que podrían confirmarse mediante un ^{18}F -FDG PET/CT si está disponible (9) (42).
- Embarazo o lactancia.
- Insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <50 ml/min) (los pacientes en diálisis podrían tratarse con una actividad significativamente menor para contrastar la falta de excreción urinaria con un retraso en la realización de la diálisis, 24 horas después del tratamiento, en colaboración con el equipo de nefrología).
- Deterioro en la función hematológica, Hb <5 mmol / L (8 g / dl); plaquetas <75 /L; WBC $<2 \times 10^9$ / L.
- Insuficiencia hepática grave, bilirrubina total > 3 veces el límite superior de la normalidad o albúmina <25 g/L y un aumento del tiempo de protrombina $> 1,5$ ULN.
- Insuficiencia cardíaca severa de grado III o IV.
- Infiltración carcinoide valvular cardíaca moderada a grave (recomendándose el reemplazo de la válvula antes del inicio de la PRRT).
- Incapacidad para comprender y consentir la terapia debido a un trastorno psiquiátrico u otro trastorno neurológico (por ejemplo, demencia) sin el apoyo de un tutor legal (42).

1.7.3. Tratamiento de rescate con PRRT

Se puede considerar el tratamiento de rescate con PRRT tras la respuesta al primer tratamiento y en el caso de que no existiera toxicidad severa en el anterior, pero la decisión debe ser tomada en un Comité Multidisciplinar. No hay estudios prospectivos que evalúen el

tratamiento de rescate con PRRT, pero los resultados de un estudio retrospectivo sugieren que los pacientes pueden ser tratados de forma segura. La SLP observada fue más corta que la existente entre sujetos tratados previamente, de aproximadamente 14-15 meses. La incidencia acumulada de síndrome mielodisplásico y de leucemia mieloide aguda fue del 2.2% y no hubo nefrotoxicidad grave (9).

Hasta el momento, no se ha determinado cuantos ciclos se podrían repetir con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, el grupo de trabajo encargado de la terapia metabólica del Hospital Erasmus de Rotterdam (Países Bajos), presentó sus resultados del tratamiento sucesivo con PRRT en 181 pacientes con TNEs-GEP y bronquiales, siendo ésta la cohorte con mayor número de pacientes hasta el momento. Se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que tenían una SLP de al menos 18 meses con los primeros cuatro ciclos de tratamiento y con una SLP de al menos 14 meses posterior a 6 ciclos de tratamiento, progresión mediante criterios RECIST 1.1. o si se presentó un deterioro clínico importante. En el primer tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate cada ciclo administrado fue de 7,4 GBq (o de 3,7 GBq en pacientes que requirieron modificación de dosis) con el objetivo de administrar una dosis acumulada de 29,6 GBq. Tanto para el tratamiento sucesivo como para el segundo tratamiento sucesivo con PRRT se administraron 2 ciclos de 7,4GBq cada uno, con la intención de llegar a una dosis acumulada de 44,4 GBq y de 59,2 GBq, respectivamente. Para el control de una posible toxicidad hematológica, hepática y renal, se realizaron analíticas de sangre a las 4 y 6 semanas posteriores a cada ciclo (76).

Yordanova y cols. (77), evaluó 15 pacientes con tratamientos repetidos de PRRT entre el año 2004 y 2015, con una mediana de 9 ciclos (8-13 ciclos). Cada terapia de rescate consistió en una mediana de dos ciclos (rango de uno a cuatro). La SLP media después de la PRRT inicial fue de 32,6 meses. Tras la primera terapia de rescate, la SLP fue de 18,9 meses, después de la segunda terapia fue de 12,1 meses, después de la tercera terapia 9,3 meses y después de la cuarta terapia 4,3 meses. Ninguno de los pacientes experimentó síndrome mielodisplásico. En dos (13%) que habían recibido previamente quimioterapia, hubo una leucopenia significativa. Esta tasa es similar a

la encontrada en otro grupo de estudio con hematotoxicidad de grados 3-4 en el 10-12% de pacientes que se habían sometido a PRRT estándar. Un paciente desarrolló repetidamente leucopenia grado 3 a partir de los ciclos 3-6, con mejoría 6 meses después.

Vaughan y cols. (78), en un estudio retrospectivo con 47 pacientes que habían sido tratados con PRRT (PRRT1) y que después de la progresión de la enfermedad se sometieron a un segundo curso de PRRT (PRRT2), 45 fueron tratados inicialmente con ^{90}Y -Dotatate, y dos con ^{177}Lu -Dotatate. La mediana de SLP después de PRRT1 fue de 30 meses (IC 95%: 26,9–36,6 meses). Dos pacientes desarrollaron toxicidad renal de grado 1 y 3 toxicidad medular, siendo 1 de ellos de grado 3. Durante el segundo ciclo de tratamiento (PRRT2), 29 pacientes fueron tratados con ^{90}Y -Dotatate y 18 con ^{177}Lu -Dotatate. De los 44 analizados, 41 desarrollaron progresión de la enfermedad. La mediana de SLP después de PRRT2 fue de 17,5 meses (IC 95%: 11 a 23,8 meses). No hubo diferencias estadísticamente significativa en la mediana de SLP dependiente de la elección del radiofármaco.

1.7.4. Otros tratamientos: ^{90}Y -Dotatate

Una variación en el protocolo de tratamiento ha incluido el uso de diferentes combinaciones con distintos radionúclidos para optimizar el tratamiento de lesiones de diferentes tamaños. Por ejemplo, el ^{90}Y tiene ventajas teóricas para lesiones mayores con una captación más heterogénea debido al largo alcance de partículas beta, mientras que el ^{177}Lu es más adecuado para lesiones menores. En consecuencia, la combinación de estos isótopos radiactivos podría proporcionar una mejor dosis de radiación en función del tamaño de la lesión (42).

1.8. ALGORITMO DE SELECCIÓN Y SECUENCIACIÓN DE TRATAMIENTOS

En general, la cirugía es el tratamiento de primera línea para los pacientes con TNEs localizados, y debe considerarse para la paliación de enfermedad metastásica o voluminosa. Basado en la evidencia, los

tratamientos utilizados recientemente para TNEs-GEP avanzados G1 y G2 incluyen ASS, inhibidores de la mTOR (everolimus), el inhibidor de tirosina quinasa (sunitinib), PRRT y terapias dirigidas al hígado para tratamientos localizados o enfermedad irresecable (19).

No existen datos suficientes para establecer una selección de tratamientos estandarizados después de una progresión de la enfermedad a los ASS, ya que casi todos los estudios aleatorizados han comparado fármacos en investigación versus placebo u otras intervenciones de beneficio incierto. Sin embargo, ENETS recomendó el uso de PRRT como terapia de segunda línea después de la progresión con análogos ASS (9). Inbal Uri y cols., presentaron un posible algoritmo terapéutico para pacientes con TNEs-GEP (ver Figura 1.14).

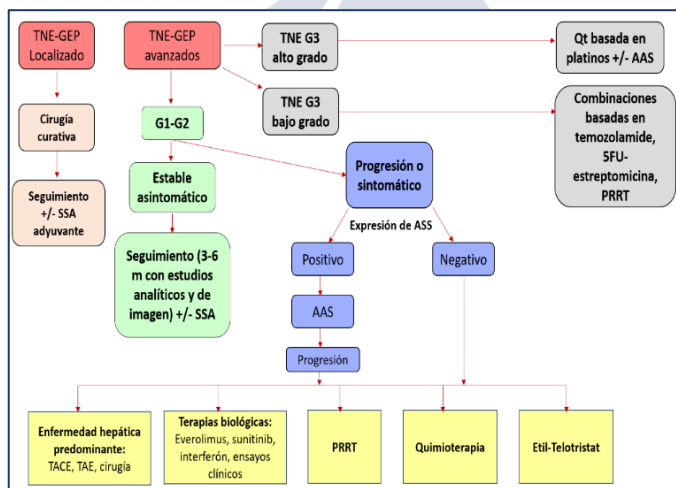


Figura. 1.14. Posible algoritmo terapéutico para pacientes con TNEs-GEP propuesto por Inbal Uri y colaboradores. Modificado de (19)

Se necesitan estudios aleatorizados que comparen fármacos activos para proporcionar datos adicionales sobre la secuencia apropiada de los tratamientos, su algoritmo, y su individualización basado en características clínicas y/o biológicas, y la evaluación de terapias innovadoras, incluida la inmunoterapia (3). Podemos destacar los siguientes:

- TNEs-GEP bien diferenciados:

De acuerdo con la AEMPS el ^{177}Lu -Dotatate es el tratamiento adecuado de pacientes adultos con TNEs-GEP, con expresión de RSS, bien diferenciados (G1 y G2), irresecables y metastásicos, en progresión (71). Se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de TNEs-GEP con expresión de receptores de somatostatina, incluyendo los de intestino anterior, medio y posterior (16).

Para los TNEs metastásicos de intestino medio, el tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate se asocia con el nivel más alto de evidencia para pacientes con tumores avanzados que expresan RSS (3).

- TNEs-GEP de alto grado:

Las NNE-GEP de alto grado (TNEs G3 y CNE) representan un subgrupo heterogéneo de mal pronóstico, donde la quimioterapia estándar con platino-etopósido, tiene un beneficio terapéutico limitado. Sin embargo, existe una nueva evidencia que respalda la efectividad de la PRRT en los TNEs G3 con RSS positivos (79).

Halfdan y cols. (79), en neoplasias neuroendocrinas GEP G3, constataron que la PRRT fue principalmente administrada como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes con enfermedad progresiva. Más de la mitad de ellos eran pTNEs G3, el 50% tenían tumores bien diferenciados y la mayoría un Ki67 <55%. Tres estudios demostraron resultados similares, con tasas de respuesta prometedoras (31-41%) y de control de enfermedad favorable (69-78%). Se obtuvo una SLP prolongada de 11 a 16 meses en pacientes con un Ki67 <55%, de 19 meses en TNEs G3, de 11 meses en CNE (Ki67 ≤ 55%), y de 4 meses en CNE con un Ki67 >55%. Se concluyó que la PRRT debe considerarse en TNEs-GEP G3, así como en CNE con un Ki67 del 21-55%. Sin embargo, el valor de la PRRT en CNE con un Ki67 >55% está menos definido, pero podría considerarse en casos seleccionados después de una respuesta inicial a la quimioterapia.

- pTNEs avanzados:

Los pacientes con pTNEs metastásicos tienen una mayor variedad de opciones de tratamiento. Los ASS de primera línea se usan generalmente para pacientes con tumores que expresan RSS. Más allá de eso, tanto el everolimus como sunitinib están aprobados para el tratamiento de la enfermedad en progresión basado en los resultados de estudios de fase III que demuestran una mejoría en la SLP sobre placebo (mediana de SLP de aproximadamente 11 meses con ambos fármacos). Asimismo, el tratamiento con capecitabina/temozolomida (CAPTEM) también puede considerarse un estándar de atención basado en los resultados de un estudio aleatorizado de fase II que demuestra altas tasas de respuesta, SLP excepcionalmente prolongada (aproximadamente 23 meses) y resultados favorables de supervivencia global (SG). El tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate también se ha asociado con altas tasas de respuesta y una larga SLP en grandes series (3).

Las terapias dirigidas como el Everolimus y la PRRT, demostraron efectos beneficiosos en varios estudios de cohorte y ensayos aleatorizados. En un metaanálisis de 15 artículos con 697 pacientes tratados con PRRT y 12 artículos con 946 pacientes con Everolimus, el tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate tuvo una mejor tasa de respuesta objetiva (47% frente a 12%, $P < 0,001$), tasa de control de la enfermedad (81% frente a 73%, $P < 0,001$) y SLP más prolongada (25,7 meses frente a 14,7 meses, $P < 0,001$) que con el Everolimus. El ^{177}Lu -Dotatate también tuvo un mejor perfil de seguridad que el Everolimus, menos pacientes mostraron toxicidad hematológica de grado 3-4 (5% frente a 11%, $P = 0,02$) y nefrotoxicidad (1% frente a 2,5%, $P = 0,34$). Además, los eventos adversos relacionados con el tratamiento provocaron la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia para everolimus que para el ^{177}Lu -Dotatate (59 de 371 pacientes frente a 0 de 128 pacientes). A partir de este metaanálisis, el ^{177}Lu -Dotatate evidenció un mejor perfil de eficacia terapéutica y seguridad en comparación con everolimus en pNETs avanzados (80).

- TNEs pulmonares:

No existen datos aleatorizados para el uso de PRRT en TNEs broncopulmonares (16). Sin embargo, en un consenso de la ENETS, se concluyó que la cirugía es el tratamiento de elección para los carcinoides pulmonares con el objetivo de extirpar el tumor y preservar la mayor cantidad de tejido pulmonar posible. La resección de las metástasis debe considerarse siempre que sea posible con intención curativa. Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de primera línea del síndrome carcinoide y puede considerarse como un tratamiento antiproliferativo sistémico de primera línea en carcinoides pulmonares irresecables. Se deben considerar las terapias locorregionales o radiodirigidas para la enfermedad metastásica. La quimioterapia se usa para carcinoides pulmonares en progresión, aunque los regímenes citotóxicos han demostrado efectos limitados con etopósido y la combinación de platino, la más utilizada, sin embargo, la temozolomida ha mostrado el mayor beneficio clínico (81).

- Otros (Feocromocitoma, paraganglioma, carcinoma diferenciado de tiroides, meningiomas):

No existen datos aleatorizados para el uso de PRRT en TNEs tímicos, feocromocitomas y paragangliomas. Sin embargo, puede considerarse en pacientes con tumores con expresión de receptores de somatostatina y progresión a octreotide/lanreótide (16).

Zandee y cols. (18), en un estudio con 30 pacientes diagnosticados de paragangliomas y feocromocitomas inoperables tratados con ¹⁷⁷Lu-Dotatate, obtuvo una mediana de SLP de 91 meses en pacientes con PGL parasimpáticos, 13 meses en pacientes con PGL simpáticos y 10 meses en pacientes con FEO metastásicos. Se constató una respuesta parcial en 7 (23%) y enfermedad estable en 20 (67%), mientras que 3 (10%) pacientes tuvieron progresión de la enfermedad. En 20 pacientes con enfermedad en progresión pretratamiento, se observó control tumoral en 17 (85%) y se apreció hematotoxicidad subaguda de grado 3-4 en 6 (20%) casos. Concluyeron que la PRRT con ¹⁷⁷Lu-Dotatate es una opción de tratamiento segura y eficaz para pacientes con PGL y FEO inoperables o malignos.

La PRRT representa un enfoque prometedor para meningiomas resistentes al tratamiento. En un metaanálisis que incluyó a 111 pacientes con meningiomas refractarios tratados con PRRT, el control de la enfermedad se logró en el 63% de los pacientes. La SLP a los seis meses fue del 94%, 48% y 0% para los de tipo I, II y III según la OMS, respectivamente. La SG a un año fue del 88%, 71% y 52% para los WHO-I, -II y -III, respectivamente. Los principales efectos secundarios incluyeron hematotoxicidad transitoria como anemia en el 22%, leucopenia en el 13%, linfocitopenia en el 24% y trombocitopenia en el 17% de los pacientes. Concluyeron que el tratamiento fue bien tolerado y logró el control de la enfermedad en la mayoría de los casos, mostrando una SLP y una SG prometedoras (82).

En la actualidad, se están desarrollando estudios comparativos que incluyen la PRRT y que se prevé podrán situarlo en un algoritmo terapéutico. Así:

- El estudio COMPETE (^{177}Lu -Edotreotide versus Everolimus en TNEs-GEP. Estudio de fase III, internacional, prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico). El objetivo principal es demostrar la eficacia de la PRRT con ^{177}Lu -Edotreotide para prolongar la SLP en pacientes con TNEs-GEP con RSS positivos, inoperables y progresivos, en comparación con Everolimus. Se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes y su fecha estimada de finalización primaria es en diciembre del 2023 (83).

- El estudio NETTER-2 (Fase III): El objetivo es determinar si Lutathera[®] en combinación con octreotide de acción prolongada, prolonga la SLP en pacientes con TNEs-GEP con alta tasa de proliferación celular (G2 y G3), cuando se administra como tratamiento de primera línea en comparación con el tratamiento con dosis altas (60 mg) octreotide de acción prolongada. Se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes y su fecha estimada de finalización primaria es diciembre del 2023 (84).

- El estudio OCCLURANDOM: primer estudio de fase II aleatorizado, abierto, nacional, multicéntrico, que evalúa la eficacia y seguridad de sunitinib versus ^{177}Lu -Octreotate en pTNEs. Los sujetos deben haber experimentado una progresión documentada de la

enfermedad en el año previo al inicio del estudio. Se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes y su fecha estimada de finalización es octubre del 2023 (85).





JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate es una nueva opción terapéutica basada en la biología de TNEs que expresan receptores de somatostatina. Utiliza péptidos análogos a dicha hormona, marcados radiactivamente, como vectores específicos de esa diana biológica, estando diseñados para introducir niveles citotóxicos de radiación en las células tumorales que los sobreexpresan.

En el año 2019, la Consellería de Sanidade nombró al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Santiago de Compostela Centro de Referencia para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos mediante las técnicas de imagen PET con ^{68}Ga -Dotatoc y ^{18}F -FDOPA, lo que ha facilitado el desarrollo de un nuevo método diagnóstico y una terapia específica.

Hemos realizado el presente trabajo, con los siguientes objetivos:

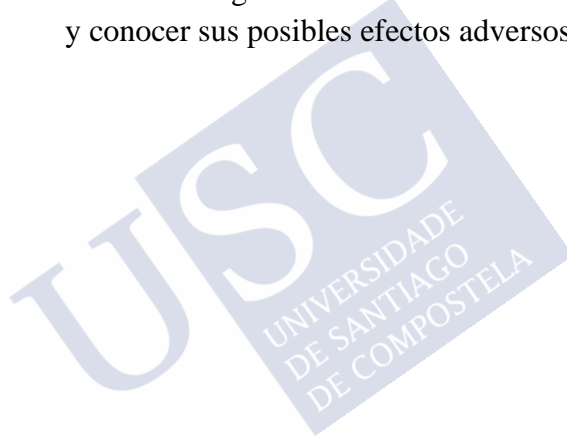
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar retrospectivamente la eficacia del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate en pacientes con tumores avanzados que expresen receptores de somatostatina y correlacionarla con diferentes parámetros clínico-biológicos de interés, así como conocer su posible utilidad en la clínica diaria.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el número de pacientes incluidos en el presente estudio que finalizaron dicha terapia.

