

Gammagrafía de receptores de somatostatina con ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT: experiencia inicial en Cuba

Juan P. Oliva González¹, Aldo Martínez Ramírez¹, Joaquín J. González González¹, Dulvis A. Almeida Arias¹, Carlos F. Calderón Marín¹, Waldo Quesada Cepero¹, Belkys Sinconegui Gómez¹, Dareyne Balbuena Alonso¹, Llinet Núñez Gómez¹, Fummy Martínez Acosta¹, Mirtha Olmo Mora¹, Oyahima Batista Fernandez¹, Richard Paul Baum²

¹Centro PET/CT e Imagen Molecular, Dpto. de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (Inor). Calle 29 esquina a E. Vedado. Habana. Cuba.

²Theranostics Center of Molecular Radiotherapie & Molecular Imaging. ZentralklinikBadBerka. Germany

jpoliva@infomed.sld.cu

Resumen

En 1870 Rudolf Heidenhain descubrió las células neuroendocrinas, las cuales dan origen a los Tumores Neuroendocrinos (TNE) que son una forma rara de cáncer, la mayoría de los cuales expresan receptores de somatostatina. El fundamento de la Gammagrafía de Receptores como imagen metabólico-molecular se fundamenta en el empleo de ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos con enlazamiento específico a los receptores de somatostatina. La presente publicación tiene el propósito de dar a conocer nuestras primeras experiencias en el estudio de diferentes tipos histológicos de TNE por medio de la Gammagrafía de Receptores de Somatostatina (GRS) empleando el ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT realizados en el Centro PET/CT e incluyendo Imagen Molecular del Departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (Inor).

Palabras clave: enfermedades endocrinas; somatostatina; tomografía computerizada con positrón; tomografía computerizada; galio 68; neoplasmas.

Somatostatin receptor scintigraphy with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT: initial experience in Cuba

Abstract

In 1870, Rudolf Heidenhain discovered neuroendocrine cells, which can lead to the development of the Neuroendocrine Tumors (NER), a rare form of cancer, most of which express somatostatin receptors. The basis of Receptor Scintigraphy as a metabolic-molecular image is based on the use of ⁶⁸Ga-DOTA-peptides with specific binding to somatostatin receptors. The purpose of this publication is to present our first experiences in the study of different histological types of TNE by means of Somatostatin Receptor Scintigraphy (GRS) using ⁶⁸Ga-DOTATATE performed at the PET / CT Center and Molecular Image of the Department of Nuclear Medicine of the National Institute of Oncology and Radiobiology (Inor).

Key words: endocrine diseases; somatostatin; positron computed tomography; computerized tomography; gallium 68; neoplasms.

Introducción

La descripción de los tumores neuroendocrinos (TNE) del tracto gastrointestinal y del páncreas se realizó en 1870 cuando el fisiólogo alemán Rudolf P.H. Heidenhain descubrió las células neuroendocrinas, las cuales dan origen a estos tumores [1].

Los TNE son un grupo de tumores muy heterogéneos que se originan de las células neuroendocrinas y

están distribuidos por todo el cuerpo humano. El término neuroendocrino se relaciona con una característica peculiar o del fenotipo de estas células, que es: su habilidad de sintetizar, almacenar y secretar neurohormonas, neurotransmisores o neuromoduladores, sustancias producidas por los sistemas endocrino y nervioso [2].

Los TNE son una forma rara de cáncer, los cuales expresan frecuentemente receptores peptídicos específicos en la membrana celular. Son tumores malignos

de crecimiento lento que se presentan principalmente en el tracto respiratorio y digestivo, que causan una morbilidad y mortalidad significativas y han recibido diversos nombres, tales como “tumor carcinoide”, “APUDOMA”(amine precursor uptake and decarboxylation), “tumores gastroenteropancreáticos o GEP”, “tumor neuroendocrino” y otros. El término carcinoide fue utilizado por primera vez por Oberndorfer en 1907 por su lento crecimiento y su comportamiento benigno [3-5].

Los síntomas principales de los TNE son: tos, diarrea, dolor abdominal, sensación de calor en la cara y enrojecimiento. Otras veces no existen síntomas clínicos, o sea, se comportan silentes y creciendo lentamente. El promedio de intervalo de tiempo entre la aparición del primer síntoma hasta el momento del diagnóstico es dado por algunos autores hasta de 9 años. A pesar de la experiencia en el manejo de los TNE que han demostrado ser de crecimiento lento y de relativa “benignidad”, a veces, los TNE son altamente metastizantes y en muchas ocasiones los TNE broncopulmonares y del intestino delgado se presentan ya al momento de su diagnóstico con metástasis [6].

La introducción en la clínica de la Gammagrafía de Receptores de Somatostatina (GRS) ha representado no solo un gran avance en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos (TNE), sino también ha brindado una importante oportunidad en el manejo y terapia radionuclídica peptídica de receptores (PRRT) de los TNE avanzados [2,7].

El principio fundamental de esta GRS está basado y fue concebido por Paul Ehrlich en el siglo XIX con su famosa teoría de la “cadena lateral”[8].

La GRS es un método muy sensible, con una alta especificidad para detectar los receptores positivos de los tumores gastroenteropancreáticos y sus metástasis. La GRS permite el examen del cuerpo completo del paciente de una sola vez. Inclusive, tumores primarios muy pequeños o menores de 1 cm de diámetro, los cuales no son detectables o muy difícilmente se visualizan por los procedimientos morfológicos, tales como la TAC o la RMN. Pueden gammagráficamente ser detectados cuando existe una intensidad adecuada en la expresión de los receptores [7].

La GRS se emplea como el primer método de imágenes de cuerpo completo en el caso de sospecha de un TNE o después de la detección por histología-inmunoquímica de un TNE [7].

Las indicaciones esenciales de la GRS son [7, 9, 10]:

- la localización de TNE primarios y sus metástasis
- diagnóstico diferencial de TNE vs. no TNE, en presencia de un tumor que no es posible detectar con otro procedimiento de imágenes
- diagnóstico, estadiamiento y reestadiamiento de TNE
- seguimiento evolutivo después de la cirugía
- seguimiento evolutivo después de la terapia radionuclídica peptídica de receptores(PRRT)
- en presencia de aumento del marcador tumoral específico (por ejemplo: Cromogranina A, Serotonina, Glucagón entre otros)

- valoración de la respuesta a un tratamiento biológico o de Quimioterapia antes de la realización de una terapia radionuclídica peptídica de receptores (PRRT) para determinar la intensidad de expresión de los receptores y dosimetría pre-terapéutica, así como en el control evolutivo de dicho tratamiento

Materiales y métodos

Se realizó una evaluación retrospectiva de los primeros 35 pacientes estudiados con PET/CT, empleando ^{68}Ga -DOTATATE en el Centro PET/CT e Imagen Molecular del Inor, La Habana, Cuba, de junio a noviembre de 2016. Del total de pacientes estudiados, 23 (65,7 %) eran del sexo femenino y 12 del sexo masculino (25,3 %). La edad de los pacientes fue desde 1 año hasta 67 años, con un promedio de edad de 42,1 años. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado referente al estudio que se iban a realizar. Este documento de consentimiento informado está aprobado por el Comité de Ética del Inor. La información clínica de cada paciente estaba disponible, lo que incluía estudios imagenológicos previos (TAC, RMN o US).

