

MINI TESIS

Estudio y Manejo de Tumores Neuroendocrinos Avanzados Mediante Teranóstica: de la Evidencia global a la Experiencia Local.

AUTOR: DR. ALEJANDRO ROJAS FLORES

Residente 3° Año de Medicina Nuclear

Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Sección de Medicina Nuclear, Departamento de Medicina.

TUTOR DE TESIS: DRA. TERESA MASSARDO VEGA

Profesora Asociada

Programa de Formación Especialista en Medicina Nuclear

Departamento de Medicina, Sección de Medicina Nuclear, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago.

Colaboradores

Gabriela Mundaca Soto, médico cirujano alumna de postgrado en el mismo Programa de Especialistas de Medicina Nuclear, por su apoyo en el trabajo logístico y ayudar a completar de base de datos

Ariel Castro Lara Químico Farmaceuta, Mg en Ciencia Biológicas Profesor adjunto Universidad de Chile apoyo estadístico específicamente en análisis de curvas de sobrevida.

Glosario

5-HIAA: 5-hidroxi-indol-ácido-acético

5-HT: serotonina

5-HIA: 5-hidroxi-indole acetaldehido

ACTH: hormona adenocorticotropa o corticotropina

APUD: amine precursor uptake and decarboxylation

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CHD: carcinoid heart disease

CgA: Cromogranina A

DTPA: ácido dietilen-triamino-pentaacético

ENETS: European Neuroendocrine Tumors Society

ESRD: End Stage Renal Disease

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ESMO: European Society of Medical Oncology

F18-FDG: Fluor18-Fluorodesoxiglucosa

Ga68-DOTATATE: Galio68-DOTA-TATE

GEP: Gastroenteropancreático

HD: Hemodiálisis

I131/I123: yodo 123/yodo 131

In111: Indio111

Lu177: Lutecio177

MiNEN: Mixed NEN

MIBG: metaiodobenzilguanidina

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NET: Neuroendocrine Tumour

NEC: Neuroendocrine Carcinoma

NEN: Neuroendocrine Neoplasm

NE: Norepinefrina

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer

PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography

PFS: Progression-free survival

PRRT: Peptide Receptors Radionuclide Therapy

SCLC: Small Cell Lung Cancer

SSA: Somatostatin Analogues

WHO: World Health Organization

Y90: Ytrio 90

Contenido

| | |
|---------------------|----|
| Colaboradores | 2 |
| Glosario | 3 |
| Resumen | 6 |
| Marco Teórico..... | 6 |
| Objetivos..... | 24 |
| Metodología | 24 |
| Resultados..... | 27 |
| Discusión | 38 |
| Conclusiones | 46 |
| Bibliografía..... | 47 |
| Anexo 1..... | 55 |
| Anexo 2..... | 56 |
| Anexo 3..... | 57 |
| Anexo 4..... | 58 |
| Anexo 5..... | 59 |
| Anexo 6..... | 60 |

Resumen

Se presenta la experiencia con teranóstica (utilización de la misma molécula radiomarcada para diagnóstico y terapia) en tumores neuroendocrinos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile a partir del 2006 hasta mayo 2024, en la cual se incluyen todos los casos tratados con al menos una dosis de análogos de somatostatina (péptidos radiomarcados), dividiéndolos según tipo de terapia beta (Y90 o Lu177), protocolo, origen embriológico y grado de diferenciación. Además, se efectúa un análisis global de los datos demográficos. Se realiza seguimiento clínico con registro de laboratorio seriado para pesquisar eventos adversos, imágenes post-terapia para confirmar biodistribución y comparación de PET pre y post terapia para evaluar respuesta (remisión, progresión o estabilidad de la enfermedad). Se analiza sobrevida usando datos de ficha interna y certificados de defunción con causa de muerte en registro civil nacional. Se obtuvo autorización previa del comité de ética científico local para análisis retrospectivo.

Se incluyeron en total 25 pacientes y 28 sets de terapia.

Los eventos adversos observados fueron similares a los descritos previamente en la literatura; de grado leve en su mayoría en la serie de glóbulos blancos y plaquetas, salvo un caso con deceso post terapia que se discute.

Se concluye que existe buena respuesta en nuestros pacientes a la terapia con péptidos radiomarcados, comparando con la literatura.

Marco Teórico

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) corresponden a un grupo heterogéneo de procesos malignos que como su nombre lo indica, tienen diferenciación de estirpe endocrina y que poseen un amplio espectro de características clínicas e histológicas ⁽¹⁾. Las NEN se originan desde las células neuroendocrinas, que se encuentran distribuidas por todo el organismo y que en condiciones fisiológicas, cumplen la función de secretar un gran abanico de hormonas peptídicas, lo que a su vez, determina, en el contexto neoplásico, los variados síntomas que podrían llegar a presentar este tipo de pacientes ⁽²⁾. Desde un punto de vista fisiopatológico son todos

aquellos tumores que se originan a partir de las células pertenecientes al sistema de captación y descarboxilación de precursores de aminas (*amine precursor uptake and decarboxylation*, APUD), lo que incluye, entre otros, tumores específicos y variados como el tumor carcinoide, el adenoma pituitario, neoplasia de islotes pancreatitis, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuroblastomas, paragangliomas, etc.^(19,21).

En las últimas décadas, estudios sobre la incidencia de NEN, han comprobado una importante alza en los casos, especialmente en etapas tempranas, lo cual se puede atribuir a una mejoría en las tecnologías utilizadas en los equipos de técnicas diagnósticas y a un mayor acceso a estas o alguna causa desconocida que pudiera ser gatillante. En Estados Unidos, las tasas de incidencia han aumentado hasta 6.4 veces en los últimos 50 años, pasando de 1.09/100 mil habitantes hasta 6.98/100 mil habitantes ⁽³⁾. A nivel de América Latina, los registros de NEN son escasos, con algunos pequeños reportes de casos y cohortes retrospectivas con pequeñas muestras. En Chile, el registro de este tipo de pacientes en una base de datos es algo reciente, con pocos centros participando activamente, alcanzando solo 166 pacientes registrados al año 2018 ⁽⁴⁾.

La clasificación de las NEN es compleja y ha cursado en el tiempo con múltiples definiciones, modificaciones y sistemas, ya sea organizadas por su ubicación (por ejemplo, gastro-entero-pancreáticos o GEP; pulmonares; etc.), su tasa mitótica, índice Ki67 (relacionado con mitosis), diferenciación tumoral, existencia de componente mucinoso o de otra histología (como adenocarcinoma en los tumores mixtos (MiNEN)), funcionalidad (TNE funcionante versus no funcionante) y manifestaciones clínicas (relacionados a TNE funcionante según hormonas específicas como, por ejemplo, serotonina, ACTH, etc.). La OMS, en el año 2022, en su última clasificación para las NEN (**tabla 1**), las agrupa según marcadores histológicos como el Ki67, la tasa mitótica y el grado de diferenciación del tejido; siendo esto último, de vital importancia para separarlas entre tumores neuroendocrinos (**NET**) y carcinomas neuroendocrinos (**NEC**) ⁽⁵⁾.

Tabla 1 . Clasificación 2022 de WHO para los tumores neuroendocrinos de origen en el tracto gastrointestinal y pancreatobiliar. Extraído de (5)

| Neuroendocrine neoplasm | Classification | Diagnostic criteria |
|--|----------------|---|
| Gastrointestinal and pancreatobiliary tract | | |
| Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET) | NET, grade 1 | < 2 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 < 3% |
| | NET, grade 2 | 2–20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 3–20% |
| | NET, grade 3 | > 20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 > 20% |
| Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC) | Small cell NEC | > 20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 > 20% (often > 70%), and small cell cytomorphology |
| | Large cell NEC | > 20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 > 20% (often > 70%), and large cell cytomorphology |

Desde un punto de vista de su ubicación, los NET más frecuentes corresponden a los del tracto gastrointestinal, seguido de los pulmonares; entre estas dos ubicaciones representan cerca del 95% de los NET con primario conocido ⁽⁶⁾ (**ilustración 1**). Otros sitios incluyen cabeza y cuello, timo, tiroides, mama, piel y sistema genitourinario ⁽²⁾.

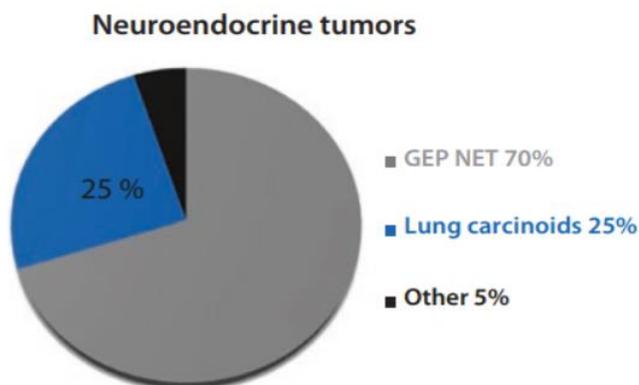


Ilustración 1. Neoplasias neuroendocrinas en la práctica clínica. Adaptado de (6)

Además, dentro de las posibilidades, existen las NEN que debutan como enfermedad metastásica, sin un primario conocido, lo cual representa un importante porcentaje de los pacientes (**ilustración 2**) ⁽¹²⁾.

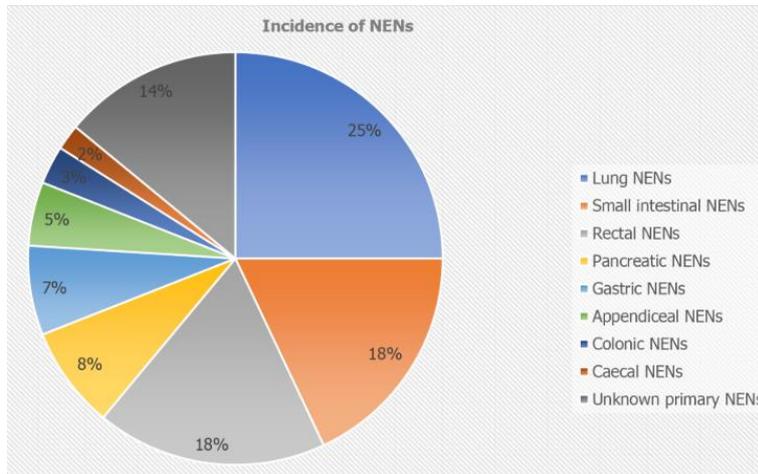


Ilustración 2. Distribución de las neoplasias neuroendocrinas basada en el sitio del tumor primario. Adaptado de (12)

El amplio espectro de las manifestaciones de los NET, radica principalmente en su ubicación (dentro de otros factores) (**ilustración 3**), aunque hay un cuadro clínico particular que vale la pena destacar desde un comienzo: el síndrome carcinoide; el cual es la manifestación sindrómica hormonal ectópica más frecuente, así como también, una de las más antiguamente descritas en estos pacientes. Presenta síntomas floridos y diversos, algunas veces de difícil control, los cuales incluyen diarrea (58-100%), *flushing* cutáneo (45-96%) y en menor porcentaje sibilancias/síntomas asma-like (12%) y lesiones cutáneas tipo pelagra, hiperqueratosis e hiperpigmentación (1%). En algunas series de pacientes se han descrito en hasta un 40-50% manifestaciones cardíacas llamadas síndrome carcinoide cardíaco o CHD, dentro de las cuales se encuentran, en orden decreciente de frecuencia: insuficiencia tricuspídea, estenosis tricuspídea, insuficiencia pulmonar, estenosis pulmonar e insuficiencia mitral; lo que a su vez lleva a insuficiencia cardíaca derecha ⁽⁹⁾.

Fisiopatológicamente, las manifestaciones clásicas del síndrome carcinoide, se cree que responden en gran medida a un exceso en la producción de serotonina (lo que ocurre en 90-100% de los casos); esto debido al efecto de la hormona en la motilidad

y secreciones gastrointestinales (diarrea), su rol como mediador de fibrosis (en CHD) y la sobre utilización de su precursor, triptófano, que impide la formación niacina, B3 (pelagra); los síntomas como *flushing* y asma-like, se cree tienen relación a liberación de otros péptidos como histamina, taquiquininas y prostaglandinas ⁽⁹⁾.

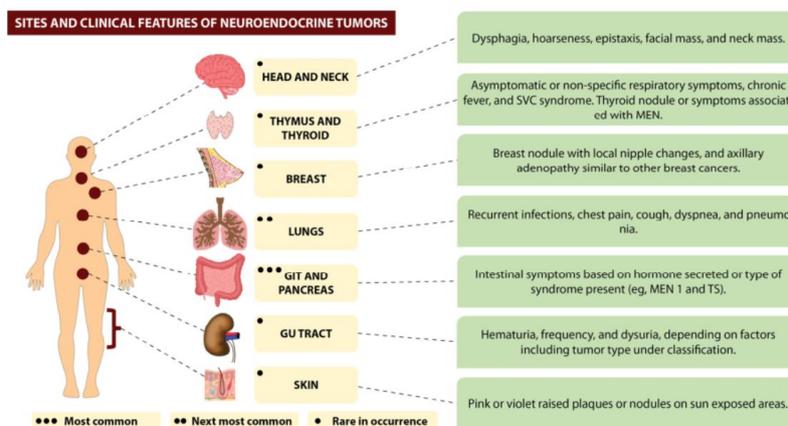


Ilustración 3.. Ubicaciones frecuentes de tumores neuroendocrinos y sus características clínicas. Extraído de (2)

NET Gastroenteropancreaticos.

Como ya se comentó, los NET gastroenteropancreáticos (GEP-NET) representan cerca del 70-75% de las NEN; a su vez, la gran mayoría corresponden a procesos ubicados en *midgut* (intestino medio: que incluye la porción distal del duodeno, yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon ascendente y $\frac{2}{3}$ del colon transverso), lo sigue en frecuencia *foregut* (intestino anterior: esofago, estomago, duodeno hasta la ampolla de Vater, páncreas, hígado y vía biliar) y finalmente *hindgut* (intestino posterior: da origen desde el $\frac{1}{3}$ distal del colon transverso, hasta el ano) ^(2,8).

Los pacientes con NET del tracto gastrointestinal usualmente son asintomáticos o presentan síntomas vagos, poco específicos como dolor abdominal y cambios en el hábito intestinal, aunque hay casos descritos tan severos con presencia de obstrucción intestinal, así como también, en los casos avanzados con metástasis hepáticas, se puede manifestar el síndrome carcinoide. Este último, presente en hasta un 18% de los pacientes con NET en general, se caracteriza por dolor abdominal,

diarrea y *flushing* o bochornos (además, de otras manifestaciones más raras), su presencia tiene clara relación con la alteración de biomarcadores específicos ⁽⁶⁾.

Los NET pancreáticos, particularmente los funcionantes, poseen uno de los más amplios espectros de manifestaciones (**ilustración 4**), con la posibilidad de presentar síndromes específicos como Zollinger-Ellison, insulinoma, somatostatina, NEN productor de ACTH, entre muchos otros ⁽⁶⁾.