- Conocer la supervivencia libre de progresión en esta cohorte de pacientes e identificar posibles factores pronósticos asociados.
- Determinar la respuesta al tratamiento mediante criterios RECIST1.1.
- Estudiar la posible existencia de pseudoprogresión, así como la utilidad de las diferentes técnicas de imagen.
- Evaluar el impacto del tratamiento con ^{177}Lu - Dotatate sobre la calidad de vida.
- Precisar la seguridad del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate y conocer sus posibles efectos adversos.





MATERIALES Y MÉTODOS



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se evalúan las características clínico-patológicas, tolerancia y la efectividad del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate en los pacientes con tumores avanzados que expresan receptores de somatostatina.

La información pertinente a esta cohorte de pacientes se recogió a través de la historia clínica. Los datos fueron tratados confidencialmente, de forma codificada y archivada para su posterior análisis.

3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Fueron incluidos en el estudio, 46 pacientes correspondiendo a casos diagnosticados de tumores avanzados que expresaron receptores de somatostatina y que habían recibido o se encontraban recibiendo tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela (CHUS) desde mayo del 2016 hasta mayo del 2020. Los pacientes fueron evaluados pretratamiento y aprobados por un Comité de Tumores Endocrinos y posteriormente acudieron a una consulta en el Servicio de Medicina Nuclear, donde se les dio toda la información relacionada con el tratamiento, dejando a su disposición un Consentimiento Informado (ver APÉNDICE I) escrito para estudios de investigación.

3.2.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de TNEs avanzados, en progresión, confirmados por criterios RECIST tras un TC o una RM realizada al menos 3 meses antes del tratamiento.

- Captación tumoral basal en la gammagrafía con octreotide [¹¹¹In-DTPA0] (Octreoscan®), al menos tan alta como en el tejido hepático normal (puntuación de captación tumoral (Krenning ≥ 2),
- Esperanza de vida mayor de 6 meses
- Parámetros analíticos: hemoglobina sérica basal (Hb) ≥ 8 g/dl; recuento de glóbulos blancos (WBC) $> 3000/\mu\text{l}$; recuento de plaquetas (PLT) $\geq 75.000/\mu\text{l}$; aclaramiento de creatinina > 50 ml/min, bilirrubina > 3 veces el límite de normalidad, albúmina sérica > 30 g / L (si la albúmina es menor de 30 g/L, el tiempo de protrombina debe ser normal)
- Escala de rendimiento de Karnofsky ≥ 60 o un ECOG ≤ 2 .
- Haber sido evaluado y aprobado por un Comité de Tumores Endocrinos de su Centro Hospitalario.

3.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes que por criterios clínicos y analíticos estaba contraindicada la administración del radiofármaco.

3.3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MANEJO DE DATOS

Se solicitó un Consentimiento Informado a todos los pacientes. En el documento se aclaraba que la participación era completamente voluntaria y que sería realizada exclusivamente mediante la consulta de datos en la historia clínica y revisión de los resultados de las pruebas ya ejecutadas. Asimismo, se facilitaba al paciente el contacto del equipo investigador del estudio.

Los datos clínicos fueron recogidos por el Investigador en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD fue codificado/seudonimizado, protegiendo la identidad de los pacientes. Exclusivamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tuvieron acceso a todos los datos recogidos para el estudio.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se realizó conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. Los datos recogidos fueron utilizados únicamente para los fines del estudio de investigación descritos en el protocolo y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable.

Se adjunta la resolución de la clasificación del estudio por parte de la AEMPS (ver APÉNDICE 2), en el que resuelven que para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA).

3.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo del proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00, Seúl 08 y Fortaleza 13) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal de modo que se asegure el anonimato de los pacientes, respetando la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002, del 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de

modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Con fecha de 28/05/2019, el Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G), certificó favorablemente la realización del estudio "Terapia metabólica con ^{177}Lu -Dotatate en tumores avanzados que expresan receptores de somatostatina" con código de registro 2019/236 (ver APÉNDICE 3) e informan que cumple con los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación y que tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

3.5. PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN DE PRRT

Los pacientes fueron hospitalizados para la administración del tratamiento; 1 hora antes de la infusión de PRRT, se les dio una cápsula que contenía 300 mg de netupitant y 0,5 mg de palonosetrón (Akynzeo®) vía oral con finalidad antiemética. Para lograr una protección renal, 30 minutos antes de la administración del radiofármaco, se inició una infusión de 1 litro de aminoácidos (2.5% de arginina y 2.5% de lisina), con una duración de 4 a 6 horas aproximadamente. El radiofármaco se administró conjuntamente. Todas los ciclos fueron de 7,4 GBq (200 mCi) de ^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®), inyectadas durante 30 minutos completando 4 ciclos de tratamiento. El intervalo previsto entre los ciclos de tratamiento fue de 6 a 10 semanas.

Entre los ciclos de tratamiento, los pacientes se sometieron a un análisis de sangre cuatro y seis semanas después de la administración de cada ciclo, para detectar posibles efectos secundarios. Aquel incluyó un hemograma, parámetros de función renal y hepática. Se realizó una gammagrafía de cuerpo completo 24 horas después de cada dosis, en una gammacámara Optima™ 640 de General Electric, así como una tomografía computarizada de cuerpo completo después del segundo ciclo para evaluar criterios RECIST. El seguimiento incluyó tomografía

computarizada o resonancia magnética, realizada 3-6 meses después del último tratamiento y posteriormente cada 6 meses.

3.6. DOSIMETRIA DEL TRATAMIENTO CON ^{177}Lu -DOTATATE

En evaluaciones dosimétricas de la radiación efectuadas en ensayos clínicos se obtuvieron las siguientes conclusiones respecto al tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate:

- El órgano crítico es la médula ósea. Sin embargo, con la dosis acumulativa recomendada de Lutathera[®] de 29.600 MBq (4 administraciones de 7.400 MBq), en el estudio de fase III NETTER-1 no se observaron correlaciones entre la toxicidad hematológica y la radiactividad total administrada o la dosis absorbida en la médula ósea.
- El riñón no es un órgano crítico, si concomitantemente se administra una perfusión de una solución de aminoácidos apropiada.

En general, los resultados de los análisis dosimétricos efectuados en el subestudio de dosimetría del estudio de fase III NETTER-1 son concordantes e indican que la pauta posológica de Lutathera[®] (4 administraciones de 7.400 MBq) es segura, por lo que no se realizaron análisis dosimétricos (70).

3.7. REGISTRO DE DATOS

El registro de los datos de los pacientes se realizó con una base de datos con el programa estadístico IMB-SPSS Statistics 23, que incluía información clínica de cada uno de los pacientes. Los datos clínicos se extrajeron de la historia clínica.

3.7.1. Datos clínicos de los pacientes.

Los datos clínicos que se registraron en el estudio fueron los siguientes:

- Antecedentes personales: edad, talla, peso, índice de masa corporal, historia previa de hipertensión, diabetes, tabaquismo.
- Historia familiar de tumores neuroendocrinos, portadores del gen MEN-1.
- Historia oncológica previa: antecedentes de cáncer, tratamientos quirúrgicos, quimioterápicos o radioterápicos relacionados.

3.7.2. Datos del tumor

Los datos registrados de la naturaleza del tumor incluyeron:

- Fecha en el que se realizó el diagnóstico de TNEs.
- Localización del tumor primario
- Localización de las metástasis
- Funcionamiento del tumor primario, tipo de secreción, diagnóstico y pruebas de imagen.
- Estudio anatomopatológico

Se recogieron datos a través de los informes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). En el caso de pacientes que fuesen de otras Áreas Sanitarias, se registraron los datos a partir de la historia clínica. El estudio anatomopatológico del tumor incluyó los siguientes datos:

- Tipo histológico
- Grado tumoral
- Ki67%
- Detección de cromogranina y sinaptofisina.

3.7.3. Parámetros analíticos

- Se registraron los siguientes valores analíticos encontrados en la analítica basal pretratamiento y posterior al segundo ciclo de tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate: albúmina, linfocitos, leucocitos, neutrófilos y plaquetas.

Con estos parámetros analíticos, se calcularon los ratios albúmina/linfocito (RAL), neutrófilo/linfocito (RNL) y plaquetas/linfocito (RPL) y la derivada del índice neutrófilo/linfocito (RNLD), tanto en la analítica basal, como en la realizada posterior al segundo ciclo de tratamiento. A su vez, se calculó la media de cada índice, utilizándola como punto de corte para determinar si estos se encontraban aumentados o disminuidos, con la finalidad de determinar si eran factores pronósticos de mortalidad.

A su vez, se estudió la evolución de cada uno de los ratios de la analítica basal y posterior respecto a la del segundo ciclo, clasificándolos en cuatro categorías: permanecen altos, permanecen bajos, aumentan o disminuyen.

- Se registraron los marcadores tumorales en la analítica pretratamiento y en la postratamiento de cada uno de los pacientes, como la cromogranina, la enolasa neuroespecífica y la alfafetoproteína.

3.7.4. Tratamientos recibidos

- Tratamiento quirúrgico del tumor primario o de las metástasis. Tipo de intervención y fecha.
- Tratamiento sistémico: análogos de somatostatina de acción corta o larga, everolimus, inhibidores de la tirosin quinasa, interferón-alfa, TARE, TACE y quimioterapia.

3.7.5. Evolución de los pacientes

El registro de la evolución de los pacientes incluyó los siguientes parámetros:

- Fecha de última revisión realizada a los pacientes, ya sea por el Servicio de Oncología, Endocrinología y/o Medicina Nuclear.
- Registro de la fecha de progresión, establecida mediante criterios RECIST.

- Registro de exitus del paciente, fecha y su causa:
Exitus por progresión de la enfermedad.
Exitus por complicaciones derivadas de su enfermedad.
Exitus por causas no relacionadas con la enfermedad oncológica.

3.7.6. Datos de la administración de la terapia con ^{177}Lu -Dotatate

- Fecha de la administración de cada uno de los ciclos
- Numero de ciclos y motivo, en caso de recibir menos de cuatro ciclos.
- Resultados del TC de evaluación posterior al 2º ciclo y al finalizar el tratamiento.
- Hallazgos de los rastreos y evaluación de la respuesta metabólica posterior a cada ciclo, en cuanto al número de lesiones hipercaptantes, la intensidad de las lesiones y el grado de Krenning.

3.7.7. Estudio gammagráfico y rastreos post-PRRT

Se adquirió un estudio gammagráfico de cuerpo entero posterior a la administración de cada ciclo de ^{177}Lu -Dotatate, desde la cabeza hasta el tercio superior de ambos muslos y un SPECT/TC toracoabdomopélvico posterior a la 1º y 4º administración del tratamiento.

La obtención de las imágenes de los rastreos gammagráficos posterior a la administración de cada ciclo, se realizó con una gammacámara OptimaTM NM/CT 640 de General Electric:

- N° de PMT: 59
- FOV (cm): 54x40
- Resolución espacial: 7,8mm
- Sensibilidad: 160 cpm/uCi.
- Resolución energética: 9,8%
- Uniformidad (UFOV): 3,6%

Modo de adquisición de las imágenes:

- Se posiciona al paciente en decúbito supino.
- Se coloca la gammacámara de campo amplio y doble cabezal para la adquisición de imágenes planares y rastreo de cuerpo entero.
- El SPECT/TC se adquiere en la región de interés bajo los siguientes parámetros:
 - Radioisótopo: ^{177}Lu .
 - Energía: 170 KeV y 240 KeV. Ventana del 20%.
 - Colimador de media energía
 - Matriz: 64x64
 - Zoom: 128x128

3.7.8. Respuesta radiológica

Se realizó un TC toracoabdominopélvico o estudios de RM para la valoración de respuesta precoz, posterior al segundo ciclo de ^{177}Lu -Dotatate y al finalizar el tratamiento.

Aquella fue evaluada mediante criterios RECIST 1.1. La mejor tasa de respuesta se definió como la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (RC) y/o una respuesta parcial (RP) en el seguimiento de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Todas las tasas de respuesta se expresaron en porcentajes.

3.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis descriptivo donde las variables continuas fueron descritas como medias y medianas con su desviación estándar, mientras que las variables nominales como proporciones, incluyendo intervalos de confianza del 95%.

La variable supervivencia libre de progresión, se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate hasta la progresión de la enfermedad, evaluada por criterios RECIST o muerte por cualquier causa. La variable supervivencia global, se calculó desde la

fecha del diagnóstico del TNE hasta la de la muerte del paciente por cualquier causa. Fueron evaluados mediante el método de Kaplan-Meier estratificado según variables de interés. Se utilizó la regresión de Cox para estudiar la asociación con variables independientes. Se estableció un valor de $p < 0,05$, para definir resultados estadísticamente significativos.





RESULTADOS



4. RESULTADOS

Los resultados parciales de la tesis han sido publicados previamente en una revista de categoría Q2, en el World Journal of Gastroenterology, 2020 April 7; 26(13): 1382-1545 (Ver anexo IV).

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, con un total de 46 pacientes, diagnosticados de TNEs avanzados que expresan RSS, en distintos hospitales de la Comunidad Autónoma de Galicia y remitidos a nuestro Servicio de Medicina Nuclear para el tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate, en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. La muestra está constituida por 27 hombres (58,7%) y 19 mujeres (41,3%) con una mediana de edad de 61,2 +/- 13,71 años (rango: 18-85 años) (ver Figura 4.1).

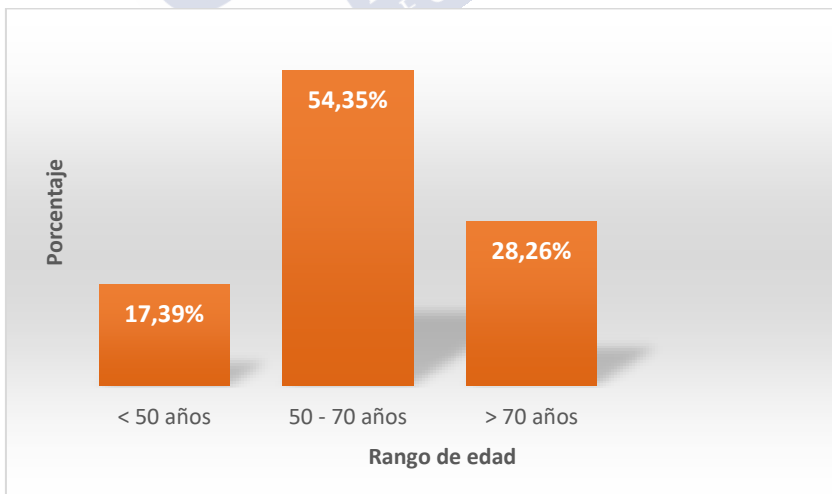


Figura. 4.1. Distribución de la muestra por edad

En relación con los antecedentes personales previos; se identificaron 9 diabéticos tipo 2 (19,6%), 18 hipertensos (39,1%), 11 con hábito tabáquico previo al diagnóstico (23,9%), y 10 con cánceres (carcinoma basocelular, 2 adenocarcinoma de próstata, 1 carcinoma vesical, carcinoma de mama, neoplasia oncocítica de tiroides, melanoma y 3 adenocarcinoma de colon); 4 recibieron tratamientos de quimioterapia y radioterapia, y uno era portador de una mutación en el gen *MEN-1*. No se constataron antecedentes familiares de TNEs (ver Tabla 4.1).

El motivo de consulta inicial fue el siguiente: 13 pacientes (31,1%) lo hicieron por dolor abdominal, 7 (15,2%) por síntomas gastrointestinales y de secreción hormonal, 4 (8,6%) por pérdida de peso, 1 por hipertensión arterial y otro por cefalea con diplopía. Los 20 pacientes restantes (43,4%) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico (ver Tabla 4.1).

PACIENTES INCLUIDOS: N 46		
Sexo	Hombres	27 (54,8%)
	Mujer	19 (45,2%)
Comorbilidades	Hipertensión arterial	18 (39,1%)
	Diabetes Mellitus	9 (19,6%)
	Tabaquismo	11 (23,9%)
	Antecedentes oncológicos	10 (21,7%)
	Portadores de MEN-1	1
Sintomatología previa al diagnóstico	Dolor abdominal	13 (31,1%)
	Síntomas gastrointestinales y carcinoides	7 (15,2%)
	Pérdida de peso	4 (8,6%)
	Asintomáticos	20 (43,4%)
	HTA	1
	Diplopia y cefalea	1

Tabla 4.1. Características basales de los pacientes, antecedentes médicos, comorbilidades y síntomas previo al diagnóstico.

En 24 pacientes (52,2% de los casos) el diagnóstico fue incidental, a través de pruebas de imagen realizadas por otros motivos de consulta, en 16 fue establecido mediante pruebas de imagen guiadas por sospecha clínica de patología maligna (34,8%), en 2 pacientes (4,3%) se efectuó durante una intervención quirúrgica (leiomiomatosis uterina) y, por último, en 4 pacientes (8,7%) por obstrucción intestinal secundaria.

Los tumores primarios más frecuentes fueron los gastroenteropancreáticos (36 pacientes), de los cuales 11 se localizaban en el páncreas (23,9%) y 19 en intestino delgado (6 en duodeno, 1 en yeyuno y 12 en íleon), 1 en colon (2,2%), 1 en estómago (2,2%), 2 en recto (4,4%) y 2 en válvula ileocecal (4,4%). En el resto de los casos, 3 pacientes fueron diagnosticados de TNEs bronquiales (6,7%), 1 tímico (2,2%), 4 de origen desconocido (8,6%), 1 paranganglioma retroperitoneal (2,2%) y 1 meduloblastoma (2,2%). (ver Figura 4.2 y Tabla 4.2).