Los pacientes no fueron sometidos para este tipo de GRS a ninguna dieta especial o actividad restrictiva alguna, ya que el ^{68}Ga -DOTATATE se une casi exclusivamente al receptor de Somatostatina 2a, lo cual no está influenciado por la dieta u otra actividad [6,11]. La seguridad y la toxicidad fue determinada antes de la inyección del ^{68}Ga -DOTATATE y post-estudio de PET/CT por medio de: determinación de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y pulso. Cada paciente tenía que tener realizados en la semana del estudio los siguientes exámenes de laboratorio: marcadores tumorales, función renal, hepática y conteos celulares hematológicos y previamente al estudio se les realizó la anamnesis.

La Tabla 1 muestra un resumen de los datos de los pacientes y tipos histológicos de los tumores estudiados.

El ^{68}Ga -DOTATATE fue sintetizado en las instalaciones de radiofarmacia existentes en el centro PET/CT e imagen molecular del INOR, empleando el módulo automático Modular-Lab EASY (Eckert&Ziegler Eurotope) mediante el método de marcaje basado en NaCl y descripto por Mueller [12, 13].

El Ga-68 se obtuvo de un generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (Obninsk, Rusia). La pureza radioquímica del ^{68}Ga -DOTATATE fue superior al 95 %, determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y/o cromatografía en capa delgada (TLC). La solución del producto final ^{68}Ga -DOTATATE fue esterilizada mediante filtración por 0.22 μm y utilizada directamente para la administración a pacientes.

Los estudios se realizaron en el PET/CT Gemini TF64 de Philips, Holanda. La adquisición de las imágenes se realizó entre 45 y 90 minutos después de la administración por vía intravenosa de 100 – 150 MBq de ^{68}Ga -DOTATATE. Antes de la adquisición de imágenes se solicitaba al paciente evacuar su vejiga. Los estudios

Tabla 1. Resultados de las estudios de gammagrafía de receptores de somatostatina con ⁶⁸Ga-DOTATATE

No.	Paciente	Edad	Diagnóstico	Resultado
1	FGP	66	Carcinoide de la raíz del mesenterio	+
2	RDV	62	CMT	+
3	RHLC	48	CMT	+
4	ARM	59	TNE sigmoide	-
5	EPB	1	Neuroblastoma	-
6	IMV	49	CMT	+
7	JLMS	29	CMT	+
8	RFB	4	Neuroblastoma	-
9	PJP	42	CMT	+
10	ERC	16	Carcinoide de pulmón	-
11	LAL	15	Sospecha de Insulinoma	-
12	AAC	67	CMT	+
13	RTD	59	Carcinoide de pulmón	-
14	MMM	42	CMT	+
15	RPS	67	CMT	+
16	ECB	56	Tumor del Timo	+
17	MSC	49	Carcinoide de intestino delgado	+
18	JLAJ	49	Carcinoide	+
19	ACI	42	Carcinoide	+
20	ATP	49	CMT	-
21	OLHH	52	TNE	+
22	DAG	35	CMT	+
23	TAR	47	CMT	-
24	RC	52	CMT	+
25	YAGS	46	Paraganglioma	-
26	PPR	28	Paraganglioma	-
27	XCBM	55	TNE	+
28	ERN	47	TNE	+
29	YCB	35	TNE	+
30	HMM	37	Carcinoma	-
31	IAC	47	Carcinoma	+
32	KCA	13	Carcinoide de pulmón	-
33	MJG	60	CMT	+
34	JCD	40	CMT	+
35	OFR	10	Carcinoide del apéndice	-

de cuerpo total fueron adquiridos desde la calota hasta el tercio superior de los muslos, con las manos ubicadas detrás de la cabeza. El estudio de CT se realizó siguiendo un protocolo de baja dosis recomendado por el fabricante, sin inyección de contraste. Las imágenes de CT se emplearon para la corrección de atenuación de las imágenes de emisión del PET y como referencia ana-

tómica durante la fusión de las imágenes multimodales. Posterior al estudio de transmisión, se realizó el estudio PET 3D con un tiempo de adquisición de 2 minutos por cama. Las imágenes adquiridas fueron reconstruidas empleando un protocolo de reconstrucción con tiempo de vuelo. Los cortes transversales, coronales y sagitales fueron obtenidos y visualizados con ayuda de una herramienta de fusión de imágenes disponible (Fusion-Viewer).

El análisis e interpretación de las imágenes obtenidas fue realizada por dos especialistas en Medicina Nuclear, entrenados previamente para ello y con varios años de experiencia en el campo de la medicina nuclear y por una especialista en Imagenología, también con varios años de experiencia.

Para llegar a un diagnóstico del estudio de cada paciente, se analizaron las imágenes de la GRS con ⁶⁸Ga-DOTATATE conjuntamente por los tres especialistas y se tuvo en cuenta, además, la anamnesis realizada al paciente, los datos clínicos del mismo y fundamentalmente, la Histología e Inmunohistoquímica del tumor, así como de los ganglios linfáticos u otro órgano sólido, cuando existía extensión tumoral a los mismos. Además, se analizaban los estudios de imágenes, tanto de TAC, RMN o de US realizados anteriormente a la GRS, al paciente.

El análisis directo de las imágenes de PET/CT se hizo siguiendo el siguiente protocolo:

Primero: análisis de las imágenes MIP (Maximun Intensity Projection) y los cortes reconstruidos de PET, lo cual permite identificar los acúmulos patológicos presentes en las imágenes, teniendo siempre en cuenta la biodistribución normal del ⁶⁸Ga-DOTATATE.

Segundo: análisis de la imagen del CT, conjuntamente con la especialista en Imagenología donde se buscaba la posible concordancia con lo visto en la imagen de PET y

Tercero: análisis de la imagen híbrida, o sea, de la imagen de PET/CT. Comenzando a nivel de la cabeza y el cuello y continuando sistemáticamente con el tórax, abdomen, pelvis y partes blandas, así como los grupos ganglionares correspondientes a cada región anatómica y por último, el esqueleto óseo. Esto nos permitía tener seguridad en lo que se informaba o diagnosticaba.