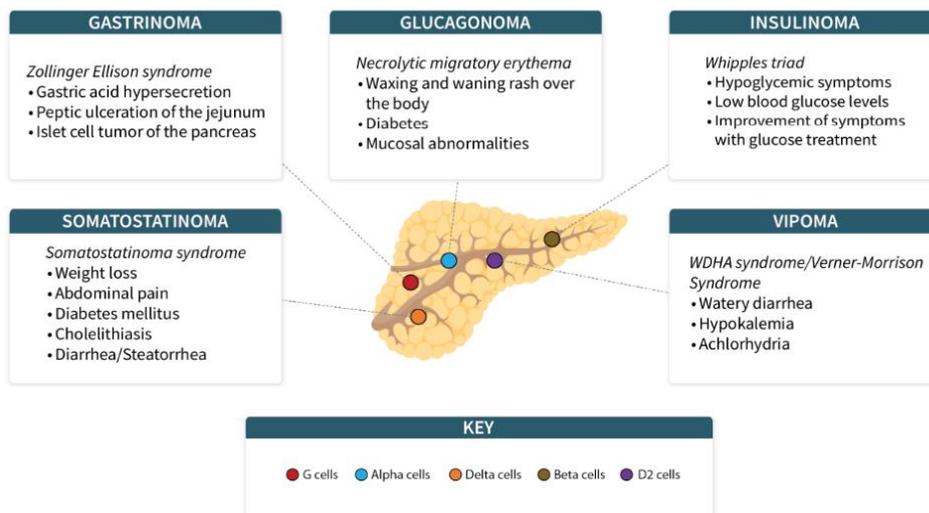


Ilustración 4. Manifestaciones clásicas asociados a los distintos subtipos de tumores neuroendocrinos pancreáticos. Extraído de (2)

NET's Pulmonares

Al igual que el caso de los NET-GEP, los de ubicación pulmonar también corresponden a un sub grupo variado de entidades, el carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC, *small cell lung cancer*) y el carcinoma neuroendocrino de células grandes; también se pueden presentar como MiNEN.

Los NEN pulmonares representan 20% de todos los procesos malignos primarios pulmonares (siendo la mayoría SCLC) ⁽⁷⁾.

En estos casos, el síndrome carcinoide, se asocia generalmente al carcinoide típico (el cual representa 10% de todos los NET de pulmón), otras posibles manifestaciones sindrómicas son la secreción ectópica de ACTH y la acromegalia.

Tabla 2. Comparación de la clasificación 2022 de WHO para las neoplasias neuroendocrinas torácicas versus digestivas. Extraída de (7)

| Thoracic (WHO 5th edn, 2021) | Definitional criteria | Digestive (WHO 5th edn, 2019) | Definitional criteria |
|--|---|---------------------------------------|--|
| Typical carcinoid (NET, low-grade) | Well-differentiated neuroendocrine morphology, no necrosis, mitotic index < 2 mitoses/2 mm ² | NET (grade 1) | Well-differentiated neuroendocrine morphology, < 2 mitoses/2 mm ² and Ki67 < 2% |
| Atypical carcinoid (NET, intermediate-grade) | Well-differentiated neuroendocrine morphology, necrosis (punctate) and/or mitotic index 2–10 mitoses/2 mm ² | NET (grade 2) | Well-differentiated neuroendocrine morphology, 2–20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 3–20% |
| (Carcinoids with high mitotic/proliferation index) | Well-differentiated morphology, mitotic index > 10 mitoses/2 mm ² and/or Ki-67 > 30% | NET (grade 3) | Well-differentiated neuroendocrine morphology, > 20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 > 20% |
| Large-cell neuroendocrine carcinoma | High-grade non-small-cell carcinoma with neuroendocrine morphology, NSCLC cytology (prominent nucleoli and/or moderate to abundant cytoplasm) and a mitotic count of > 10 mitoses/2 mm ² | NEC (small- and large-cell carcinoma) | Poorly differentiated neuroendocrine morphology, > 20 mitoses/2 mm ² and/or Ki67 > 20% |
| Small-cell lung carcinoma | Small cells (usually less than the size of 3 resting lymphocytes) with scant cytoplasm, granular nuclear chromatin with absent or inconspicuous nucleoli and > 10 mitoses/2 mm ² | | |
| Mixed* Combined SCLC or LCNEC + NSCLC (any %) Combined SCLC + LCNEC (≥ 10%) | Features of SCLC/LCNEC with a component of NSCLC (LCC, ADC, SCC or less commonly spindle and/or giant cell carcinoma) NSCLC combined with carcinoid is not included | Mixed –MiNEN [†] | Features of any possible NEN with a malignant non-neuroendocrine component (ADC, SCC); NEN combined with benign non-neuroendocrine component (i.e. adenoma) are not included |

ADC, Adenocarcinoma; LCC, Large-cell carcinoma; LCNEC, Large-cell neuroendocrine carcinoma; MiNEN, Mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm; NEC, Neuroendocrine carcinoma; NEN, Neuroendocrine neoplasm; NET, Neuroendocrine tumour; NSCLC, Non-small-cell lung cancer; SCLC, Small-cell lung carcinoma; SqC, Squamous cell carcinoma.

*At least 10% of LCNEC or large-cell carcinoma is required to diagnose combined SCLC/LCNEC or combined small-cell carcinoma with large-cell carcinoma. There is no threshold for the amount of other components including small-cell carcinoma.

Otros NET menos frecuentes

Las NEN ubicadas en cabeza y cuello pueden ser de origen epitelial o neuronal (como el mencionado paraganglioma o el raro neuroblastoma olfatorio, también conocido como estesionuroblastoma). Se manifiestan en general por signos de compresión de otras estructuras o por masa observable en cabeza o cuello ⁽²⁾.

El carcinoma medular de tiroides tiene su origen en las células C de la glándula tiroides (que producen calcitonina). Representa cerca de 5-10% de todos los cánceres

de tiroides, con clínica poco específica, siendo el síntoma más común el aumento de volumen cervical. Su manejo es principalmente quirúrgico mediante tiroidectomía total y disección cervical algo controversial ⁽⁶⁶⁾.

Otro raro NET es el carcinoma de células de Merkel, que compromete piel (en general de cabeza y el cuello) en personas mayores. Se presentan con lesiones similares a verrugas o ampollas, usualmente sin úlcera y es de curso agresivo ^(2,67).

Diagnóstico y estadificación

Como ya se mencionó, las NEN son sospechadas y diagnosticadas en base a su presentación clínica, junto con marcadores séricos, urinarios e imágenes convencionales e híbridas, además, de la posibilidad de confirmación por biopsia con análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico ⁽²⁾.

Dentro de los primeros estudios realizados a un paciente con síndrome carcinoide, destaca la medición de **5-HIAA** (5-hidroxi-indol-ácido-acético) en orina de 24 horas ⁽¹¹⁾, aunque recientemente se ha demostrado que su medición en plasma, sería igual de confiable ⁽⁹⁾. Esta se basa en que la serotonina (5-HT), es degradada a 5-HIA (5-hidroxi indol acetaldehído), que a su vez es metabolizado y se produce 5-HIAA, que representa el mayor metabolito excretado por orina del 5-HT ⁽¹³⁾.

Otro biomarcador comúnmente utilizado es la **Cromogranina A** (CgA), la cual corresponde a una glicoproteína encontrada en las células neuroendocrinas. Aunque podría estar positiva en todas las NEN, carece de especificidad para el diagnóstico de NEN, con una sensibilidad de 32-92% con una especificidad de 10-35%; ya que puede estar elevada en enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica, pancreatitis, falla renal y hepática, así como también, en otras neoplasias; incluso podría aumentar en pacientes con tratamiento en curso de inhibidores de la bomba de protones, esteroides y análogos de la somatostatina. Por lo anterior, no se recomienda su uso como un test de tamizaje. En un principio se pensó que la CgA se correlaciona con la carga tumoral y el pronóstico, aunque en la actualidad esto es controversial y no del todo demostrado. Su mayor valor radica en su buena

sensibilidad y especificidad para monitorizar la progresión de la enfermedad, su respuesta a tratamiento y recurrencia ^(10,12).

Otro factor importante a tener en cuenta en el diagnóstico de las NEN, son los marcadores de **inmunohistoquímica** (IHC), siendo el **Ki67**, uno de los pilares fundamentales a la hora de clasificar estas neoplasias. La expresión de este marcador aumenta progresivamente a través del ciclo celular, con su *peak* en G2/M (intervalo y división respectivamente). Hasta un tercio de los tumores tienen discordancia entre el conteo mitótico y el Ki67; en estos casos, predomina el grado mayor, casi siempre basado en el Ki67. El uso de este marcador es indispensable actualmente en los GEP-NET, siendo “no mandatorio” en los no pertenecientes a este grupo (por ejemplo, broncopulmonar) ⁽¹⁴⁾.

En cuanto a las pruebas imagenológicas, la tomografía computada (CT) sigue siendo la modalidad más utilizada, aunque con un rol cada vez más importante de la resonancia magnética (RM) ⁽²⁾. Existen muchas otras técnicas que se pueden utilizar en el estudio de las NEN, como rayos X (RX), ultrasonido (US), US endoscópico (EUS), US intraoperatorio (IOUS), angiografía con muestreo de hormonas y técnicas con radionúclidos. Sin embargo, no existe un patrón estándar de oro real; cada tumor y cada paciente tiene un *setting* específico de estudios que se pueden utilizar, evaluando caso a caso ⁽²⁰⁾.

Como ya se planteó previamente, las NEN, en especial los GEP-NET, son procesos bien diferenciados y de lento crecimiento (excepto los NEC), es por esto, que usualmente ya presentan metástasis al momento del diagnóstico (principalmente a hígado). También puede existir la frecuente situación de NET metastásicos sin un primario conocido ⁽²⁰⁾.

La CT es usualmente la imagen inicial para pacientes con síntomas y/o signos sugerentes de NET. Este estudio tiene mayor en el estadiaje de la enfermedad y planificación quirúrgica al entregar información anatómica valiosa del tumor y sus estructuras adyacentes ⁽¹⁵⁾. En general, tiene una detección cercana al 82% con una precisión de 86%, siendo mayor en tumores hepáticas y pancreatitis ⁽²⁾. Las NEN primarias y sus metástasis presentan predominantemente lesiones con hiperrealce del medio de contraste (mejor observado en fase arterial de CT) ⁽¹⁵⁾. Dentro de las

desventajas de esta modalidad se incluyen la baja tasa de detección de lesiones óseas secundarias y linfonodos comprometidos subcentimétricos ⁽²⁾.

En cuanto a la RM, esta ofrece un mejor contraste de la imagen (tumor vs *background*), con la posibilidad de utilizar múltiples secuencias para mejorar la precisión del estudio. En comparación con CT ha demostrado ser superior en la detección de lesiones pancreáticas, óseas y cerebrales; esto es especialmente cierto, además, para las lesiones hepáticas. Una de las desventajas de la técnica es su menor utilidad (versus CT) para lesiones de intestino delgado y el compromiso adenopático ^(2,15).

Rol de MN en el diagnóstico y estadiaje

Los estudios con radionúclidos ofrecen particulares ventajas por sobre otras técnicas que incluyen la capacidad de poder estudiar cuerpo completo y, además, poder demostrar en enfermedad estructural comprobada la sobreexpresión de receptores de la somatostatina ⁽²¹⁾, lo cual, como se verá más adelante, tendrá un rol pronóstico y terapéutico.

La **somatostatina** es un tipo de neuropéptido habitual de la señalización del cuerpo humano, sintetizado y secretado por células nerviosas o endocrinas en múltiples órganos, con un amplio espectro de efectos farmacológicos ⁽¹⁹⁾. La mayoría de los NET corresponden a tumores bien diferenciados, los que muestran una alta expresión (sobreexpresión) de receptores de la somatostatina (SSTR), que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G y se conocen 5 subtipos ^(16,17) (**ilustración 5**). Estos receptores son los objetivos de los radiofármacos utilizados para fines diagnósticos o terapéuticos ⁽¹⁸⁾, especialmente los subtipos 2 y 5 ⁽¹⁹⁾.

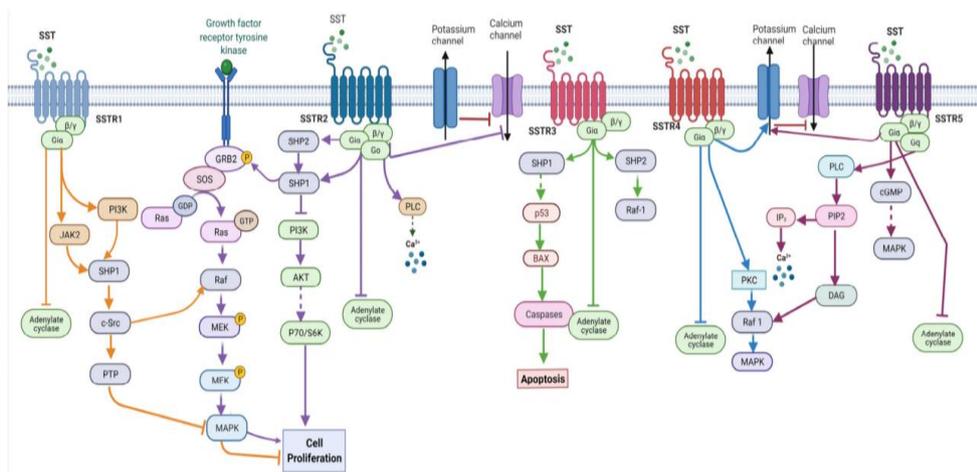


Ilustración 5. Representación esquemática de las vías de señalización asociadas a medidas por receptores de la somatostatina. Extraído de (7)

Sin embargo, las primeras imágenes con radionúclidos relacionadas con NEN, no utilizaban la somatostatina como su sustrato de localización de tumor. Los primeros estudios isotópicos utilizaban al I131-metaiodobenzilguanidina (**MIBG**), desarrollado en la década del 1970, en un principio como un agente diagnóstico para algunos NET, particularmente aquellos secretores de catecolaminas (feocromocitoma, paragangliomas y neuroblastomas) (24,25); el MIBG, es un análogo de guanetidina y de norepinefrina (NE). Normalmente, muestra una captación elevada en los tejidos con inervación simpática como el corazón y glándulas salivales, así como también, en aquellos tumores que expresan transportadores de neurohormonas, específicamente en aquellos derivados de la cresta neural y de origen neuroendocrino (25). Las primeras indicaciones fueron su uso en feocromocitomas y neuroblastomas (tumores derivados desde el sistema simpático-adrenal, el cual es un componente del sistema APUD mencionado) (23). Específicamente, el MIBG entra a la médula adrenal por un mecanismo de captación activo, específico y dependiente de energía (ATP-dependiente), conocido como “uptake-1” (también se conoce como “NE transporter” o “NET”), en el cual compete con la NE y se deposita en gránulos intracelulares (23); además, existe otro mecanismo de captación, por difusión pasiva, el cual es un mecanismo no específico y no saturable (25). Como ya se comentó, los tumores que exhiben captación específica de MIBG vía transportador de NE, típicamente incluye al feocromocitoma/paraganglioma, pero también en neuroblastoma y en GEP-NET, predominantemente tumores carcinoides y menos frecuente en carcinoma medular

de tiroides ⁽²⁵⁾. Aunque, al comparar los estudios con I131-MIBG con la cintigrafía con análogos de la somatostatina, que se analizará a continuación, la primera mostró sensibilidad mucho menor para NET de origen distinto a feocromocitoma/paraganglioma ⁽²⁷⁾, si a esto le sumamos las nuevas técnicas que entregan menor radiación al paciente y con mayor detalle anatómico, se entiende la preferencia de estas últimas, por sobre la imagen de MIBG.

La base de las imágenes con **análogos de la somatostatina**, es entender que la versión endógena de esta hormona, solo tiene una vida media biológica de un par de minutos, por lo tanto, se desarrollaron análogos sintéticos de esta, así es que nace el octreotide ^(20,22). El primer radiofármaco utilizado para este propósito fue el I123-[Tyr3]-octreotide, pero sus propiedades resultaron ser subóptimas para el estudio ⁽²⁰⁾.