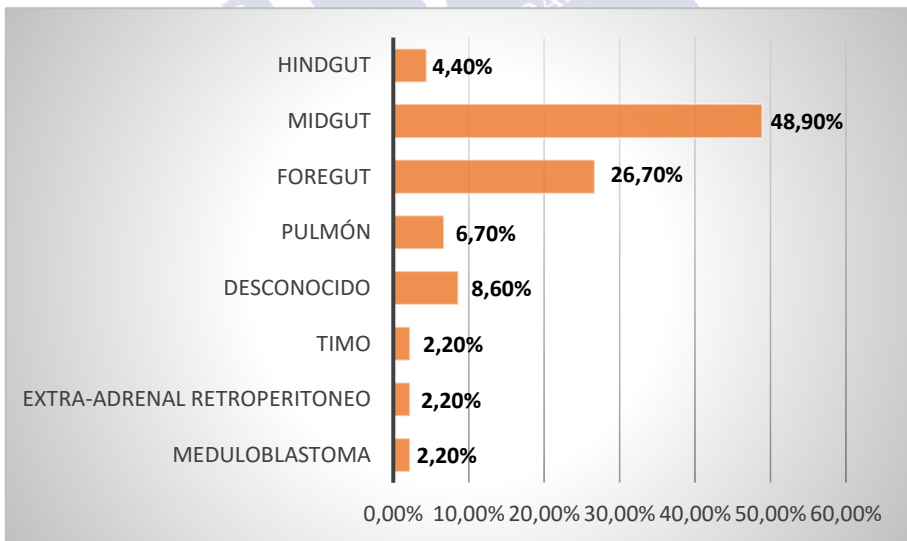


Figura. 4.2. Localización del tumor primario

En cuanto a la clínica en el momento de iniciar la PRRT, 10 pacientes eran asintomáticos (21,7%), 12 tenían clínica secretora (26,1%), 11 no secretora del tumor primario (23,9%), 4 clínica no secretora de las metástasis (8,7%) y en 9 pacientes era mixta (19,6%).

La mayoría de los tumores primarios eran no funcionantes (55,8%, n: 29). De los funcionantes, la sustancia secretada más frecuentemente fue la cromogranina (33,3%), seguida por el ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA) (19%). En 15 pacientes los valores de dichas sustancias superaban el doble de la normalidad.

En función del grado histológico, 17 pacientes eran de grado 1 ($Ki67 \leq 2\%$), 23 grado 2 ($Ki67: 3-20\%$) y 4 pacientes de grado 3 ($Ki67 > 20\%$). De éstos últimos, dos tenían una histología compatible con carcinoma neuroendocrino y dos con tumor neuroendocrino (ver Figura 4.3). Los pacientes diagnosticados de paraganglioma y meduloblastoma no fueron incluidos en esta clasificación.

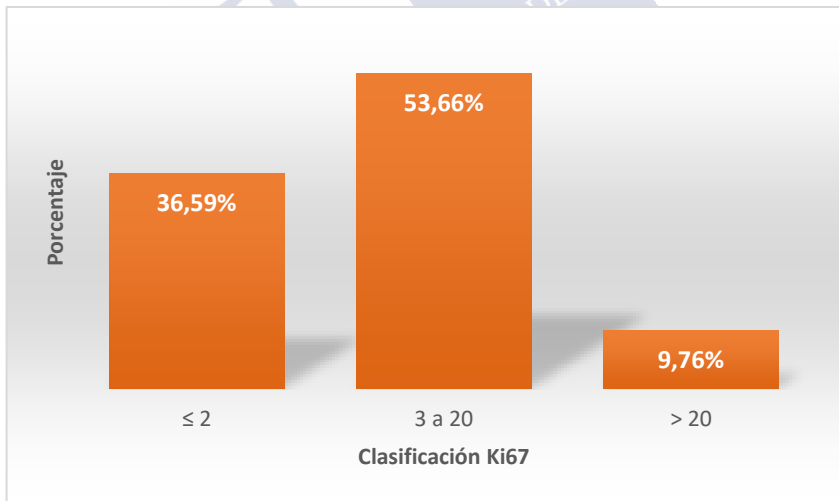


Figura 4.3. Porcentaje de pacientes de acuerdo con el Ki67

Las técnicas de inmunohistoquímica fueron realizadas en un total de 33 pacientes, siendo positivas para cromogranina en 31 (93,9%) y para sinaptofisina en 29 (87,8%) casos.

RESULTADOS

La gran mayoría de los pacientes presentaban lesiones metastásicas hepáticas (76%, n: 35), ganglionares (36,95%, n: 17), óseas (28,3%, n: 13), peritoneales (21,73%, n: 10), pulmonares (10,86%, n: 5) y en otras localizaciones como: en intestino delgado (4,4%, n: 2), epiplón (2,2%, n: 1), glándula suprarrenal (2,2%, n: 1), riñón (2,2%, n: 1), bazo (4,4%, n: 2), corazón (4,4%, n: 2), pleura (4,4%, n: 2), ovario (2,2%, n: 1) e infiltración leptomeníngea e intramedular (2,2%, n:1) (ver Figura 4.4 y Tabla 4.2).

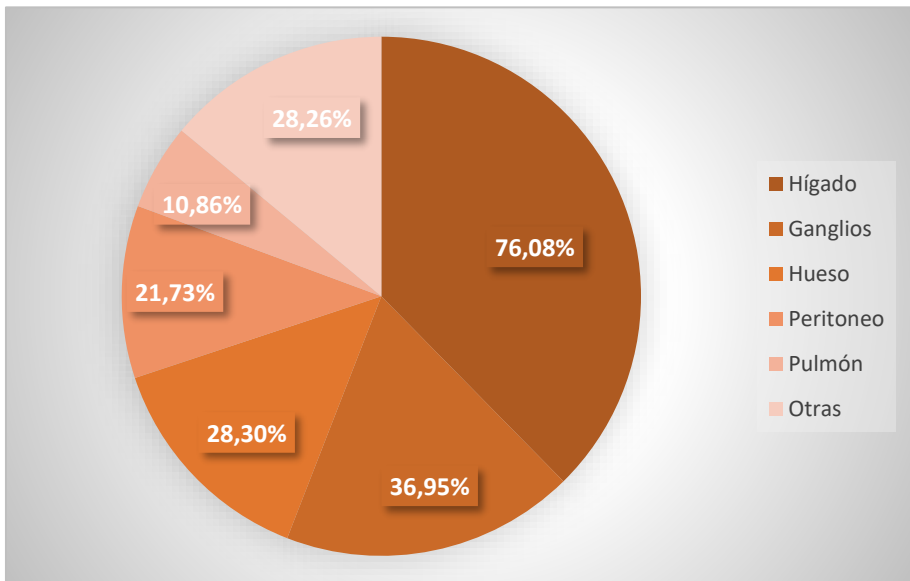


Figura 4.4. Localización de las metástasis más frecuentes.

PACIENTES INCLUIDOS: N 46				
Localización del tumor primario	TNE-Gastrointestinales		25 (54,34%)	
	Duodeno		6	
	Yeyuno		1	
	Íleon		12	
	Colon		1	
	Recto		2	
Localización del tumor primario	Estómago		1	
	Válvula ileocecal		2	
	Pancreáticos		11 (24,4%)	
	TNEs no GEP		6 (13,04%)	
	TNEs endobronquiales		3 (6,52%)	
	Timo		1 (2,4%)	
Localización del tumor primario	Paraganglioma retroperitoneal		1 (2,4%)	
	Meduloblastoma		1 (2,4%)	
	De origen desconocido		4 (8,69%)	
	Grado histológico	Grado 1		17 (36,95%)
		Grado 2		23 (50%)
		Grado 3	TNEs	2 (4,4%)
CNEs			2 (4,4%)	
Localización de las metástasis	Hígado		35 (76,08%)	
	Ganglionares		17 (36,95%)	
	Hueso		13 (28,3%)	
	Peritoneales		10 (21,73%)	
	Pulmonares		5 (10,86%)	
	Otras localizaciones		13 (28,26%)	

Tabla 4.2. Características del tumor primario, localización, anatomía patológica y localización de las metástasis más frecuentes.

4.2. TRATAMIENTOS RECIBIDOS PREVIOS A LA ADMINISTRACIÓN DE ¹⁷⁷LU-DOTATATE

Más de la mitad de los pacientes (54,3%) fueron sometidos a la citorreducción quirúrgica del tumor primario, realizándose el diagnóstico de forma intraoperatoria en 4 de ellos, por obstrucción

intestinal y, asimismo, 8 pacientes (17,3%) fueron sometidos a cirugía de las metástasis (ver Tabla 4.3).

En relación a los tratamientos sistémicos administrados antes de la terapéutica con ¹⁷⁷Lu-Dotatate, 45 de los pacientes fueron tratados con ASS de acción larga (97,8%), 16 recibieron análogos de acción corta para un mejor control sintomático (34,8%), 28 everolimus (60,9%), 13 sunitinib (28,3%), 4 interferón (8,7%), 10 quimioterapia (21,7%) y 5 pacientes terapia hepática dirigida; de los cuales, 4 se sometieron a quimioembolización y 1 a radioembolización transarterial (ver Tabla 4.3).

PACIENTES INCLUIDOS: N 46		
Resección quirúrgica	Tumor primario	25 (54,3%)
	Lesiones metastásicas	8 (17,3%)
Tratamientos sistémicos recibidos previo a ¹⁷⁷ Lu-Dotatate	ASS de acción larga	45 (97,8%)
	ASS de acción corta	16 (34,8%)
	Everolimus	28 (60,9%)
	Sunitinib	13 (28,3%)
	Interferón	4 (8,7%)
	Quimioterapia	10 (21,7%)
	TACE	4
	TARE	1

Tabla 4.3. Tratamientos quirúrgicos y sistémicos recibidos previa administración de ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

De acuerdo con los criterios RECIST 1.1, 39 pacientes (84,8%) experimentaron progresión a estos tratamientos sistémicos 12 meses después de su inicio y únicamente 6 (13,04%) sufrieron una progresión precoz de su enfermedad (antes de 12 meses).

Antes de la aprobación del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate por la AEMPS en septiembre del 2017, fueron tratados un total de 11 pacientes, con una media de tratamientos previos recibidos de 2,6 por cada paciente; sin embargo, posterior a la aprobación del tratamiento, esta media disminuyó, siendo actualmente de 2 tratamientos previos por paciente.

En relación con los efectos secundarios a estos tratamientos, la toxicidad se constató en 20 pacientes (43,5%), siendo secundaria a everolimus en 16 y por quimioterapia en 4. En 15 casos (75%) fue de grado 1-2 y en 5 de grado 3-4 (25%), manifestándose como trastornos hematológicos en 6 (anemia, neutropenia y pancitopenia), mucositis en 8, diarrea en 3, alteraciones cutáneas en 2 y neuropatía periférica en 1 paciente.

4.3. TRATAMIENTO CON ^{177}LU -DOTATATE

De los 46 pacientes estudiados 36 completaron los cuatro ciclos del tratamiento, 8 fallecieron antes de culminar el mismo y 2 están recibiendo la terapia. De los 28 pacientes vivos, 24 se encuentran con enfermedad estable y 4 están en progresión por criterios RECIST. De los pacientes fallecidos después de completar el tratamiento, 3 lo fueron por progresión y 5 por complicaciones de la enfermedad basal, que incluyeron 1 sepsis, 1 fallo renal secundario a toxicidad por opioides y 3 por colangitis y fallo hepático (ver Figura 4.5).

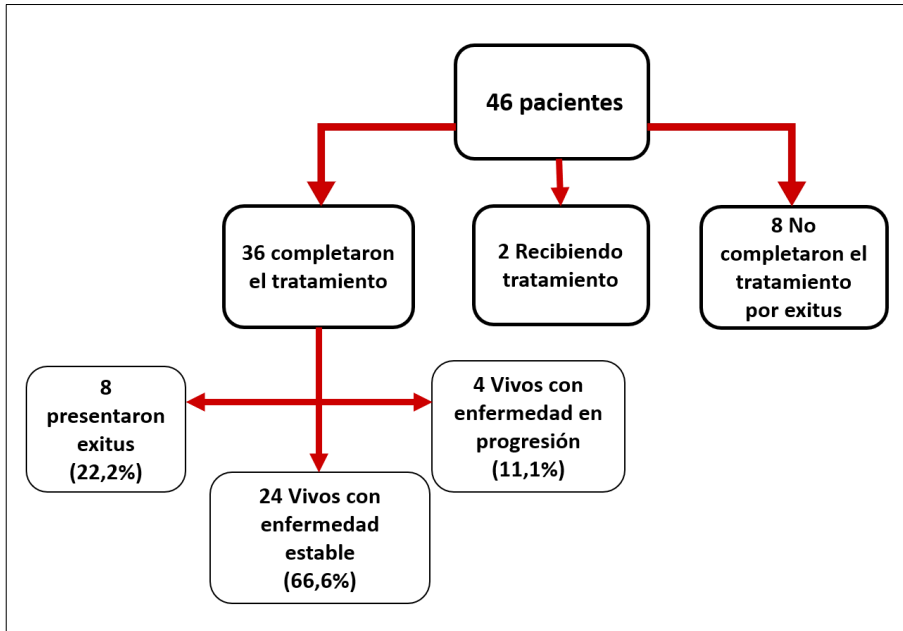


Figura 4.5. Esquema de la evolución de los pacientes incluidos en el estudio.

4.4. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) Y FACTORES PRONÓSTICOS

Para el análisis de supervivencia, se han incluido los 36 pacientes que finalizaron el tratamiento, con una mediana de seguimiento de 15,4 meses. Desde el inicio del tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate, la SLP fue de 28,02 meses, con un intervalo de confianza entre (23,5 y 37,44 meses) (ver Figura 4.6).

Ocho pacientes de los que finalizaron el tratamiento fallecieron durante el seguimiento (22,2%).

Los factores pronósticos que se asociaron negativa y estadísticamente con la SLP fueron los siguientes (ver Tabla 4.4): un alto grado tumoral (ver Figura 4.7, A), un Ki67 elevado (ver Figura 4.7, B), la toxicidad secundaria a tratamientos previos a la PRRT (ver Figura

4.8, A) y una elevación en los ratios RNL, RNLd y RAL en la analítica basal pretratamiento (ver Figura 4.9).

Por el contrario, la SLP se asoció positiva y estadísticamente con una respuesta precoz favorable en el TC realizado posterior al 2º ciclo de PRRT y la exéresis quirúrgica de las lesiones metastásicas (ver Figura 4.8, B).

El análisis multivariable de regresión de Cox, evidenció que las siguientes variables independientes tenían una relación estadísticamente significativa en función del riesgo: un grado tumoral y un Ki67 elevado, la toxicidad a tratamientos previos, el RNL, RNLd y RAL basal, así como una respuesta favorable en el TC en la mitad del tratamiento (ver Tabla 4.4).

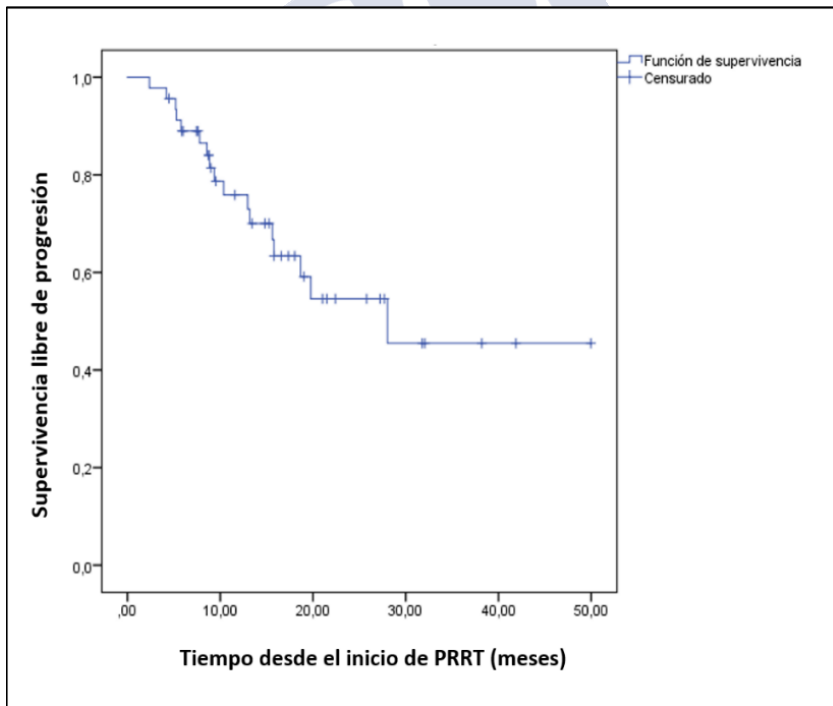


Figura. 4.6. Supervivencia libre de progresión desde el tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate.

	Factores Pronósticos	Análisis univariante	Análisis multivariante	
			Hazard ratio (95% IC)	P
Inversamente Proporcionales a la SLP	Toxicidad a tratamientos previos a PRRT	$p: 0,02$	0,21 (0,07-0,6)	0,004
	Grado Tumoral	$p: 0,001$	0,11 (0,03-0,40)	0,006
	Clasificación de Ki67	$p: 0,013$	0,18 (0,04-0,73)	0,08
	RNL basal	$p: 0,009$	0,25 (0,08-0,77)	0,01
	RNLd basal	$p: 0,007$	0,23 (0,07-0,73)	0,01
	RAL basal	$p: 0,04$	0,37 (0,13-1,01)	0,05
Directamente Proporcionales a la SLP	Cirugía de las metastásicas	$p: 0,03$	29,1 (0,18-4476)	0,18
	Tiempo de progresión a tratamientos previos (<6m, 6-12m- >6m).	$p: 0,012$	0,96 (0-2,83)	0,96
	Respuesta favorable en el TC post 2° ciclo de PRRT	$p: 0,001$	0,01 (0,01-0,21)	0,003

Tabla 4.4. Factores pronósticos que demostraron estadísticamente influir sobre la supervivencia libre de progresión a la PRRT.

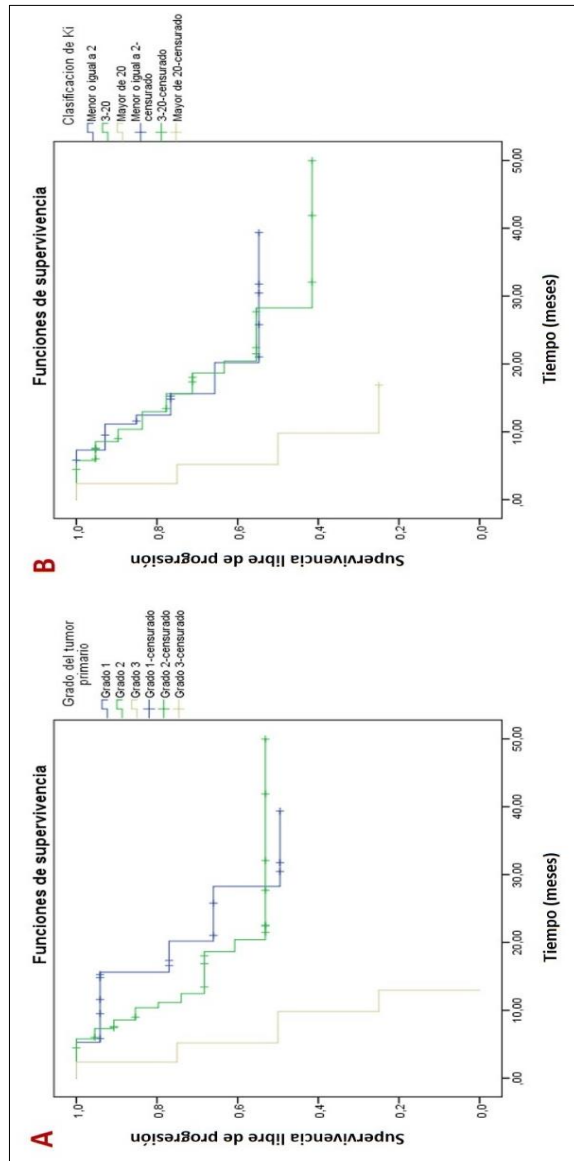


Figura. 4.7. Representación de la supervivencia libre de progresión en relación al grado tumoral (A), y al Ki67 (B).