En el caso de pacientes cuyas imágenes, a pesar de la sistemática de análisis anterior, permanecían aún en controversia para dar una conclusión que concordara con lo que buscaba el médico referente del estudio de PET/CT, hacíamos una discusión clínica con el mismo y su equipo para llegar a un informe consensuado y colegiado.

Resultados

Los pacientes estudiados con ⁶⁸Ga-DOTATATE fueron referidos a nuestro centro para confirmar o reconfirmar el diagnóstico de TNE por sospecha de la existencia de un TNE, reestadiamiento o búsqueda de recidiva.

No se presentaron eventos adversos de ningún tipo entre los 35 pacientes estudiados. Los parámetros tales como: determinación de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y pulso no se modificaron después de concluir el estudio y los mismos permanecieron en los límites antes de comenzar el estudio.

Una anamnesis realizada a cada paciente al término del estudio sobre su estado clínico en ese momento fue siempre negativa de algún evento debido a la administración del ^{68}Ga -DOTATATE.

Los pacientes portadores de Carcinoma Medular fueron 14 en nuestra serie y constituyeron la mayoría de los estudios realizados. El paciente más joven tenía

29 años de edad (paciente No. 7) y los de más edad resultaron los pacientes No.12 y 15, ambos con 67 años. La Figura 1 presenta las imágenes de un paciente de 67 años de edad con diagnóstico de CMT que muestra ganglios metastásicos en región paratraqueal derecha.

Todos los pacientes tenían Calcitonina elevada o moderadamente elevada al momento del estudio y a excepción de solo tres pacientes (Nos. 3, 14 y 15), todos estaban asintomáticos a pesar de sus cifras tan elevadas de Calcitonina. De los pacientes estudiados, 12 fueron positivos y los 2 restantes fueron negativos.

En los 8 pacientes con diagnóstico de Tumor Carcinoide: 5 mujeres y 3 hombres (Tabla 1) cuyas eda-

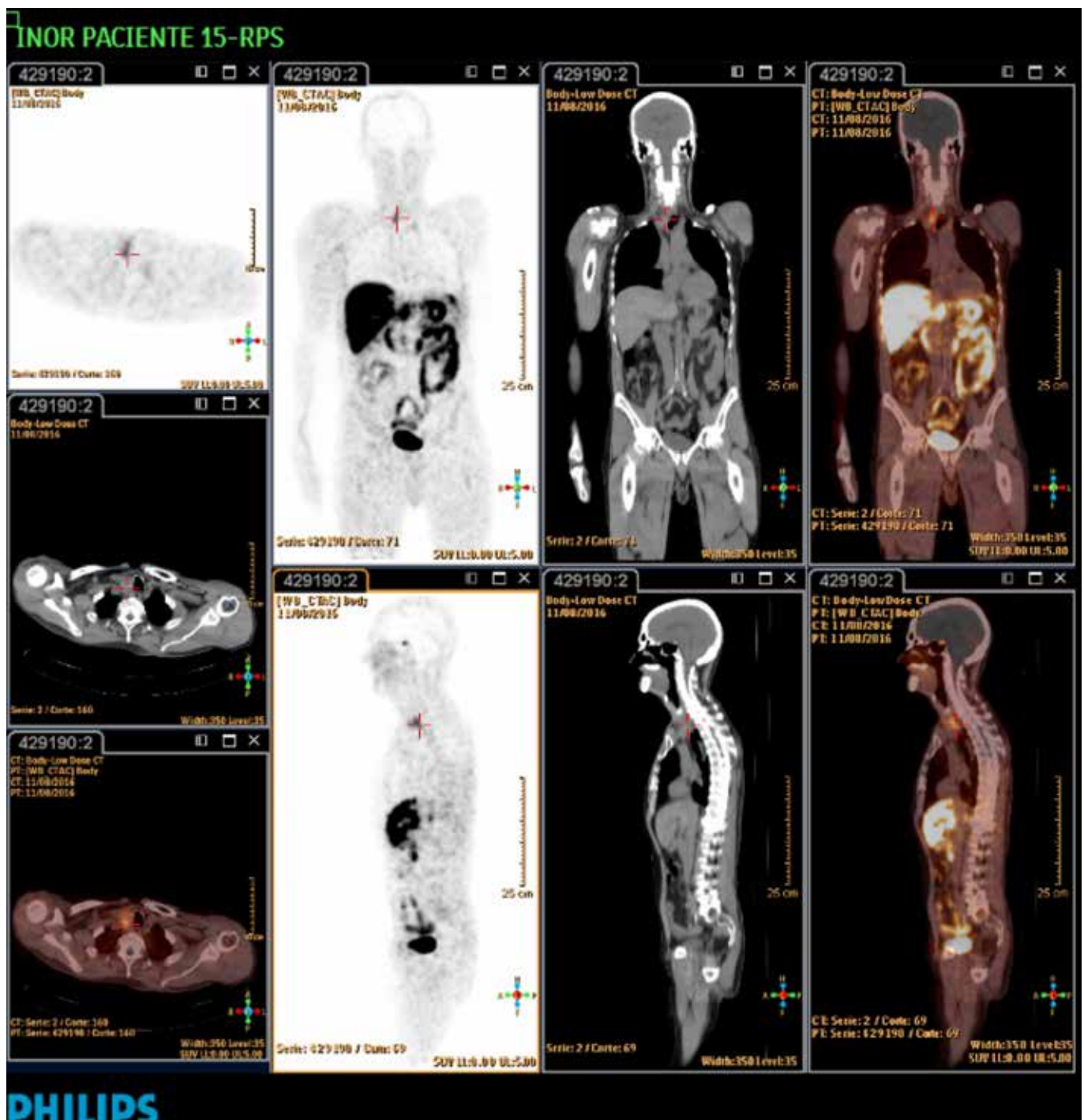


Figura 1. Paciente de de 67 años de edad con diagnóstico de CMT que muestra ganglios metastásicos en región paratraqueal derecha.

des oscilaron entre un adolescente de 13 años y una mujer de 66 años, los resultados del estudio fueron los siguientes: positivo en los pacientes No.1, 17, 18 y 19 y negativo en los restantes 4 pacientes (No.10, 13, 32 y 35). La Figura 2 muestra imágenes de un paciente de 47 años con diagnóstico de tumor neuroendocrino tipo carcinoide de intestino delgado con recidiva en la región postquirúrgica. Todos los pacientes fueron remitidos para reestadiamiento.