Esto dio paso al Indio111, unido a ácido dietilen-triamino-pentaacético, DTPA, el que actúa como agente quelante, para a su vez acoplarse al octreotide, esto resultó en el radiofármaco In111-DTPA-octreotide (también conocido como In111-Pentatriotide o con el nombre comercial de **OctreoScan™**) ^(20,22), aprobado por la FDA en 1994 ⁽²⁸⁾. Es útil principalmente para la evaluación de NET, especialmente carcinoides GEP, con una sensibilidad 85-95%. En el caso de los feocromocitomas/paragangliomas y neuroblastomas tendría una sensibilidad también mayor al 85%; con menor sensibilidad en insulinoma (25-60%) y en carcinoma medular de tiroides (40-70%) ^(28,19).

Con la llegada de los equipos PET y PET/CT, nuevos radiotrazadores se desarrollaron para el estudio de las NEN, con la ventaja, en el caso de las imágenes híbridas de poder determinar, además de la existencia o no de sobreexpresión de SSRT, características anatómicas detalladas de cuerpo entero, en un solo estudio.

En la actualidad el radiofármaco más utilizado en el mundo para el estudio PET/CT de NEN, es el Galio 68 unido al quelante 1,4,7,10-tetraazacyclododecane- 1,4,5,10-tetraacetic acid (**DOTA**); el cual a su vez puede acoplarse a múltiples análogos de la somatostatina, siendo lo más común su unión a D-Phe1-Tyr3-Octreotate, formando Ga68-DOTATATE, el que además fue el primero de su tipo en ser aprobado por la FDA en el 2016 ⁽²⁸⁾.

El estudio con PET/CT **Ga68-DOTATATE**, tiene múltiples ventajas sobre el estudio con SPECT/CT In111-pentatrotide (en consecuencia, también sobre la cintigrafía con este último radiofármaco). Tiene una mejor resolución espacial, imagen más detallada y también mayor afinidad del DOTATATE con los SSRT, comparado con In111-pentatrotide, hasta 10 veces más, lo que se traduce en una mayor sensibilidad para detectar enfermedad, particularmente en lesiones subcentimétricas ⁽²⁸⁾. Estudios retrospectivos y metaanálisis le han atribuido una sensibilidad cercana al 87-90% con especificidad hasta 90-95% ⁽²⁹⁾. Por lo anterior, está indicado dentro de la primera línea de estudio tanto en la evaluación primaria, como de sospecha de recaída y en evaluación de tratamiento en los NET por las guías de múltiples sociedades internacionales de oncología médica (como NCCN o ESMO).

Dentro de la biodistribución normal del Ga68-DOTATATE, se encuentran todos los sitios que expresan, especialmente, SSRT2 y por vías de eliminación, siendo la captación más intensa en bazo, suprarrenales, riñones, proceso uncinado del páncreas e hipófisis; y de intensidad moderada en hígado, tiroides y salivales; tiene excreción renal. Existen otros sitios de captación normal, de grado leve, especialmente gastrointestinal como el fondo gástrico o mucosa intestinal; así como también, próstata de manera homogénea ⁽³⁰⁾.



Ilustración 6. Imagen MIP (maximal intensity projection) demostrando la biodistribución normal del Ga68-DOTATATE. Extraído de (30)

Actualmente se han desarrollado otros radiofármacos PET/CT con análogos de la somatostatina, uno de ellos es el F18-AIF-NOTA-Octreotide (abreviado como **FAN, NOTA o F18-OC**), que presenta una biodistribución similar al Ga68-DOTATATE ⁽³¹⁾ y tendría similares tasas de detección, demostrando no inferioridad al ya establecido Ga68-DOTATATE ⁽³²⁾, aunque no son directamente comparables.

Por último, es importante destacar el rol que tiene el PET/CT con **F18-FDG**, el cual, es el radiofármaco más utilizado para el estudio oncológico, el cual representa el metabolismo glucídico tumoral, sin embargo, es importante, entender que la mayoría de las NEN son de curso indolente de bajo grado (G1/G2), con biología más cercana a las células neuroendocrinas de las que derivan; por lo tanto, el uso de PET/CT con 18F-FDG es limitado en este tipo de tumor por su baja actividad metabólica glucolítica. Las guías de la NCCN no recomiendan al FDG para los tumores de bajo grado, sin embargo, se puede considerar su uso en tumores que se sospeche, o tenga comprobación anatomopatológica de ser de alto grado (grado 3), con un Ki67 mayor

o igual a 20% y/o que histológicamente corresponda a un tumor pobremente diferenciado como los NEC ^(45,47).

Manejo

El manejo de las NEN es multidisciplinario y complejo, está basado en la presentación y el nivel de avance del tumor al momento del diagnóstico.

Las guías de la NCCN, así como, múltiples sociedades oncológicas internacionales, plantean que la **resección** debe reservarse para pacientes con enfermedad local y en algunos casos especiales con compromiso loco regional, sin evidencias de metástasis ⁽¹¹⁾. En algunas publicaciones, como de ASCO, se plantea que, en lo posible, los NET de grado bajo e intermedio deberían ser resecados con márgenes negativos (R0), y con disección linfonodal en la mayoría de los casos ⁽³⁴⁾. En caso irresecables, en la actualidad existe un amplio abanico de posibilidades de tratamiento, para el manejo sintomático o control tumoral ⁽¹¹⁾. La cirugía incluso se podría considerar en pacientes con metástasis limitadas, por ejemplo, en casos de NET pancreático con diseminación hepática, con resección de lesión primaria y tratamiento de la metástasis, por ejemplo, mediante embolización, resección o ablación.

Dentro de los pacientes que presentan enfermedad bien diferenciada, avanzada o metastásica (irresecables), no todos, van a necesitar terapia sistémica y podrían mantenerse con seguimiento estricto ⁽³⁴⁾.

El tratamiento con **análogos de la somatostatina (SSA)**, es la primera línea para el control del crecimiento de los tumores bien diferenciados, ha demostrado ser efectivo en retrasar la progresión del tumor y en la mitigación de los síntomas. Para comprender el mecanismo de acción de esta terapia, es necesario entender la acción fisiológica de la versión endógena de este péptido; la somatostatina, que también es conocida como factor inhibidor de liberación de somatotropos y constituye un péptido inhibitorio de la hormona de crecimiento, aunque su ubicación y función no solo es en el hipotálamo, si no que se ha detectado en sistema nerviosos central y tejidos periféricos; además, está demostrado su rol en la supresión de liberación de otras hormonas como glucagón e insulina en páncreas, a nivel de tiroides inhibe la

liberación de hormonas dependientes de TSH (T3 y T4), también posee acción hipotalámica y pituitaria y por último, juega un papel preponderante en motilidad intestinal ⁽⁴¹⁾. Actualmente, existen dos tipos de SAA, el **Lanreótido y el Octreótido LAR** (long active releasing) ^(11,34).

En pacientes con progresión posterior al uso de primera línea de terapia sistémica, existe como alternativa el uso de terapias con péptidos radiomarcados (PRRT) ^(11,35).

Desde un punto de vista histórico, desde la década de 1990's se realizan intentos para desarrollar terapias con octreótido radiomarcado, en ese entonces mediante la utilización del In111-pentatreotido (el mismo utilizado como Octreoscan), el cual mediante la emisión de electrones de Auger, tenía un efecto clínico terapéutico, pero se abandonó rápidamente favoreciendo emisores beta como el Ytrio 90 y el Lutecio 177 ^(36,37).

El primero de los emisores beta desarrollado es el Y90 (siguiendo la misma composición de radionucleido, unido a quelante y a un análogo de la somatostatina) en forma de **Y90-DOXA-TATE/TOC** ⁽³⁸⁾, ya en el año 1996 se lograba la marcación de análogos de la somatostatina con este radionúclido, el cual mostraba una gran afinidad por los receptores de la somatostatina, especialmente subtipos 2 y 5, que en estudios prospectivos de la época mostraban una buena tolerancia con significativos beneficios clínicos ⁽⁴⁰⁾.

Con el tiempo, se desarrolló un segundo emisor beta con capacidad de marcar al quelante/análogo de la somatostatina, el Lutecio 177. El radiofármaco final, **Lu177-DOXA-TATE**, tiene una afinidad 6-7 veces mayor por los receptores de somatostatina que el Y90-DOXA-TATE/TOC. El resto de las ventajas del Lu177 por sobre el Y90, están en directa relación con las características físicas del primero, que incluyen una vida media (física) de 6.7 días, decayendo a Hafnio 177, mediante decaimiento beta negativo, con una mínima emisión de fotones gammas en el proceso de 133 y 208 keV en un porcentaje de 6.4 y 11% respectivamente; esto, quiere decir que, al emitir rayos gamma, pueden adquirirse imágenes de rastreo posterior a la administración de cada dosis, para, principalmente biodistribución. También, posee una penetración tisular cercana a 2 mm (vs cerca de 11 mm del Y90), disminuyendo sus posibles efectos adversos, al causar menos daño a células sanas en la vecindad del tumor. En

términos de toxicidad el Lu177-DOTA-TATE ha demostrado ser más seguro que el Y90, debido a una menor dosis absorbida por parte del riñón y médula ósea ⁽⁴²⁾.

En relación al radiofármaco comercial **Lutathera®** sus especificaciones comerciales describen:

Distribución

Proteína ligada: 43%

Vd: 640 L; en 4 h el fármaco se distribuye en riñones, lesiones tumorales, hígado, bazo y, en algunos pacientes, glándulas pituitaria y tiroides.

La administración conjunta de aminoácidos reduce la dosis media de radiación en los riñones en un 47% (34-59%) y aumenta el aclaramiento sanguíneo medio en fase beta en un 36%.

Metabolismo

No sufre metabolismo hepático

Eliminación

Vida media, eliminación sanguínea 3,5 h

Vida media, terminal 71 h

Eliminación: 4.5 L/hr

Excreción

- Eliminación primaria por vía renal
- 44% en las 5 h siguientes a la dosis
- 58% en las 24 h siguientes a la dosis
- 65% 48 h después de la dosis

Dentro de los estudios que demuestran la efectividad, seguridad y finalmente validan al Lu177-DOTA-TATE como alternativa principal en los PRRT para NEN, el de mayor importancia es el NETTER-1 ⁽³³⁾, publicado en enero del 2017, por el grupo encabezado por *Strosberg et al.* en NEJM; el trabajo corresponde a un ensayo controlado y aleatorizado en donde se incluyó a pacientes con TNE de intestino medio (midgut) avanzado, con receptores de la somatostatina positivos (comprobados por imágenes moleculares) y que han progresado con primera línea de tratamiento; en el estudio, el grupo que recibió Lu177-DOTA-TATE se estandarizó a dosis de 7,4 GBq (200 mCi) cada 8 semanas, vía infusión EV, en un total de 4 dosis (8 meses aproximadamente la duración del tratamiento total) en conjunto con dosis de octreotide LAR 30 mg IM, 24 horas posterior a la infusión. El segundo grupo (control) recibió sólo dosis altas de octreotide LAR 60 mg IM cada 4 semanas. Se evaluó principalmente parámetros como la sobrevida libre de progresión (PFS), sobrevida general (OS), seguridad y perfil de efectos secundarios. Los resultados mostraron un impactante beneficio de PRRT versus terapia convencional con octreotide, por ejemplo, con una PFS al mes 20, de 65,2% ver 10,8% en el grupo control. La tasa de respuesta también fue mayor (con significancia) en el grupo de Lu177. En cuanto a la seguridad mostró neutro, trombo y linfopenia en 1, 2 y 9% respectivamente, versus ningún paciente en el grupo control, además no se evidenció toxicidad renal. Cabe destacar que los pacientes recibieron protección renal previo a la infusión de Lu177-DOTATATE con solución de aminoácidos al 10%, iniciada 30 minutos previos a PRRT y mantenida de manera concomitante hasta por 4 horas. Finalmente, este estudio concluye que el tratamiento con Lu177-DOTATATE dio como resultado una PFS notablemente más larga con tasa de respuesta significativamente mayor versus terapia con SSA.

Las contraindicaciones absolutas para PRRT son embarazo, enfermedad concomitante aguda severa, trastorno psiquiátrico severo no manejable. Dentro de las contraindicaciones relativas se encuentran la insuficiencia renal, la lactancia materna (se debe suspender) y el compromiso de médula ósea con valores límites de corte de glóbulos blancos (GB) de 3000 con recuento absoluto de neutrófilos de 1.000, plaquetas de 75.000 para Lu177-DOTATATE y de 90.000 para Y90-DOTATOC y masa eritrocitaria de 3000000.

Objetivos

Evaluar nuestra experiencia de 18 años en la administración de péptidos radiomarcados para el tratamiento de tumores neuroendocrinos.

Caracterizar pacientes incluyendo nuevo protocolo estandarizado según estudio multicéntrico, fase 3, NETTER-1, desde el 2017, fecha de su publicación.

Analizar sobrevida libre de progresión y sobrevida global según origen de tumor neuroendocrino, su grado de diferenciación y fecha de tratamiento en relación a la publicación de NETTER-1.

Metodología

Este es un trabajo retrospectivo, en un solo centro, de revisión de fichas internas de la sección de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCh), de todos los pacientes que hayan recibido por lo menos una dosis de terapia con péptidos radiomarcados ya sea con Y90 o Lu177 (DOTA-TATE/TOC), entre enero del 2006 y mayo del 2024.

Para la selección de pacientes apropiados para el tratamiento, se realizó entrevista previa con médico especialista en Medicina Nuclear, donde se evaluó 1) idoneidad de la indicación de terapia, en pacientes referidos por comité oncológico o médico tratante; 2) que los casos tuvieran estudios en los que se demostraba expresión de receptores de somatostatina en las lesiones tumorales, además, se descartó posibilidad de diferenciación tumoral (tumores no captantes en cintigrafía o PET/CT con análogos de somatostatina); 3) exámenes de laboratorio (incluyendo hemograma, perfil hepático y función renal) y 4) evaluación del estatus clínico de los pacientes.

Específicamente en nuestro centro los criterios de inclusión son: 1) Tumor inoperable, metastásico, 2) demostración de receptores en todos los sitios comprometidos, 3) reserva medular adecuada (Hb > 10 g/dL; GB > 3000/mm³; plaquetas > 100.000/mm³), 4) función renal (Clearance Creatinina >40 ml/min) y hepática adecuada, 5) buen *performance status* y 6) recuperación post quimioterapia.

Criterios de exclusión: embarazo; lactancia; mielosupresión; compromiso metastásico medular extenso; somatostatina fría acción lenta administrada hace menos de 1 mes. En los últimos años se agregó imagen FDG con lesiones positivas y extensas, con mayor compromiso que lo evidenciado en estudio con análogos de somatostatina.

Los pacientes que no cumplieron con estos criterios finalmente no fueron candidatos a PRRT en HCUCh.

Las reacciones adversas se categorizaron en base al Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, publicado por el National Institutes (NIH) ⁽⁶⁸⁾.

Protocolo

El radiofármaco se obtuvo marcado en cada oportunidad desde proveedor local CGM Nuclear o PositronPharma, con los controles de calidad ya efectuados y se confirmó la actividad recibida con calibrador de dosis.