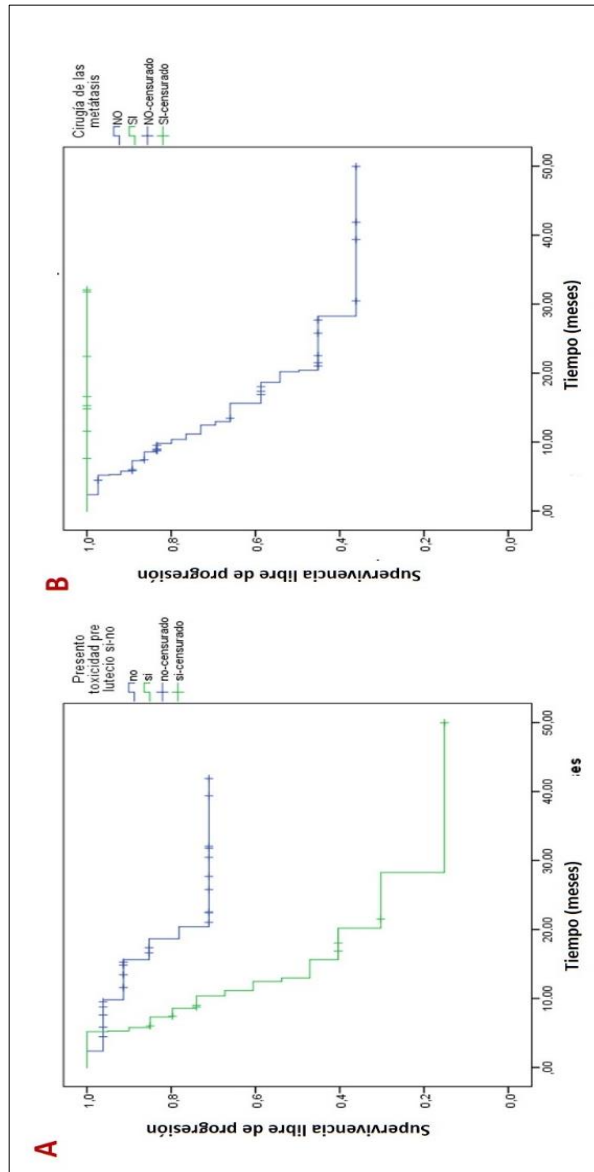


Figura 4.8. Representación de la supervivencia libre de progresión en relación a la toxicidad a los tratamientos previos (A), y al antecedente de cirugía de las metástasis (B).

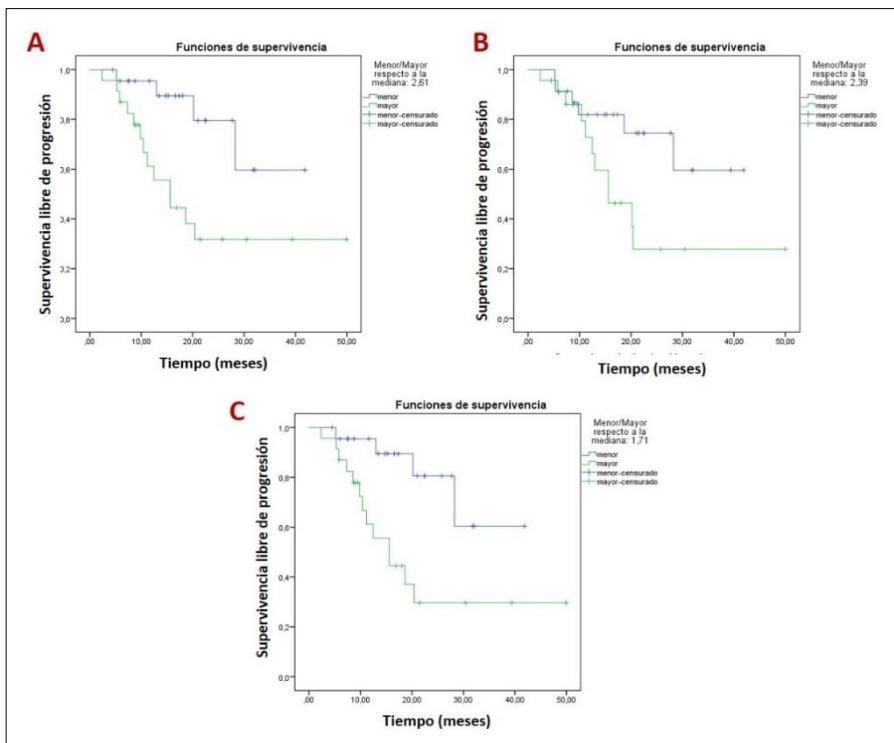


Figura 4.9. Representación de la supervivencia global en relación a parámetros analíticos de inflamación. A: ratio neutrófilo/linfocito (RNL), B: ratio plaquetas/linfocito (RAL), C: ratio neutrófilo/linfocito derivado (RNLd).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en relación al sexo, antecedentes oncológicos, tratamientos previos con ASS, everolimus, sunitinib, interferón, radioembolización, quimioembolización, y quimioterapia. Tampoco con los antecedentes de hipertensión, diabetes tipo 2, y otros factores como la localización del tumor primario y marcadores analíticos de inflamación (ver Tabla 4.5).

Factores que no afectaron la SLP	Nivel de significancia estadística (P)
Sexo	0,72
Antecedentes oncológicos	0,49
Tabaquismo	0,075
Hipertensión arterial	0,13
Diabetes Mellitus tipo 2	0,65
Tratamientos oncológicos sistémicos previos	
Everolimus	0,55
Sunitinib	0,53
Interferón	0,98
Quimioterapia	0,69
Tipo de sintomatología clínica: asintomático, clínica secretora, clínica no secretora del tumor primario, clínica no secretora de las metástasis o sintomatología mixta.	0,18
Funcionalidad del tumor	0,103
Localización del tumor primario (TNEs de intestino anterior, medio y posterior, pulmonares, otras localizaciones)	0,169
Presencia de enfermedad ósea metastásica	0,085
Cirugía del tumor primario	0,083
RPL basal RNL post-2º ciclo RPL post-2º ciclo RAL post-2º ciclo RNLd post-2º ciclo Comportamiento entre el resultado basal y el posterior a la administración del 2º ciclo de PRRT de: RNL, RNLd, RPL, RAL	>0,05

Tabla 4.5. Factores pronósticos que NO demostraron estadísticamente influir sobre la supervivencia libre de progresión a la PRRT.

4.5. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

La mediana de supervivencia global (SG) de los pacientes desde el diagnóstico inicial fue de 14,4 años, con un intervalo de confianza (IC) del 95% (5,04 a 23,81 años) (ver Figura 4.10).

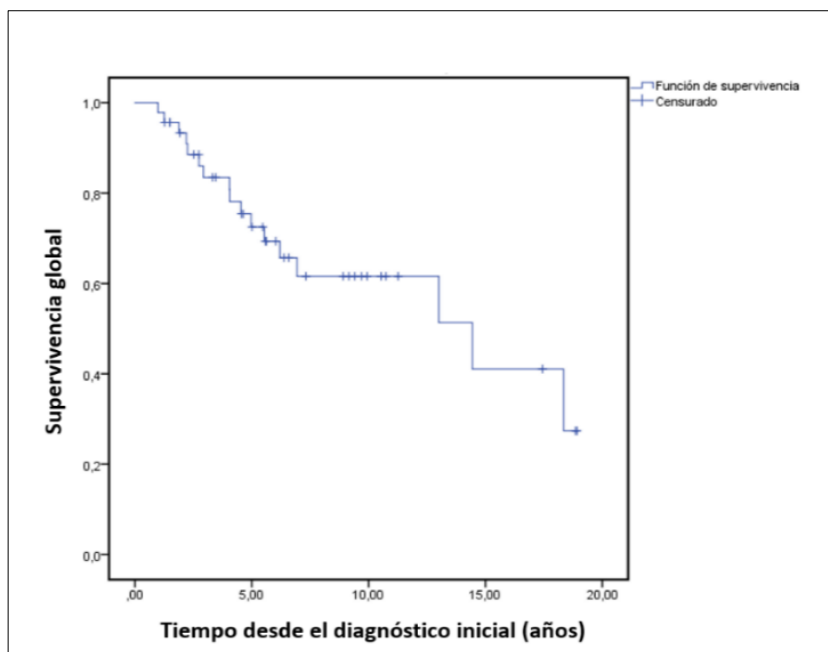


Figura 4.10. Representación gráfica de la SG de los pacientes desde el diagnóstico inicial de TNEs.

La SG se asoció positivamente con el antecedente de cirugía del tumor primario y de las metástasis (ver Figuras 4.11, A y B y, Tabla 4.6).

Por el contrario, la SG se asoció (ver Tabla 4.6) negativamente con:

- La presencia de toxicidad secundaria a tratamientos recibidos previos a PRRT (Figura 4.12).
- Un elevado grado tumoral y Ki67 (Figura 4.13, A y B).
- La presencia de tumores funcionantes (Figura 4.13, C).
- La presencia de metástasis óseas (Figura 4.13, D).

- Parámetros analíticos de inflamación sistémica, el RNL y RNLd realizados previo al tratamiento con PRRT; así como una elevación del RNL y RNLd entre la analítica basal y la realizada en la mitad del tratamiento (posterior al 2° ciclo) (Figura 4.14).

El análisis multivariable de regresión de Cox evidenció que las siguientes variables independientes tenían una relación estadísticamente significativa en función del riesgo: un índice Ki67 y un grado tumoral elevado, una enfermedad ósea metastásica, la presencia de tumores neuroendocrinos funcionantes y marcadores analíticos de inflamación elevados (RNL, RNLd).

	Factores Pronósticos	Análisis univariante	Análisis multivariante	
			Hazard ratio (95% IC)	p
Inversamente Proporcionales a la SG	Toxicidad a tratamientos previos a PRRT	p: 0,01	0,27 (0,09-0,78)	0,16
	Grado Tumoral	p: 0,01	0,1 (0,02-0,3)	0,001
	Ki67	p: 0,01	0,19 (0,05-0,7)	0,02
	Metástasis óseas	p: 0,05	0,37 (0,13-1,04)	0,06
	TNEs funcionantes	p: 0,02	0,32 (0,11-0,91)	0,03
	RNL basal	p: 0,02	0,16 (0,047-0,59)	0,006
	RNLd basal	p: 0,01	0,15 (0,04-0,54)	0,004
	Comportamiento RNL basal-post2° ciclo	p: 0,04	0,86 (0,01-0,76)	0,02
Comportamiento RNLd basal-post2° ciclo	p: 0,02	0,06 (0,01-0,58)	0,01	
Directamente Proporcionales a la SG	Cirugía del tumor primario	p: 0,01	6 (1,85-19,47)	0,003
	Cirugía de las metástasis	p: 0,007	44,4 (0,42-4611)	0,10

Tabla 4.6. Factores pronósticos sobre la supervivencia global.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al: sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo; antecedentes oncológicos previos, tratamientos previos con ASS, everolimus, sunitinib, interferón, radioembolización, quimioembolización y quimioterapia, así como con algunos marcadores analíticos de inflamación (ver Tabla 4.7).

Factores que no afectaron la SG	Nivel de significancia estadística (P)
Sexo	0,57
Antecedentes oncológicos	0,09
Hipertensión arterial	0,106
Diabetes tipo 2	0,83
Antecedentes de tabaquismo	0,25
Tratamientos oncológicos sistémicos previos	
Everolimus	0,61
Sunitinib	0,98
Interferón	0,81
Quimioterapia	0,71
RPL basal RAL basal RNL post-2° ciclo RPL post-2° ciclo RAL post-2° ciclo RNLd post-2° ciclo	>0,05
Comportamiento entre el resultado basal y el posterior a la administración del 2° ciclo de PRRT de: RPL, RAL	

Tabla 4.7. Factores que NO demostraron influir sobre la supervivencia global.

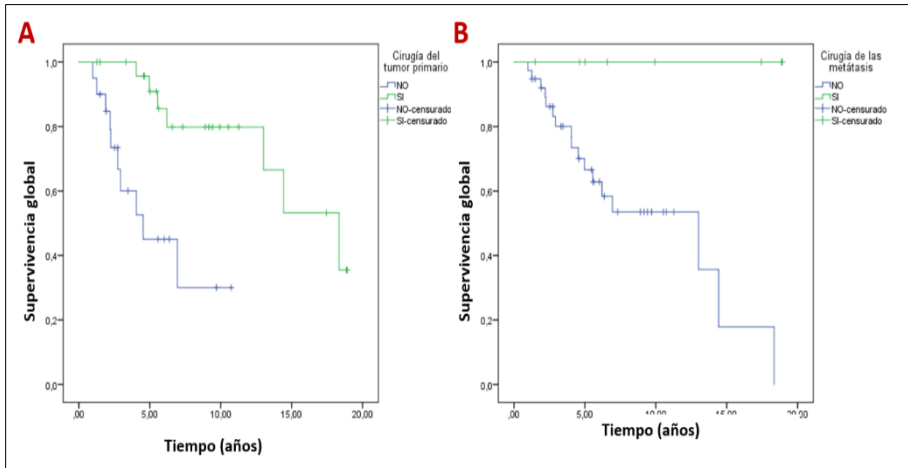


Figura 4.11. Representación de la SG de pacientes tratados quirúrgicamente (verde), mediante extirpación del tumor primario (A) o cirugía de las metástasis (B); en relación con pacientes no operados (azul).

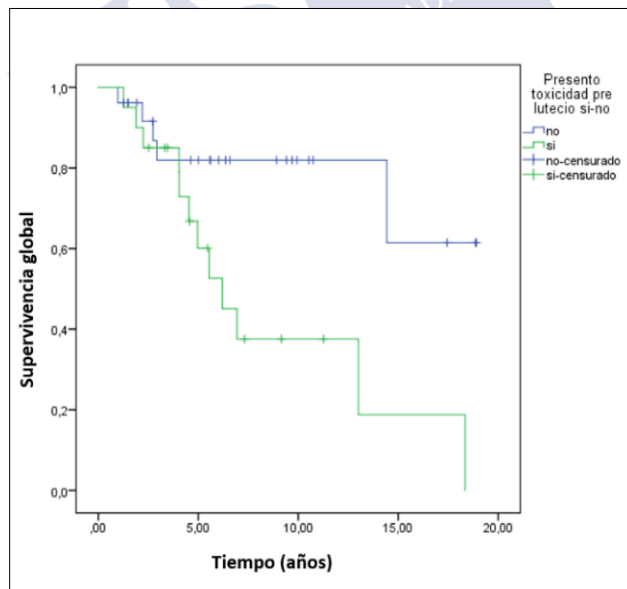


Figura 4.12. Representación de la supervivencia global en relación con la toxicidad a tratamientos previos a PRRT.

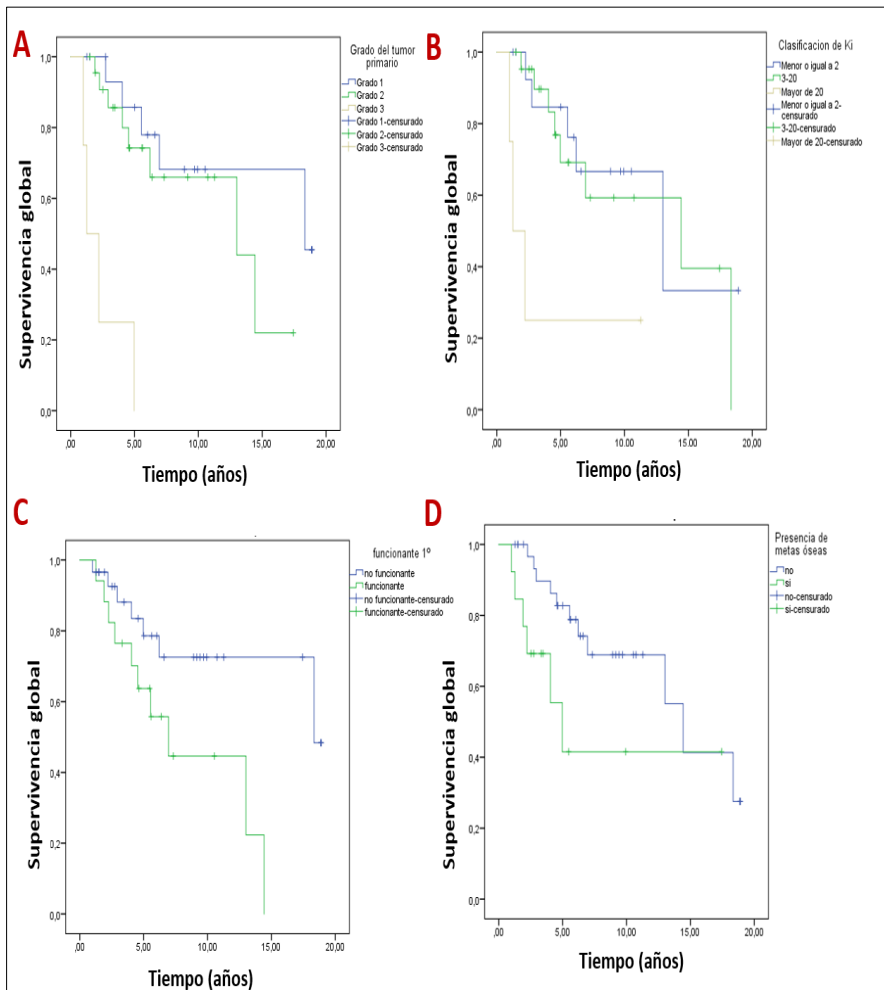


Figura 4.13. Representación de la supervivencia global en relación con el grado tumoral (A), el Ki67 (B), la funcionalidad del tumor primario (C) y la presencia de enfermedad metastásica ósea (D).

