

## Artículo por Invitación

# Imágenes moleculares con análogos de somatostatina

Juan Carlos Quintana F.

Las imágenes moleculares son aquellas capaces de detectar un determinado aspecto de un proceso biológico o metabólico *in vivo*, traducido en una señal espacialmente localizable. La mayoría de las moléculas biológicas de interés se encuentran en muy bajas concentraciones, del orden de nano o picomolar, por lo que se requiere de sistemas capaces de generar una señal detectable a estos niveles de concentración sin alterar el funcionamiento del microambiente en estudio. Actualmente, existen sólo dos modalidades capaces de obtener este tipo de imágenes: fluorescencia y tomografía con emisores gamma. La primera sólo es posible en animales pequeños y en cultivos celulares, debido a la escasa penetración del fotón de luz a través de los tejidos vivos. La radiación gamma es, por otra parte, mucho más energética que la luz, lo que permite su uso en animales grandes intactos y seres humanos. Con ambos sistemas es posible localizar, con el uso de trazadores apropiados, epítopes moleculares en concentraciones nanomolares o menores<sup>1</sup>.

Los emisores gamma pueden ser subdivididos en dos grandes grupos: aquellos que emiten un solo fotón por desintegración radiactiva y los que emiten dos (esto últimos opuestos en 180° a partir de la aniquilación del positronium). Cuando se tiene dos eventos simultáneos que viajan en dirección diametralmente opuesta, la localización de la desintegración es mucho más precisa debido a que la trayectoria de los fotones puede ser calculada con gran fiabilidad mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Con los emisores de un solo fotón, es necesario "filtrar" por medios físicos los rayos incidentes para determinar su trayectoria, lo que disminuye considerablemente la cantidad de eventos disponibles para la imagen y la precisión de la ubicación de la desintegración: se trata de tomografía por emisión de fotón único o SPECT. Debido a la enorme sensibilidad del PET, su capacidad de obtener imágenes cuantitativas y conside-

rable resolución temporal (del orden de segundos), se han desarrollado una miríada de trazadores moleculares marcados con emisores de positrones; lamentablemente la disponibilidad de la mayoría de estos radiofármacos es escasa. Si bien MR tiene excelente resolución espacial, no requiere el uso de trazadores radiactivos y posee considerable resolución temporal, su sensibilidad intrínseca es baja (0,1-0,01 mM)<sup>2</sup> por lo que, por el momento, es menos competitiva para imágenes moleculares. Últimamente han surgido sistemas híbridos donde dos o más modalidades de imagen se obtienen en un mismo sujeto, equipo y sesión: por ejemplo PET con tomografía computada (PET/CT), PET con resonancia magnética (PET/MR), SPECT/CT y equipos multimodales para animales pequeños (PET, MR, CT y SPECT). Al momento de escribir este artículo, en nuestro medio están en operación siete tomógrafos PET, cinco de los cuales son híbridos (PET/CT) y se dispone comercialmente de cuatro radiotrazadores distintos marcados con emisores de positrones.

## Somatostatina

La somatostatina es una hormona ciclopeptídica de 14 ó 28 aminoácidos que se expresa en muchos tejidos incluyendo el sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, tiroides, páncreas, tracto gastrointestinal, suprarrenales y el bazo<sup>3,4</sup>. Es un importante regulador de secreción endo y exocrina y afecta a muchas hormonas, tales como: hormona del crecimiento, glucagón, insulina, gastrina, secretina y TSH. En el SNC actúa como neuromodulador y neurotransmisor<sup>5</sup>. La actuación de la somatostatina es mediada por 5 receptores (sst1-5) que están relacionados con un gran número de efectos biológicos. La somatostatina natural se une con gran afinidad a los 5 subtipos, sin embargo, su vida media es muy corta (2 minutos) por degradación proteolítica en el plasma, lo que limita su uso clínico<sup>6</sup>. Se han sintetizado un número de análogos sintéticos entre los que se cuentan: octreotide, lanreotide, octreotate, phe3-tyr3-octreotide (TOC), etc<sup>7</sup>. A diferencia de la somatostatina natural, la vida media de estos análogos es más larga, sin embargo, presentan distintas afinidades para cada subtipo de receptor: todos se unen al subtipo 2, siendo octreotate es el que presenta mayor

1.  
Correspondencia:  
Juan Carlos Quintana F.  
E-mail:

Recibido: 16 de marzo de 2012  
Aceptado: 16 de marzo de 2012

afinidad y lanreotide es el único que tiene buena afinidad por los subtipos 3, 4 y 5<sup>8</sup>. Muchos tumores neuroendocrinos sobreexpresan el receptor sst2 y también pueden sobreexpresar los receptores sst3 y/o sst5, lo que los convierten en buenos blancos para terapia e imágenes moleculares<sup>9</sup>. In<sup>111</sup>-DTPA-octreotide (Octreoscan®) fue el primer análogo marcado con un emisor gamma para fines diagnósticos, aprobado en EE.UU. en 1994. Posteriormente, con el uso de diferentes quelantes, particularmente DOTA (ácido 1,4,7,10, tetranza-ciclododecano N,N'',N''',N''''-tetracético), fue posible marcar una variedad de análogos con diferentes tipos de radionúclidos, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos<sup>10</sup>.

- Emisores  $\beta^-$  para terapia tales como Itrio<sup>90</sup> (Y<sup>90</sup>-DOTA-TOC) o Lutecio<sup>177</sup> (Lu<sup>177</sup>-DOTA-octreotate)<sup>2</sup>
- Emisores  $\beta^+$  para PET, v.gr. Galio<sup>68</sup> (Ga<sup>68</sup>-DOTATATE) o Cobre<sup>64</sup> (Cu<sup>64</sup>-CPTA-octreotide)<sup>11</sup>.
- Otros emisores gamma para SPECT, ejemplo: Tecnecio<sup>99m</sup> (Tc<sup>99m</sup>-HYNIC-TOC)<sup>12</sup>.

## Tumores neuroendocrinos

Las neoplasias endocrinas pueden dividirse en dos grupos: aquellas que secretan (glico)-péptidos y aminos biogénicas y las que secretan hormonas esteroidales. El primer grupo corresponde a los tumores neuroendocrinos, así llamados porque comparten marcadores proteicos con las neuronas (sinaptofisina y enolasa específica de neuronas). Los tumores neuroendocrinos surgen del sistema celular neuroendocrino que conforma agregados celulares (organoides) o que se haya como células dispersas en varios órganos del cuerpo<sup>13</sup>. Algunas de las características clínicas y patológicas de estos tumores dependen del órgano de origen, pero otras son compartidas por todos estos tumores independientemente de su ubicación anatómica. En general el estudio de tumores neuroendocrinos se ha concentrado en neoplasias de órganos y sistemas específicos, lo que ha generado multiplicidad de clasificaciones y nomenclaturas. Los diferentes criterios usados han generado mucha confusión debido a que tumores morfológicamente similares pueden ser designados en forma distinta dependiendo de su sitio de origen o algunas terminologías usadas en un sistema pueden sugerir importantes diferencias en la biología del tumor cuando se usan en otras clasificaciones. En general los tumores neuroendocrinos pueden dividirse en bien y mal diferenciados, estos últimos designados como carcinomas neuroendocrinos de alto grado o grado 3. Los tumores bien diferenciados tienen un curso más bien indolente, mientras que los indiferenciados son altamente agresivos<sup>14</sup>. Los tumores bien diferenciados son los de mayor interés para las imágenes metabólicas porque expresan una gran variedad de marcadores neuroendocrinos.

A continuación se ejemplificará algunas aplicaciones diagnósticas o terapéuticas con análogos de somatostatina radiomarcados en tumores neuroendocrinos escogidos.