El protocolo se ajustó al aceptado internacionalmente. Se utilizó hidratación previa a cada administración y aminoácidos (AA) en solución de arginina y lisina antes durante y posterior al radiofármaco y también expansores del plasma inicialmente hasta que no hubo disponibilidad de estos últimos. Además, de rutina se administró corticoides y antieméticos previo a la infusión. La administración siempre se efectuó con bomba jeringa Terumo con enjuague posterior con suero fisiológico.

Se monitoriza permanentemente la permeabilidad de las vías venosas en ambos antebrazos y la concentración intracorporal respecto a sitio de inyección con Geiger Muller

En escasas ocasiones observamos bochornos, para lo cual se suspende transitoriamente la solución terapéutica y se reanuda más lentamente.

Se realizaron imágenes de cuerpo entero AP y PA en gammacámara 18 horas posterior a la administración de cada dosis de PRRT para biodistribución, con estáticas en brazos para control de calidad y descartar extravasación, usando colimador de mediana energía y foto *peak* centrado para gammas de 133 keV y 321 keV $\pm 10\%$.

Control con exámenes de laboratorio cada 15 y 30 días posterior a terapia hasta 2 meses y luego 7 días antes de nuevas dosis.

Análisis estadístico

Se utilizó *t-student* para comparar promedios y análisis de Fisher para proporciones, realizado a través de programa GraphPad Prism 8.0.

Se aplicó análisis univariado con curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y certificados de defunción con causa de muerte en registro civil nacional.

Comité de ética

Se cuenta con la aprobación del comité de ética científico institucional para análisis retrospectivo, adjunto.

Resultados

Finalmente se incluyeron 28 indicaciones terapéuticas, las cuales corresponden a 25 pacientes, debido a que, en 3 de ellos hubo evidencias de progresión posterior, con un total de 94 administraciones de radiofármaco. La mayoría de los pacientes correspondieron a sexo masculino (ver tabla 4, ilustración 7). Su edad promedio era 53,5 años (tabla 3, ilustración 8). En cuanto al sitio del tumor primario más frecuente fueron los de origen en foregut o intestino anterior, que como ya se comentó, embriológicamente corresponde a esófago, estómago, duodeno hasta la ampolla de Vater, páncreas, hígado y vía biliar; lo sigue en frecuencia los originados en midgut o intestino medio, que incluye la porción distal del duodeno, yeyuno, íleon, ciego, apéndice, colon ascendente y $\frac{2}{3}$ del colon transverso y en tercer lugar a los NET con primario desconocido (detectado por lesiones con biopsias compatibles con “metástasis de”). Hubo 8 casos de páncreas como primario y algunos como hallazgo intraoperatorio por otra causa, por ejemplo, un tumor primario rectal.

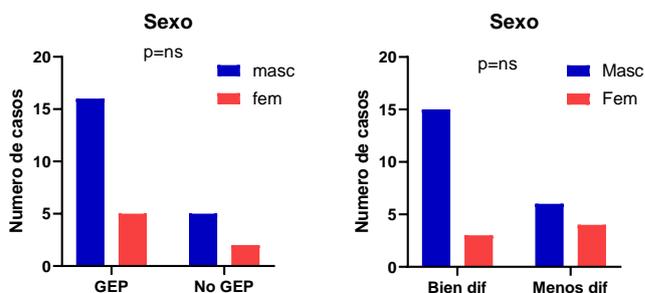


Ilustración 7. Distribución de tumores según origen y diferenciación por sexo

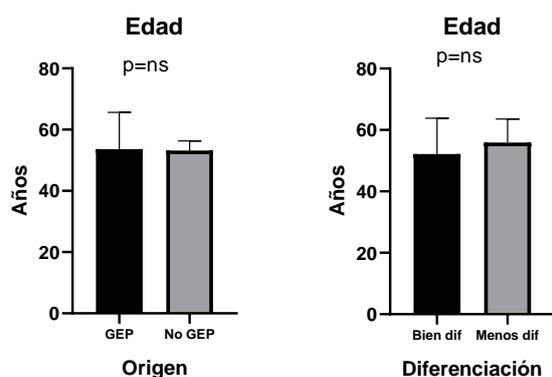


Ilustración 8. Distribución de tumores según origen y diferenciación por edad

También es importante destacar que sobre el 60% de los casos correspondía a un NET bien diferenciado, ya sea con Ki67 bajo 20% o, en aquellos pacientes sin Ki67 informado por anatomía patológica, que su biopsia definitiva hablada de un tumor “bien diferenciado”. En la **tabla 3**, se adjuntan los detalles completos de las características de los 28 casos. Se consideró la peor diferenciación en cualquiera de sus especificaciones para el análisis.

Todos los pacientes incluidos estaban en etapa IV; tenían antecedentes quirúrgicos si el tumor era resecable inicialmente, recibieron quimioterapia y análogos de somatostatina de acción lenta en alguna oportunidad, radioterapia esquelética, o metastasectomía quirúrgica, principalmente hepática y algunos radioembolización y radiofrecuencia hepática. No hubo pacientes que recibieron PRRT como terapia de primera línea.

Tabla 3. Datos demográficos consolidados de los 28 casos.

| Características | N=28 (%) |
|--|--------------|
| Sexo | |
| Masculino | 21 (75) |
| Femenino | 7 (25) |
| Edad media de años al momento de primera dosis (rango) | 53,5 [31-78] |
| Sitio de tumor primario | |
| Foregut (incluye pancreático) | 11 (39,3) |
| Midgut | 8 (28,6) |
| Hindgut | 2 (7,1) |
| Paraganglioma | 1 (3,6) |
| Medular | 2 (7,1) |
| Primario desconocido | 4 (14,3) |
| Ki67 | |
| Menor a 20% | 13 (46,43) |
| Mayor o igual a 20% | 6 (21,43) |
| No disponible | 9 (32,14) |
| Metástasis hepáticas | |
| Positivo | 23 (82,1) |
| Negativo | 5 (17,9) |
| Radiofármaco | |
| Y90-DOTATE/TOC exclusivo | 2 (7,1) |
| Lu177-DOTATATE exclusivo | 23 (82,1) |
| Ambos (por separado) | 3 (10,8) |

Esquemas de tratamiento y seguimiento

De los 28 casos, los 2 primeros casos se realizaron con Y90-DOTA-TATE/TOC (en el año 2006), 3 casos fueron con Y90-DOTA-TATE/TOC y con Lu177-DOTATE, ya sea primero múltiples dosis con Y90 y luego Lu177 o de manera intercalada, el resto de los 23 casos fueron exclusivamente con Lu177-DOTATATE, en el **anexo 2** se la dosis administrada acumulada en cada caso y el número de dosis administrada. En los casos de progresión posterior a nuestra terapia, se utilizó también análogos de la somatostatina, quimioterapia y en un caso de cáncer medular de tiroides se planteó utilización de nuevos inhibidores de tirosin-kinasa.

Durante el seguimiento de los casos (**tabla 4**), 6 de ellos murieron dentro del primer año posterior a la administración de primera dosis de PRRT.

Tabla 4. Distribución de origen y diferenciación según sexo.

| Datos Demográficos | | Sexo | |
|-----------------------------|-----------|----------|----|
| | | masc/fem | p |
| Sitio de tumor primario GEP | | | |
| GEP | 21 (75%) | 16/5 | ns |
| No GEP | 7 (25%) | 5/2 | |
| Grado de diferenciación | | | |
| Bien diferenciado | 18 (64,3) | 15/3 | ns |
| Menos diferenciado | 10 (35,7) | 6/4 | |

Entre las causas de muerte se encontró, además de su tumor primario, insuficiencia respiratoria, cardíaca y sepsis, así como también, un caso posterior a quimioterapia (**tabla 5**).

El único caso de evento fatal en relación a terapia fue un paciente en etapa IV, de 57 años, quien cumplía criterios inclusión de laboratorio y performance status límite, gran compromiso hepático sometido a metastasectomía, radiofrecuencia y quimioembolización cuya terapia fue indicada como salvataje en quien, posterior al primer ciclo quien falleció al séptimo día, post 100 mCi de Lu177-DOTA-TATE; desarrolló shunt porto-sistémico (no descrito en la literatura) que derivó en insuficiencia respiratoria aguda; el cuadro comenzó con desaturación al 2-3er día por

lo que se mantuvo hospitalizado, con posterior traslado a cuidados intermedios, con medidas de radioprotección (biombos plomados y sala individual), al fallecer también se utilizaron medidas de aislamiento y radio protección indicadas por protocolos existentes de paciente con radiación ionizante, en conjunto con oficial de protección radiológica.

Tabla 5. *Número de pacientes vivo al tiempo determinado de seguimiento.*

| | N=28 |
|-------------------------|------|
| A 1 año de seguimiento | |
| Vivos | 19 |
| Muertos | 6 |
| No cumplido | 3 |
| A 5 años de seguimiento | |
| Vivos | 8 |
| Muertos | 11 |
| No cumplido | 9 |

En un paciente bajo acción de sandostatín, tuvo un evento de ictericia, elevación de pruebas hepáticas intraterapia, que finalmente fue estudiado y diagnosticado como colecistitis aguda con resolución quirúrgica, descartando evento adverso por tratamiento octreótido y alteración por metástasis hepáticas, finalmente se postergó la dosis siguiente y eventualmente fue retomada la terapia.

Hubo un solo caso con inflamación tardía de la vena del antebrazo en mujer de 47 años con NET de páncreas (caso 19) que cedió con antiinflamatorios indicados por un especialista vascular periférico con ecografía efectuada 13 días posterior a la administración, que demostraba tromboflebitis cefálica izquierda sin evidencia de trombosis profunda. En la imagen de biodistribución no hubo retención asimétrica del radiofármaco en antebrazos.

Tabla 6. Características de los pacientes fallecidos durante el primer año post terapia.

| Características | N=6 |
|------------------------------------|-----|
| Muerte como complicación post PRRT | 1 |
| Si | 5 |
| No | |
| Diferenciación tumoral | |
| Bien diferenciado | 1 |
| Menos diferenciado | 5 |
| Origen | |
| GEP | 2 |
| No GEP | 4 |
| Publicación NETTER-1 | |
| Previo | 3 |
| Posterior | 3 |

De los 25 pacientes 28 casos, solo tres corresponden a pacientes cuyo caso presentó inicialmente buena respuesta tratamiento, con posterior progresión, por lo cual requirieron abordaje multidisciplinario en comité oncológico, donde se indicó un nuevo set de 4 dosis de PRRT (**anexo 6**).

Seguimiento intraterapia

Imágenes

El seguimiento intraterapia se efectúa 24 horas posterior a cada administración en gammacamara (imágenes planares), confirmando biodistribución habitual, excepto en un paciente, donde se observó actividad en vesícula biliar (**ilustración 11**), sin antecedente de lesión hepática a ese nivel, por lo tanto, se concluyó como excreción fisiológica del mismo, lo cual fue confirmado en imagen PET/CT posterior a segundo ciclo del set.

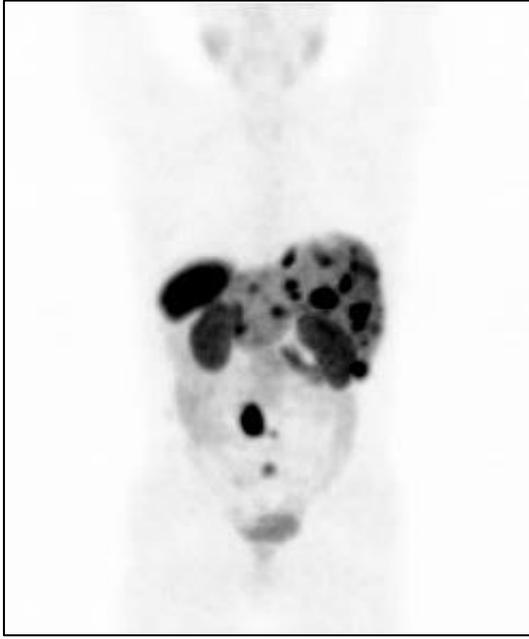


Ilustración 9. MIP en proyección posterior de paciente con múltiples lesiones tumorales en hígado.

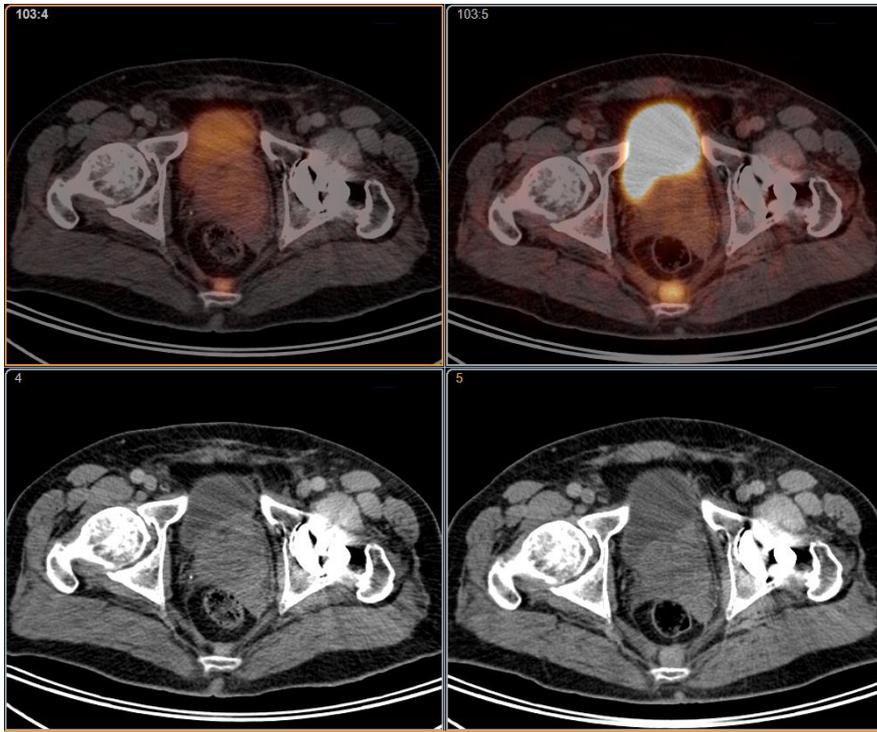


Ilustración 10. Paciente con NET rectal, diagnosticado posterior a nefrectomía. Columna de izquierda imágenes de control 1 año posterior a última dosis de PRRT. Columna derecha imágenes 2 años post última dosis de PRRT, con lesión que aumento de tamaño y captación

Laboratorio

En el seguimiento con exámenes de laboratorio (**tabla 7**), hubo discreta disminución de la serie roja, sin alcanzar criterios de reacción adversa de NIH ⁽⁶⁸⁾, en cuanto a glóbulos blancos, 2 pacientes presentaron leucopenia bajo los 3000, de los cuales uno, además, se manifestó con recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000, un tercer tuvo niveles de neutrófilos bajos, pero sin alcanzar el límite inferior establecido por NIH. Por último, un paciente presentó dos episodios de trombocitopenia. Todas las alteraciones fueron transitorias con recuperación posterior, con excepción de un paciente con RAN de 900/uL en quien fue necesario suspender la sexta dosis de PRRT programada. La función renal tuvo un discreto ascenso post terapia en un solo paciente, sin entrar en rango patológico con rápida recuperación en controles posteriores.