En los 5 pacientes con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino (Tabla 1) cuyas edades oscilaron entre una mujer de 35 años y un hombre de 59 años, respectivamente, los resultados del estudio fueron los siguientes:

positivo en los pacientes No.21, 27, 28, 29 y negativo, en el paciente restante (No.4).

En estos pacientes no había sido posible determinar el tipo histológico específico del tumor y fueron enviados a nosotros con dicho diagnóstico. La indicación para realizar el estudio era determinar la existencia o no de una recidiva tumoral. Solo en el paciente No.4 se conocía su histología específica de TNE de sigmoides.

En los 2 pacientes con diagnóstico de Neuroblastoma (Tabla 1) cuyas edades eran: de 1 año y se trataba de una niña (Paciente No. 5) y un niño de 4 años (paciente No. 8), en ambos pacientes el estudio fue negativo. Estos dos niños fueron remitidos para rees-

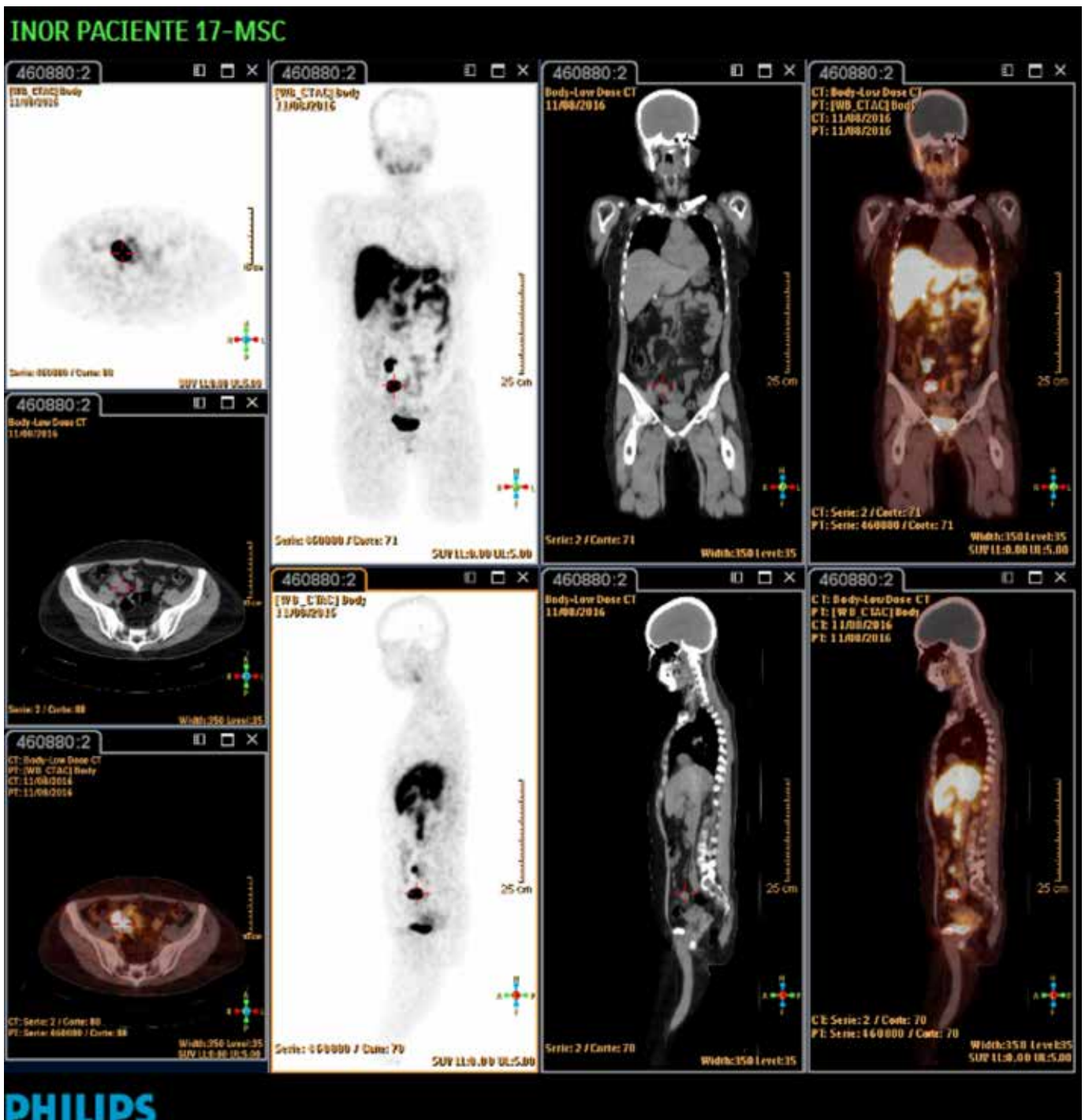


Figura 2. Paciente de 47 años con diagnóstico de tumor neuroendocrino tipo carcinoide de intestino delgado que muestra recidiva en la región postquirúrgica

tadiamiento. La Figura 3 presenta las imágenes de un paciente de 4 años de edad con diagnóstico de Neuroblastoma mediastinal que no muestra lesiones que expresen receptores de somatostatina.

En las 2 pacientes con diagnóstico de Paraganglioma (Tabla 1) cuyas edades eran de 28 años y 46 años, respectivamente, ambos estudios fueron negativos. Los pacientes fueron remitidos para reestadiamiento.

En los 2 pacientes con diagnóstico de Carcinoma (Tabla 1): un hombre de 37 años y una mujer de 47 años, un estudio fue positivo en el caso de la mujer y el otro, negativo en el hombre. Los pacientes fueron remitidos para estudio, pues se tenía dudas de si se trataba de un TNE o de un carcinoma de otra estirpe histológica.

La paciente de 15 años con diagnóstico de sospecha de Insulinoma (Tabla 1) por su clínica y evolución, el resultado del estudio fue negativo. En esta paciente, quien además de presentar un hirsutismo tenía crisis repetidas de hipoglicemia, se sospechaba sobre este posible tumor.

El paciente de 56 años que tenía diagnosticado un tumor neuroendocrino del timo, de bajo grado fue remitido a nosotros para reestadificación. El estudio resultó positivo. La Figura 4 muestra las imágenes de un paciente de 56 años de edad con diagnóstico de tumor neuroendocrino del timo con múltiples metástasis óseas, ganglionares en cuello, mediastino y pericardio.