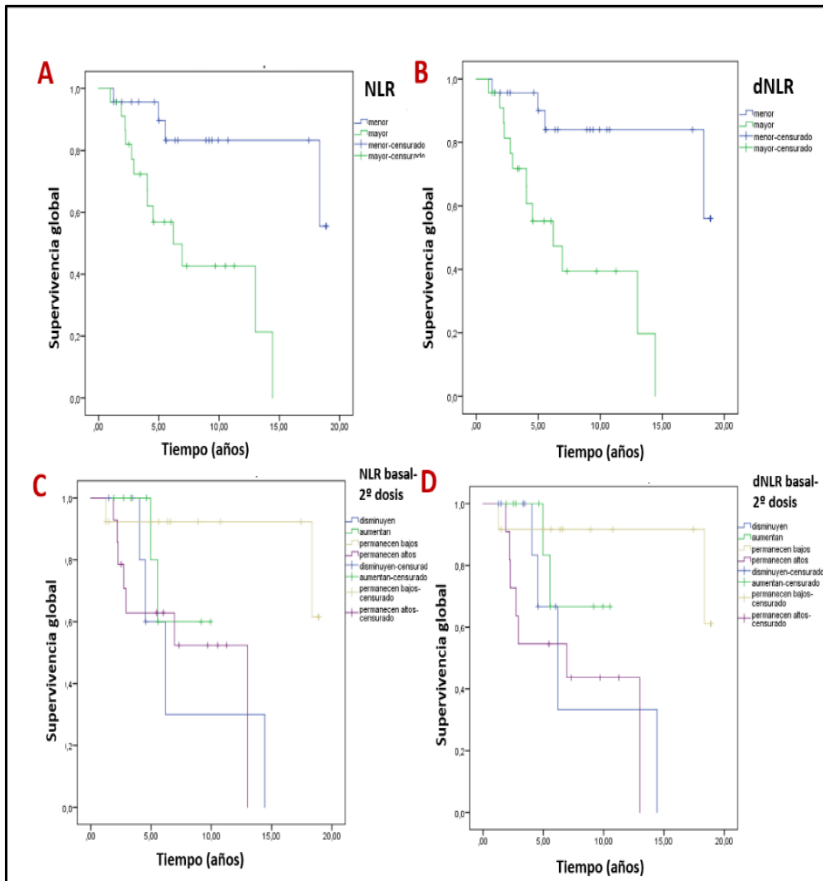


Figura 4.14. Representación de la supervivencia global en relación con los parámetros analíticos de inflamación. A: índice neutrófilo/linfocito (RNL), B: índice neutrófilo/linfocito derivado (RNLd), C: comportamiento entre el RNL basal y el obtenido posterior a la 2ª dos.

4.6. EFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Los efectos del tratamiento sobre la calidad de vida fueron evaluados mediante el interrogatorio a las cuatro semanas de la administración de cada ciclo, valorando tres parámetros: mejoría global, del dolor y de los síntomas de secreción hormonal.

En el primer caso, se le pidió al paciente que clasificara el alivio obtenido después de cada ciclo de tratamiento, como: mejor, igual o

peor. Para la evaluación del dolor y de los síntomas de secreción hormonal, se le preguntó tras la administración de cada ciclo, si presentó una mejoría o empeoramiento de su cuadro clínico.

Después de la administración del primer ciclo (ver Tabla 4.8), el 80,4% refirieron encontrarse globalmente mejor, y el resto permanecieron en similares condiciones (de los cuales 3 pacientes ya se encontraban asintomáticos previo al tratamiento). Respecto a la evaluación del dolor, 19 pacientes (41,3%) refirieron una mejoría significativa del mismo, tan sólo tras un ciclo; no se apreciaron cambios significativos en 6 pacientes (13%). Asimismo, respecto a la evaluación de síntomas de secreción hormonal, de los 16 pacientes que refirieron manifestar alguna sintomatología previo al inicio del tratamiento, 10 constataron una mejoría sintomática (21,7%), mientras que 6 permanecieron sin cambios (13%).

	Posterior al 1º ciclo de PRRT
Mejoría global	80,4%
Mejoría del dolor	41,3%
Mejoría de los síntomas de secreción hormonal	21,7%

Tabla 4.8. Efectos sobre la calidad de vida posterior al 1º ciclo de PRRT

Durante la administración del segundo ciclo, 39 (88,6%) refirieron encontrarse con más energía, 16 (36,4%) presentaron una mejoría del dolor y 12 pacientes (27,3%) alivio de los síntomas de secreción hormonal. Los resultados fueron similares tras la 3º y 4º administración del tratamiento.

Posterior al último ciclo del tratamiento, 35 de los 36 pacientes que recibieron el 4º ciclo presentaron una mejoría global, únicamente 4 comentaron no haber tenido mejoría respecto al dolor y sólo 3 persistencia de síntomas de secreción hormonal.

4.7. EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA DE LOS PACIENTES

Al inicio del tratamiento, según la escala de estado funcional (E.C.O.G), de 46 pacientes incluidos en el estudio, 18 se encontraban asintomáticos (ECOG 0), 17 presentaron un ECOG de 1, 10 un ECOG de 2 y un único paciente un ECOG de 3. De los 36 de pacientes que finalizaron los cuatro ciclos del tratamiento, más de la mitad presentaron un ECOG de 0 (68,3%, n: 28), 7 pacientes un ECOG de 1 (17,1%) y un único paciente un ECOG de 2 (ver Tabla 4.9).

De los 10 pacientes que no se les asignó un ECOG posterior a la PRRT, 2 siguen recibiendo el tratamiento y 8 fallecieron antes de finalizarlo.

	Valores pre-PRRT (46 pacientes)	Valores post-PRRT (36 pacientes)
ECOG-0 Asintomático, activo	18	28
ECOG-1 Restricción de actividad intensiva Capaz de trabajo ordinario	17	7
ECOG-2 Capaz de autocuidados Incapaz para trabajar Levantado más del 50% del tiempo despierto	10	1
ECOG-3 Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto	1	0

Tabla 4.9. Escala del estado funcional del total de pacientes, previo y posterior al tratamiento con PRRT.

4.8. EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO POR IMAGEN PREVIO A PRRT.

A todos los pacientes se les realizó una TC y un Octreoscan® previo al inicio del tratamiento. Evaluamos si existía una coincidencia entre las lesiones descritas en el TC y el Octreoscan®, observándose que el 69,5% tenían lesiones coincidentes en los dos estudios, mientras que en

los no coincidentes, 7 (15,2%) tenían lesiones en la TC que no expresaron receptores de somatostatina en Octreoscan® y los otros 7 pacientes (15,2%) presentaron lo contrario; es decir, captación positiva en el estudio gammagráfico, sin correlato anatómico en la TC (Ver Tabla 4.10).

Hallazgos en el TC / Octreoscan® previo a PRRT	Porcentaje
Coincidencia de las lesiones	69,5%
Lesiones estructurales sin expresión de RSS	15,2%
Lesiones que expresan RSS, sin correlato en el TC	15,2%

Tabla 4.10. Comparación de las lesiones entre el Octreoscan y TC previo a PRRT.

4.8.1. Respuesta funcional

En relación al estudio molecular de las lesiones, se corroboró que el 71,7% de los pacientes presentaron un mayor número de lesiones en el rastreo gammagráfico realizado posterior al primer ciclo de PRRT, en comparación con las conocidas en el Octreoscan® pretratamiento. La localización más frecuente de las lesiones fue el hígado (50%), seguido del hueso (15,2%), ganglios linfáticos (6,52%), pulmón (2,2%), bazo (2,2%) y peritoneo (2,2%).

Del total de pacientes que completaron el tratamiento, 18 (43,9%) presentaron una disminución en el número de lesiones respecto al rastreo gammagráfico realizado posterior a la primera administración de tratamiento, y en 16 casos (39%) se evidenció una disminución de la intensidad de las lesiones, cambiando la puntuación de Krenning de 4 a 3 (ver Tabla 4.11).

Respuesta funcional	Porcentaje de pacientes
Disminución en el número de lesiones	43,9%
Disminución en la intensidad de las lesiones	39%

Tabla 4.11. Respuesta funcional de las lesiones comparando el 4º con el 1º rastreo post-PRRT.

Se realizó un PET/TC con ¹⁸F-FDG a 8 pacientes con un Ki67>10%, con finalidad pronóstica y para una completa evaluación de enfermedad de alto grado de desdiferenciación celular, de los cuales sólo se obtuvo hipermetabolismo patológico en 2 pacientes; un paciente diagnosticado de un TNE bronquial y otro con enfermedad metastásica hepática, lo que sugiere en ambos casos un grado de desdiferenciación celular.

4.8.2. Respuesta radiológica

Para la evaluación de la respuesta precoz al tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate, se realizó un TC de cuello-tórax-abdomen y pelvis tras la administración del 2º ciclo a 42 pacientes, evidenciándose que el tratamiento con radionúclidos fue efectivo logrando una estabilidad radiológica en 28 pacientes (66,6%) y una respuesta parcial en una paciente (2,3%) de acuerdo con los criterios RECIST. Sin embargo, se constató una aparente progresión radiológica en 12 casos (28,5%), aunque estos pacientes mostraron una mejoría clínica significativa y un buen control de sus síntomas de secreción hormonal, por lo que se decidió en un comité multidisciplinar completar el tratamiento, alcanzando el control de la enfermedad en la evaluación posterior al último ciclo en todos estos casos (ver Tabla 4.12).

TC posterior al 2º ciclo de PRRT	Porcentaje de pacientes
Estabilidad radiológica	66,6%
Respuesta parcial	2,3%
Pseudoprogresión	28,5%

Tabla 4.12. Respuesta radiológica posterior al 2º ciclo de PRRT.

En el TC de cuerpo entero realizado en todos los pacientes que finalizaron el cuarto ciclo del tratamiento, se obtuvo una estabilización de la enfermedad en 20 pacientes (46,5%), respuesta parcial en 5 pacientes (11,6%) y progresión tumoral en 4 casos (9,3%). De los 17 pacientes restantes que no presentan estudio TC de valoración de respuesta, 2 se encuentran recibiendo tratamiento, 8 no completaron el tratamiento y 7 se encuentran a la espera de realizar el TC.

4.9. EFECTOS ADVERSOS DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

Durante la PRRT, los efectos adversos agudos (presentes en las primeras 24 horas posteriores a la administración del fármaco), fueron más evidentes tras el primer ciclo, manifestándose en 13 pacientes náuseas y/o vómitos, dolor abdominal en 1, hipotensión en otro y extravasación en 1 paciente (Figura 4.15). Además, un paciente presentó una crisis carcinoide, por lo que fue necesario su ingreso hospitalario los 5 días posteriores a la administración de la dosis para tratamiento médico y vigilancia. En ningún caso se requirieron medidas invasivas para el tratamiento de estos efectos adversos. En esta etapa del tratamiento, se analizaron los efectos secundarios obtenidos por sexo y se determinó que fueron más frecuentes en mujeres (n: 8) que en hombres (n: 5).

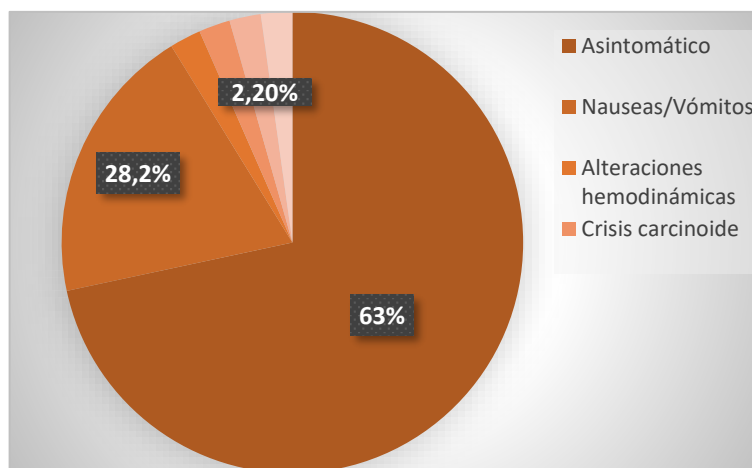


Figura 4.15. Representación gráfica de los efectos adversos presentes durante la administración del primer ciclo de PRRT.

Tras la administración del segundo ciclo del tratamiento, se constataron efectos adversos en 8 casos, siendo las náuseas y vómitos predominantes en 7 pacientes (15,9%) y una crisis carcinoide en el mismo paciente, descrito previamente.

Posterior a la administración del tercer ciclo de tratamiento, únicamente 3 pacientes presentaron náuseas y vómitos (7%) y el paciente con 2 crisis carcinoides previas, presentó una aparente tolerancia al mismo, manifestando únicamente algún episodio de diarrea y “flushing”, sin compromiso hemodinámico.

Del total de pacientes a los que se les administró un 4º ciclo de tratamiento, únicamente una paciente presentó náuseas autolimitadas. El resto no presentó efectos adversos significativos, estando todos ellos asintomáticos durante su estancia hospitalaria.

4.10. TOXICIDAD Y COMPLICACIONES DURANTE LA PRRT.

Durante el tratamiento, 11 pacientes (23,9%) sufrieron algún tipo de toxicidad hematológica, siendo severa (CTCAE v.4 o v.5) en dos casos, ambos por trombopenia (4,3%). Ninguno requirió medidas invasivas

para su tratamiento y no se registró toxicidad renal durante el mismo. Debemos mencionar a una paciente con metástasis hepáticas extensas que presentó toxicidad hepática tardía y fallo hepático grave en las semanas posteriores a la primera administración. La paciente falleció por insuficiencia hepática 5 semanas después.

Durante el tratamiento, 5 pacientes presentaron suboclusión intestinal, en la que sólo uno tuvo que ser intervenido quirúrgicamente y 3 presentaron colestasis que se corrigió espontáneamente.

4.11. TRATAMIENTOS POST-PRRT

De los 36 pacientes vivos que han finalizado la terapia con radionúclidos, 12 se encuentran sin tratamiento activo y en seguimiento. 24 reciben tratamientos posteriores a la PRRT, 17 con ASS, de los cuales 2 están en lista de espera pretrasplante hepático, 2 recibieron tratamiento quimioterápico, 1 paciente recibió tratamiento sucesivo con ¹⁷⁷Lu-Dotatate y otros dos se encuentran a la espera de este. Dos pacientes recibieron quimioterapia y uno radioterapia antiálgica sobre las lesiones óseas (ver Tabla 4.13).

Además, un paciente diagnosticado de TNE de intestino medio ileal metastásico, es intervenido del tumor primario posterior a la finalización del tratamiento con PRRT.

Tratamientos post-PRRT	Pacientes que finalizaron PRRT (N:36)
ASS	17
Tratamiento sucesivo con PRRT	1
En espera de tratamiento sucesivo con PRRT	2
Espera pretrasplante hepático	2
Quimioterapia	2
Sin tratamiento	12

Tabla 4.13. Tratamientos recibidos posterior a la PRRT.



DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

En la última década, la Medicina Nuclear ha experimentado un notable auge con la aprobación de agentes teragnósticos por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), que han impactado en el manejo y cuidado de los pacientes, apostando por las terapias de precisión, que parecen presentar una mejor tolerancia respecto a otros tratamientos (86). La base de la teragnosis radica en el concepto de diagnóstico por imagen molecular, seguido de una terapia adaptada e individualizada. Se trata de uno de los campos más antiguos dentro de la Medicina Nuclear, ya que su punto de partida fue el ^{131}I para el tratamiento de la enfermedad tiroidea (86). En el campo de los TNEs, el principio de la teragnosis se basa en el uso de ^{111}In o ^{68}Ga para la adquisición de imágenes gammagráficas y de SPECT/TC o PET; y según los resultados, el uso de compuestos terapéuticos radiomarcados con ^{90}Y o ^{177}Lu (87).

Este trabajo de investigación y de carácter retrospectivo es el exponente de una terapia novedosa con radionúclidos en España, aprobada para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos que expresan receptores de somatostatina. La Consejería de Sanidad nombró al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Santiago de Compostela Centro de Referencia para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos mediante las técnicas de imagen PET con ^{68}Ga -Dotatoc y ^{18}F -FDOPA, lo que ha facilitado el desarrollo de un nuevo método diagnóstico y una terapia específica.

Es importante recordar que los TNEs son poco frecuentes y que fueron descritos por primera vez en 1907 (7). Su incidencia es de 0,3 por cada 100,000 habitantes, con un claro incremento en los últimos años (9), hecho que puede explicar el reducido número de pacientes incluidos en este estudio. A pesar de esto, consideramos que los resultados son consistentes con los descritos en la literatura. También,

es importante destacar que todos los datos incluidos en este estudio fueron incorporados por un único observador.

El único tratamiento curativo disponible para los TNEs no metastásicos es la cirugía. Sin embargo, las opciones terapéuticas son limitadas en los casos con tumores primarios inoperables y con enfermedad recurrente o metastásica. Entre los tratamientos sistémicos disponibles para estos tumores se encuentran, los análogos de somatostatina (ASS), el sunitinib, el everolimus y la quimioterapia, entre otros. Todos los pacientes son tratados con ASS en primera línea. Llama la atención que, previo a la aprobación del tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate por la Agencia Española del Medicamento alentado por el estudio NETTER-1 en el 2018, 11 pacientes (23,9%) fueron tratados con una media de 2,6 líneas de tratamiento, disminuyendo posterior a la aprobación de la terapia a 2 por paciente. Esto refleja la importancia de la realización de estudios aleatorizados doble ciegos multicéntricos en este tipo de tratamientos y su posterior aprobación e incorporación en guías de práctica clínica, con la finalidad de definir una correcta ventana terapéutica.

Merece destacarse que los resultados publicados del estudio RADIANT-4, en el que se compara el tratamiento con Everolimus y placebo en pacientes con TNEs avanzados de origen GEP o bronquiales de grado 1 o 2, describe una supervivencia libre de progresión (SLP) de 11 meses. Esto en comparación con los resultados publicados en el NETTER-1 y en el resto de la bibliografía, el tratamiento con radionúclidos parece ser una mejor opción en comparación con las demás terapias sistémicas dirigidas para este tipo de tumores (41) (59). Así, en el análisis final del estudio NETTER-1, con una mediana de seguimiento de 14 meses, la SLP aún no se había alcanzado en el grupo que recibió ¹⁷⁷Lu-Dotatate, mientras que fue de 8,4 meses en el grupo control que recibió dosis altas de octreotide de acción prolongada. (9) (70).