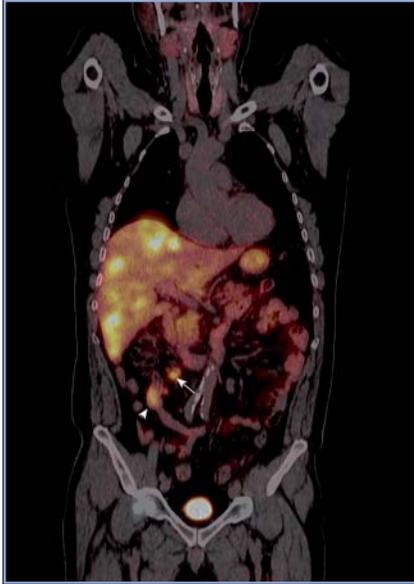
## Tumores gastroenteropancreáticos

Este grupo (GEP) constituyen un grupo heterogéneo de tumores neuroendocrinos del estómago, páncreas e intestino. El más frecuente es el tumor carcinoide. El tratamiento primario es la cirugía aún en los pacientes con enfermedad metastásica, debido a que la resección parcial puede mejorar la calidad de vida, supervivencia y estado funcional. Las imágenes cumplen un papel importante para determinar la extensión de la enfermedad al inicio y en el seguimiento. Los estudios realizados con <sup>111</sup>In pentatreotide muestran elevada sensibilidad para la detección de GEP a excepción del insulinoma. La sensibilidad para el gastrinoma metastásico, carcinoide y otros GEP son generalmente sobre 80% hasta 94%. La sensibilidad para la enfermedad metastásica tiende a ser superior a la de los tumores primarios (Figura 1) y en muchas ocasiones se encuentran lesiones no detectables por imágenes anatómicas. Utilizando Ga<sup>68</sup> análogos de somatostatina se han obtenido excelentes resultados, con sensibilidades entre 82-100% (Figuras 2 y 3). El FDG tiene baja sensibilidad para la detección de estos tumores de lento crecimiento, bien diferenciados y bajo Ki-67, en cambio las imágenes con análogos de somatostatina presentan un patrón opuesto (Figura 4 y 5). Los tumores neuroendocrinos indiferenciados y agresivos presentan marcada avidéz por la glucosa y pobre expresión de receptores de somatostatina y viceversa. Se ha visto que los pacientes con tumores con mayor expresión de Ki-67 evolucionan peor que aquellos con bajo Ki-67<sup>15</sup>. Los tumores neuroendocrinos que captan FDG tienen por lo tanto peor pronóstico<sup>16</sup>. En un estudio que comparó el rendimiento de cintigrafía con Octreoscan y FDG en pacientes con tumor carcinoide encontró que el 86% de los tumores primarios se localizaban con pentatreotide mientras que sólo el 57% con FDG. Pacientes con metástasis, el 69% fue positivo con el análogo de somatostatina, 47% con FDG y 56% con imágenes anatómicas<sup>17</sup>. Figuras similares se han obtenido con el uso de PET y Ga<sup>68</sup>análogos de somatostatina<sup>18,19</sup>.

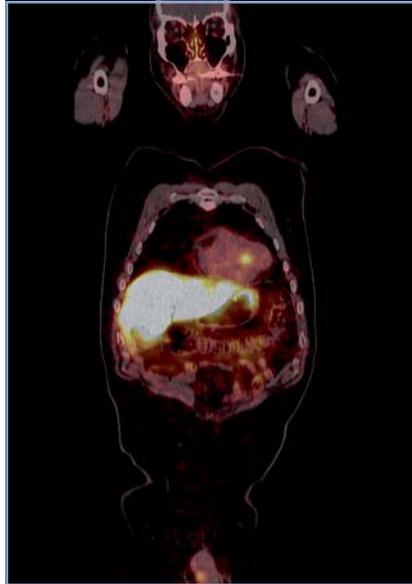
## Cáncer medular de tiroides

El tumor medular de tiroides es una neoplasia poco frecuente (3-5% de todos los cánceres de tiroides) proveniente de las células C parafoliculares (Figuras 6 y 7). La mayoría ocurre en forma esporádica (70-80% de los casos) pero existen formas familiares (solos o como parte del síndrome NEM 2A y 2B)<sup>20</sup>. Este tumor metastatiza precozmente a los ganglios cervicales (55-75% de los casos), principalmente el compartimiento central del cuello. Metástasis a distancia se encuentran en 10-15% de los pacientes, principalmente mediastino, pulmones, hígado y hueso<sup>21</sup> (Figuras 8 y 9). Debido a la producción de calcitonina por las células C, esta hormona es usada como marcador tumoral al diagnóstico y durante el seguimiento. La resección quirúrgica completa (tiroidectomía total y disección cervical amplia) es la única forma de curación. A pesar de la agresividad de este trata-

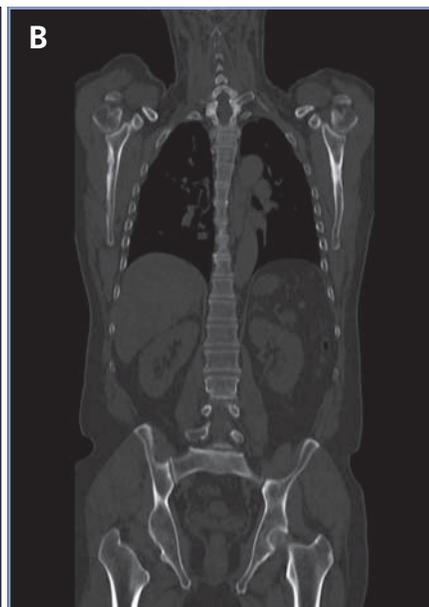
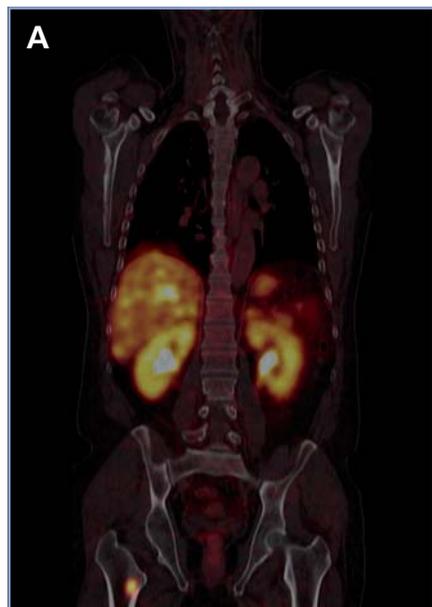
## Artículo por Invitación



**Figura 1.** PET/CT con Ga<sup>68</sup> DOTATATE, imagen fusionada coronal. Se muestra tumor neuroendocrino primario en íleon (cabeza de flecha), adenopatías mesentéricas (flecha) y múltiples metástasis hepáticas con sobreexpresión de receptores de somatostatina. La intensidad de la expresión de receptores es variable y se demuestra por la intensidad del color.



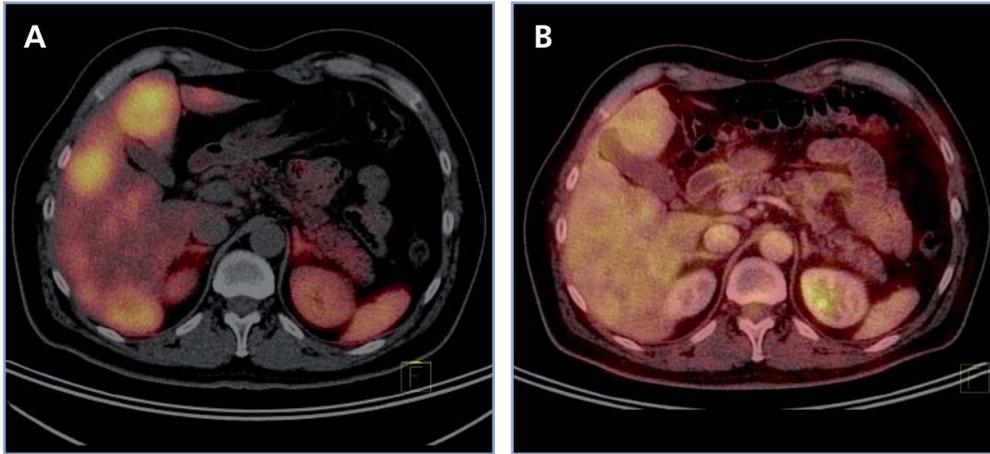
**Figura 2.** PET/CT con Ga<sup>68</sup> DOTATATE, imagen fusionada coronal. Metástasis cardíaca de tumor neuroendocrino.