*Tabla 7. Casos con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia según NIH. *GB glóbulos blancos RAN recuento absoluto de neutrófilos.*

| CASO | Glóbulos blancos | | | Plaquetas |
|----------------|--------------------|------|-------------------|-----------|
| | NE9 | NE12 | NE20 | NE12 |
| Pre 1ra Dosis | 4740 | 3500 | 6300 | 125000 |
| Post 1ra Dosis | 4200 | 3000 | 4000 | 80000 |
| Pre 2da Dosis | 4160 RAN: 1800* | 2860 | - | 113000 |
| Post 2a Dosis | 6220 | 4900 | 3700 | 122000 |
| Pre 3ra Dosis | 4650 | 2430 | - | 85000 |
| Post 3ra Dosis | 4300 | 2800 | 3400 | 112000 |
| Pre 4ta Dosis | 4800 | 1700 | 4400 | 111000 |
| Post 4ta Dosis | 3370 | 1900 | 3800 | 101000 |
| Pre 5ta dosis | - | - | 3700 | - |
| Post 5ta dosis | - | - | 2400 RAN: 900* | - |

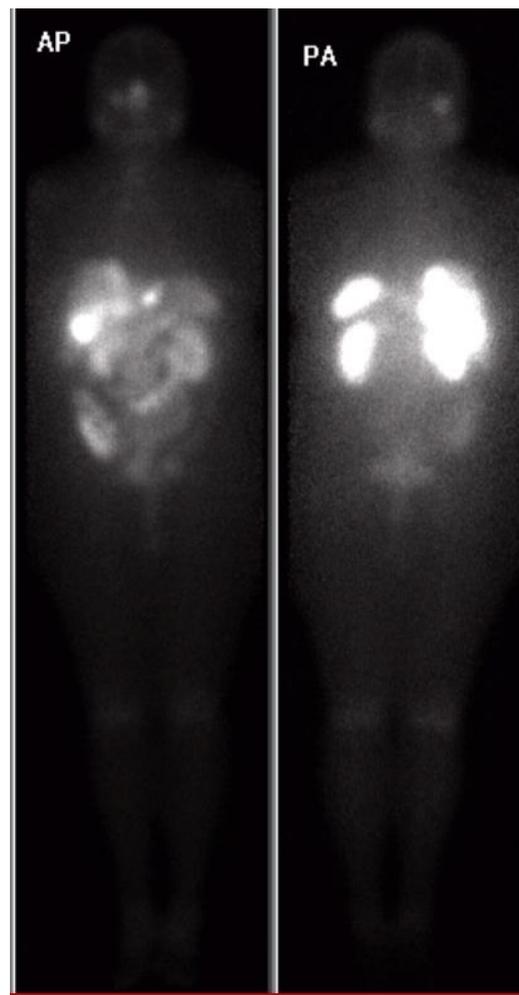
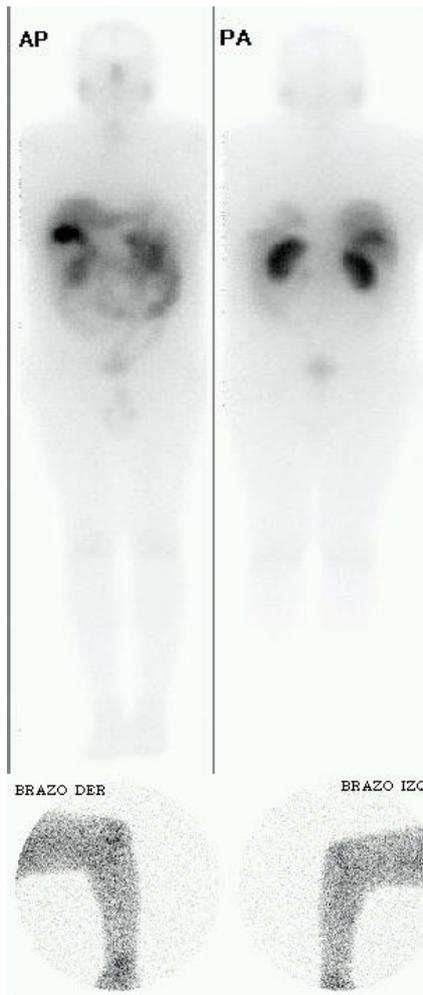


Ilustración 11. En imagen de izquierda; estudio de biodistribución posterior a segundo ciclo de Lu177-DOTA-TATE 200 mCi. Destaca la intensa actividad del radiofarmaco en vesicula bilia. Imágenes de brazos para control de calidad. Imagenes adquiridas con doble ventana on peak 133 keV y 321 keV, con colimador de mediana energia.

Ilustración 12. En imagen de la derecha, exploración sistematica de paciente con NET metastasico, quien ademas, esportadora de meningioma el cual muestra captación del Lu177-DOTA-TATE.

Sobrevida libre de progresión

Dentro de las principales variables pronósticas de las NEN descritas en la literatura , las más determinantes son: (i) el origen del tumor, (ii) el grado de diferenciación al momento del diagnóstico o inicio de terapia (iii) la correcta elección de pacientes y (iv) protocolización de la terapia, algo que quedó de manifiesto post estudio NETTER-1. Al realizar el análisis univariado de la sobrevida libre de progresión (PFS) según estas mismas características agrupadas de manera dicotómicas, se puede señalar que en la comparación de PFS entre los casos cuya primera dosis se administró previo a la publicación del NETTER-1 y quienes se administró posterior, no hubo diferencia significativa, algo similar al comparar el mismo *end-point* entre tumores de origen GEP versus no GEP (**ilustración 13A y 13B**). Sin embargo, la PFS sí fue significativamente mayor en pacientes con tumores bien diferenciados (**ilustración 13C**) versus aquellos con menor diferenciación.

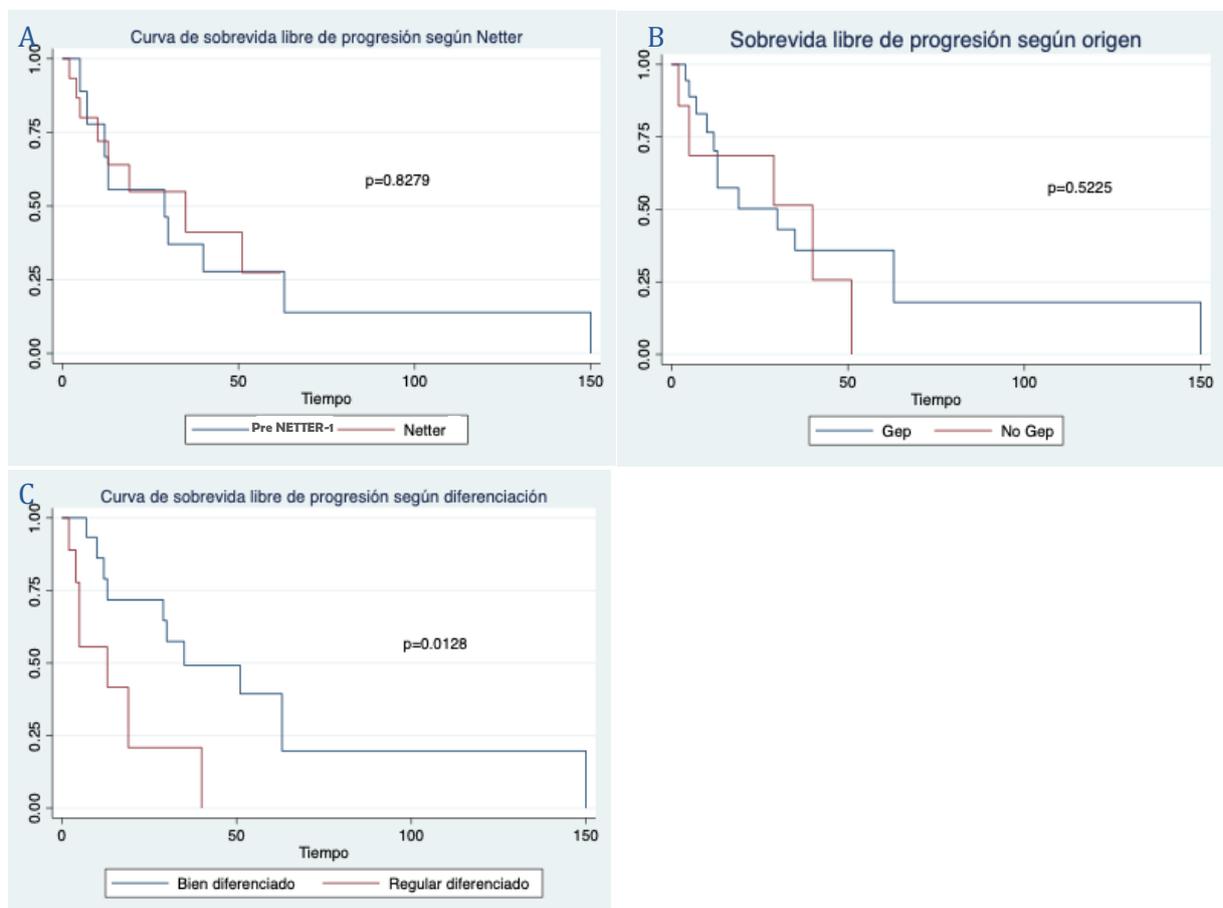


Ilustración 13. Representación de sobrevida libre de progresión según utilización de esquema NETTER-1, origen y diferenciación.

Sobrevida general

En cuanto al análisis univariado para sobrevida general, no existieron diferencias significativas entre el grupo pre y post NETTER-1 (**ilustración 14A**), tampoco en la sobrevida según el origen del tumor primario (**ilustración 14B**); pero al igual que en el *end-point* anterior, en la comparación entre casos con tumores bien diferenciados y menos diferenciados (**ilustración 14C**), si existió una mayor sobrevida con diferencia estadísticamente significativa en el primero grupo.

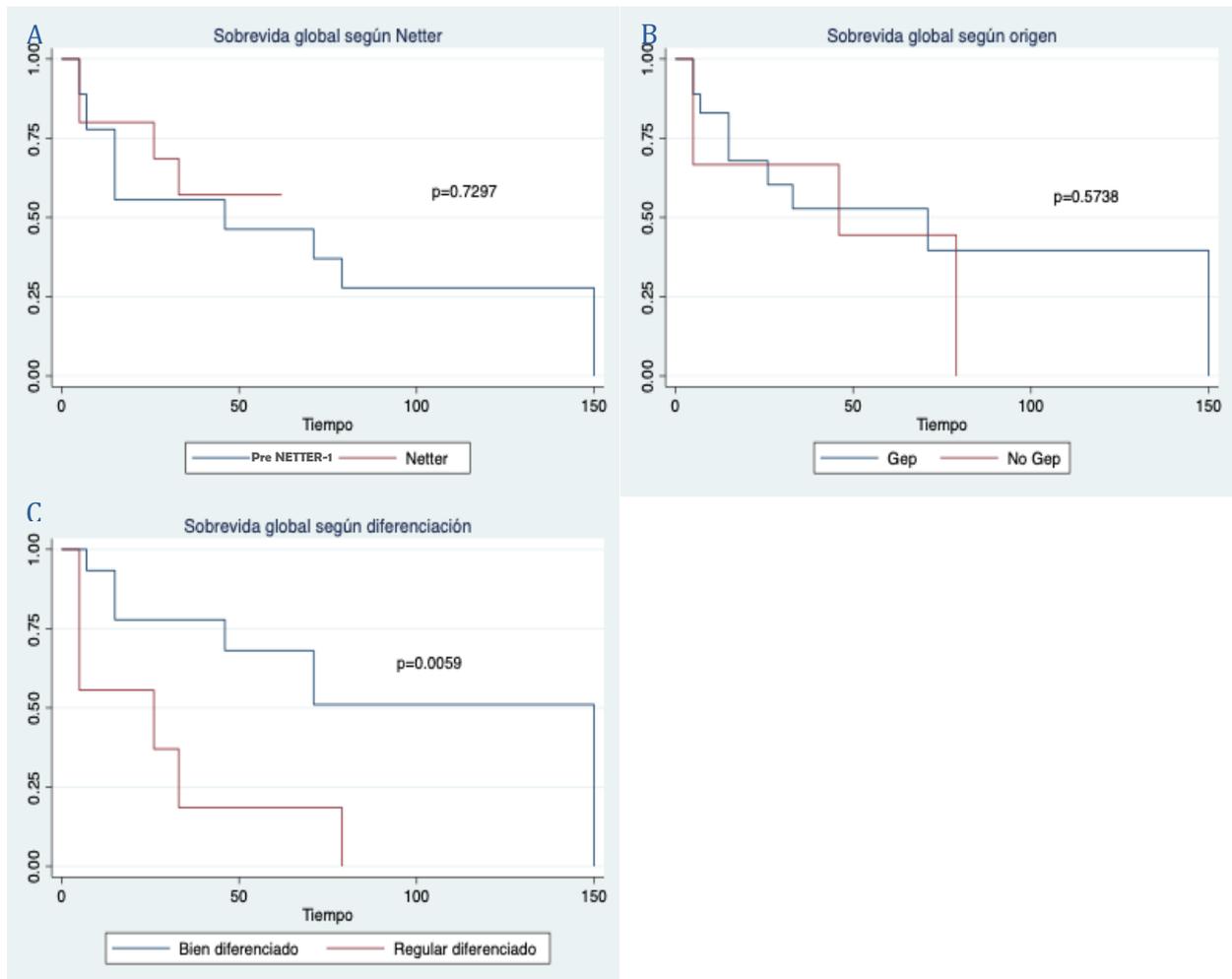


Ilustración 14. Representación de sobrevida general según utilización de esquema NETTER-1, origen y diferenciación.

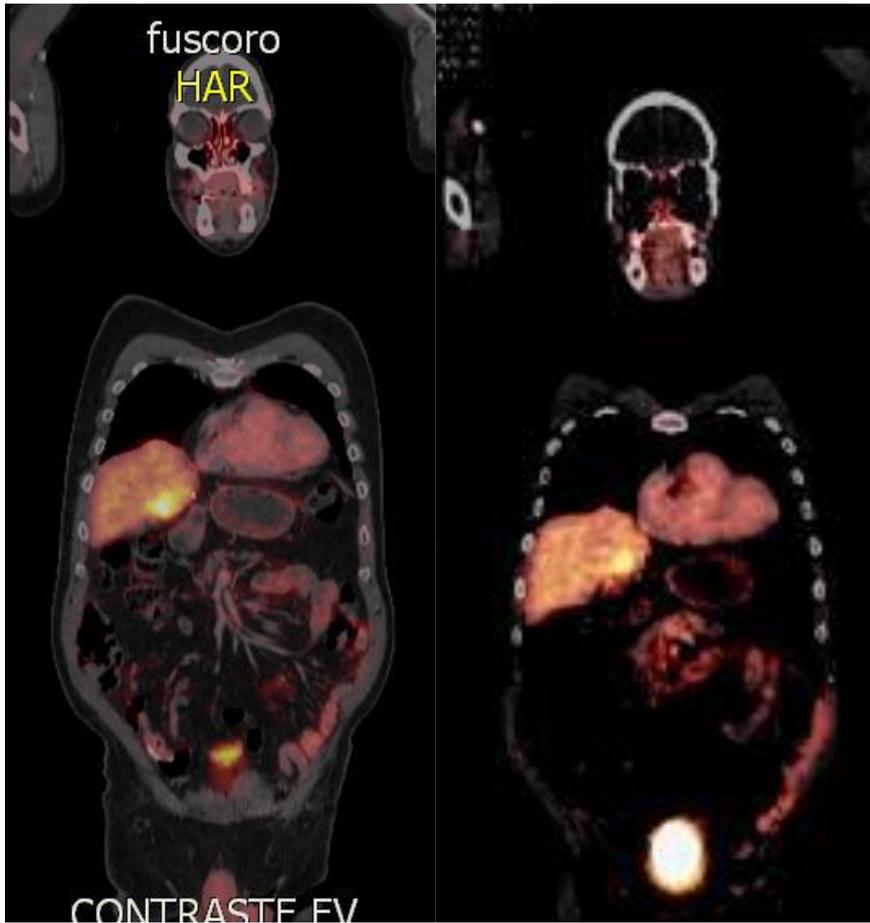


Ilustración 15. Imagen con Ga68-DOTA-TATE de paciente que demuestra lesión hepática que al año post PRRT disminuyó parcialmente.