La mediana de **Supervivencia global (SG)** y **Supervivencia libre de progresión (SLP)** tras el tratamiento y una mediana de seguimiento de 15,4 meses, fue de 12,5 años y 28 meses, respectivamente. Un 22,2% de los pacientes fallecieron. A este respecto, Matthew H. Knulke y cols.

(88), en una revisión retrospectiva con 273 pacientes, diagnosticados de TNEs gastrointestinales avanzados durante un período de tiempo similar, registraron un 28% de mortalidad, similar a la nuestra. También Ezziddin y cols. (89), en un grupo de 74 pacientes diagnosticados de TNEs-GEP metastásicos bien diferenciados observaron una SLP y una SG de 26 (IC 95%, 18.3–33.7) y 55 (IC 95%, 48.8–61.2) meses, respectivamente.

Analizando los **factores pronósticos**, pudimos ver que la SLP se asoció positivamente con la cirugía de las metástasis y una respuesta favorable en el TC posterior al segundo ciclo de PRRT, mientras que se asoció negativamente con la toxicidad constatada en tratamientos previos a la PRRT, un alto grado tumoral y Ki67 y a índices de inflamación elevados (RNL, RNLD y RAL). La SG fue inversamente proporcional a la toxicidad constatada en tratamientos previos, a un alto grado tumoral, a la presencia de lesiones óseas, a la funcionalidad del tumor primario y a índices de inflamación elevados; mientras que fue directamente proporcional a la exéresis quirúrgica del tumor primario y de las metastásicas.

En relación con el índice de proliferación celular, se sabe que el Ki67 y el grado tumoral inciden directamente en la supervivencia. En un estudio, que incluyó 74 pacientes, se demostró una respuesta favorable a largo plazo en pacientes con TNEs-GEP G1 o G2 posterior a la PRRT, siendo el grado tumoral el factor predictivo independiente más poderoso de SG. Además, los autores concluyeron que los TNEs G2 (Ki67>10%), presentaron una progresión más temprana de la enfermedad respecto a los TNEs G1, con una SLP de 34 versus 55 meses ($p<0,05$). Asimismo, se vio, que, a pesar de una enfermedad metastásica, los TNEs G1 (Ki67 de 1% –2%) y G2 de bajo grado (Ki67 de 3% –10%), tuvieron un pronóstico favorable (89). En un estudio que incluyó 151 pacientes con TNEs intestinales y pancreáticos metastásicos, un valor de Ki67>5% resultó ser un factor de mal pronóstico (90).

Con respecto a la cirugía del **tumor primario y de las metástasis**, existe evidencia reciente que aumentan la SLP y por ende la SG, siendo factores pronósticos. Huttner y cols. (91), en un estudio retrospectivo

que incluyó 442 pacientes con pTNEs estadio IV, constataron un aumento significativo en la SG, habiendo sido sometidos a una resección del tumor primario el 17% de los mismos. Similares resultados fueron descritos por Feng y colaboradores (92).

En relación con la **cirugía de las lesiones metastásicas**, siendo estas predominantemente hepáticas, existen numerosos estudios que han confirmado que la resección mejora significativamente la supervivencia a largo plazo en comparación con otras opciones conservadoras. Sin embargo, el tratamiento de las metástasis hepáticas neuroendocrinas aún necesita ser estandarizado. Touzios y cols. (94), en un estudio que incluyó 60 pacientes con TNEs metastásicos, de los cuales 19 fueron sometidos a una terapia agresiva de las metástasis, con resección o ablación de las lesiones hepáticas; obtuvieron una supervivencia superior a los 96 meses, en comparación con 50 meses en el grupo tratado de forma conservadora.

Las **metástasis óseas**, generalmente se consideran un suceso tardío en pacientes con TNEs, a menudo ocurren después del desarrollo de metástasis hepáticas, y con frecuencia permanecen sin ser detectadas (95). Hay pocos datos publicados en la literatura acerca de su impacto sobre la SG en pacientes con TNEs en el contexto de la terapia con radionúclidos; sin embargo, se sabe que la presencia de lesiones óseas disminuye la calidad de vida, ya que produce dolor y eventual disminución de la función de la médula ósea. Es difícil evaluar el impacto pronóstico directo de las lesiones óseas en los TNEs, debido a la incidencia y la heterogeneidad de estos tumores, así como la coexistencia frecuente de múltiples metástasis a distancia. Hasta donde sabemos, sólo los estudios retrospectivos y una revisión sistemática han analizado este tema. En el estudio de Strosberg y colaboradores (96), evaluando 146 casos de NNE metastásicas de intestino medio, las lesiones óseas representaban un factor pronóstico negativo, porque los pacientes que las padecían (n: 35) tenían una mediana de supervivencia de 32 meses desde el diagnóstico de las lesiones óseas (IC del 95%: 28-35 meses) y una tasa de supervivencia a los 5 años del 20%. Scharf y cols. (97) demostraron una SG significativamente menor en pacientes con lesiones óseas, que en aquellos con otras metástasis a distancia (49.0 vs. 100.8 meses; $p = 0.01$).

Ezziddin y cols. (89), analizaron un grupo de 42 casos de TNEs-GEP con metástasis óseas tratados con PRRT, con una mediana de seguimiento de 32 meses; y concluyeron que los pacientes con lesiones óseas que presentaron una remisión completa, remisión parcial, o una respuesta menor, tras la terapia, tuvieron una SG de 53 meses, superior a los 39 meses en pacientes que no respondieron.

En relación con los **índices de inflamación** estudiados, se determinó que los ratios RNL, RNLd y RAL elevados, afectaron negativamente la SLP. La relación entre la inflamación y el cáncer fue descrita por primera vez en el siglo XIX por Virchow, quien descubrió que los linfocitos infiltraban el tejido neoplásico. Durante las últimas décadas, se ha demostrado que los TNEs-GEP se producen con mayor frecuencia en el contexto de inflamación crónica. De hecho, se demostró que las células enteroendocrinas pueden estar estimuladas por la inflamación crónica, lo que conduce a su hiperplasia y transformación neoplásica (98). Yao y cols. demostraron que alteraciones en los marcadores de inflamación sistémica, que incluyen una relación elevada de neutrófilos/linfocitos (RNL) y niveles reducidos de albúmina sérica, pueden conferir un peor pronóstico en múltiples neoplasias malignas (99). Asimismo, James y cols. demostraron que los índices de inflamación elevados y su cambio dinámico a través del tratamiento con PRRT se asocian negativamente con la SLP y SG (100).

La mayoría de los pacientes (71,4%) presentaron **lesiones coincidentes identificadas en la evaluación de TC y Octreoscan® pre-PRRT**. Un 15,2% tenían más lesiones en la TC que no expresaban receptores de somatostatina en Octreoscan® y otros 15,2% presentaron lesiones hipercaptantes sin correlación anatómica en el TC.

En un estudio preliminar publicado por nuestro equipo de trabajo e incluyendo 36 pacientes, se evidenció que la coincidencia entre las lesiones presentes en el Octreoscan® y el TC pre-PRRT se relacionó positivamente con la SG (101). Esto podría deberse a que si todas las lesiones visualizadas en la TC expresan receptores de somatostatina, el radionúclido tratará una mayor cantidad de células tumorales y, por lo tanto, ésto probablemente condicionaría una mejor respuesta al

tratamiento. Sin embargo, en el caso de una amplia heterogeneidad celular y, por lo tanto, con lesiones en el TC que no se visualizan en Octreoscan®, el alcance del radiofármaco se limitará sólo a las lesiones con receptores positivos, dejando el resto de las células tumorales sin tratar. Ello es de gran interés, porque podría ayudar a identificar la heterogeneidad celular y establecer una terapia más individualizada.

La SG fue independiente de otros factores, como la ubicación del tumor primario, la administración de tratamientos previos con ASS, así como con el resto de los tratamientos.

No existe hasta el momento una guía clínica para la **administración de terapias tras el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate**. Asimismo, aún no está claro si los análogos de somatostatina combinados con PRRT o como terapia de mantenimiento pueden proporcionar una supervivencia prolongada en comparación con los pacientes tratados únicamente con PRRT. En esta cohorte de pacientes, 17 continuaron con análogos de somatostatina posterior a la terapia con radionúclidos, de los cuales dos se encuentran en espera de trasplante hepático y una fue tratada nuevamente con radionúclidos por progresión clínica.

En un estudio que incluyó 168 pacientes con TNEs-GEP no resecables, en el que los pacientes fueron divididos en dos grupos principales: monoterapia con PRRT (n: 81, grupo 1) y otro grupo combinado con ASS (n: 87, grupo 2) o como terapia de mantenimiento después de la PRRT, la mediana de SLP fue de 27 meses en el grupo 1 versus 48 meses en el grupo 2 ($p = 0.012$); asimismo, las tasas medias de SG fueron de 47 meses en el grupo 1 y 91 meses en el grupo 2 ($p < 0.001$). También, los porcentajes de muerte fueron menores en el grupo 2 que en el grupo 1. Así, podemos decir que los ASS como terapia combinada con PRRT o como mantenimiento, mostraron un alto beneficio sobre la evolución de los pacientes (102).

En un estudio publicado recientemente por Strosberg y cols. (103), en el que se realizó un subanálisis de los pacientes incluidos en el estudio NETTER-1, analizando únicamente aquellos pacientes con una alta carga tumoral hepática, elevación de alfafetoproteína y presencia

de lesiones diana de gran tamaño, el ^{177}Lu -Dotatate demostró una mayor SLP frente a dosis altas de octreotide LAR.

Idealmente, los beneficios de continuar con los ASS deben estudiarse en un ensayo aleatorizado. Sin embargo, hasta que haya una mejor evidencia disponible, es razonable utilizar los ASS después de la PRRT, especialmente en pacientes con TNEs funcionalmente sintomáticos.

Hasta el momento hemos “retratado” a una sola paciente incluida en esta cohorte. El **tratamiento sucesivo con radionúclidos** no se encuentra incluido en guías de práctica clínica en la actualidad, por lo que la evidencia es circunstancial, no habiendo un consenso en cuanto al número de ciclos a administrar y los criterios de inclusión a tener en cuenta. Sin embargo, el grupo de trabajo del Centro Médico Erasmus de Rotterdam, en un estudio que incluyó un total de 181 pacientes con TNEs bronquiales y otros 168 con TNEs-GEP, que habían recibido terapia inicial con PRRT con una SLP de al menos 18 meses, a los que se les administró dos dosis para el tratamiento sucesivo con PRRT y 2 para el segundo tratamiento sucesivo con PRRT, (recibiendo una dosis acumulada de 14,8 GBq), se observó una mediana de supervivencia libre de progresión de 14,6 meses (IC 95% 12,4–16,9) después del primer tratamiento sucesivo con PRRT y de 14,2 meses (IC 95% 9,8–18,5) después del segundo tratamiento sucesivo con PRRT. Asimismo, la supervivencia general combinada después de la primera PRRT, más el primer y segundo tratamiento sucesivo fue de 80,8 meses (IC 95% 66,0–95,6) (76). Ello nos sugiere, que los pacientes pueden ser “retratados” con ^{177}Lu -Dotatate de forma segura y eficaz, prolongando su vida y manteniendo una estabilidad de su enfermedad.

En pacientes con TNEs metastásicos, el mantenimiento de una **calidad de vida** aceptable es particularmente importante, dada la duración relativamente larga de la supervivencia global. La PRRT suele ser no curativa en estos pacientes, por lo que esta opción debe buscar la mejoría en la calidad de vida. Nuestros resultados la demostraron en el 80,4% de los pacientes, tras el primer ciclo del tratamiento. Asimismo, hubo una buena respuesta en aquellos que manifestaron dolor o síntomas de secreción hormonal, en el 41,3 y 21,7% respectivamente,

después de un único ciclo. De los 36 pacientes que finalizaron el tratamiento, más de la mitad (68,3%) se encontraban asintomáticos. Esta mejoría clínica se tradujo en una desescalada en el ECOG, encontrándose al finalizar el tratamiento, un único paciente con un ECOG de 2 y el resto con un ECOG de 0-1.

En un estudio realizado por Strosberg y cols. (104), con datos extraídos del estudio NETTER-1 (el primer estudio randomizado de fase III comparando el tratamiento con ^{177}Lu -Dotatate y altas dosis de octreotide de larga duración en pacientes con TNEs de intestino medio con enfermedad inoperable y progresiva), se evidenció un beneficio clínico significativo en la calidad de vida en pacientes tratados con ^{177}Lu -Dotatate en comparación con el grupo control, especialmente en relación con la sintomatología de tipo diarrea, rubor y dolor abdominal. En este estudio, el hazard ratio para una mejoría global a favor de ^{177}Lu -Dotatate fue de 0.41 (IC 95%, 0.24 a 0.69; $P < 0.001$), con una diferencia de 22.7 meses entre ambos brazos en cuanto al tiempo de deterioro y un HR para el funcionamiento físico de 0,52 (IC 95%, 0,30 a 0,89; $p = 0,015$).

El Tellestar es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evaluaron los efectos sobre la calidad de vida. Se constató una mejoría sostenida en la frecuencia de las deposiciones en pacientes con síndrome carcinoide y un efecto a largo plazo en su bienestar (64). También, C. Martini y S. Bauxman (41), estudiaron el impacto de la calidad de vida relacionada con la salud desde la primera terapia con PRRT y compararon los valores obtenidos con la de la población general. Sus hallazgos respaldaron una buena calidad de vida en los pacientes tratados con PRRT.

Para la evaluación de una **respuesta precoz al tratamiento**, se realizó un TC posterior al 2º ciclo a todos los pacientes incluidos en el estudio, identificándose una “aparente” progresión radiológica en 12 casos (29,3%), que se manifestó como un aumento en el diámetro de la lesión. Este fenómeno probablemente se debe a un proceso inflamatorio que, ocasiona un tejido edematoso localizado en el sitio de las metástasis y no a una progresión de la enfermedad. Este edema

radiogénico fue descrito previamente como un posible factor de confusión por Brabander y cols. en el 2017, y se definió como una **pseudoprogresión**. Este hecho sólo se observó en aquellos pacientes con enfermedad estable posterior a PRRT. En 51 de los 54 pacientes que eventualmente tuvieron progresión de la enfermedad postratamiento, el diagnóstico se basó en el hallazgo de nuevas lesiones con técnicas de imagen o por deterioro clínico (41).

Por lo tanto, en pacientes con TNEs, el médico debe tener en cuenta que un aumento en el tamaño del tumor es frecuente y que su causa puede ser la inflamación inducida por la radiación y que no siempre es consecuencia de una progresión tumoral (41). En estos pacientes, debido a una mejoría clínica significativa, el control de los síntomas y a la ausencia de nuevas lesiones, se decidió completar el tratamiento, lográndose el control de la enfermedad en la evaluación después del último ciclo en todos los casos.

En relación con la **respuesta postratamiento**, los pacientes que finalizaron los 4 ciclos, fueron sometidos a un TC toracoabdominopelvico a los 3 meses del último ciclo, obteniéndose una estabilización de la enfermedad en 20 pacientes (46,5%), respuesta parcial en 5 pacientes (11,6%) y progresión en 4 (9,3%), de acuerdo con criterios RECIST 1.1. Es decir, una buena respuesta al tratamiento en casi el 60% de los casos, similar a la descrita por Brabander y cols. (105).

En la actualidad, el seguimiento de los TNEs se basa en la aplicación de criterios RECIST 1.1. mediante TC y RM. Sin embargo, es importante recalcar que la respuesta a las terapias en los TNEs-GEP rara vez resultan en una marcada reducción del tumor, sino más bien una estabilización, y por lo tanto, la monitorización por TC / RM de la respuesta al tratamiento mediante criterios RECIST 1.1 es problemática y, posiblemente, poco eficaz. Incluso los efectos de la PRRT con ¹⁷⁷Lu-Dotatate sobre el tamaño del tumor son, en el mejor de los casos, discretos y, por lo general, aparecen tarde, obteniéndose la mejor respuesta después de aproximadamente un año. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos para evaluar la respuesta del tratamiento, si es posible en una etapa temprana, con el fin de detener

tratamientos ineficaces, evitar efectos secundarios y costos indeseables (106).

Analizamos la **respuesta funcional** de nuestros pacientes, tras estudios gammagráficos realizados en el momento del diagnóstico, previo y posterior al tratamiento con radionúclidos. También, se ha intentado incluir, según disponibilidad, la realización de ^{68}Ga -PET/TC en estos pacientes. Históricamente, la mayoría de los TNEs han sido valorados mediante el ^{111}In -Pentetreotide (OctreoScan®), que era el único agente aprobado para la valoración gammagráfica de los TNEs primarios y metastásicos hasta hace muy poco. El emisor de positrones galio-68 (^{68}Ga) tiene un gran interés en la Medicina Nuclear, debido a sus características físicas adecuadas, como el alto rendimiento de positrones (89%) y a su vida media de 68 min. Esto ha mejorado aún más la sensibilidad y la especificidad de las imágenes de receptores de somatostatina que son mucho mejores que las de la gammagrafía. Todo lo anterior ha conllevado cambios significativos en el manejo de los pacientes (41).

Dada su alta precisión en comparación con técnicas de imagen convencional, el ^{68}Ga -Dota PET debe considerarse una técnica de primera línea en el diagnóstico por imagen para tumores que expresan una alta densidad de RSS, como los neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos, así como los feocromocitomas, paragangliomas, neuroblastomas, meningiomas y algunos tumores mesenquimales (69). Por ello, la AEMPS aconseja su uso preferente en la práctica diaria. En un metaanálisis reciente con 22 estudios que incluyeron un total de 2105 pacientes, el ^{68}Ga -Dota PET/TC demostró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 95% (107), por lo cual, es la técnica ideal en la clínica diaria.

En algunos pacientes, el uso de ^{68}Ga -Dota junto con la ^{18}F -FDG PET/CT permitirá la identificación de una posible **heterogeneidad tumoral**, proporcionando una información pronóstica, pudiendo ser fundamental para guiar la biopsia y un manejo óptimo en estos pacientes, incluida la aplicación teragnóstica de PRRT (69). Recordemos que el ^{68}Ga -DOTA evidencia receptores de somatostatina,

mientras que la ^{18}F -FDG identifica desdiferenciación celular y una pérdida de receptores.

Asimismo, en la monitorización de una respuesta funcional, se ha demostrado que el ^{68}Ga -Dota PET/TC detecta de forma más eficaz y precoz nuevas lesiones antes que el TC en TNEs-GEP que expresan RSS; sin embargo, el grado de captación no ha demostrado todavía, reflejar el resultado de la terapia (106).