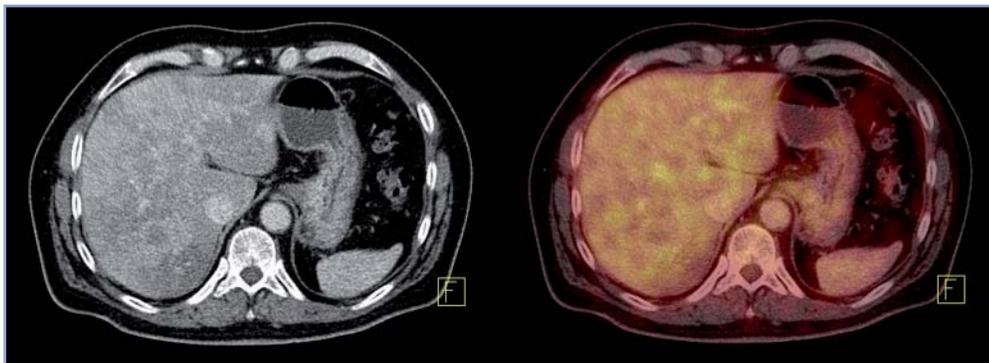
**Figura 3.** PET/CT con Ga<sup>68</sup> DOTATATE, imagen fusionada (A) e imagen CT (B) coronal. Metástasis ósea en el fémur derecho de tumor neuroendocrino, no visualizada en imagen de tomografía computada.

miento, 40% de los pacientes operados mantienen niveles de calcitonina medibles y otro 10% inicialmente negativo, recurrirá en el tiempo<sup>2</sup>. Por esta razón, la localización de cualquier cúmulo tumoral existente mediante imágenes es de extrema importancia. Los criterios usados en imágenes diagnósticas para el tumor primario son similares a los usados en el cáncer diferenciado de tiroides, sin embargo, la localización de adenopatías y metástasis a distancia es generalmente difícil<sup>22</sup>. Convencionalmente se ha usado ecografía, tomografía computada y cintigrafía (In<sup>111</sup>-pentatrotide, Tc<sup>99m</sup>-DMSA-V y Tc<sup>99m</sup>-MIBI) para evaluar pacientes con enfermedad recurrente. Tc<sup>99m</sup>(V)-DMSA (ácido dimercaptosuccínico pentavalente) es un marcador tumoral inespecífico. El mecanismo de captación es sólo parcialmente conocido y tendría relación con la presencia de grupos fosfatos y el pH del medio. Su uso en esta enfermedad fue descrito por primera vez en 1984 por Ohta<sup>23</sup>. La sensibilidad reportada de la cintigrafía con DMSA-V se encuentra entre 50-80% y su uso combinado con In<sup>111</sup>-pentatrotide alcanza 86%<sup>24</sup>. F<sup>18</sup>-FDOPA es un aminoácido (dihidroxifenilalanina) marcado con Flúor<sup>18</sup> usado originalmente para el estudio de pacientes con enfermedad de Parkinson. Los tumores neuroendocrinos pueden captar y decarboxilar precursores de aminoácidos tales como la DOPA y ser visualizados con PET-FDOPA. Las series reportan sensibilidades entre 44 y 90% para este método<sup>2</sup>. Desafortunadamente para la síntesis de F<sup>18</sup>-FDOPA se requiere de blancos especiales en el ciclotrón (diferentes a los usados para la producción de FDG) y de módulos de síntesis dedicados, lo que hace que este radiofármaco aún no esté disponible en nuestro medio. Si bien el 85% de los tumores medulares de tiroides expresan algún tipo de receptores de somatostatina y 75% expresan los tipos 2,3 ó 5 (que son los afines por octreotide), el subtipo 2 es expresado sólo en 43%<sup>25</sup>, que es el blanco principal de los análogos disponible para imagen y terapia. La afinidad de estas moléculas por los subtipos 3 y 5 es típicamente menor. Esto explica la variabilidad de resultados en la literatura en relación con la sensibilidad tanto de la cintigrafía con In<sup>111</sup>-pentatrotide (Octreoscan) como para el PET con derivados de la somatostatina para la detección de esta neoplasia. Las series publicadas con In<sup>111</sup>-pentatrotide reportan sensibilidades entre 50-75% para cáncer medular de tiroides y sugieren que este método es mejor para metástasis ganglionares en el cuello

## Artículo por Invitación



**Figura 4.** PET/CT: imagen fusionada transaxial.  $Ga^{68}$  DOTATATE (A) y  $F^{18}$ -FDG (B). Las imágenes pertenecen al mismo paciente con tumor neuroendocrino metastásico, el cual presenta intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina en numerosas metástasis hepáticas. En contraste, las mismas lesiones no tienen gran avidéz por la glucosa. Este patrón sugiere tumor neuroendocrino bien diferenciado.



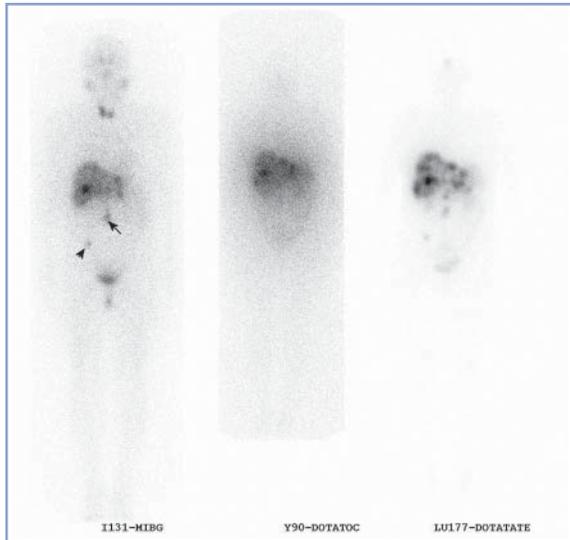
**Figura 5.** PET/CT con  $F^{18}$ -FDG. CT e imagen fusionada transaxial. Se muestra la escasa avidéz de la glucosa por innumerables metástasis hepáticas. Este patrón corresponde a un tumor neuroendocrino bien diferenciado.

o mediastino que para metástasis a distancia<sup>2</sup>. Estudios con PET y análogos de somatostatina son escasos para esta enfermedad. La limitada información disponible sugiere que la sensibilidad de PET-análogos de somatostatina es inferior al PET-FDOPA en cáncer medular de tiroides tanto a nivel de paciente como de lesión y similar a los resultados de estudios realizados con PET-FDG. En el trabajo retrospectivo de Conry et al<sup>2</sup>, se estudiaron 18 pacientes con recidiva de cáncer medular de tiroides a los que se le realizó PET con  $Ga^{68}$ -DOTATATE y  $F^{18}$ -FDG. La sensibilidad encontrada por paciente fue 72% para DOTATATE y 78% para FDG. FDG encontró 28 metástasis mientras que DOTATATE 23. Treglia et al<sup>26</sup> recientemente publicó una serie prospectiva de 18 pacientes con recurrencia de cáncer medular de tiroides estudiados PET y  $Ga^{68}$ -análogos de somatostatina,  $F^{18}$ -FDOPA y  $F^{18}$ -FDG. En este trabajo la sensibilidad por paciente fue 72% para FDOPA, 33% para análogos de somatostatina y 17% para FDG. A nivel de lesiones la sensibilidad fue: 85% para FDOPA, 20% para análogos de somatostatina y 28% para FDG.