Discusión

El trabajo aquí presentado da cuenta de la experiencia local en nuestro centro (HCUCh) de terapia con péptidos radiomarcados en pacientes con NEN de distintos grados, orígenes y contexto clínico, entre otras importantes diferencias, recopiladas en más de 20 casos en el transcurso de cerca 18 años.

En estos años, uno de los puntos más importantes que vale la pena destacar es el impacto del estudio NETTER-1, lo cual queda de manifiesto principalmente en la protocolización de las terapias, basado en las guías publicadas en el 2013 por EANM ⁽³⁶⁾, permitiendo pasar de dosis empíricas evaluadas caso a caso a dosis estándar en intervalos determinados, pero aún más importante que eso, demostró que el tratamiento con Lu177-DOTATATE extiende notablemente la PFS con una tasa de respuesta significativamente mayor versus terapia con SSA. Además, permitió reafirmar la seguridad del Lu177-DOTA-TATE, lo que junto a sus características físicas más ventajosas que el Y90, permitió convertirlo en el radionúclido de elección en PRRT ⁽³³⁾. Por último, reafirmó la importancia de mejorar la selección de pacientes, basado en evidencia sólida aportada por el mencionado ensayo de fase 3.

En la experiencia local, posterior a la disponibilidad de Lu177 y a la publicación del NETTER-1 el 2017, se cambió en nuestro centro – así como en la mayoría del mundo- el uso de Y90 unido a DOTA-TATE/TOC en dosis variables (2.77-3.7 GBq, equivalentes a 75-100 mCi, respectivamente), ya sea de manera exclusiva o en combinación con Lu177 o quimioterapia, al uso predominante de PRRT exclusiva con Lu177-DOTA-TATE en dosis de 7.4 GBq (200 mCi). Preferimos utilizar 5.55 GBq (150 mCi) o menos en pacientes con evidencia de supresión de médula ósea transitoria recuperada o evaluación clínica sugerente de fragilidad del estatus del paciente o de mayor edad, sobre 70 años; esto en 4 dosis a intervalos no menores de 8 semanas

Al observar la distribución del origen del tumor primario, la tendencia vastamente reportada en la literatura le otorga un 62-70% ⁽¹⁰⁾ a los NET-GEP, en nuestra cohorte alcanza un 75%. Es importante recalcar que del porcentaje restante de pacientes (NET no GEP), cuatro de siete casos corresponden a NET metastásicos sin primario conocido.

Otra observación relevante es la alta proporción de pacientes que durante el transcurso de su enfermedad presentaron metástasis hepáticas en nuestra población, alcanzando un 82%, comparado con la literatura donde se describe en rango de 28-77% dependiendo de la fuente ⁽⁴³⁾.

Uno de los principales factores, si es que no el más importante, al momento de estudiar y manejar un NET es el grado de diferenciación, aportado por la biopsia e inmunohistoquímica, llama la atención, que hasta un 32% de los casos de nuestra población no lo tenía disponible, esto debido a que, si bien el Ki67 como marcador tumoral se descubrió en el año 1996 ⁽⁴⁴⁾, en un principio no se utilizó de manera sistemática en el análisis de los NET. De hecho, durante la década de los años 2000, la WHO clasificaba a las NEN en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (que contemplaba a los carcinoides y carcinomas neuroendocrinos), carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados y tumores mixtos endocrinos-exocrinos, todo esto basado en el potencial maligno según las características de biopsia. Ya en el año 2010, fue cuando se introdujo la primera versión de la clasificación para NEN basada en la mitosis celular y el Ki67 ⁽¹⁰⁾; donde, además, se eliminó el término carcinoide para clasificar al tumor propiamente tal y se reorganizaron los conceptos de NET según grados (1 y 2) y NEC (grado 3). Como ya se expuso previamente, la clasificación actual modifica esto último y separa NET de grados 1-3 en base al Ki67 con características histológicas de tumores bien diferenciados y a los tumores mal diferenciados como NEC (para los NET-GEP).

La importancia de conocer el grado de diferenciación tumoral queda de manifiesto en la amplia literatura publicada en las últimas décadas sobre las NEN, así como también, en nuestra población, en donde los casos con mejor diferenciación tumoral, tuvieron una diferencia significativa en la PFS, con mayor tiempo hasta la aparición de evidencias de avance o recaída de la enfermedad en comparación con los casos menos diferenciados.

Está descrito y recomendado por parte de las guías y sociedad oncológicas internacionales, que en pacientes con tumores de alto grado (grado 3) bien diferenciados y en pacientes con NEC, podría considerarse el estudio con PET/CT con F18-FDG, para documentar el metabolismo glucídico tumoral; un tumor con hipermetabolismo en general acarrea peor pronóstico y requiere replantear la

estrategia de manejo ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾, las últimas guías de la NCCN, recomienda en tumores con escasa o nula expresión de receptores de la somatostatina en las imágenes moleculares híbridas y con estudio PET/CT FDG con lesiones hipermetabólicas considerar el abordaje con quimioterapia y/o radioterapia, ya sea con fines de control tumoral o paliativo ^(45,47).

Al ser las NEN un tópico relativamente reciente, en constante evolución y con cada vez más opciones diagnósticas y terapéuticas, existen múltiples aristas que plantean desafíos futuros, como nuevos radiotrazador para imágenes, nuevos esquemas de tratamiento, incluyendo PRRT dentro de las primeras líneas de conducta, retratamiento con PRRT o incluso, otros usos para el Lu177-DOTATATE.

Actualmente el patrón estándar para imágenes de receptores de somatostatina es el PET/CT con Ga68-DOXA-TATE/NOC; sin embargo, su amplio uso en la práctica clínica habitual ha tenido que enfrentar desafíos en su implementación inherentes a su producción mediante generador de Germanio68/Galio68, como lo son: (i) la limitada disponibilidad, (ii) alto costo y (iii) bajo rendimiento de actividad por elución ⁽⁵¹⁾. Desde hace un par de años se busca superar estos problemas, para lo cual, la utilización de alternativas con análogos de la somatostatina marcados con F18 es una prometedora opción (tabla comparación F18-Ga68). El F18-AIF-NOTA-Octreotide es el radiotrazador más estudiado al respecto, el cual es sintetizado en base al método de quelación del fluoruro de aluminio con NOTA (quelante) conjugado con un péptido ⁽⁵⁸⁾.

Al comparar la biodistribución de estos trazadores en población latinoamericana (específicamente en nuestro país), ambos exhibieron captación fisiológica de distribución similar en bazo, pool vascular y a nivel óseo. Sin embargo, el F18 mostró una significativa menor captación en hígado, hipófisis, riñones, proceso uncinado, suprarrenales y glándulas salivales que con Ga68; aun así, la mayor captación del F18 (comparado con sí mismo) fue en bazo, suprarrenales, riñones; y con baja intensidad en pool sanguíneo, hueso y salivales ⁽⁴⁹⁾.

Existe un trabajo comparativo entre F18-AIF-NOTA-Octreotide versus Ga68-DOXA-TATE/NOC ⁽⁵¹⁾, el cual fue llevado a cabo como estudio prospectivo multicéntrico con 75 pacientes NET confirmados histológicamente y que ya poseían estudio por imágenes con Ga68-DOXA-TATE/NOC. En este, se analizó la detección de lesiones

tumorales, demostrando que el F18-NOTA-Octreotide identifica un mayor número de lesiones y además, con una mejor relación de tumor-fondo (*tumor-to-background, TBR*) (**Ilustración 15**); llegando a la conclusión de que el radiotrazador con F18 no es inferior, y en algunos aspectos, superior al Ga68 en imágenes de NET, validando su uso en la práctica clínica. Sin embargo, es un problema comparar los dos radiofármacos pre y post-terapia en el mismo paciente, pues no son equivalentes.

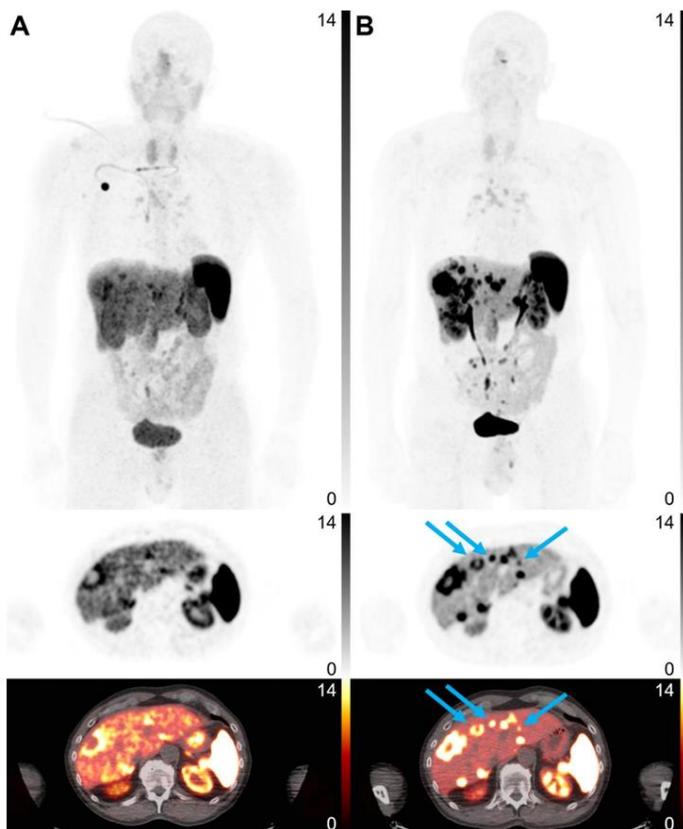


Ilustración 16. A) Ga68-DOTATATE y B) F18-AIF-Nota-Octreotide; imágenes desde arriba hacia abajo corresponden a MIP, PET transversal e imagen fusión PET/CT a ese nivel. Paciente masculino de 64 años, con NET pancreático con metástasis hepáticas, linfonodales

En nuestra población, de los 28 casos, todos los pacientes que se realizaron estudios de imágenes para receptores de la somatostatina desde julio del 2023 a la fecha lo hicieron mediante técnica PET/CT con F18-AIF-NOTA-Octreotide, esto corresponde a 5 casos (18%). La razón principal de esto radica en la nula disponibilidad local del Ga68-DOTA-TATE, versus la posibilidad más accesible de utilizar radiotrazador F18 y como se comentó previamente, existen estudios que muestran una precisión similar

al Ga68 y propiedades físicas más favorables. Sin embargo, aún no está del todo validado por la FDA, faltando estudios que terminen de marcar tendencia. Al momento de este trabajo, el F18-AIF-NOTA-Octreotide es principalmente utilizado en Chile, Bélgica y algunos centros en China, entre otros países. Recientemente fue publicado por el mismo grupo de trabajo de Bélgica (que destacaba no inferioridad del radio trazador con F18) ⁽⁵¹⁾ un trabajo que comparaba el Ga68-DOTA-TATE/TOC versus F18-AIF-NOA-Octreotide y su impacto clínico en el manejo de los pacientes, destacando que no existieron diferencias significativas, reafirmando que el nuevo radio trazador con F18 sería una alternativa válida a Ga68 ⁽⁶⁹⁾.

En cuanto al **retratamiento con PRRT**, no hay indicaciones específicas por parte de las sociedades internacionales, sin embargo, en un trabajo reciente, retrospectivo, se evaluó a 31 pacientes, que en comienzo recibieron hasta 4 ciclos de Lu177-DOTATATE y que luego de evidenciar progresión o 6 meses posterior al final del tratamiento inicial, fueron sometidos a por lo menos, 1 ciclo adicional de PRRT, con resultados que mostraban respuesta parcial y enfermedad estable posterior al tratamiento inicial en 35 y 65% de los pacientes, y posterior al re tratamiento en 23 y 45% de los pacientes respectivamente; sin evidencias de efectos adversos graves ni a largo plazo (solo hematotoxicidad transitoria con rápida recuperación posterior a los ciclos). Se concluye finalmente, que el retratamiento con Lu177-DOTATATE posterior a progresión es aparentemente bien tolerado y ofrece control de la enfermedad en pacientes con NET progresivo posterior al tratamiento inicial con el radiofármaco ⁽⁵⁴⁾.

Existen dosis máximas totales reportadas entre 22 y 30 GBQ (594-810 mCi), que incluyen terapias repetidas, administradas por lo menos cada 6 semanas, avaladas por datos de dosimetría ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Localmente hemos alcanzado dosis similares, aunque separadas por algunos años (en dos sets de terapias), incluso en un paciente mayor de 70 años, sin problemas.

En nuestra población, 3 pacientes fueron sometidos a retratamiento por progresión de la enfermedad, correspondientes al caso 10, 15 y 16, con sobrevida hasta evidencia de progresión de 63, 51 y 10 meses respectivamente. Posterior a discusión multidisciplinaria, estos pacientes fueron enviados a nuevos ciclos de tratamientos, correspondiendo a los casos 23, 28 y 24 respectivamente, recibiendo por lo menos 1 ciclo de retratamiento con buena tolerancia hasta la fecha (**anexo 6**).

Otro punto en desarrollo en la práctica clínica y en la bibliografía es la **función renal** de los pacientes, que corresponde a una de las principales limitantes de la PRRT, especialmente en aquellos con alteraciones preexistentes. Hay estudios, que han demostrado el potencial efecto de los tratamientos con radioisótopos en la tasa de filtración glomerular, incluso, hay reportes de casos de enfermedad renal crónica terminal (ESRD), posterior a PRRT, en pacientes con función renal en el límite normal⁽⁵⁵⁾. Es por esto, que dentro de los requerimientos para que un paciente sea considerado candidato a PRRT, se incluye una evaluación de la velocidad de filtración glomerular. . Una revisión sistemática de estudios observacionales acerca de la nefrotoxicidad posterior a PRRT (Y90/Lu177), mostró un descenso promedio anual de 2-4 mL/min/1.73 m²⁽⁵⁹⁾. Las indicaciones actuales para el uso del Lu177-DOTATATE, incluyen el uso de una solución de aminoácidos con el objetivo de disminuir la reabsorción del radiofármaco (RF) en los túbulos proximales y también disminuir de esta manera, la dosis de radiación a riñones; así como también, suspensión o retraso de la dosis si existe un **clearance de creatinina** menor a 40 mL/min o un aumento en la creatinina sérica de 40% versus basal. No existe una guía por parte de la FDA o alguna práctica generalmente aceptada para la dosificación del RF en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) ya establecida. Un escenario aún más complejo es en pacientes con hemodiálisis (HD); sin embargo, en estos pacientes, la preocupación por el daño por radiación a riñones no es aplicable por lo que teóricamente, PRRT no estarían contraindicados. El problema real, radica en múltiples otros tópicos, que incluyen la dosificación adecuada, seguridad acerca de la radiación y prolongada vida media que llevaría al aumento de los efectos adversos. No existe una guía actual de la FDA para PRRT en pacientes con diálisis. En un estudio reciente de búsqueda en literatura, se recopiló y evaluó de manera multidisciplinaria (medicina nuclear, nefrología y oncología), el tratamiento con Lu177-DOTATATE en pacientes con ERC en HD, logrando establecer la seguridad de PRRT con un significativo ajuste de dosis, con una disminución de 75-85% de la dosis usual (1-2 GBq, 27-54 mCi), en intervalos regulares de 8 semanas, con HD dentro de las 24 horas antes de PRRT y 24-48 horas posterior y en pacientes anúricos, se puede omitir la infusión de aminoácidos⁽⁵⁵⁾.