Según las guías de práctica clínica de la IAEA, EANM y SNMMI, las mejores respuestas al tratamiento se han constatado en los TNEs gastroenteropancreáticos (con respuestas parciales que varían del 9% al 29% y remisión completa en el 2% al 6%, y se han logrado tasas similares en los TNEs de pulmón y los tumores neuroectodérmicos (feocromocitomas y paragangliomas), obteniéndose resultados menos favorables en TNEs tímicos, carcinoma medular de tiroides y carcinomas desdiferenciados de tiroides. Debemos mencionar, que también se han descrito resultados alentadores en otros tumores que expresan receptores de somatostatina como los meningiomas, meduloblastomas y astrocitomas (41). En nuestra cohorte, fue tratado un paciente diagnosticado de carcinoma tímico que expresaba RSS, que había progresado a análogos de somatostatina y a la quimioterapia, obteniéndose una SLP a la PRRT de 13 meses, si bien el paciente falleció por complicaciones relacionadas con su patología de base.

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron dados de alta al día siguiente de la administración de cada ciclo por motivos de organización y funcionamiento del Servicio, a pesar de que está comprobado que se podrían marchar el mismo día. A. Tuba Kendi y cols. (9), publicaron que la mayoría de los pacientes pueden ser dados de alta el mismo día del tratamiento, generalmente después de aproximadamente 6–8 horas. En general, la emisión de radiación después de la administración de ^{177}Lu -Dotatate es de 2 mR/ha 1 metro. Dentro de las 24 horas, este nivel disminuye a menos de 1 mR/ha 1 metro. En Estados Unidos, esta terapia se considera un procedimiento ambulatorio. Sin embargo, puede ser necesario hospitalizar al paciente en caso de complicaciones médicas o si presenta incontinencia urinaria.

Según la AEMPS, el paciente en el momento del alta no es necesario que realice medidas espaciales de radioprotección (108).

En cuanto a **efectos adversos**, se encontró toxicidad hematológica en 24,4%, siendo grave (grado 3) en dos casos (4,3%) con trombocitopenia severa. Un estudio alemán reciente, realizado con 450 pacientes tratados en 5 centros diferentes con PRRT, concluyó que los eventos adversos graves eran poco frecuentes, con leucopenia y trombocitopenia de grado 3 en 1.1% y 1.3% de los casos respectivamente, y sólo identificaron un episodio de trombocitopenia grado 4 (42) (109).

El cuadro más grave observado en este estudio fue en una paciente, con metástasis hepáticas extensas, que desarrolló un deterioro severo y fatal de la función hepática. En pacientes sin o con afectación hepática leve, no se ha descrito toxicidad hepática significativa; sin embargo, en aquellos con metástasis hepáticas masivas y función hepática deteriorada, puede producirse toxicidad hepática con el tratamiento, y ésto debe considerarse, junto con afecciones preexistentes que afectan el hígado, un factor muy importante para decidir la dosis adecuada (41). Es importante destacar, que el hígado puede recuperarse tras una dosis de radiación de 30 Gy sin daño permanente. Durante el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate, la dosis de radiación al hígado permanece muy por debajo de 30Gy, lo que explica la baja toxicidad hepática inducida por la radiación después de la PRRT (41).

La terapia con radionúclidos es de fácil manejo y segura, y los efectos **secundarios agudos**, encontrados durante las primeras 24 horas tras la administración del radiofármaco, se relacionan en su gran mayoría con la administración de aminoácidos, debido a la consiguiente acidosis metabólica, predominando las náuseas y vómitos (110) (41). Este hecho se ha encontrado en 16 de los pacientes incluidos en este estudio, y comprenden en orden de frecuencia: náuseas, molestias o dolor abdominal y una crisis carcinoide desencadenada por la liberación masiva de sustancias bioactivas en un único paciente con tendencia a las mismas en situaciones anteriores. Es importante recalcar que existe una aparente tolerancia a largo plazo con los consiguientes ciclos de tratamiento, ya que el número de sujetos que muestran efectos

secundarios va disminuyendo con el número de ciclos y que aquellos que permanecieron asintomáticos durante su primer ciclo, no presentaron efectos secundarios posteriormente. Este planteamiento no ha sido estudiado por otros autores y se necesita una cohorte con un mayor número de pacientes para establecer conclusiones. Nuestros resultados coinciden con los descritos con otros autores (111), que describen que los síntomas más comunes en las primeras 24 horas fueron las náuseas (25%), vómitos (10%) y el dolor abdominal leve (10%) en un grupo de 504 pacientes que recibieron 4 ciclos de tratamiento y (112) con un estudio similar, realizado con 479 pacientes, que constataron que solo el 1% con tumores neuroendocrinos hormonalmente activos tenían una crisis carcinoide después de la administración del tratamiento.

En la actualidad se está llevando a cabo el estudio NETTER-2, multicéntrico y randomizado, cuya finalidad es determinar que el posible uso de PRRT y análogos de acción larga prolonga la SLP en pacientes con TNEs-GEP de alta tasa de proliferación celular (G2 y G3), cuando se administra como un tratamiento de primera línea en comparación con el tratamiento a dosis altas (60 mg) de octreotide de acción prolongada, y se espera tener resultados concluyentes en el año 2023. (84).

Es probable que la terapia con ^{177}Lu -Dotatate desempeñe un papel importante en el tratamiento de otras neoplasias malignas. Los feocromocitomas y los paragangliomas pueden tener una captación significativa en las imágenes PET con ^{68}Ga -DOTA debido a la expresión del receptor de somatostatina. La PRRT ha demostrado que es eficaz para el tratamiento del feocromocitoma irresecable y el paraganglioma. Aunque el tiempo de seguimiento fue limitado, Kong y cols. (17) demostraron una regresión o estabilización de la enfermedad con imágenes morfológicas, así como la reducción de los medicamentos para la hipertensión en más de la mitad de los casos. Asimismo, otras enfermedades que cursan con una alta expresión de receptores de somatostatina podrían beneficiarse de la PRRT, como el cáncer medular de tiroides, los cánceres sólidos con diferenciación neuroendocrina, y el carcinoma de células de Merkel, entre otros (86).

Es probable que sólo hayamos comenzado a conocer las posibles aplicaciones de agentes teragnósticos, y que esta área activa de investigación y atención clínica floreciente pueda conducir el campo de la Medicina Nuclear a niveles sin precedentes, afectando a muchos tipos de cánceres en el futuro cercano, no sólo a merced a una mejoría en la calidad de vida, sino también en términos de supervivencia.

Este estudio tiene limitaciones; pues es observacional retrospectivo; por lo tanto, el objetivo es observar y describir, sin una intervención en el curso natural de los pacientes, haciendo imposible el estudio de una o más variables de interés. Además, el número de pacientes es escaso y limitado, por lo que es difícil extrapolar conclusiones. Asimismo el pequeño tamaño de la muestra impide realizar un análisis de los distintos subgrupos de interés, ya que los resultados no serían estadísticamente significativos, siendo necesario seguir haciendo estudios de investigación con un mayor número de pacientes. Creemos, no obstante, que puede mostrar ciertas áreas de interés en el manejo y control de los TNEs, resaltando el uso de la ^{18}F -FDG y el ^{68}Ga -Dota PET/TC para la determinación de la heterogeneidad tumoral y así una terapia más dirigida y efectiva.



CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio nos inducen a las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento con PRRT fue administrado a un total de 46 pacientes diagnosticados de TNEs con expresión de receptores de somatostatina, de los cuales 36 (78,2%) finalizaron los cuatro ciclos del mismo.
2. Después de tres años de seguimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28,0 meses, asociándose negativamente con la toxicidad secundaria a tratamientos previos a PRRT, un alto grado tumoral, valores elevados de Ki67, e índices neutrófilo/linfocito y albúmina/linfocito en la analítica basal. Por el contrario, los factores que se asociaron positivamente fueron una respuesta precoz favorable en el TC realizado posterior al 2º ciclo de PRRT y la exéresis quirúrgica de las metástasis.
3. El tratamiento con PRRT consiguió una estabilización radiológica precoz en más de la mitad de los pacientes (68,3%). Tras el cuarto ciclo, se constató una estabilización radiológica en 46,5% de los pacientes y una respuesta parcial en el 11,6%.
4. En la evaluación precoz del tratamiento pudo observarse una pseudoprogresión de las lesiones en 12 pacientes (29,3%). Las diferentes pruebas morfológicas y moleculares no pudieron diferenciarla de la progresión real de la enfermedad, por lo que es la clínica la que debe imperar en las decisiones terapéuticas.
5. La terapia con ¹⁷⁷Lu-Dotatate mejoró la calidad de vida en el 80,4% de los pacientes tras el primer ciclo, traducándose en una desescalada en la valoración del ECOG, siendo de 0 en 28 pacientes al final del tratamiento (68,3%).
6. Los efectos adversos agudos observados en las primeras 24 horas, fueron más evidentes tras el primer ciclo. Durante el

tratamiento, 11 pacientes (24,4%) presentaron toxicidad hematológica, siendo severa (CTCAE v.4 o v.5) exclusivamente en dos casos. Ninguno requirió medidas invasivas y no se constató toxicidad renal.

7. La PRRT se ha mostrado eficaz en este tipo de pacientes y, por ello, creemos que es una opción a tener presente en la clínica diaria.





BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Cueva Barrao L, Sarriá Octavio L, Vallejo Casas J, Muros Fuentes M. Diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos MADRID: Editrain; 2013.
2. Rodriguez N, Castellano D, Fernández I, Garrido M, Juez I, Malón D, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de Tumores Neuroendocrinos López C, editor. Madrid: YOU & US, S.A.; 2011.
3. Cives M, Strosberg J. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. CA CANCER J CLIN. 2018; 0 (1-17).
4. Yao J, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares J, 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.
5. Lawrence B, Gustafsson B, Chan A, Kidd M, Modlin I. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011; 40(1): 1-18.
6. Capdevila Castillon J, Argilés Martínez G, Mulet Margalef N, Tabernero Caturla J. Tumores neuroendocrinos: la era de las terapias dirigidas. Endocrinol Nutr. 2012; 59(7): 438-451.
7. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez J, Martínez Del Prado M, 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; 21(9): 1794-803.

8. Cao L, Lu J, Lin J, Zheng C, Li P, Xie J, et al. Incidence and survival trends for gastric neuroendocrine neoplasms: An analysis of 3523 patients in the SEER database. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(10): 1628-1633.
9. Tuba Kendi A, Halfdanarson T, Packard A, Dundar A, Rathan M. Therapy With 177Lu-DOTATATE: Clinical implementation and Impact on Care of Patients With Neuroendocrine Tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213: 309-317.
10. Taïeb C, Hicks R, Hindié E, Guillet B, Avram A. 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: 2112–2137.
11. Trigueros J. INSULINOMA: DIAGNÓSTICO Y MANEJO. *Rev médica de Costa Rica.* 2014; 613: 845 - 847.
12. Lloyd R, Osamura R, Kloppner G, Rosai J. WHO classification of tumours of Endocrine Organs. In *Neoplasms of the endocrine pancreas*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 210-239.
13. Rindi G, Klimstra D, Abedi-Ardekani B, Asa S, Bosman F, 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. *Mod Pathol.* 2018; 31: 1770-1786.

14. Young Kim J, Hong S, Ro Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2017; 29: 11-16.
15. 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; 3: 366-370.
16. Shah m, Goldner W, Halfdanarson T, Bergsland E, Berlin J, Halperin D, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16: 693-702.
17. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman M, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3278-3287.
18. Zandee W, Feelders R, Smit Duijzentkunst D, Hofland J, Metselaar M, Oldenburg R, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* 2019; 181: 45-53.
19. Uri I, Grozinsky-Glasberg S. Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018; 4: 16.
20. Gonzalo Tapia R, Minmin L, Pavlakis N, Cehic G, Price T. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): literature review and case series from two Australian tertiary medical institutions. *Cancer Treat Rev.* 2018; 66: 1-6.

21. Marcelo A B. Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual. *Revista colombiana de Cirugía*. 2016; 31: 197-211.
22. IAEA. Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours. 20th ed. 1400 Vienna, Austria: Marketing and Sales Unit International Atomic Energy Agency; 2013.
23. Chapa-Azuela O, Roca-Vásquez C, Flores-Rangel G, Botello-Fernández Z, Fuentes-Reyes R. Insulinomas pancreáticos. Experiencia de seis años en la Clínica de Cirugía hepatopancreatobiliar del Hospital General de México. *Cir. gen.* 2017; 39(3): 139-146.
24. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med.* 2018; 47(9): 722-731.
25. Salazar R, Díaz JA, Robledo M. Tumores Neuroendocrinos: Mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas. Actualización del Diagnóstico y el tratamiento. Ana Sofía Contreiras ed. 28029 Madrid: Fundación CNIO Carlos III; 2008.
26. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45: 228-247.
27. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology.* 2017; 104: 85-93.
28. Knigge U, Capdevila J, Bartsch D, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Recommendations

for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2018; 105: 310-319.

29. Rong Qian Z, Li T, Ter-Minassian M, Yang J, Chan J, Brais L, et al. Association Between Somatostatin Receptor expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2016; 45(10).
30. Cortés Blando A, Martínez Lázaro R. Informe de Posicionamiento Terapéutico de edotreotida (SomaKit TOC®) en la localización de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados. AEMPS, Departamento de medicamentos de uso humano; 2018.
31. Balon H, Brown T, Goldsmith S, Silberstein E, Krenning E, Lang O, et al. The SNM Practice Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy. *JNMT*. 2011; 39(4).
32. Dash A, Chakraborty S, Raghavan M, F Russ F. Peptide Receptor Radionuclide Therapy: An Overview. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015; 30(2).
33. Liepe K, Becker A. ^{99m}Tc-Hynic-TOC imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors. *World J Nucl Med*. 2018; 17: 151-156.
34. Serena A, Campos Villarino L. PROCEDIMIENTOS EN MEDICINA NUCLEAR CLINICA Luis M Campos Villarino ASP, editor. Pontevedra: Gráficas Duher; 2000.
35. Hope T, Bergsland E, Fani Bozkurt M, Graham M, Heaney A, Herrmann K, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2018; 59: 66-74.
36. Graham M, Gu X, Ginader T, Breheny P, Sunderland J. ⁶⁸Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2017; 58: 1452-1458.

37. Frilling A, Sotiropoulos G, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The Impact of 68Ga-DOTATOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography on the Multimodal Management of Patients With Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg.* 2010; 252(5).
38. AEMPS. FICHA TÉCNICA de fluorodopa (18F): FDOPA. ; 2020. Report No.: <https://www.aemps.gob.es>.
39. Taïeb D, Timmers H, Hindié E, Guillet B, Neumann H, Walz M, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 1977-1995.
40. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research.* 2010 Enero; 16(3).
41. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum R, Pavel M, Hörsch D, O'Dorisio M, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40: 800–816.
42. Hicks R, Kwekkeboom D, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology.* 2017; 105: 295-309.
43. Evangelista L, Ravelli I, Bignotto A, Cecchin D. Ga-68 DOTA-peptides and F-18 FDG PET/CT in patients with

neuroendocrine tumor: A review. *Clinical Imaging*. 2020; 67: 113-116.

44. Howe J, Cardona K, Fraker D, Kebebew E, Untch B, Wang Y, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas*. 2017; 46(6).
45. Fendrich V, Langer P, Celik I, Bartsch D, Zielke A, Ramaswamy A, et al. An Aggressive Surgical Approach Leads to Long-term Survival in Patients With Pancreatic Endocrine Tumors. *Ann Surg*. 2006; 244(6).
46. Hajjar R, Dubé P, Mitchell A, Sidéris L. Combined Mucinous and Neuroendocrine Tumours of the Appendix Managed with Surgical Cytoreduction and Oxaliplatinbased Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Cureus*. 2011; 11(1).
47. Valentina Ambrosini SF. Radioguided surgery with 68Ga-DOTATATE for patients with neuroendocrine tumors. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2020; 9: 67-69.
48. Hirschfield G, Heathcote J, Gershwin E. REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY. *GASTROENTEROLOGY*. 2010; 139: 742-753.
49. AEMPS. SOMATOSTATINA EUMEDICA. <https://cima.aemps.es>. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.; 2009.
50. AEMPS. Ficha técnica de Sandostatin. Informe de posicionamiento terapéutico. Madrid: Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad; 2019.
51. Fazio N, Braud F, Delle G, Oberg K. Interferon-a and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic

neuroendocrine carcinoma: single agent or combination?
Ann Oncol. 2007; 18: 13-19.

52. Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, Caplin M. Role of Interferon-alpha in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Study. *Anticancer Res.* 2014; 34: 6601-6608.
53. Raymond E, Dahan L, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011; 364: 501-13.
54. Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, Goss G, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer.* 2006; 95: 1148-54.
55. Strosberg J, Halfdanarson T, Bellizzi A, Chan J, Dillon J, Heaney A, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017; 46: 707-714.
56. Yao J, Phan A, Chang D, Wolff R, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4311-8.
57. Pavel M, Hainsworth J, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler R, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011; 378.
58. Yao J, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and

Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 3906-3913.

59. Yao J, 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: 968-977.
60. Yao J, Guthrie K, Moran C, Strosberg J, Kulke M, Chan J, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1695-1703.
61. Wong M, Chan D, Lee A, Li B, Lumba S, Clarke S, et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Role of Chemotherapy in Advanced and Metastatic Neuroendocrine Tumor (NET). *PLoS One*. 2016; 11.
62. Chan D, Singh S. Current Chemotherapy Use in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab*. 2018; 47: 603-614.
63. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 214-9.
64. Cella D, Beaumont J, Hudgens S, Marteau F, Feuilly M, Houchard A, et al. Relationship Between Symptoms and Health-Related Quality-of-life Benefits in Patients With Carcinoid Syndrome: Post Hoc Analyses From TELESTAR. *Clin Ther*. 2018; 40(12).
65. Braat A, Ahmadzadehfar H, Kappadath S, Stothers C, Frilling A, Deroose C, et al. Radioembolization with 90Y

Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020; 43: 246–253.