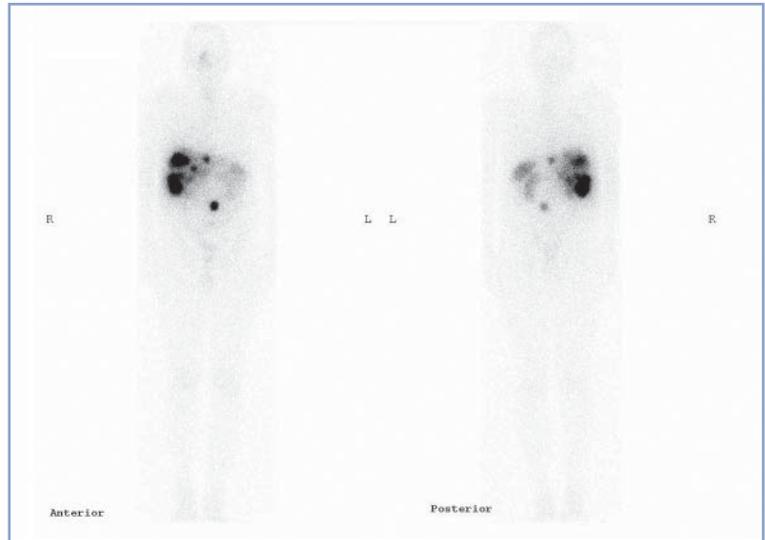
### Insulinoma

Es un tumor endocrino del páncreas muy poco frecuente, se calcula su incidencia anual en 0,5-3 casos por millón de habitantes. Casi siempre está ubicado en el páncreas (1/3 en la cabeza, 1/3 en el cuerpo y 1/3 en la cola) aunque puede tener localizaciones ectópicas: duodeno, divertículo de Meckel, vía biliar, ovario y omento. Generalmente son pequeños: 40% son menores de 1 cm y 50% entre 1 y 5 cm y generalmente solitarios. Menos del 10% son múltiples, en cuyo caso debe descartarse síndrome de NEM tipo 1. Menos del 10% son malignos y 5% se presentan con metástasis, generalmente en el hígado o adenopatías regionales<sup>27</sup> (Figura 10). Los insulinomas benignos y malignos suelen expresar receptores de somatostatina, el más frecuente es el subtipo 4 (80-90% de los casos), de moderada (10-50%) a gran intensidad (> 50% de las células tumorales) en los estudios inmunohistoquímicos. Los subtipos 1, 2 y 3 se expresan esporádicamente (40-50% de los casos) en los insulinomas benignos y malignos, generalmente en menos del 10% de las células neoplásicas.

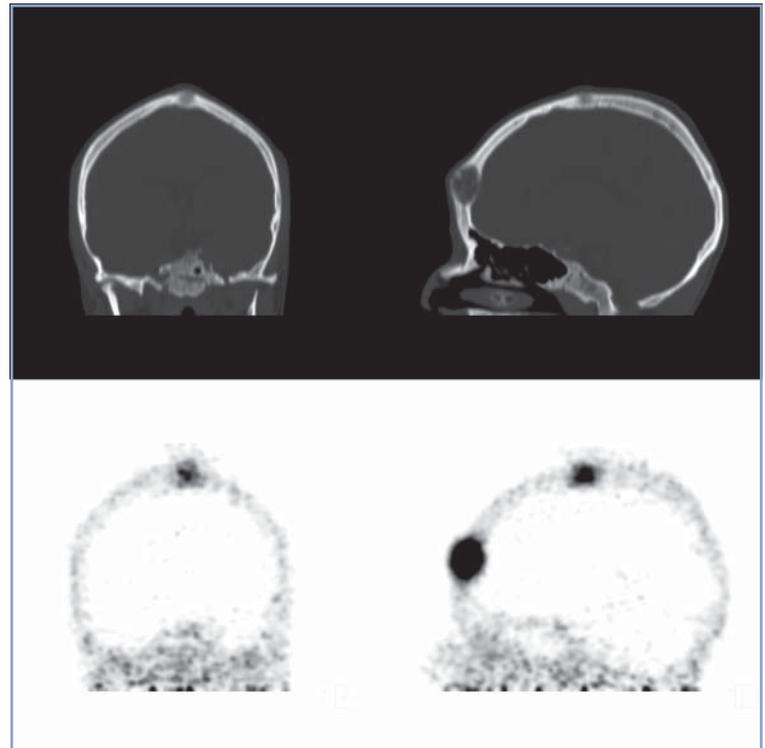
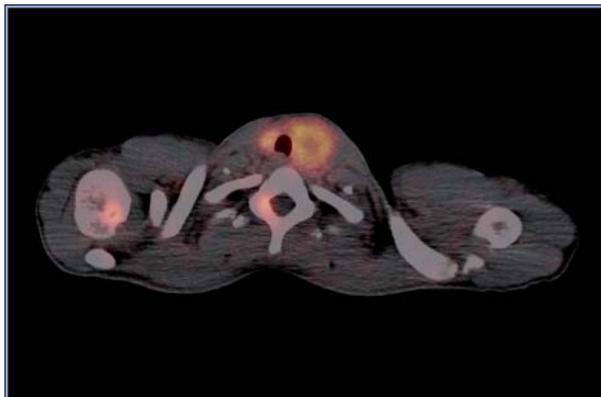
## Artículo por Invitación



**Figura 6.** Cintigrafía de cuerpo entero en proyección anterior. Las tres imágenes pertenecen al mismo paciente con un tumor neuroendocrino intestinal con adenopatías mesentéricas y metástasis hepáticas. La figura de la derecha corresponde a una imagen obtenida luego de la administración de una dosis terapéutica de  $^{131}\text{I}$ -MIBG. Se identifica claramente el tumor primario (cabeza de flecha), adenopatías mesentéricas (flecha) y metástasis hepáticas. Se visualiza además distribución normal del radiofármaco con captación en plexos coroideos, glándulas salivares, tiroides y excreción renal. En el centro, imagen de Bremsstrahlung (radiación de frenado) luego de la administración de una dosis terapéutica de  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Debido a la ausencia de emisión gamma por parte del  $^{90}\text{Y}$  la imagen obtenida es mucho más ruidosa. La imagen de la derecha corresponde a  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE post terapia. Nótese la diferencia de captación entre el  $^{131}\text{I}$ -MIBG y el DOTATOC/DOTATATE lo que refleja la disparidad del mecanismo de incorporación de los radiofármacos (gránulos de secreción para MIBG y receptores de somatostatina para DOTATOC/DOTATATE). Es notorio además la mayor afinidad del DOTATATE por las lesiones que el DOTATOC.