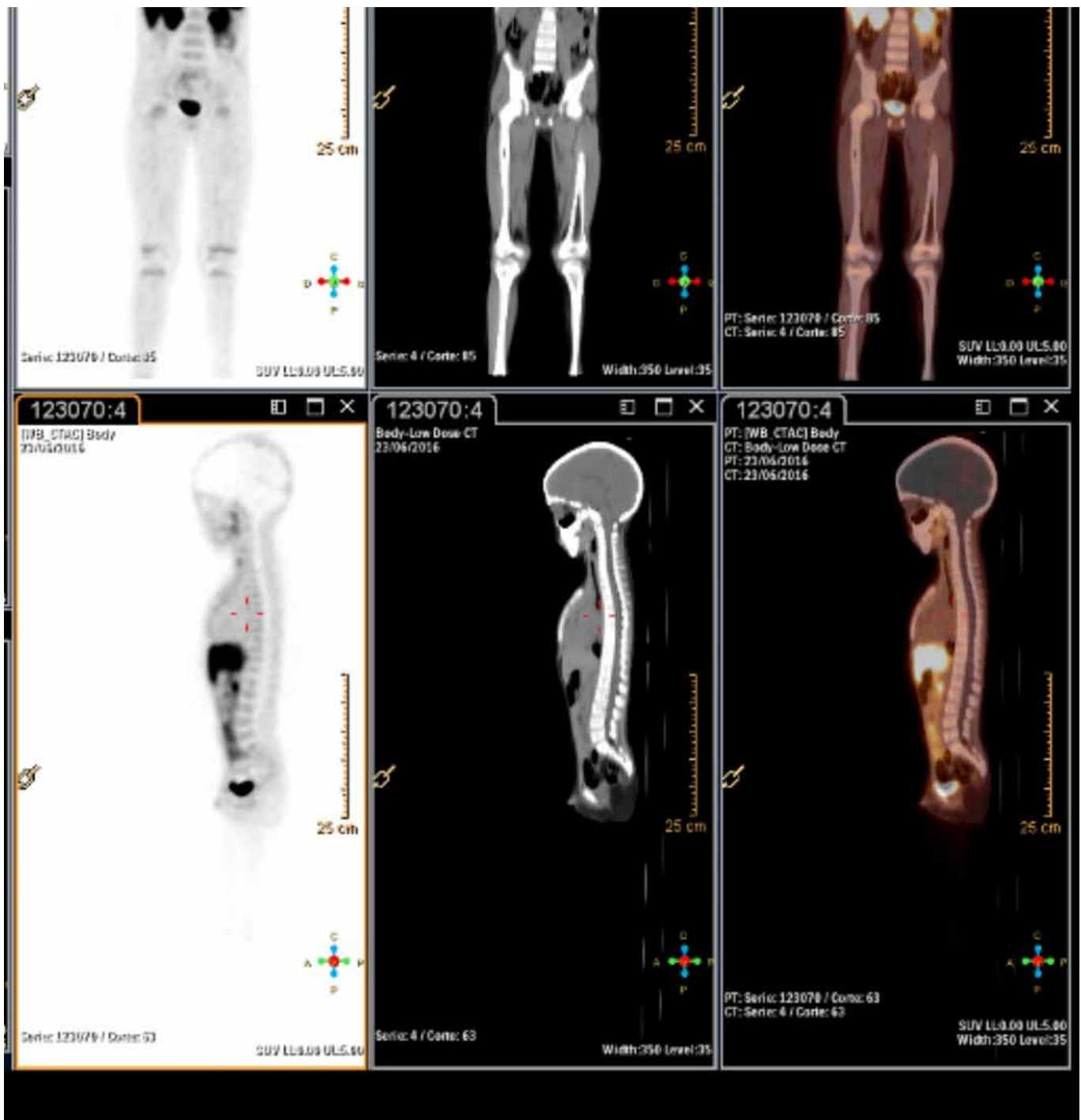


Figura 3. Paciente de 4 años de edad con diagnóstico de neuroblastoma mediastinal que no muestra lesiones que expresen receptores de somatostatina