66. Smits M, Nijssen J, Van den Bosch M, Lam M, Vente M, Mali W, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1025-34.
67. Delgado JLC, García AMB, Wakfie-Corieh CG, Martín MNC. TERAGNOSIS EN MEDICINA NUCLEAR. *ANALES RANM.* 2020; 137 (01): 54-59.
68. Páez-Avilés C, Juanola-Feliu E, Miribel-Català P, Farrarons C, Samitier i Martí J. Teragnosis in vivo: Innovación nanomédica fomentada por la convergencia de tecnologías emergentes. *Revista Médica Vozandes.* 2014; 25: 47-54.
69. Hofman M, Lau W, Hicks R. Somatostatin Receptor Imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *Radiographics.* 2015; 35: 500–516.
70. 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. *N engl j med.* 2017; 376: 125-135.
71. AEMPS. Ficha técnica resumen de las características del producto: Lutathera. Ficha técnica. ; 2017.
72. Yun Lee D, Kim Y. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2020; 45: 604-610.
73. Jaiswal S, Sarathi V, Samad Memon S, Garg R. 177Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect.* 2020; 9: 864–873.

74. Chen S, Cheung W, Lung Leung Y, Cheng K, Nin Wong K, Hung Wong Y, et al. ^{177}Lu -DOTATATE radionuclide therapy for pediatric patients with relapsed high-risk neuroblastoma negative on ^{131}I -MIBG imaging - a pilot study. *J Nucl Med*. 2018; 59 (1): 307.
75. Pérez-Cruz P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer.. *Gastroenterol.* 2014; 25(3).
76. Zwan W, Brabander T, Kam B, Teunissen J, Feelders R, Hofland J, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with (^{177}Lu -DOTA, Tyr3) octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46: 704-711.
77. Yordanova A, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona M, Strassburg P, Essler M, et al. Safety of multiple repeated cycles of ^{177}Lu -octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44: 1207-1214.
78. Vaughan E, Machta J, Walker M, Toumpanakis C. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: efficacy and prognostic factors for response. *Br J Radiol*. 2018; 91.
79. Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27: 67-77.
80. Swayamjeet Satapathy M, Rai B. ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy versus Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2019; 40: 1195-1203.
81. Caplin M, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and

recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1604-1620.

82. Mirian C, Duun-Henriksen A, Maier A, Moller Pedersen M. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy in treatment-refractory meningioma: an individual patient data meta-analysis. *J Nucl Med.* 2020; 28.
83. Investigators C. COMPETE Phase III Clinical Trial. [Online].; 2020 [cited 2020. Available from: <https://www.compete-clinical-trial.com/>.
84. Applications AA. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>. [Online].; 2020.
85. Roussy G. *ClinicalTrials.gov.* [Online].; 2018 [cited 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02230176>.
86. Solnes L, Werner R, Jones K, Sadaghiani M, Bailey C, Lapa C, et al. Theranostics: Leveraging Molecular Imaging and Therapy to Impact Patient Management and Secure the Future of Nuclear. *J Nucl Med.* 2020; 61: 311-318.
87. Werner R, Weich A, Kircher M, Solnes L, Javadi M, Higuchi T, et al. The Theranostic Promise for Neuroendocrine Tumors in the Late 2010s - Where Do We Stand, Where Do We Go? *Theranostics.* 2018; 8: 6088-6100.
88. Thomas K, Voros B, Boudreaux J, Thiagarajan R, Woltering R, Ramirez R. Current Treatment Options in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma. *The Oncologist.* 2019; 24: 1-13.
89. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Willinek W, Grünwald F, et al. Predictors of Long-Term Outcome in Patients with Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors After

Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-Octreotate. *J Nucl Med.* 2014; 55: 183-190.

90. Foubert F, Salimon M, Dumars C, Regenet N, Girot P, Venara A, et al. Survival and prognostic factors analysis of 151 intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience. *J Gastrointest Oncol.* 2019; 10(1).
91. Hüttner F, Schneider L, Tarantino I, Warschkow R, Schmied B, Hackert T, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400(6).
92. Feng T, Lv W, Yuan M, Shi Z, Zhong H, Ling S. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2019; 17(54).
93. Bertani E, Fazio N, Botteri E, Chiappa A, Falconi M, Grana C, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach. *Surgery.* 2014; 155(4).
94. Touzios J, Kiely J, Pitt S, Rilling W, Quebbeman E, Wilson S, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg.* 2005; 241(5).
95. Altieri B, Di Dato D, Martini C, Sciammarella C, Di Sarno A, Colao A, et al. Bone Metastases in Neuroendocrine Neoplasms: From Pathogenesis to Clinical Management. *Cancers.* 2019; 11(1332).
96. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and Prognostic Factor Analysis of 146 Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Mid-Gut. *Neuroendocrinology.* 2009; 89: 471-6.

97. Scharf M, Petry V, Daniel H, Rinke A, Gress T. Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Neuroendocrinology*. 2018; 106: 30-37.
98. Cigrovski M, Cacev T, Catela Ivkovic T, Zjadic-Rotkovic V, Kapitanovic S. New Insights into the Role of Chronic Inflammation and Cytokines in the Etiopathogenesis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2014; 99 (2): 75-84.
99. Yao Y, Yuan D, Liu H, Gu X, Song Y. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol*. 2013; 62: 471-479.
100. Black J, Atkinson S, Singh A, Evans J, Sharma R. The Inflammation-Based Index Can Predict Response and Improve Patient Selection in NETs Treated With PRRT: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104: 285-292.
101. Abou Jokh Casas E, Pubul Núñez V, Anido-Herranz U, Mallón Araujo M, Pombo Pasín M, Garrido Pumar M, et al. Evaluation of ¹⁷⁷Lu-Dotatate treatment in patients with metastatic neuroendocrine tumors and prognostic factors. *World J Gastroenterol*. 2020 April; 26 (13): 1513-1524.
102. Yordanova A, Wicharz M, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona M, Strassburg C, et al. The Role of Adding Somatostatin Analogues to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 4672-4679.
103. Strosberg J, Kunz P, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke M, et al. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with

- 177Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 2372-2382.
104. 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: 2578-2584.
105. Brabander T, Zwan W, Teunissen J, Kam B, Feelders R, Herder W, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(16): 4617-4624.
106. Pettersson O, Fröss-Baron K, Crona J, Sundin A. Tumor Contrast-Enhancement for Monitoring of PRRT 177Lu-DOTATATE in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients. *Front Oncol*. 2020; 10(193).
107. Geijer H, Breimer L. Somatostatin Receptor PET/CT in Neuroendocrine Tumours: Update on Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 1770-80.
108. AEMPS. Información importante para el paciente sobre la terapia dirigida con radionucleidos (PRRT). Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2020.
109. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Friedrich Gratz K, Dunkelmann S, Miederer M, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer*. 2016; 58: 41-51.

110. Maqsood M, Tameez Ud Din A, Khan A. Neuroendocrine Tumor Therapy with Lutetium-177: A Literature Review. *Cureus*. 2019; 11(3986).
111. Kwekkeboom D, Herder W, Kam B, Eijck C, Essen M, Kooij P, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog (^{177}Lu -DOTA0,Tyr3) Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13).
112. Keizer B, O van Aken M, Feelders R, W de Herder W, Kam B, Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled Somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 749-55.
113. Salazara R, Villabona C, Fabregat J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors*. *Med Clin*. 2006; 127: 227-31.



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 1.1. Esquema de las vías de señalización más relevantes en los tumores neuroendocrinos con los principales mecanismos de acción de las terapias dirigidas.....	3
Figura. 1.2. Dr. Otto Lubarsch (1860-1933).....	4
Figura. 1.3. Dr. Siegfried Oberndorfer (1876 - 1944).....	4
Figura. 1.4. Clasificación de los TNEs basado en su origen embrionario.....	7
Figura 1.5. Estudio gammagráfico con ¹¹¹ In-Pentetreótida en una paciente con un pTNE y extensa enfermedad hepática.....	34
Figura. 1.6. Captaciones fisiológicas en ⁶⁸ Ga PET/TC.....	36
Figura 1.7. ⁶⁸ Ga-Dotatoc PET/TC en el diagnóstico de un paciente con tumor neuroendocrino ileal con enfermedad hepática peritoneal, ganglionar y cardíaca.....	36
Figura. 1.8. Estudio ¹⁸ F-FDOPA PET/TC en un paciente con TNE con tumor primario de origen desconocido.....	38
Figura 1.9. Estudio ¹⁸ F-FDG PET/TC en un paciente con TNE de origen mesentérico con enfermedad metastásica pulmonar y hepática.....	40
Figura. 1.10. Mecanismo de unión de un radionúclido a un péptido por medio de un quelante para obtener imágenes de agentes diana específicos...53	
Figura. 1.11. Mecanismo de acción del Lutathera® (¹⁷⁷ Lu-Dotatate).....	54
Figura. 1.12. Estructuras de diferentes análogos de somatostatina.....	55
Figura. 1.13. Diagrama que muestra la estructura de ¹⁷⁷ Lu-Dotatate y su unión al receptor de somatostatina de tipo 2.....	56
Figura. 1.14. Posible algoritmo terapéutico para pacientes con TNEs-GEP propuesto por Inbal Uri y colaboradores.....	63
Figura. 4.1. Distribución de la muestra por edad.....	87
Figura. 4.2. Localización del tumor primario.....	89
Figura 4.3. Porcentaje de pacientes de acuerdo con el Ki67.....	90
Figura 4.4. Localización de las metástasis más frecuentes.....	91
Figura 4.5. Esquema de la evolución de los pacientes incluidos en el estudio.....	95
Figura. 4.6. Supervivencia libre de progresión desde el tratamiento con ¹⁷⁷ Lu-Dotatate.....	96
Figura. 4.7. Representación de la supervivencia libre de progresión en relación al grado tumoral y al Ki67.....	98
Figura 4.8. Representación de la supervivencia libre de progresión en relación a la toxicidad a los tratamientos previos, y al antecedente de cirugía de las metástasis.....	99

Figura 4.9. Representación de la supervivencia global en relación a parámetros analíticos de inflamación	100
Figura 4.10. Representación gráfica de la SG de los pacientes desde el diagnóstico inicial de TNEs.....	102
Figura 4.11. Representación de la SG de pacientes tratados quirúrgicamente, mediante extirpación del tumor primario o cirugía de las metástasis.....	105
Figura 4.12. Representación de la supervivencia global en relación con la toxicidad a tratamientos previos a PRRT	105
Figura 4.13. Representación de la supervivencia global en relación con el grado tumoral, el Ki67, la funcionalidad del tumor primario y la presencia de enfermedad metastásica ósea	106
Figura 4.14. Representación de la supervivencia global en relación con los parámetros analíticos de inflamación	107
Figura 4.15. Representación gráfica de los efectos adversos presentes durante la administración del primer ciclo de PRRT	113



ÍNDICE DE TABLA

Tabla 1.1. Clasificación de la OMS del 2010 de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas.....	10
Tabla 1.2. Clasificación de la OMS del 2017 de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas.....	11
Tabla 1.3. Clasificación de los TNEs gástricos.....	12
Tabla 1.4. Clasificación de los TNEs pulmonares	13
Tabla 1.5. Clasificación de TNEs pancreáticos bien diferenciados.....	14
Tabla 1.6. Clasificación TNM de los TNEs pancreáticos bien diferenciados.	15
Tabla 1.7. Clasificación TNM de los TNEs gástricos bien diferenciados	16
Tabla 1.8. Clasificación de los TNEs gástricos bien diferenciados	17
Tabla 1.9. Clasificación TNM de TNEs colorrectales bien diferenciados.....	18
Tabla 1.10. Clasificación de los TNEs los colorrectales bien diferenciados.	18
Tabla 1.11. Clasificación TNM de los TNEs de yeyuno e íleon.....	19
Tabla 1.12. Clasificación de los TNEs de yeyuno e íleon	20
Tabla 1.13. Clasificación TNM de los TNEs de pulmón.....	21
Tabla 1.14. Clasificación de los TNEs de pulmón	22
Tabla 1.15. Análogos de somatostatina comercializados en España, vía de administración, presentación, posología e inyección	44
Tabla 1.16. Sistema de puntuación de Krenning para la clasificación visual de la captación patológica.....	58
Tabla 1.17. Escala de Karnofsky para la evaluación del estado funcional de pacientes oncológicos	59
Tabla 1.18. Escala de ECOG para la evaluación del estado funcional de pacientes oncológicos	59
Tabla 4.1. Características basales de los pacientes, antecedentes médicos, comorbilidades y síntomas previo al diagnóstico	88
Tabla 4.2. Características del tumor primario, localización, anatomía patológica y localización de las metástasis más frecuentes.....	92
Tabla 4.3. Tratamientos quirúrgicos y sistémicos recibidos previa administración de ¹⁷⁷ Lu-Dotatate.....	93
Tabla 4.4. Factores pronósticos que demostraron estadísticamente influir sobre la supervivencia libre de progresión a la PRRT.	97
Tabla 4.5. Factores pronósticos que NO demostraron estadísticamente influir sobre la supervivencia libre de progresión a la PRRT.....	101
Tabla 4.6. Factores pronósticos sobre la supervivencia global.....	103
Tabla 4.7. Factores que NO demostraron influir sobre la supervivencia global.	104

Tabla 4.8. Efectos sobre la calidad de vida posterior al 1º ciclo de PRRT...108	108
Tabla 4.9. Escala del estado funcional del total de pacientes, previo y posterior al tratamiento con PRRT.....109	109
Tabla 4.10. Comparación de las lesiones entre el Octreoscan y TC previo a PRRT.....110	110
Tabla 4.11. Respuesta funcional de las lesiones comparando el 4º con el 1º rastreo post-PRRT.....111	111
Tabla 4.12. Respuesta radiológica posterior al 2º ciclo de PRRT.....112	112
Tabla 4.13. Tratamientos recibidos posterior a la PRRT.....114	114



APÉNDICE I

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio: TERAPIA METABÓLICA CON ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Lutathera®) EN TUMORES AVANZADOS QUE EXPRESAN RECEPTORES DE SOMATOSTATINA.

Yo,.....

- Léí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: *Estephany Abou Jokh Casas* y hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que mis datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

APÉNDICE II



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: Estephany Abou Jokh Casas

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **9 de abril de 2019**, por Estephany Abou Jokh CasasX, para la clasificación del estudio titulado "**TERAPIA METABÓLICA CON 177Lu LUTATHERA EN TUMORES AVANZADOS QUE EXPRESAN RECEPTORES DE SOMATOSTATINA**", con código **EAJ-LUT-2019-01** y cuyo promotor es **Estephany Abou Jokh Casas**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 09/04/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: Y 7 X 9 8 L W 0 8 0



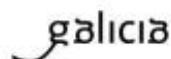
Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

APÉNDICE III



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 981545422
cac@xarxas.es



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 28/05/2019:

Título: Terapia metabólica con 177LU Lutathera en tumores avanzados que expresan receptores de Somatostatina
Promotor: Estephany Abou Jokh Casas
Tipo de estudio: EPA OD
Versión: Versión 2 10/05/2019
Código del Promotor: EAJ-LUT-2019-01
Código de Registro: 2019/236

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 por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Santiago	Estephany Abou Jokh Casas





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.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballada Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
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.
Mª 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.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,



APÉNDICE IV

Observational Study

Evaluation of ¹⁷⁷Lu-Dotatate treatment in patients with metastatic neuroendocrine tumors and prognostic factors

Estephany Abou Jokh Casas, Virginia Pubul Núñez, Urbano Anido-Herranz, María del Carmen Mallón Araujo, María del Carmen Pombo Pasín, Miguel Garrido Pumar, José Manuel Cabezas Agrícola, José Manuel Cameselle-Teijeiro, Ashraf Hilal, Álvaro Ruibal Morell

ORCID number: Estephany Abou Jokh Casas (0000-0003-0193-8283); Virginia Pubul Núñez (0000-0002-4717-1973); Urbano Anido-Herranz (0000-0003-0376-5543); María del Carmen Mallón Araujo (0000-0001-5136-1592); María del Carmen Pombo Pasín (0000-0003-1347-0629); Miguel Garrido Pumar (0000-0003-2093-1286); José Manuel Cabezas Agrícola (0000-0003-4616-0512); José Manuel Cameselle-Teijeiro (0000-0002-5516-8914); Ashraf Hilal (0000-0002-4380-4366); Álvaro Ruibal Morell (0000-0002-6001-5473).

Author contributions: Abou Jokh Casas E, Pubul Núñez V, del Carmen Mallón Araujo M and del Carmen Pombo Pasín M designed the research and wrote the paper; Anido-Herranz U, Hilal A and Garrido Pumar M contributed new reagents/analytic tools; Cabezas Agrícola JM, Cameselle-Teijeiro JM and Ruibal Morell A analyzed the data.

Institutional review board statement: The study was reviewed and approved by the ethics committee.

Informed consent statement: All study participants, or their legal guardian, provided informed written consent prior to study enrollment.

Conflict-of-interest statement:

Estephany Abou Jokh Casas, Virginia Pubul Núñez, María del Carmen Mallón Araujo, María del Carmen Pombo Pasín, Miguel Garrido Pumar, Álvaro Ruibal Morell, Department of Nuclear Medicine, Santiago de Compostela's University Hospital, Santiago de Compostela 15706, A Coruña, Spain

Urbano Anido-Herranz, Department of Oncology, Santiago de Compostela's University Hospital, Santiago de Compostela 15706, A Coruña, Spain

José Manuel Cabezas Agrícola, Department of Endocrinology, Santiago de Compostela's University Hospital, Santiago de Compostela, 15706, A Coruña, Spain

José Manuel Cameselle-Teijeiro, Department of Pathology, Santiago de Compostela's University Hospital, Santiago de Compostela 15706, A Coruña, Spain

Ashraf Hilal, Department of Statistics, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 15706, A Coruña, Spain

Corresponding author: Estephany Abou Jokh Casas, MD, Occupational Physician, Department of Nuclear Medicine, Santiago de Compostela's University Hospital, Avenida Choupana, Santiago de Compostela 15706, A Coruña, Spain. estephanyaboujokh@gmail.com

Abstract

BACKGROUND

¹⁷⁷Lu peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is a recently approved therapy in Spain that has been demonstrated to be a well-tolerated therapy for positive somatostatin receptor advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

AIM

To determine the impact of PRRT on quality of life, radiologic and metabolic response, overall survival, prognostic factors and toxicity.

METHODS

Thirty-six patients treated with ¹⁷⁷Lu-PRRT from 2016 to 2019 were included. The most frequent location of the primary tumor was the gastrointestinal tract (52.8%), pancreas (27.8%), and nongastropancreatic neuroendocrine tumor (11.1%). The liver was the most common site of metastasis (91.7%), followed by distant nodes (50.0%), bone (27.8%), peritoneum (25.0%) and lung (11.1%). Toxicity was evaluated after the administration of each dose. Treatment efficacy