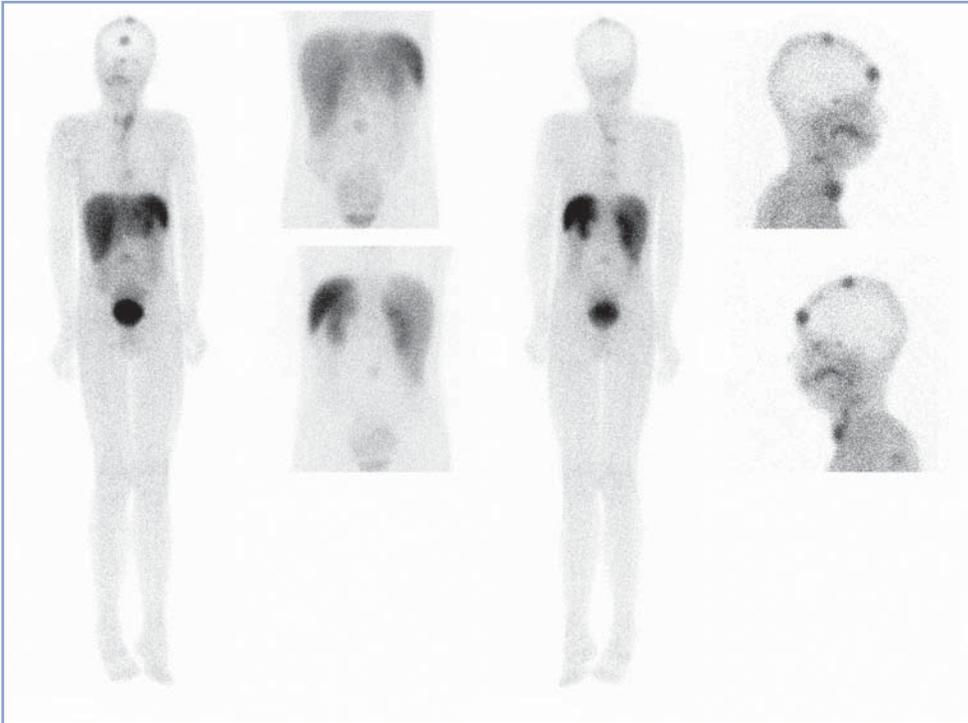


**Figura 7.** Imagen de cuerpo entero en proyección anterior y posterior con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE post terapia. En este paciente el tumor primario no es visible, sólo las adenopatías mesentéricas y las metástasis hepáticas con intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina.

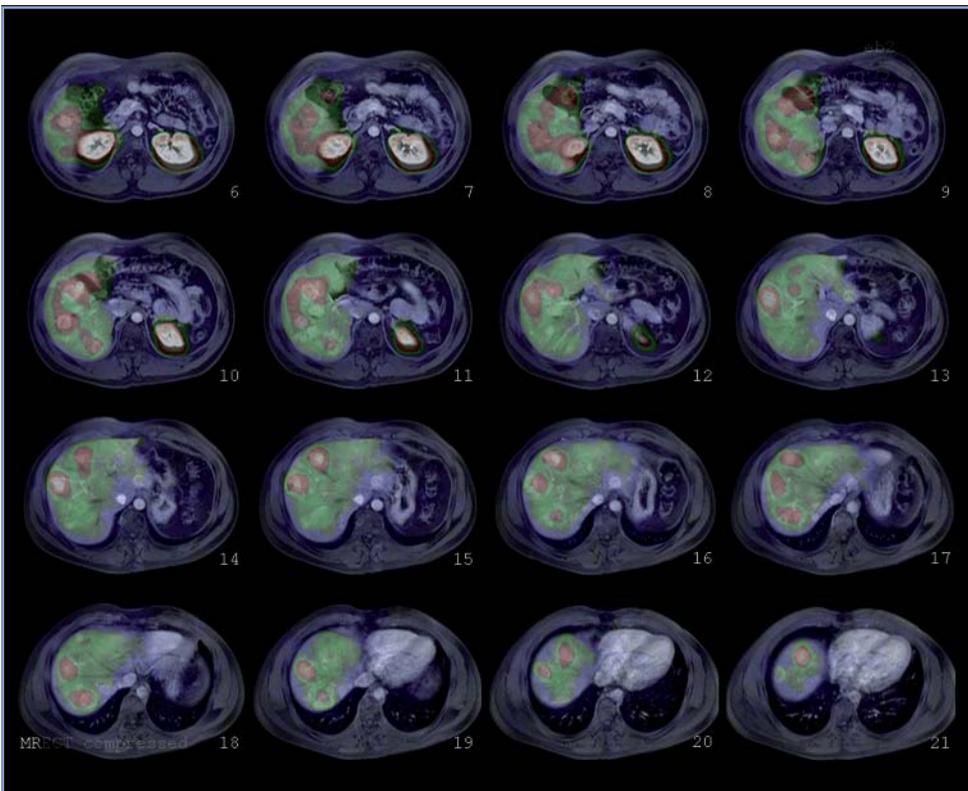


**Figura 8.** PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE. Imagen fusionada transaxial (A) muestra el tumor primario en lóbulo tiroideo izquierdo (cáncer medular de tiroides) y metástasis óseas en columna dorsal y cabeza humeral derecha. Imagen PET y CT de cráneo en proyección coronal y sagital que muestra lesiones osteolíticas con sobreexpresión de receptores de somatostatina correspondientes a metástasis óseas de cáncer medular de tiroides.

Artículo por Invitación



**Figura 9.** Cintigrafía de cuerpo entero con  $Tc^{99m}$  HYNIC-TOC. En el mismo paciente que en la figura 8, es visible el tumor primario y algunas metástasis óseas. Debido a las diferencias en el perfil de afinidad de este análogo por los subtipos de receptores de somatostatina, algunas metástasis óseas se visualizan mejor con éste (base de cráneo) y otras mejor con DOTATATE (húmero derecho).



**Figura 10.** Fusión SPECT/RM. Imágenes transaxiales de RM y SPECT con  $In^{111}$ -pentatrotide. Paciente con insulinoma metastásico. Se demuestra intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina en metástasis hepáticas múltiples.

## Artículo por Invitación

Los insulinomas benignos no expresan sstr 5 mientras que algunos malignos sí lo hacen<sup>28</sup>. Estos hallazgos están en línea con la experiencia clínica: aproximadamente el 50% de los insulinomas son positivos en la cintigrafía con pentatreotide y el tratamiento con radiopéptidos análogos de somatostatina (Lu<sup>177</sup>-DOTATATE o Y<sup>90</sup>-DOTATOC) es paliativo y sirve para ayudar al control de la hipoglicemia de estos enfermos<sup>29</sup> (Figura 11).

### Gastrinoma

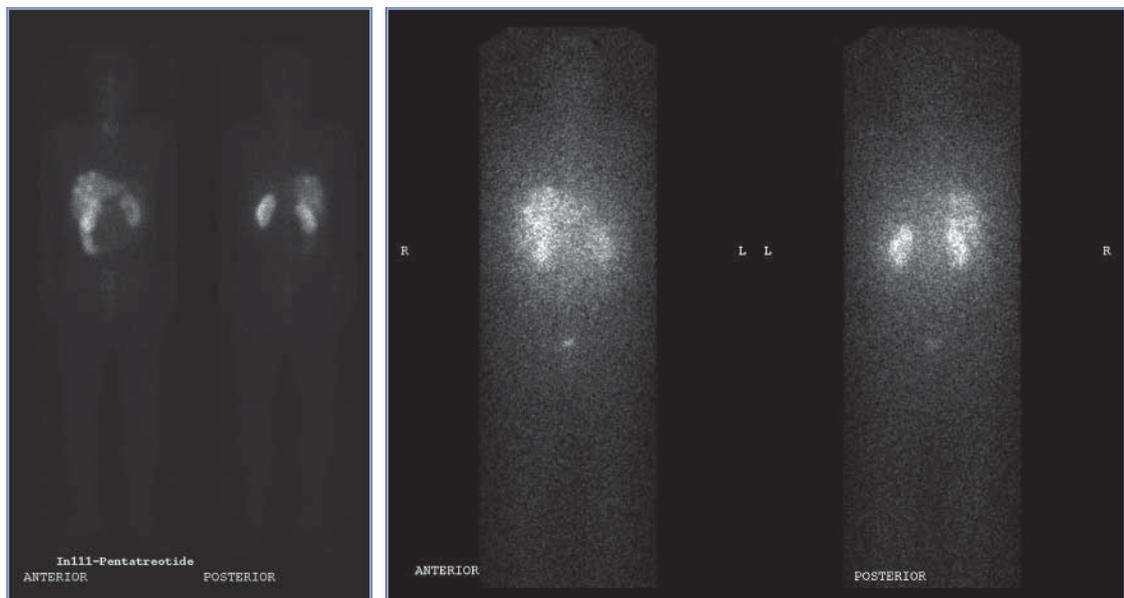
Es un tumor de baja frecuencia (1/1.000.000-1/3.000.000)<sup>30</sup>. La probabilidad de metástasis se relaciona con el tamaño del tumor (6% cuando el tumor es menor de 3 centímetros y 36% cuando mide más de 3 cm) y la presencia de metástasis hepáticas es un factor de mal pronóstico<sup>31</sup>. Los gastrinomas se localizan en el páncreas y la pared duodenal y raramente en el antro gástrico. 60% son malignos y 20% se asocian a NEM-I. Clínicamente se caracterizan por el síndrome de Zollinger Ellison<sup>32</sup>. Los gastrinomas expresan diferentes receptores peptídicos, entre los que se cuentan: el subtipo 2 del receptor de somatostatina se expresa con alta densidad y alta incidencia<sup>33</sup>, receptor de péptido 1 tipo glucagón con alta incidencia pero baja densidad y con menor frecuencia el receptor del péptido vasoactivo intestinal, el receptor del péptido liberador de gastrina y el receptor 1 de colecistokinina<sup>34</sup>. Los gastrinomas son tumores difíciles de localizar mediante imágenes: en un estudio de 80 pacientes, sensibilidad global de la cintigrafía con Pentatreotide (Octreoscan) fue 70%, lo que fue significativamente superior a otras modalidades como ecografía (19%), tomografía computada (38%), resonancia magnética (45%)