La **toxicidad a otros órganos**, como hígado, también ha sido estudiada. Por ejemplo, en un estudio de seguimiento durante 2 años a 86 pacientes, que fueron tratados con

Lu177-DOTATATE con pruebas antes y después de cada ciclo no mostraron toxicidades hepáticas o renales de grado 3 o 4 y solo toxicidades transitorias de grado 2, concluyendo de esta manera, que la PRRT no tiene un impacto negativo en la función hepática y renal, incluso en pacientes con parámetros preexistentes deteriorados ⁽⁶¹⁾. Otro análisis retrospectivo de 371 pacientes que recibieron al menos un ciclo de Lu177-DOTATATE, destacó que, en 15 de ellos, el compromiso hepático tumoral representaba más del 75%, y de estos 15 pacientes, solo 1 presentó hepatotoxicidad de grado 2, sin presencia de toxicidad de grado 3-5, concluyendo así, que la PRRT puede ser una opción segura incluso en pacientes con una alta carga tumoral hepática ⁽⁵⁶⁾. En nuestra población solo 6 pacientes presentaron hepatotoxicidad, de grado 1 o 2, expresada en 1 o más parámetros hepáticos alterados, incluyendo al paciente fallecido, en cuyo caso la muerte no estuvo relacionada con toxicidad hepática, si no con la presencia de shunt portosistémico ya comentado.

Por último, respecto a la **mielotoxicidad** inducida por PRRT, la gran mayoría de los pacientes en la literatura solo presentan toxicidad hematológica leve y reversible con remisión a las 4-6 semanas después de la administración de PRRT. Aunque en el estudio NETTER-1, se observó neutropenia severa (de grado 3 o 4), trombocitopenia o leucopenia en el 1%, 2% y 1% de los pacientes tratados con Lu177-DOTATATE respectivamente. ⁽³³⁾. Algunos trabajos expresan inquietudes en pacientes alta carga tumoral óseas (metástasis), debido al riesgo de citopenia persistente, planteando incluso disminuir la dosis en 50% del estándar, a 3,7 GBq (100 mCi); aunque sabe poco sobre la fisiopatología de la toxicidad hematológica persistente, pero se ha postulado un papel para la hematopoyesis clonal ⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Se ha reportado también a largo plazo un riesgo cercano al 2% para el desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y 1% para leucemia mieloide aguda (LMA) después de la PRRT ⁽⁶¹⁾. Al revisar nuestros pacientes, solo 2 tuvieron toxicidad hematológica caracterizado por leucopenia menor a 3000/uL, dentro de los cuales, un caso se presentó posterior al primer ciclo y se mantuvo durante la duración total del tratamiento (4 ciclos de 150 mCi cada uno), con buenas tolerancia y respuesta inicial (estabilidad inicial con posterior progresión al finalizar el 4to ciclo). El segundo paciente evolucionó con leucopenia menor a 2400/uL y RAN menor a 1000/uL, por lo que se suspendió el quinto y último ciclo programado (se había definido un ciclo extra en conjunto con

oncólogo tratante por respuesta mixta al tratamiento, caracterizada por lesiones con respuesta a terapia y otras con progresión).

Un trabajo muy reciente que involucra las terapias con Lu177-DOTA-TATE y que se espera tenga un importante impacto en el manejo de los NET, es el **NETTER-2** ⁽⁵⁷⁾ el cual evaluó la utilización de la PRRT como primera línea de tratamiento en pacientes con NET avanzados (metastásicos) de alto grado (2-3), bien diferenciados. El estudio fue un ensayo de fase 3, randomizado, multicéntrico, con grupos paralelos, en los que se enroló a pacientes con NET grado 2 (Ki67 >10% y <20% (y grado 3 (>20% y <55%)), con confirmación de expresión de receptores de somatostatina en las lesiones (mediante cualquier modalidad de imagen con SSA). Con 157 pacientes asignados al grupo de Lu177-DOTA-TATE y 75 pacientes al grupo control (al que se le administró Sandostatin® en dosis altas), se observó un aumento significativo de la sobrevida en el grupo intervenido versus el grupo control, de alrededor de 14 meses de ganancia. Los resultados de este ensayo tienen implicancias que pueden cambiar el manejo de los pacientes, entregando evidencia robusta a favor de la utilización precoz de la terapia con radionúclidos en NET GEP de alto grado avanzado.

Conclusiones

La terapia con péptidos análogos de somatostatina radiomarcados con emisores beta está indicada en NET funcionantes, que expresan receptores de somatostatina en su superficie para controlar síntomas y estabilización/regresión de la enfermedad.

Los efectos adversos existen y en general son leves a pesar del uso de protección renal e hidratación adecuada según las guías y criterios de exclusión aceptados pueden comprometer médula ósea, función renal o hepática.

La PRRT es una alternativa segura y efectiva para NET avanzados, factible de ser utilizada en forma segura en pacientes que tengan tumor diferenciado comprobado.

Los casos deben ser seleccionados multidisciplinariamente para PRRT de acuerdo con criterios internacionales y con control periódico estricto.

Bibliografía

1. Rindi, G., Mete, O., Uccella, S. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* **33**, 115–154 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
2. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, Sethi Y, Chopra H, Kamal MA, Greig NH. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(15):5138. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
4. Pinto MP, Muñoz Medel M, Carrillo D, Retamal IN, Bravo ML, Valenzuela Y, Nervi B, Sánchez C, Galindo H, Ibañez C, Peña J, Balmaceda C, Madrid J, Briones J, Torres J, Nilo F, Guarda FJ, Quintana JC, Orellana P, Mondaca S, Acevedo F, Vicentini D, Cordova-Delgado M, Owen GI, Garrido M. Chilean Registry for Neuroendocrine Tumors: A Latin American Perspective. *Horm Cancer*. 2019 Feb;10(1):3-10. doi: 10.1007/s12672-018-0354-5. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30465145; PMCID: PMC6334732.
5. Vladova, Paulina T.. "Classification of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors" *Journal of Biomedical and Clinical Research*, vol.15, no.2, 2022, pp.123-129. <https://doi.org/10.2478/jbcr-2022-0017>
6. Antonio Russo, Marc Peeters, Lorena Incorvaia, Christian Rolfo. *Practical Medical Oncology Textbook* Editors Publisher Springer Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-56051-5>.
7. Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology*. 2024 Jan;84(1):67-85. doi: 10.1111/his.15058. Epub 2023 Oct 4. PMID: 37794655.
8. Díez M, Teulé A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(1):29-36. PMID: 24714698; PMCID: PMC3959515.
9. Ito T, Lee L, Jensen RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb;25(1):22-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000376. PMID: 29120923; PMCID: PMC5747542.
10. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 14;28(10):1009-1023. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009. PMID: 35431496; PMCID: PMC8968521.
11. Artega E, Braunband R, Dominguez JM. *Endocrinología Clínica*, 2 ed. Mediterraneo editorial. 2018.

12. Fernandez CJ, Agarwal M, Pottakkat B, Haroon NN, George AS, Pappachan JM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A clinical snapshot. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Mar 27;13(3):231-255. doi: 10.4240/wjgs.v13.i3.231. PMID: 33796213; PMCID: PMC7993001.
13. George J, Ramage J, White B, Srirajaskanthan R. The role of serotonin inhibition within the treatment of carcinoid syndrome. *Endocr Oncol.* 2023 Apr 20;3(1):e220077. doi: 10.1530/EO-22-0077. PMID: 37434648; PMCID: PMC10305560.
14. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.* 2020 Feb;96:8-33. doi: 10.1016/j.humpath.2019.12.002. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31857137; PMCID: PMC7177196.
15. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol.* 2015;2(2):159-168. doi: 10.2217/ije.14.40. PMID: 26257863; PMCID: PMC4526141.
16. Kumar U. Somatostatin and Somatostatin Receptors in Tumour Biology. *Int J Mol Sci.* 2023 Dec 28;25(1):436. doi: 10.3390/ijms25010436. PMID: 38203605; PMCID: PMC10779198.
17. Waterstram-Rich K, Gilmore D. *Nuclear Medicina and PET/CT Technology and Techniques.* 8 ed. 2017. Elsevier editorial.
18. Fortunati E, Bonazzi N, Zanoni L, Fanti S, Ambrosini V. Molecular imaging Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med.* 2023 Jul;53(4):539-554. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.12.007. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36623974.
19. Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 7ed. 2019. Elsevier editorial.
20. Volterrani D, Erba PA, Carrió I. *Nuclear Medicine Textbook, Methodology and Clinical Applications.* 1 ed. 2019. Springer editorial.
21. Chmielowski B, Territo M. *Manual de Oncología Clínica.* 8 ed. 2018. Wolter Kluwer editorial.
22. Saha G. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy.* 7 ed. 2018. Springer.
23. Lisa Von Moll, Alexander J. McEwan, Brahm Shapiro, James C. Sisson, Milton D. Gross, Ricardo Lloyd, Edward Beals, William H. Beierwaltes, Norman W. Thompson. Iodine-131 MIBG Scintigraphy of Neuroendocrine Tumors Other than Pheochromocytoma and Neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* Jun 1987, 28 (6) 979-988.
24. Verma P, Chanadana, Hephzibah J, Shanthly N, Oommen R. Iodine-131MIBG SPECT/CT in neuroendocrine tumours: An institutional experience. *Indian J Nucl Med.* 2012 Oct;27(4):246-8. doi: 10.4103/0972-3919.115396. PMID: 24019655; PMCID: PMC3759086.
25. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med.* 2011 Sep;41(5):324-33. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.003. PMID: 21803182.
26. Henkin R, Boles M, Dillehay G. *Nuclear Medicine.* 1 ed. 1996. Mosby editorial.

27. Tina Binderup, Ulrich Knigge, Annika Loft, Jann Mortensen, Andreas Pfeifer, Birgitte Federspiel, Carsten Palnaes Hansen, Liselotte Højgaard, Andreas Kjaer. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, ¹²³I-MIBG Scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* May 2010, 51 (5) 704-712; DOI: 10.2967/jnumed.109.069765
28. Sakellis C, Jacene HA. Neuroendocrine Tumors: Diagnostics. *PET Clin.* 2024 Jul;19(3):325-339. doi: 10.1016/j.cpet.2024.03.008. Epub 2024 May 6. PMID: 38714399.
29. Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Geramifar P, Akhlaghi M, Hashemi Taheri AP, Beiki D. Diagnostic efficiency of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT as compared to ^{99m}Tc-Octreotide SPECT/CT and conventional morphologic modalities in neuroendocrine tumors. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2019 Spring;7(2):129-140. doi: 10.22038/AOJNMB.2019.39392.1263. PMID: 31380452; PMCID: PMC6661311.
30. Malan Nico, Vangu Mboyo-Di-Tamba. Normal Variants, Pitfalls and Artifacts in Ga-68 DOTATATE PET/CT Imaging. *Frontiers in Nuclear Medicine.*10.3389/fnume.2022.825486. ISSN=2673-8880.
31. Haeger A, Soza-Ried C, Kramer V, Hurtado de Mendoza A, Eppard E, Emmanuel N, Wettlin J, Amaral H, Fernández R. Al[¹⁸F]F-NOTA-Octreotide Is Comparable to [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumours in the Latin-American Population. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 10;15(2):439. doi: 10.3390/cancers15020439. PMID: 36672388; PMCID: PMC9856643.
32. Elin Pauwels, Frederik Cleeren, TERENCE Tshibangu, Michel Koole, Kim Serdons, Lennert Boeckxstaens, Jeroen Dekervel, Timon Vandamme, Willem Lybaert, Bliede Van den Broeck, Annouschka Laenen, Paul M. Clement, Karen Geboes, Eric Van Cutsem, Sigrid Stroobants, Chris Verslype, Guy Bormans, Christophe M. Deroose. ¹⁸F-AIF-NOTA-Octreotide Outperforms ⁶⁸Ga-DOTATATE/NOC PET in Neuroendocrine Tumor Patients: Results from a Prospective, Multicenter Study. *Journal of Nuclear Medicine* Apr 2023, 64 (4) 632-638; DOI: 10.2967/jnumed.122.264563
33. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mitra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709; PMCID: PMC5895095.

34. Janie Y. Zhang et al., Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncol Pract* 18, 258-264(2022). DOI:10.1200/OP.21.00240.
35. Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, Mittra ES, Vijayvergia N, Arshad J, Basu S, Chauhan A, Dasari AN, Bellizzi AM, Gangi A, Grady E, Howe JR, Ivanidze J, Lewis M, Mailman J, Raj N, Soares HP, Soulen MC, White SB, Chan JA, Kunz PL, Singh S, Halfdanarson TR, Strosberg JR, Bergsland EK. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 10;41(32):5049-5067. doi: 10.1200/JCO.23.01529. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37774329.
36. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):800-16. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):584. O'Dorisiol, T M [corrected to O'Dorisio, T M]. PMID: 23389427; PMCID: PMC3622744.
37. Maralyn R. Druce, Val Lewington, Ashley B. Grossman; Targeted Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumours: Principles and Application. *Neuroendocrinology* 1 January 2010; 91 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1159/000227808>
38. Aktolun, C. Goldsmith, S. Nuclear Medicine Therapy: principles and clinical applications. 1 ed. Springer. 2013.
39. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Jul;31(7):1038-46. doi: 10.1007/s00259-004-1571-4. Epub 2004 May 19. PMID: 15150675.
40. Christian Waldherr, Miklos Pless, Helmut R. Maecke, Tilmann Schumacher, Armin Crazzolaro, Egbert U. Nitzsche, Andreas Haldemann, Jan Mueller-Brand. Tumor Response and Clinical Benefit in Neuroendocrine Tumors After 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *Journal of Nuclear Medicine* May 2002, 43 (5) 610-616;
41. Kumar U. Somatostatin and Somatostatin Receptors in Tumour Biology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(1):436. <https://doi.org/10.3390/ijms25010436>
42. Kim K, Kim SJ. Lu-177-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Advanced Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;52(3):208-215. doi: 10.1007/s13139-017-0505-6. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29942399; PMCID: PMC5995779.
43. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg*