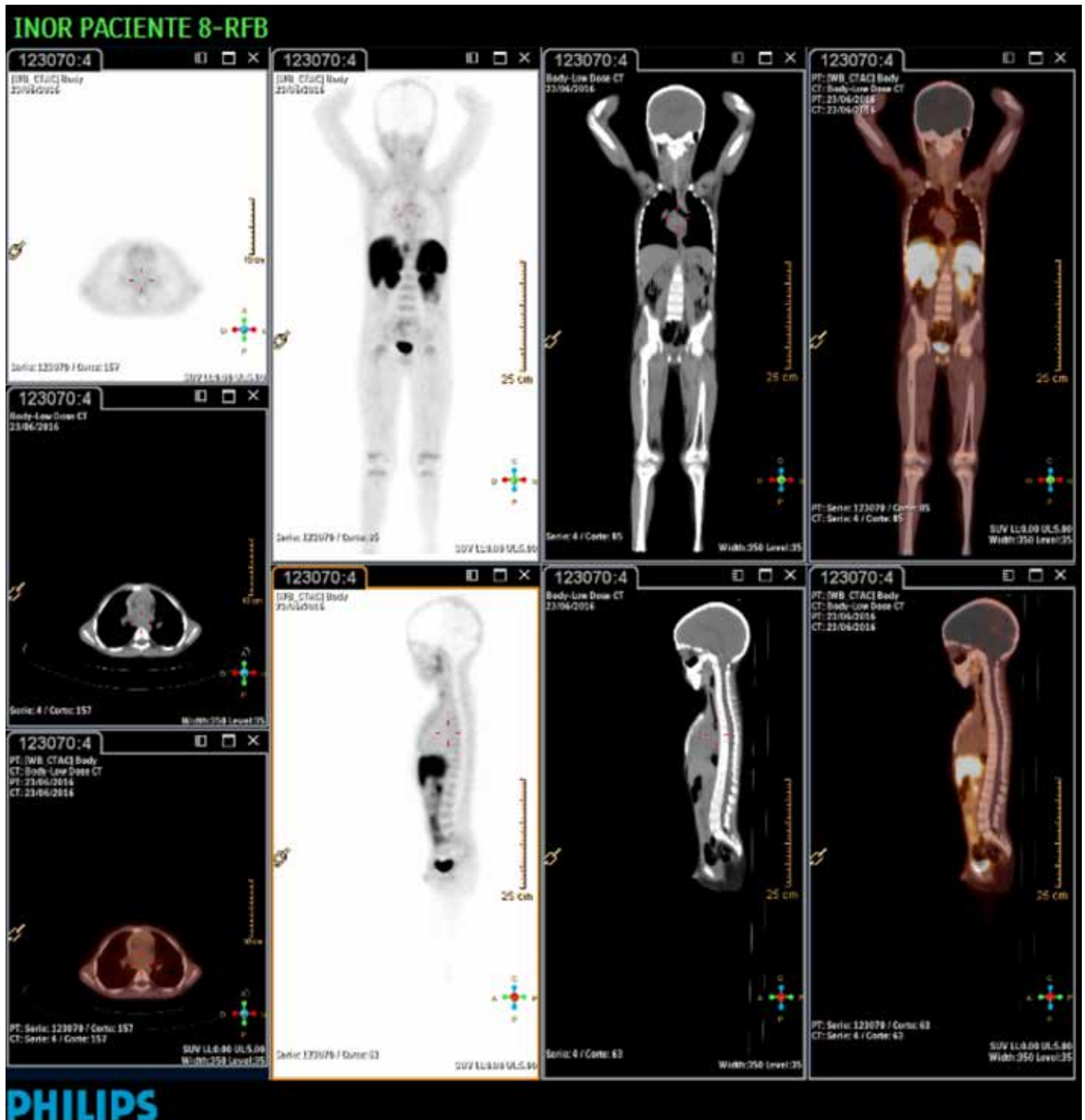


Figura 4. Paciente de 56 años de edad con diagnóstico de tumor neuroendocrino del timo que muestra múltiples metástasis óseas, ganglionares en cuello, mediastino y pericardio

Discusión

Las imágenes de ⁶⁸Ga con péptidos tales como DOTATATE, DOTATOC y DOTANOC, empleando la técnica de PET/CT se aplican ampliamente en la clínica diaria para el estudio de los TNE [14-20].

Varios subtipos de receptores de Somatostatina (1, 2A, 2B, 3, 4, 5) (RSMT) están expresados en los tumores, de ellos, el subtipo 2 es el predominante en los TNE. Los análogos de SMT empleados en la clínica se unen predominantemente a este subtipo [5, 21-24].

El ⁶⁸Ga-DOTATATE tiene una alta afinidad solamente para el RSMT 2, pero no tiene afinidad para el RSMT 3 y

RSMT 5. Sin embargo, existen varios estudios que han demostrado que el RSMT 2 es el subtipo más frecuentemente expresado en TNE primarios y metastásicos [25-27]. En nuestro Centro PET/CT e Imagen Molecular empleamos para nuestros estudios el ⁶⁸Ga-DOTATATE que se une al receptor de Somatostatina 2.

De los 14 pacientes con Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) a los cuales se les realizó el estudio de ⁶⁸Ga-DOTATE PET/CT, 12 de ellos (85.7 %) fueron positivos y solamente 2 (14.3 %) fueron negativos. A uno de ellos, paciente No. 2, se le realizaron dos estudios con un intervalo entre uno y otro estudio de 6 meses. Ambos estudios resultaron positivos para lesiones metastásicas de su CMT.

Las pacientes No. 20 y 23 (Tabla 1) cuyos estudios de ^{68}Ga -DOTATE PET/CT resultaron negativos tenían, sin embargo, cifras de Calcitonina elevadas por encima del valor normal. Ambas estaban asintomáticas.

Los restantes 12 pacientes tenían cifras elevadas de Calcitonina, superior a 1 500 pg/ml. Todos los pacientes, a excepción de tres de ellos (Nos. 3, 14 y 15) tenían síntomas debido a su enfermedad. Los demás pacientes estaban asintomáticos a pesar de sus cifras tan elevadas de Calcitonina.

El CMT es un tumor que se deriva de las células parafoliculares o células C de la tiroides, originadas de la cresta neural y segregan Calcitonina y otros polipéptidos como el antígeno Carcinoembrionario (CEA) y Somatostatina, fundamentalmente. Puede ocurrir de una forma esporádica (75-80 %) de todos los pacientes o familiar (25-20 %) [15]. Nuestros pacientes, todos, pertenecían a la forma esporádica. El CMT frecuentemente es invasivo y progresivo con un gran potencial metastásico [29]. Aunque es un tumor de crecimiento lento y un 50 % de los pacientes que la padecen resuelven con la Cirugía y tienen, además, niveles de Calcitonina y CEA normales [30], el otro 50 % desarrolla recurrencias que son frecuentemente difíciles de localizar, inclusive, con técnicas de imágenes diagnósticas de alta resolución. Esto es así en el caso de las metástasis hepáticas que tienden a ser miliares y solo se identifican con cateterización venosa selectiva o angiografía [31-33]. Esta puede ser una de las causas de los resultados negativos de las pacientes No. 20 y 23.

En el resto de los pacientes portadores de CMT, el estudio con ^{68}Ga -DOTATE PET/CT fue capaz de encontrar la recidiva sospechada clínicamente.

Los Tumores Carcinoides están especialmente localizados en el yeyuno-íleon, aunque pueden aparecer en los pulmones, apéndice y otras partes del organismo. Se presentan con episodios repentinos de hiperemia y rubicundez especialmente facial, del cuello y parte superior del tórax. En ocasiones se acompaña de hipotensión, cefalea, palpitaciones y broncoconstricción. Otro síntoma muy importante es la diarrea crónica. Se trata de una diarrea endocrina, secretora, acuosa y cursa con grandes cantidades de heces fecales. Persiste aún en estado de ayuno y no responde normalmente a los antidiarreicos habituales [4].

Los estudios de imágenes con análogos de SMT son extremadamente útiles para identificar el tumor primario y para el estadiamiento de la enfermedad, especialmente, los carcinoides del intestino delgado. Existen reportes de sensibilidad que varían desde 80 % hasta cerca del 100 % [15].

En los 8 pacientes estudiados con diagnóstico de Tumor Carcinoide, 4 tuvieron un estudio de ^{68}Ga -DOTATE PET/CT positivo y cuatro fueron negativos. Los pacientes con resultados positivos No.1, 17, 18 y 19 (Tabla 1) tenían cirugía previa y otros tratamientos y fueron remitidos al Centro PET/CT e Imagen Molecular del Inor para reestadiamiento o confirmación de la sospecha de recidiva por sus síntomas clínicos.

La paciente No.17 hacía dos años que había sido operada de un tumor carcinoide del intestino delgado y se encontraba asintomática al momento del estudio. Fue remitida a nosotros para reestadiamiento y se encontró una recidiva tumoral, la cual fue resecada por cirugía y confirmado por histología, el diagnóstico de recidiva tumoral.

Los restantes 4 pacientes: No.10, 13, 32 y 35 (Tabla 1) remitidos para reestadiamiento, su estudio de ^{68}Ga -DOTATE PET/CT resultó negativo y continúan asintomáticos en este momento.

El diagnóstico de Tumor Neuroendocrino (TNE) primario y metastásico puede ser un desafío porque ellos presentan, a veces, pequeñas lesiones y pueden aparecer en cualquier parte del organismo [26, 28, 35-37].