y angiografía (40%)<sup>35</sup>. Series más grandes del mismo grupo confirman la sensibilidad del método para la detección de este tumor<sup>36</sup>. Existe muy escasa información en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad de otros métodos tales como PET con análogos de somatostatina, pero muy probablemente el rendimiento es mejor que con Octreoscan debido a la mejor resolución espacial del PET y la adición de CT en el mismo examen, lo que permite mejorar la especificidad (Figura 12).

### Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que provienen de las células cromafines de la médula adrenal y de sitios extra adrenales. Los feocromocitomas extra adrenales se denominan paragangliomas, los que pueden estar en cualquier lugar entre la región cervical y la cavidad pelviana. El diagnóstico se sospecha por síntomas paroxísticos característicos, hipertensión arterial inusual o refractaria, incidentaloma suprarrenal en una imagen de CT/MR, historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma o en asociación con otros síndromes genéticos (NEM 2A o B, neurofibromatosis tipo 1 y la enfermedad de Von Hippel-Landau). Estudios recientes muestran que 25% de los pacientes tiene mutaciones germinales en genes que codifican subunidades de la succinil dehidrogenasa (SDHB, SDHC y SDHD), en genes relacionados con el síndrome Von Hippel-Landau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y NEM tipo 2 (RET). 10% de los feocromocitomas y 20% de los paragangliomas son malignos. CT tiene elevada sensibilidad para detectar tumores intra y extra adrenales, con sensibilidad superior al 90%. La sensibilidad de MR sería un poco más alta. La especificidad

**Figura 11.** Cintigrafía de cuerpo entero con In<sup>111</sup>-pentatreotide (A) e imagen de Bremsstrahlung con Y<sup>90</sup>-DOTATOC (B) en el paciente de la figura anterior, con insulinoma metastásico. Se observa expresión anormal de receptores de somatostatina en numerosas metástasis hepáticas y la captación en las mismas luego de la dosis terapéutica con Y<sup>90</sup>-DOTATOC.

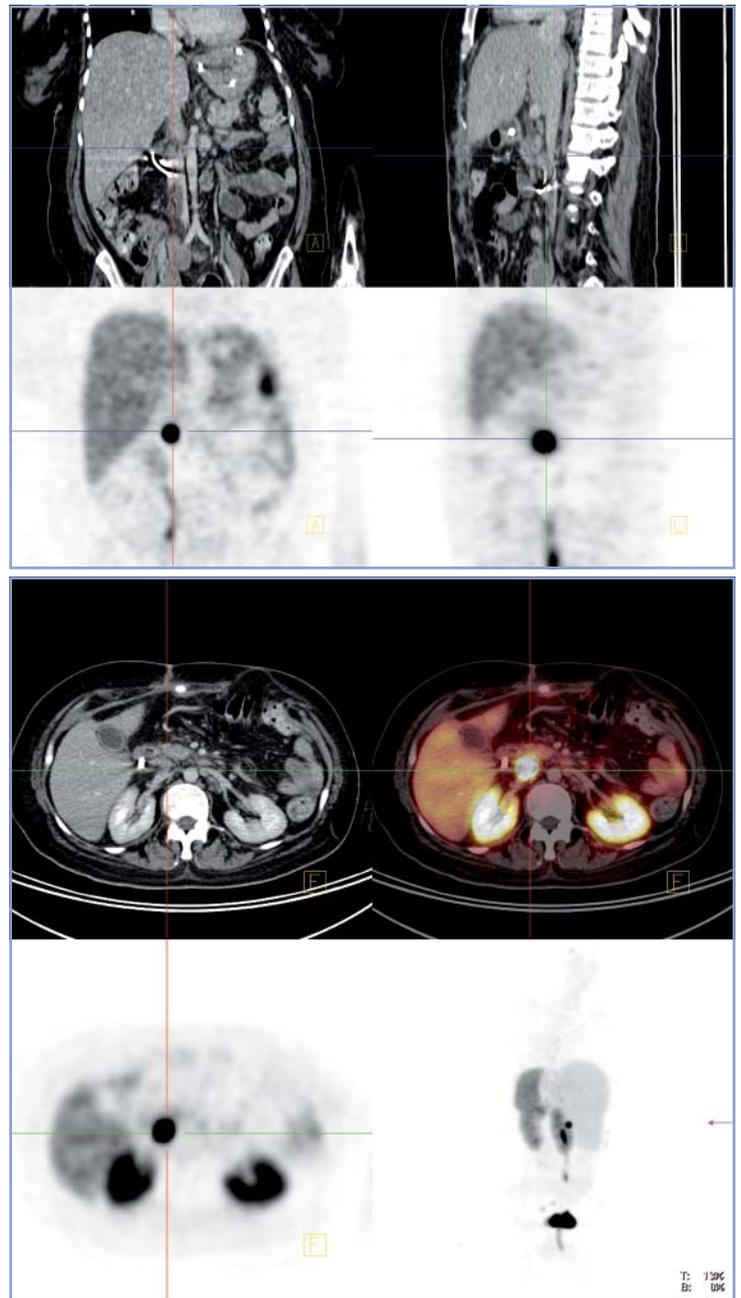


## Artículo por Invitación

de estos métodos varía entre 50 – 90% según las series, con un número significativo de falsos positivos. En este contexto las imágenes moleculares son de utilidad para caracterizar estos tumores, especialmente los tumores extraadrenales, enfermedad maligna, cuando hay cambios post quirúrgicos y sospecha de recurrencia, etc. Los tumores derivados de células cromafines expresan el transportador de norepinefrina (NET) a través del cual el precursor de catecolaminas metayodobencilguanidina (MIBG) es transportado al interior de la célula y almacenado en gránulos citoplasmáticos utilizando los transportadores vesiculares de monoaminas. La sensibilidad del MIBG para la detección de estos tumores es 83-100% con especificidades de 95-100%, sin embargo, en el subgrupo con la mutación SDHB, que se asocia con malignidad, es aproximadamente la mitad: 65-80%. Los feocromocitomas y paragangliomas malignos expresan receptores de somatostatina, predominantemente sst2, 3 y 5. Utilizando cintigrafía con pentatreotide las sensibilidades son cercanas al 90% para la localización de paragangliomas y feocromocitomas malignos o metastásicos. Los feocromocitomas y paragangliomas benignos expresan en menor porcentaje receptores de somatostatina (25-28%). En general los estudios con PET-Ga<sup>68</sup> análogos de somatostatina han demostrado ser superiores a la cintigrafía con Octreoscan. Una desventaja de los análogos de somatostatina es que presentan captación fisiológica en las glándulas suprarrenales, claramente visible en los estudios PET, lo que podría enmascarar pequeños tumores in situ. El transportador de norepinefrina también es utilizado por el precursor de catecolaminas dihidrofenilalanina (DOPA) y la dopamina los que pueden ser marcados con F<sup>18</sup> como trazadores PET. Con estos trazadores se han reportado excelentes valores de sensibilidad y especificidad para feocromocitomas y paragangliomas malignos (sensibilidad 88-100% por paciente y 70-97% por lesión). La F<sup>18</sup>-DOPA estará próximamente disponible en nuestro medio. Al igual que con MIBG, el problema son los tumores con la mutación SDHB en los cuales la sensibilidad es menor (F<sup>18</sup>-dopamina: 70-88%). En este subgrupo en particular el uso de PET con FDG es de gran utilidad por que estos tumores presentan elevada avidéz por la glucosa por lo que las sensibilidades reportadas varían entre 97-100%<sup>37-40</sup>.

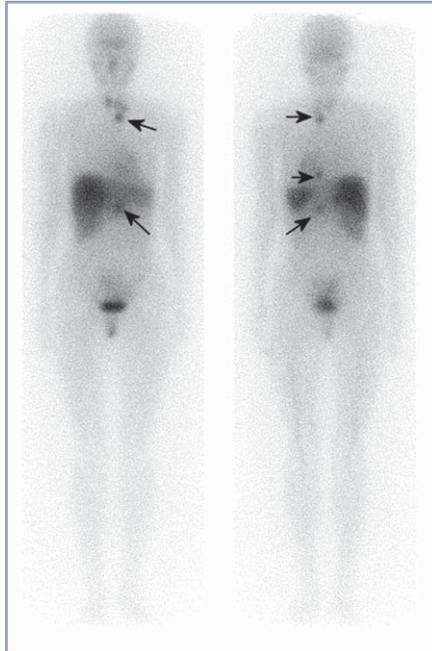
La única forma de curar a los pacientes con feocromocitomas malignos y paragangliomas es con cirugía. Sin embargo, en enfermedad metastásica y en tumores inoperables, se utiliza tratamiento con radiofármacos. Actualmente, se puede utilizar emisores  $\beta$  unidos a MIBG o análogos de somatostatina. I131-MIBG se usa como terapia adyuvante, en diferentes protocolos (dosis únicas o fraccionadas, con dosis totales variables entre 200 y 1400 mCi). Del 60% de las lesiones que muestran captación ávida por el radiofármaco, 30% muestran respuesta objetiva y otro 40% presentan enfermedad estable. Aquellos tumores que presentan expresión de receptores de somatostatina se pueden beneficiar con el uso de análogos de esta hormona unida a emisores  $\beta$  tales como Y90 y Lu177. Se ha publicado el uso de varios análogos (DOTATOC, DOTA-lanreotide y DOTATATE)

marcados con Y90 y numerosos protocolos diferentes, con respuestas parciales y completas hasta 37%. La experiencia publicada con Lu177 es menor<sup>38</sup>. En nuestro medio disponemos tanto de Y90 DOTATOC como Lu177 DOTATATE para terapia.



**Figura 12.** PET/CT con Ga<sup>68</sup> DOTATATE, reconstruidas en tres planos. El estudio demuestra muy alta sobreexpresión de receptores de somatostatina en una pequeña lesión duodenal en un paciente con síndrome de Zollinger Ellison, correspondiente a un gastrinoma.

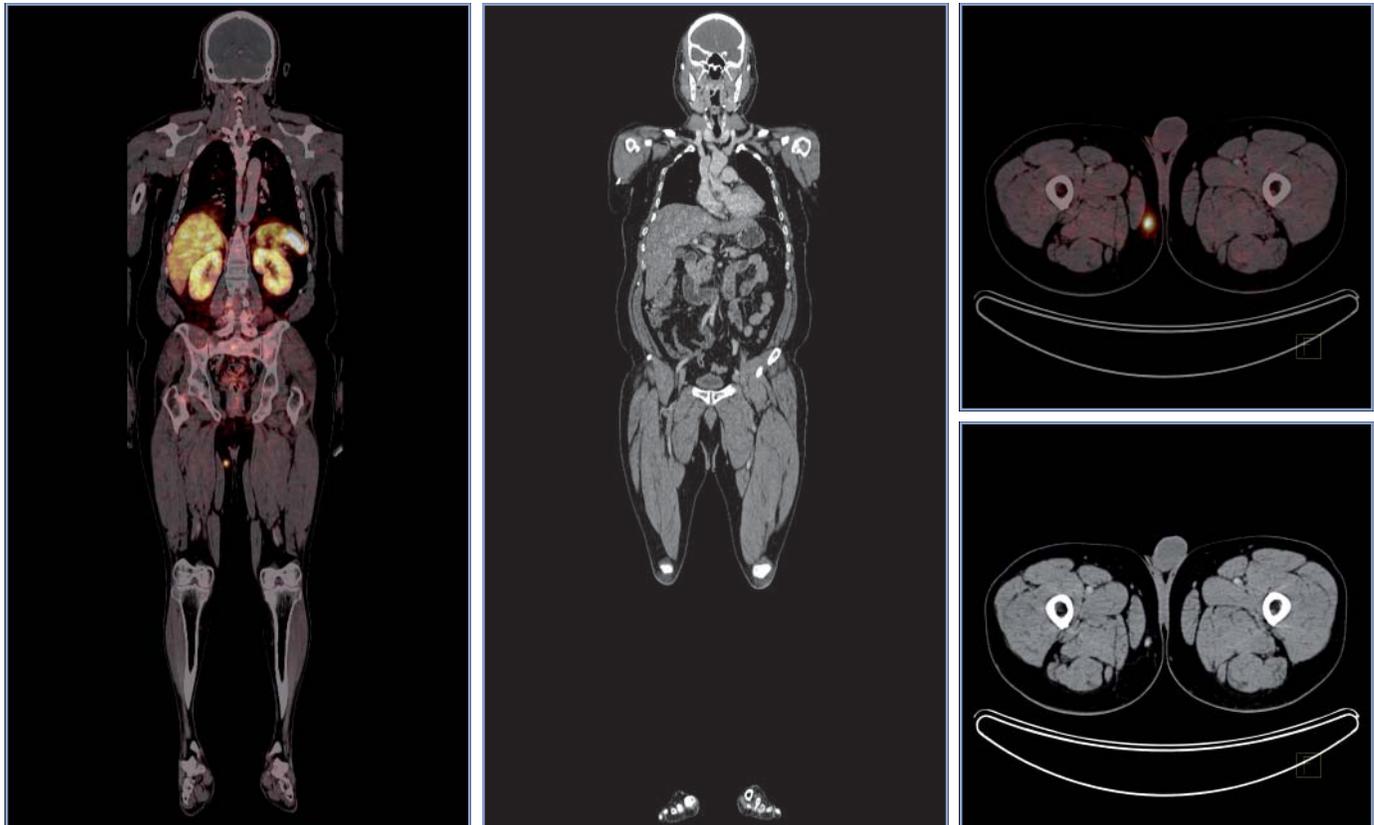
## Artículo por Invitación



**Figura 13.** Cintigrafía de cuerpo entero con  $^{131}\text{I}$ MIBG en proyección anterior y posterior. Imagen obtenida luego de una dosis terapéutica en un paciente con feocromocitoma maligno con metástasis paravertebrales dorsal alta, retrocardíaca y dorsolumbar (flechas).