En el caso del grupo de pacientes remitidos a nosotros con diagnóstico de Tumor Neuroendocrino (los pacientes 4, 21, 27, 28, 29), se trataba de un grupo de pacientes en los cuales no había sido posible determinar el tipo histológico específico del tumor y fueron enviados a nuestro Centro PET/CT e Imagen Molecular con dicho diagnóstico. La indicación para realizar el estudio era determinar la existencia o no de una recidiva tumoral.

Solo en el paciente No.4 se conocía su histología específica de TNE de sigmoides y su estudio de ^{68}Ga -DOTATE PET/CT fue negativo. El mismo presentaba un Ki de 80 %, así como Cromogranina+, Sinaptofisina+ y Enolase neuroespecífica+, entre otros marcadores. Es conocido que los pacientes con un alto valor de su Ki resultan, en un gran porcentaje, negativos en estos estudios.

En el caso de los pacientes No. 21, 27, 28, 29 (Tabla 1), sus estudios resultaron positivos y se confirmó la presencia de recidiva tumoral.

En el caso de los dos niños con el diagnóstico de Neuroblastoma (Tabla 1) cuyas edades eran de 1 año, en el caso de la niña (paciente No. 5) y un niño de 4 años, (paciente No. 8), ambos estudios fueron negativos. Estos dos niños fueron remitidos para reestadiamiento. Respecto a estos dos resultados negativos podemos decir que la Metaiodobenzilguanidina (^{131}I -MIBG) que fue el primer radiofármaco empleado, específicamente en el diagnóstico de los tumores secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paraganglioma y Neuroblastoma), algunos lo consideran que lo continúa siendo actualmente [15]. No está bien definida la indicación del empleo de análogos de la SMT en los niños con Neuroblastoma debido a la baja sensibilidad de los análogos de la SMT frente a la MIBG (64 % vs 94 %) [38, 39]. Esta puede ser la causa de los resultados negativos obtenidos en ambos niños portadores de Neuroblastoma.

En las 2 pacientes con diagnóstico de Paraganglioma (Tabla 1) cuyas edades eran de 28 años y 46 años, respectivamente, ambos estudios fueron negativos. Los pacientes fueron remitidos porque se sospechaba, debido a la sintomatología de los mismos, la posible existencia de un tumor neuroendocrino de este tipo, lo que no fue confirmado por el estudio de ^{68}Ga -DOTATE PET/CT.

Todos los paragangliomas en su conjunto suponen una patología locorregional infrecuente e interesante [40-42]. Algunos autores, sin embargo, señalan que el estudio de ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT puede ser considerado como la primera línea de investigación en pacientes con paragangliomas de alto riesgo o enfermedad metastásica [23]. Los paragangliomas expresan los RSMT 2, 3 y 5 y es por eso que pueden ser detectados por la GRS [43].

En el caso de los dos pacientes con estudios negativos para este tipo de tumor empleando la GRS con ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, puede ser que dichos tumores, de haber existido no expresaban la cantidad suficiente de RSMT que permitiera que pudieran ser vistos por el ⁶⁸Ga-DOTATATE y esa haya sido la causa de su no detección.

En los 2 pacientes con diagnóstico de Carcinoma (Tabla 1) un hombre de 37 años y una mujer de 47 años, un estudio fue positivo en el caso de la mujer y el otro, negativo en el hombre.

Ambos pacientes fueron remitidos para confirmación o no de un TNE, pues se tenía dudas de si se trataba de un TNE o de un carcinoma de otra estirpe histológica. En el caso de la paciente se conocía que tenía una masa en la región suprarrenal derecha, pero no se estaba seguro de si pertenecía a la glándula suprarrenal o no. El estudio con ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT demostró que se trataba de un TNE.

En el caso del hombre, este tenía cifras altas de Tensión Arterial y se sospechaba un feocromocitoma. El estudio con ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT fue negativo y el paciente actualmente continúa en estudio por una posible hipertensión arterial primaria.

La paciente de 15 años (paciente No. 11), con diagnóstico de sospecha de Insulinoma por su clínica y evolución, tuvo el resultado de su estudio, negativo. Esta paciente, además de presentar un hirsutismo tenía crisis repetidas de hipoglucemia y se sospechaba este posible tumor. Los insulinomas son tumores caracterizados por la producción aumentada de insulina y se manifiestan principalmente por la presencia de episodios de hipoglucemia de ayuno. Las manifestaciones clínicas son principalmente aquellas que derivan de la neuroglucopenia crónica (alteraciones de la conducta, cefalea, irritabilidad, etc.) [44]. A pesar de que la paciente presentaba algunos de estos síntomas, el estudio fue negativo. Puede ser que al igual que en el caso de los pacientes de los paragangliomas, este posible tumor no expresaba la cantidad suficiente de RSMT que permitiera que fueran vistos por el ⁶⁸Ga-DOTATATE y que esa haya sido la causa de su no detección.

Finalmente, en el paciente No. 16 de 56 años, que tenía diagnosticado un tumor neuroendocrino del timo de bajo grado y que fue remitido para reestadificación, el estudio resultó positivo y se encontraron múltiples lesiones metastásicas en ganglios linfáticos y esqueleto óseo. Como se conoce, los TNE de bajo grado muestran elevada avidéz por el ⁶⁸Ga-DOTATATE, lo que corrobora los hallazgos imagenológicos, a diferencia de los de alto grado que no muestran avidéz por el ⁶⁸Ga-DOTATATE,

pero sí por la ¹⁸F-FDG [45]. El paciente se encuentra actualmente bajo tratamiento oncológico.

Los resultados obtenidos en los pacientes estudiados con ⁶⁸Ga-DOTATATE son similares a los obtenidos por Kabasabal y cols [28].

Conclusión

Los resultados con ⁶⁸Ga-DOTATATE empleando PET/CT en los pacientes estudiados fue de utilidad en diagnóstico, reestadiamiento y detección de recidivas de tumores neuroendocrinos.