### Tumor mesenquimal fosfatúrico

La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico caracterizado por dolor óseo y muscular, pérdida de densidad mineral ósea, marcada disminución del nivel plasmático de 1,25 dihidroxicolecalciferol, hipofosfatemia e hiperfosfatemia (Figura 13). La causa puede ser un tumor mesenquimal oculto que secreta una hormona llamada factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), que pertenece a una clase de factores u hormonas conocidos como fosfatoininas<sup>41,42</sup>. Puede darse también en asociación con otras enfermedades tales como: cáncer de próstata, cáncer de células pequeñas, neurofibromatosis, cánceres hematológicos, síndrome del nevus epidérmico y displasia fibrosa poliostótica. El tumor mesenquimal, desde el punto de vista histológico, puede ser parecido a un variado número de neoplasias muchas de ellas benignas (hemangiopericitomas, hemangiomas, sarcomas, fibromas osificantes, granulomas, tumores de células gigantes y osteoblastomas)<sup>43</sup>. La resección quirúrgica del tumor es generalmente curativa. Sin embargo, muchos de estos tumores son pequeños y de ubicación inusual por lo que su localización suele ser muy difícil. Pueden aparecer en huesos o tejidos blandos, en cualquier parte del cuerpo. PET/



**Figura 14.** PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$  DOTATATE, imagen CT y fusionada coronal y transaxial. Muestra un pequeño nódulo subcutáneo localizado en la cara interna de la raíz del muslo derecho que expresa anormalmente receptores de somatostatina, en un paciente con osteomalasia e hiperfosfatemia, consistente con tumor mesenquimal fosfatúrico.

CT con  $F^{18}$ -FDG es el método más sensible para su localización, sin embargo, de baja especificidad debido a la captación de  $F^{18}$ -FDG por lesiones no neoplásicas tales como reparación de fracturas óseas, que son muy frecuentes en estos pacientes. Debido a que numerosos tumores mesenquimales expresan receptores de somatostatina, tales como tumores óseos, vasculares y perivasculares (osteosarcomas, tumor de células gigantes, angiosarcomas, hemangiopericitomas), sarcomas sinoviales, histiocitomas y tumores de origen muscular (leiomiomas, leiomiomasarcomas y raiomiosarcomas)<sup>44</sup>, el uso de trazadores para receptores de somatostatina es útil en estos pacientes. Tanto el SPECT con  $In^{111}$ -pentatrotide como el PET con  $Ga^{68}$ -DOTATATE u otros análogos han sido usados exitosamente para localizar estos tumores (Figura 14). La adición de imágenes estructurales (SPECT/CT y PET/CT) mejoran aún más el rendimiento del examen. Particularmente en estos casos es necesario realizar un examen de cuerpo total, desde el vértex craneal hasta los pies, incluyendo las extremidades superiores completas, debido a que el tumor puede estar en cualquier parte. Por el momento no hay estudios que comparen el rendimiento del  $In^{111}$ -Octreoscan con PET con  $Ga^{68}$ -octreotide.

## Referencias

- Bergström M, Grahnén A, Långström B. 2003. Positron emission tomography microdosing: a new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol* 59 (5-6): 357-366.
- Aime S, Castelli DD, Crich SG, Gianolio E, Terreno E. 2009. Pushing the sensitivity envelope of lanthanide-based magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents for molecular imaging applications. *Acc Chem Res* 42(7): 822-831.
- Reichlin, S. Somatostatin. 1983 *N Engl J Med* 309 (24): 1495-1501.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90 184-189.
- Epelbaum J. 1986. Somatostatin in the central nervous system: Physiology and pathological modifications. *Prog Neurobiol* 27 (1): 63-100.
- Culler MD, Oberg K, Arnold R, Krenning EP, Sevilla I, Díaz JA. 2011. Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 1: 9-17.
- Chen K, Chen X. 2011. Positron emission tomography imaging of cancer biology: current status and future prospects. *Semin Oncol* 38 (1): 70-86.
- Druce MR, Lewington V, Grossman AB. 2010. Targeted Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumours: Principles and Application. *Neuroendocrinology* 91: 1-15.
- Buscombe, JR, Caplin ME, Andrew, Hilson AJ. 2003. Long-Term Efficacy of High-Activity  $^{111}In$ -Pentetreotide Therapy in Patients with Disseminated Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*; 44: 1-6.
- Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. 2007. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 982-993.
- Anderson CJ, Pajeau TS, Edwards WB, Sherman EL, Rogers BE, Welch MJ. 1995. In vitro and in vivo evaluation of copper-64-octreotide conjugates. *J Nucl Med* 36 (12): 2315-2325.
- Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, Shcherbinin S, Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, et al. 2011. Patient-specific radiation dosimetry of  $^{99m}Tc$ -HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 52 (9): 1474-1481.
- Klöppl G. 2011. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 18: S1-S16.
- Klimstra DS, Modlin IR, Cappola D, Lloyd R, Suster S. 2010. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas*; 39: 707-712.
- Clarke MR, Baker EE, Weyant RJ, Hill L, Carty SE. 1997. Proliferative Activity in Pancreatic Endocrine Tumors: Association with Function, Metastases, and Survival. *Endocr Pathol* 8 (3): 181-187.
- Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. 2009. Predictive value of  $^{18}F$ -FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 50 (6): 858-864.
- Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, et al. 2002. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun* 23 (8): 727-734.
- Carrasquillo JA, Chen CC. 2010. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 37 (6): 662-679.
- Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. 2011. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 18 Suppl 1: S27-51.
- Ambrosini V, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. 2010.  $^{68}Ga$ -somatostatin analogues PET and  $^{18}F$ -DOPA PET in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 46-48.
- Conry BG, Papanthasiou ND, Prakash V, Kayani I, Caplin M, Mahmood S, et al. 2010. Comparison of  $^{68}Ga$ -DOTATATE and  $^{18}F$ -fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 (1): 49-57.
- Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 2001.  $^{18}F$ -DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28 (1): 64-71.
- Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A. 1984. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 25: 323-325.
- Bozkurt MF, Uğur O, Banti E, Grassetto G, Rubello D. 2008. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 29 (11): 934-942.
- Papotti M, Kumar U, Volante M, Pecchioni C, Patel YC. 2001.

## Artículo por Invitación

- Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol* 54: 641-649.
26. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. 2012. Comparison of (18)F-DOPA, (18)F-FDG and (68)Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 6. [Epub ahead of print].
  27. Oberg K. 2010. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 37 (6): 594-618.
  28. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET. 2007. Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas - predominance of receptor subtype 4. *Endocr Pathol* 18 (2): 79-85.
  29. van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, et al. 2011. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): 3381-3389.
  30. Meko JB, Norton JA. 1995. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 46 (1): 395-411.
  31. Wu PH, Pan CC, Huang ZL, Li W, Zhao M, Zhou ZW. 2010. Percutaneous radiofrequency ablation approach through the spleen: initial case report for pancreatic tail gastrinoma. *Chin J Cancer* 29 (9): 836-841.
  32. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. 2005. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19 (2): 213-227.
  33. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 50 (1): 52-60.
  34. Béhé M, Gotthardt M, Behr TM. 2007. Imaging of gastrinomas by nuclear medicine methods. *Wien Klin Wochenschr* 119 (19-20): 593-596.
  35. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. 1996. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 125 (1): 26-34.
  36. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. 1999. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 40 (4): 539-553.
  37. Donckier JE, Michel L. 2010. Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg* 110 (2): 140-148.
  38. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ, et al. 2011. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev* 37 (2): 111-119.
  39. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. 2009. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens)* 8 (2): 111-116.
  40. Ambrosini V, Rubello D, Nanni C, Al-Nahhas A, Fanti S. 2008. 68Ga-DOTA-peptides versus 18F-DOPA PET for the assessment of NET patients. *Nucl Med Commun* 29 (5): 415-417.
  41. Mendoza-Ramírez S, Gutiérrez-Mijangos O, Sánchez-Silva AC, de Jesús Navarro-Córdoba F, Murguía-Pérez M. 2012. Tumor mesenquimal fosfatúrico con rosetas gigantes: causa poco frecuente de osteomalacia oncogénica. *Rev Esp Patol* 45: 53-57.
  42. Roarke MC, Nguyen BD. 2007. PET/CT localization of phosphaturic mesenchymal neoplasm causing tumor-induced osteomalacia. *Clin Nucl Med* 32 (4): 300-301.
  43. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. 2011. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 18 (3): R53-77.
  44. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, et al. 1996. Somatostatin and vaso-active intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res* 56: 1922-1931.