Referencias

- [1]. HEIDENHAIN R. Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. Arch für Mikrosk Anat. 1870; 6: 368-406.
- [2]. BAUM RP, PURANIK, A KULKARNI HR. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of neuroendocrine tumors: current state and future perspectives. Int. J. End. Oncol. 2015; 2(2): 151-158.
- [3]. MODLIN IM, OBERG K, CHUNG DC. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol. 2008; 9(1): 61-72.
- [4]. MODLIN IM, LYE KD, KIDD M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003; 97(4): 934-959.
- [5]. OBERNDORFER S. Karzinoide Handbuch der Speziellen. In: Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin, Germany: Verlag von Julius Springer; 1928. P. 814-817.
- [6]. DEPPEN AD, LIU E, BLUME JD, et. al. Safety and efficacy of ⁶⁸Ga-DOTATATE for diagnosis, staging and treatment management of neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2016; 57(5):708-714.
- [7]. BAUM RP, HOFMANN M. Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren. Onkologe 2004; 10(6): 598-610.
- [8]. EHRLICH P. Croonian lecture: on immunity with special reference to cell life. Proc Royal Soc London. 1900; 66: 424-448.
- [9]. BAUM RP, KULKARNI, HR, CARRERAS C. Peptides and receptors in Image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. Semin Nucl Med. 2012; 42(3): 190-207.
- [10]. BAUM RP, PRASAD V, HOMMAN, HÖRSCH D. Receptor PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumors. Recent Results Cancer Res. 2008; 170: 225-42.
- [11]. de HERDER WW, HOFLAND LJ, van der LELY AJ, LAMBERTS SW. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. EndocrRelat Cancer. 2003;10(4): 451-458.
- [12]. MUELLER D, KLETTE I, BAUM RP, et. al. Simplified NaCl based ⁶⁸Ga concentration and labeling procedure for rapid synthesis of ⁶⁸Ga radiopharmaceuticals in high radiochemical purity. Bioconjug Chem. 2012; 23(8): 1712-1717.
- [13]. SCHULTZ M, MUELLER D, BAUM RP, et. al. A new automated NaCl based robust method for routine production of gallium-68 labeled peptides. Appl Radiat Isot. 2013; 76: 46-54.
- [14]. RUFINI V, CALCAGNI L., BAUM RP. Imaging of neuroendocrine tumors. Semin Nucl Med. 2006; 36(3): 228-247.
- [15]. KULKARNI HR, SINGH A, BAUM RP. Advances in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms. Semin Nucl Med. 2016; 46(5): 395-404.
- [16]. HÖRSCH D, SCHMIDT KW, ANLAUF M, et. al. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. Conclusions of an Expert Meeting February 2011 in Weimar, Germany. Oncol Res Treat. 2014; 37(5): 266-276.
- [17]. BODEI L, KWEKKEBOOM DJ, KIDD M, et. al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer. Semin Nucl Med. 2016; 46(3): 225-238.
- [18]. GRAVEL G, GIMENEZ-ROQUEPLO, AP, HALIMI P. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Versus MRI: Why the Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT to an Appropriate MRI Protocol Is Essential. J Nucl Med. 2017; 58(1): 184-185.
- [19]. DEMIRC. E, AKYEL R., KILIC F, et. al. Dual false positive of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT scan in a patient with a history of pan-

- creatic neuroendocrine tumor: A case report. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015; 34(2): 133-135.
- [20]. AGRAWAL K, ESMAIL AA, GNANASEGARAN G, et. al. Pitfalls and Limitations of Radionuclide Imaging in Endocrinology. *Semin Nucl Med.* 2015; 45(5): 440-457.
- [21]. REUBI JC, WASER B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(5): 781-793.
- [22]. REUBI JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev.* 2003; 24(4): 389-427.
- [23]. MAURICE JB, TROKE R, WIN Z, et. al. A comparison of the performance of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 123I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(8): 1266-1270.
- [24]. AMBROSSINI V, CAMPANA D, BODEI L, et. al. 68Ga-DOFANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010; 51(5): 669-773.
- [25]. KULAKSIZ H, EISSELE R, ROESSLER D, et. al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut.* 2002; 50(1): 52-60.
- [26]. KWEKKEBOOM DJ, KAM BL, van ESSEN M, et. al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(1): R53-73.
- [27]. KAEMMERER D, PETER L, LUPP A, et. al. Molecular imaging with 68Ga-SSTR PET/CT and correlation of immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38(9): 1659-1668.
- [28]. KABASAKAL L, DEMIRCI E, OCAK, M, et. al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(8): 1271-1277.
- [29]. LAIRMORE TC, WELLS SA Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol.* 1991; 7(2): 92-99.
- [30]. ORLANDINI F, CARACI P, MUSSA A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer.* 2001; 8(2): 135-147.
- [31]. ABDELMOUMENE N, SCHLUMBERGER M, GARDET P. Selective venous sampling catheterization for localization of persisting medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer.* 1994; 69(6): 1141-1144.
- [32]. KEBEBEW E, ITUARTE PH, SIPERSTEIN AE. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging system. *Cancer.* 2000; 88(5): 1139-1148.
- [33]. SZAVCSUR P, GODENY M, BAJZIK G. Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(2): 183-190.
- [34]. GAZTAMBIDE SD. Diagnóstico y clínica de los carcinoides intestinales. El síndrome carcinoide. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(Supl 1): 9-14
- [35]. ÖBERG KE, REUBI JC, KWEKKEBOOM DJ, KRENNING EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology.* 2010; 139(3): 742-753.
- [36]. SALAZAR R, VILLABONA C, FABREGAT J. Tumores neuroendocrinos gastrointestinales y pancreáticos. *Med Clin.* 2006; 127(6): 227-231.
- [37]. VILLABONA C, CASANOVAS O, SALAZAR R. Biología molecular, epidemiología y clasificación de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(Supl 1): 2-8.
- [38]. SCIHILLING FH, BIHL H, JACOBSON H. Combined 111In Pentetotide scintigraphy and 123I-MIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information. *Med Pediatr Oncol.* 2000; 35(6): 688-691.
- [39]. KUSHNER BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med.* 2004; 45(7): 1172-1188.
- [40]. SÁNCHEZ-GRANJEL M, BENITO F, BATUECAS A. Recuerdo histórico y epidemiología. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009; 60 Supl. 1:3-8.
- [41]. PÉREZ D, GUTIÉRREZ R, RAMOS A. Clasificación de los paragangliomas cervicocefálicos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009; 60(Supl. 1): 29-33.
- [42]. TORRES MIENTES LM, MENA DOMÍNGUEZ EA, FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ A, et. al. Manejo de tres paragangliomas carotídeos y revisión del tema. *Rev. Soc. Otorrinolaringol. Castilla Leon Cantab. La Rioja.* 2014; 5(9): 75-84.
- [43]. MUNDSCHEK J, UNGER N, SCHULZ S, et. al. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(11): 5150-5157.
- [44]. HALPERIN I. Insulinoma. *Endocrinol Nutr.* 2007; 54(Supl1): 15-20.
- [45]. OLIVA JP & BAUM RP. Dual tracer/dual isotope 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG PET/CT: A one day protocol in a child with neuroblastoma for determining the receptor status and the metabolic tumor state. *First World Congress of 68Ga-Somatostatin.* Bad Berka. Turingia. Alemania. 2014.

Recibido: 22 de mayo de 2017

Aceptado: 17 de octubre de 2017