- Nutr. 2020 Aug;9(4):440-451. doi: 10.21037/hbsn.2020.04.02. PMID: 32832495; PMCID: PMC7423566.
44. Remnant L, Kochanova NY, Reid C, Cisneros-Soberanis F, Earnshaw WC. The intrinsically disorderly story of Ki-67. *Open Biol.* 2021 Aug;11(8):210120. doi: 10.1098/rsob.210120. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34375547; PMCID: PMC8354752.
45. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.
46. Janie Y. Zhang et al; Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncol Pract* 18, 258-264(2022). DOI:10.1200/OP.21.00240
47. Shah, M. H., et al. (2021). Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 19(7), 839–868. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0032>
48. Ambrosini, V; et al. (2024). Use and perceived utility of [18 F]FDG PET/CT in neuroendocrine neoplasms: A consensus report from the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Advisory Board Meeting 2022. *Journal of neuroendocrinology*, 36(1), e13359. <https://doi.org/10.1111/jne.13359>
49. Haeger A, Soza-Ried C, Kramer V, Hurtado de Mendoza A, Eppard E, Emmanuel N, Wettlin J, Amaral H, Fernández R. Al[18F]F-NOTA-Octreotide Is Comparable to [68Ga]Ga-DOTA-TATE for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumours in the Latin-American Population. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 10;15(2):439. doi: 10.3390/cancers15020439. PMID: 36672388; PMCID: PMC9856643.
50. Leupe H, Ahenkorah S, Dekervel J, Unterrainer M, Van Cutsem E, Verslype C, Cleeren F, Deroose CM. 18F-Labeled Somatostatin Analogs as PET Tracers for the Somatostatin Receptor: Ready for Clinical Use. *J Nucl Med.* 2023 Jun;64(6):835-841. doi: 10.2967/jnumed.123.265622. Epub 2023 May 11. PMID: 37169533.
51. Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, Koole M, Serdons K, Boeckxstaens L, Dekervel J, Vandamme T, Lybaert W, den Broeck BV, Laenen A, Clement PM, Geboes K, Cutsem EV, Stroobants S, Verslype C, Bormans G, Deroose CM. 18F-AIF-NOTA-Octreotide Outperforms 68Ga-DOTATATE/NOC PET in Neuroendocrine Tumor Patients: Results from a Prospective, Multicenter Study. *J Nucl Med.* 2023 Apr;64(4):632-638. doi: 10.2967/jnumed.122.264563. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36265911.
52. Chen, L., Zhang, Y., Jin, C. et al. [18F]F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT detected the [18F]FDG negative ectopic ACTH tumor in mediastinum. *Eur J Nucl Med*

- Mol Imaging 51, 1792–1793 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06613-0>
53. Li J. 18F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in the localization of tumor-induced osteomalacia: case series and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 3;15:1400751. doi: 10.3389/fendo.2024.1400751. PMID: 38887276; PMCID: PMC11180837.
 54. Delpassand ES, Yazdi SM, Ghantaji S, Nakasato A, Strickland C, Nunez R, Shafie A, Cork S, Byrne C, Tang J, Patel J. Effectiveness and Safety of Retreatment with 177Lu-DOTATATE in Patients with Progressive Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Real-World Study in the United States. *J Nucl Med*. 2024 May 1;65(5):746-752. doi: 10.2967/jnumed.123.265703. PMID: 38514088.
 55. Trikalinos NA, Kim H, Vijayan A, Amurao M, Prasad V. Use of approved Lu-177 radiopharmaceuticals in patients with end-stage renal disease: A review of the literature and proposed treatment algorithm. *J Neuroendocrinol*. 2024 Jun;36(6):e13393. doi: 10.1111/jne.13393. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38622851.
 56. Gococo-Benore DA, Kuhlman J, Parent EE, Sharma A, Accurso J, Yang M, Kendi AT, Johnson G, Sonbol MB, Hobday T, Halfdanarson TR, Starr J. Evaluation of Hepatotoxicity from Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and a Very High Liver Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2023 Jun;64(6):880-884. doi: 10.2967/jnumed.122.264533. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37080760.
 57. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, Chasen B, Tafuto S, Lastoria S, Capdevila J, García-Burillo A, Oh DY, Yoo C, Halfdanarson TR, Falk S, Folitar I, Zhang Y, Aimone P, de Herder WW, Ferone D; all the NETTER-2 Trial Investigators. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024 Jun 29;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38851203.
 58. Laverman P, McBride WJ, Sharkey RM, Eek A, Joosten L, Oyen WJ, Goldenberg DM, Boerman OC. A novel facile method of labeling octreotide with (18)F-fluorine. *J Nucl Med*. 2010 Mar;51(3):454-61. doi: 10.2967/jnumed.109.066902. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20150268; PMCID: PMC2908260.
 59. Stolniceanu CR, Nistor I, Bilha SC, Constantin V, Simona V, Matovic M, Stefanescu C, Covic A. Nephrotoxicity/renal failure after therapy with 90Yttrium- and 177Lutetium-radiolabeled somatostatin analogs in different types of neuroendocrine tumors: a systematic review. *Nucl Med Commun*. 2020 Jul;41(7):601-617. doi: 10.1097/MNM.0000000000001198. PMID: 32404645.
 60. Duan H, Ferri V, Fisher GA, Shaheen S, Davidzon GA, Iagaru A, Mari Aparici C. Evaluation of Liver and Renal Toxicity in Peptide Receptor Radionuclide

- Therapy for Somatostatin Receptor Expressing Tumors: A 2-Year Follow-Up. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):447-452. doi: 10.1093/oncolo/oyab072. PMID: 35641196; PMCID: PMC9177120.
61. Becx MN, Minczeles NS, Brabander T, de Herder WW, Nonnekens J, Hofland J. A Clinical Guide to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in Neuroendocrine Tumor Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 24;14(23):5792. doi: 10.3390/cancers14235792. PMID: 36497273; PMCID: PMC9737149.
 62. Singh A, Mencia-Trinchant N, Griffiths EA, Altahan A, Swaminathan M, Gupta M, Gravina M, Tajammal R, Faber MG, Yan L, Sinha E, Hassane DC, Hayes DN, Guzman ML, Iyer R, Wang ES, Thota S. Mutant PPM1D- and TP53-Driven Hematopoiesis Populates the Hematopoietic Compartment in Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jan;6:e2100309. doi: 10.1200/PO.21.00309. PMID: 35025619; PMCID: PMC8769150.
 63. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42(1):5-19. doi: 10.1007/s00259-014-2893-5. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25273832.
 64. Cai HJ, Wang H, Cao N, Huang B, Kong FL, Lu LR, Huang YY, Wang W. Calcitonin-negative neuroendocrine tumor of the thyroid with metastasis to liver-rare presentation of an unusual tumor: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2020 Jan 6;8(1):179-187. doi: 10.12998/wjcc.v8.i1.179. PMID: 31970185; PMCID: PMC6962086.
 65. Rindi, G., Mete, O., Uccella, S. *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* **33**, 115–154 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
 66. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Miłkowska A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 27;14(15):3643. doi: 10.3390/cancers14153643. PMID: 35892901; PMCID: PMC9332800.
 67. Siqueira SOM, Campos-do-Carmo G, Dos Santos ALS, Martins C, de Melo AC. Merkel cell carcinoma: epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of a rare disease. *An Bras Dermatol*. 2023 May-Jun;98(3):277-286. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.003. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36870886; PMCID: PMC10173065.
 68. CTCAE. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 69. Leupe H, Pauwels E, Vandamme T, et al. Clinical impact of using [¹⁸F]AIF-NOTA-octreotide PET/CT instead of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA PET/CT: Secondary endpoint analysis of a multicenter, prospective trial. *J Neuroendocrinol*. 2024;e13420. doi:10.1111/jne.13420.

70. Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J. 177Lu-DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Nov;13(11):1023-1031. doi: 10.1080/17474124.2019.1685381. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31652074; PMCID: PMC7227421.
71. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(12):2125–2135. [PubMed] [Google Scholar]
72. Radojewski P, Dumont R, Marincek N, Brunner P, Mäcke HR, Müller-Brand J, Briel M, Walter MA. Towards tailored radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jul;42(8):1231-7. doi: 10.1007/s00259-015-3030-9. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25792454.

Anexo 1

Tabla resumen de todos los casos incluidos, con sus características etarias, origen y mitosis expresada como Ki67.

| Caso | Edad a la primera dosis (años) | Origen | Ki 67 (%) |
|------|--------------------------------|--------|-----------|
| NE01 | 46 | 1 | NA |
| NE02 | 55 | 4 | NA |
| NE03 | 48 | 6 | NA |
| NE04 | 46 | 1 | NA |
| NE05 | 57 | 1 | NA |
| NE06 | 71 | 3 | 10% |
| NE07 | 54 | 2 | NA |
| NE08 | 56 | 6 | NA |
| NE09 | 52 | 2 | <1 |
| NE10 | 71 | 1 | 15 |
| NE11 | 31 | 1 | 1-10 |
| NE12 | 71 | 2 | 20-30 |
| NE13 | 52 | 4 | 70 |
| NE14 | 45 | 2 | 0-1 |
| NE15 | 53 | 4 | <1 |
| NE16 | 50 | 2 | 12-15 |
| NE17 | 42 | 2 | NA |
| NE18 | 49 | 1 | 20 |
| NE19 | 47 | 1 | NA |
| NE20 | 56 | 1 | 40 |
| NE21 | 35 | 2 | 7 |
| NE22 | 51 | 5 | <1 |
| NE23 | 78 | 1 | 15 |
| NE24 | 53 | 2 | 12-15 |
| NE25 | 61 | 1 | >20 |
| NE26 | 51 | 1 | 7 |
| NE27 | 60 | 3 | 25 |
| NE28 | 57 | 4 | <1 |

Origen específico: 1 foregut 2 midgut 3 hindgut 4 sin primario conocido
5 paraganglioma 6 medular de tiroides

Anexo 2

Tabla resumen de todos los casos incluidos, con dosis acumuladas y numero de dosis.

| Caso | Dosis acumulada de PRRT (GBq) | N dosis con Y90 | N dosis con Lu177 |
|------|-------------------------------|-----------------|-------------------|
| NE01 | 7.4 | 2 | - |
| NE02 | 3.7 | 1 | - |
| NE03 | 26.83 | 5 | 2 |
| NE04 | 16.65 | 3 | 2 |
| NE05 | 3.7 | - | 1 |
| NE06 | 20.72 | - | 5 |
| NE07 | 22.2 | 2 | 4 |
| NE08 | 27.86 | - | 6 |
| NE09 | 22.2 | - | 4 |
| NE10 | 31.82 | - | 6 |
| NE11 | 12.1 | - | 2 |
| NE12 | 22.2 | - | 4 |
| NE13 | 7.4 | - | 1 |
| NE14 | 29.6 | - | 4 |
| NE15 | 22.2 | - | 4 |
| NE16 | 29.6 | - | 4 |
| NE17 | 14.8 | - | 2 |
| NE18 | 14.8 | - | 2 |
| NE19 | 29.6 | - | 4 |
| NE20 | 37 | - | 5 |
| NE21 | 29.6 | - | 4 |
| NE22 | 29.6 | - | 4 |
| NE23 | 22.2 | - | 4 |
| NE24 | 24.05 | - | 4 |
| NE25 | 28.9 | - | 4 |
| NE26 | 22.2 | - | 3 |
| NE27 | 14.8 | - | 2 |
| NE28 | 5.55 | - | 1 |

Anexo 3

Tabla resumen con casos y estatus en relación a NETTER-1, PFS, evento progresión, evento muerto, diferenciación y origen (GEP vs no GEP).

| Código de caso | NETTER-1 | Sobrevida libre de progresión | Progresión | Sobrevida Global | Evento Muerte | Diferenciación | Origen |
|----------------|----------|-------------------------------|------------|------------------|---------------|----------------|--------|
| NE01 | 1 | 12 | 1 | 15 | 1 | 1 | 1 |
| NE02 | 1 | 5 | 1 | 5 | 1 | 2 | 2 |
| NE03 | 1 | 29 | 1 | 46 | 1 | 1 | 2 |
| NE04 | 1 | 150 | 1 | 150 | 1 | 1 | 1 |
| NE05 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| NE06 | 1 | 30 | 1 | 71 | 1 | 1 | 1 |
| NE07 | 1 | 13 | 1 | 15 | 1 | 1 | 1 |
| NE08 | 1 | 40 | 1 | 79 | 1 | 2 | 2 |
| NE09 | 1 | 41 | 0 | 132 | 0 | 1 | 1 |
| NE10 | 1 | 63 | 1 | 100 | 0 | 1 | 1 |
| NE11 | 1 | 7 | 1 | 7 | 1 | 1 | 1 |
| NE12 | 2 | 19 | 1 | 33 | 1 | 2 | 1 |
| NE13 | 2 | 2 | 1 | 5 | 1 | 2 | 2 |
| NE14 | 2 | 62 | 0 | 62 | 0 | 1 | 1 |
| NE15 | 2 | 51 | 1 | 51 | 0 | 1 | 2 |
| NE16 | 2 | 10 | 1 | 10 | 0 | 1 | 1 |
| NE17 | 2 | 5 | 1 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| NE18 | 2 | 4 | 1 | 5 | 1 | 2 | 1 |
| NE19 | 2 | 51 | 0 | 51 | 0 | 1 | 1 |
| NE20 | 2 | 13 | 1 | 26 | 1 | 2 | 1 |
| NE21 | 2 | 35 | 1 | 39 | 0 | 1 | 1 |
| NE22 | 2 | 33 | 0 | 33 | 0 | 1 | 2 |
| NE23 | 2 | 22 | 0 | 22 | 0 | 1 | 1 |
| NE24 | 2 | 18 | 1 | 18 | 0 | 1 | 1 |
| NE25 | 2 | 13 | 0 | 13 | 0 | 2 | 1 |
| NE26 | 2 | 7 | 0 | 7 | 0 | 1 | 1 |
| NE27 | 2 | 5 | 0 | 5 | 0 | 2 | 1 |
| NE28 | 2 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 |

Netter-1: 1 prepublicación 2 posterior. Progresión: 0 no 1 si. Evento muerte: 0 no 1 si. Diferenciación: 1 bien diferenciado 2 menos diferenciado. Origen: 1 gastroenteropancreatico (GEP) 2 no GEP

Anexo 4

| _t | HR. | St.Err. | t-value | p-value | [95% Conf | Interval] | Sig |
|----------------------|--------|---------|----------------------|---------|-----------|-----------|-----|
| Netter 1 | 1 | . | . | . | . | . | . |
| Netter 2 | .87 | .494 | -0.25 | .806 | .286 | 2.645 | . |
| Bien diferenciado | 1 | . | . | . | . | . | . |
| Regular diferenciado | 3.583 | 2.067 | 2.21 | .027 | 1.157 | 11.101 | ** |
| Origen | | | | | | | |
| Gep | 1 | . | . | . | . | . | . |
| No Gep | 1.047 | .647 | 0.07 | .941 | .311 | 3.519 | . |
| Mean dependent var | 27.885 | | SD dependent var | | 31.262 | | |
| Pseudo r-squared | 0.065 | | Number of obs | | 26 | | |
| Chi-square | 5.222 | | Prob > chi2 | | 0.156 | | |
| Akaike crit. (AIC) | 80.728 | | Bayesian crit. (BIC) | | 84.503 | | |

*** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$

Tabla de análisis univariado de sobrevida libre de progresión

| _t | HR | St.Err. | t-value | p-value | [95% Conf | Interval] | Sig |
|----------------------|--------|---------|----------------------|---------|-----------|-----------|-----|
| Netter 1 | 1 | . | . | . | . | . | . |
| Netter 2 | .486 | .406 | -0.86 | .387 | .095 | 2.496 | . |
| Bien diferenciado | 1 | . | . | . | . | . | . |
| Regular diferenciado | 6.026 | 4.685 | 2.31 | .021 | 1.313 | 27.654 | ** |
| Gep | 1 | . | . | . | . | . | . |
| No Gep | .594 | .508 | -0.61 | .542 | .111 | 3.177 | . |
| Mean dependent var | 38.038 | | SD dependent var | | 40.276 | | |
| Pseudo r-squared | 0.110 | | Number of obs | | 26 | | |
| Chi-square | 6.907 | | Prob > chi2 | | 0.075 | | |
| Akaike crit. (AIC) | 61.724 | | Bayesian crit. (BIC) | | 65.498 | | |

*** $p < .01$, ** $p < .05$, * $p < .1$

Tabla de análisis univariado de sobrevida general

Anexo 5

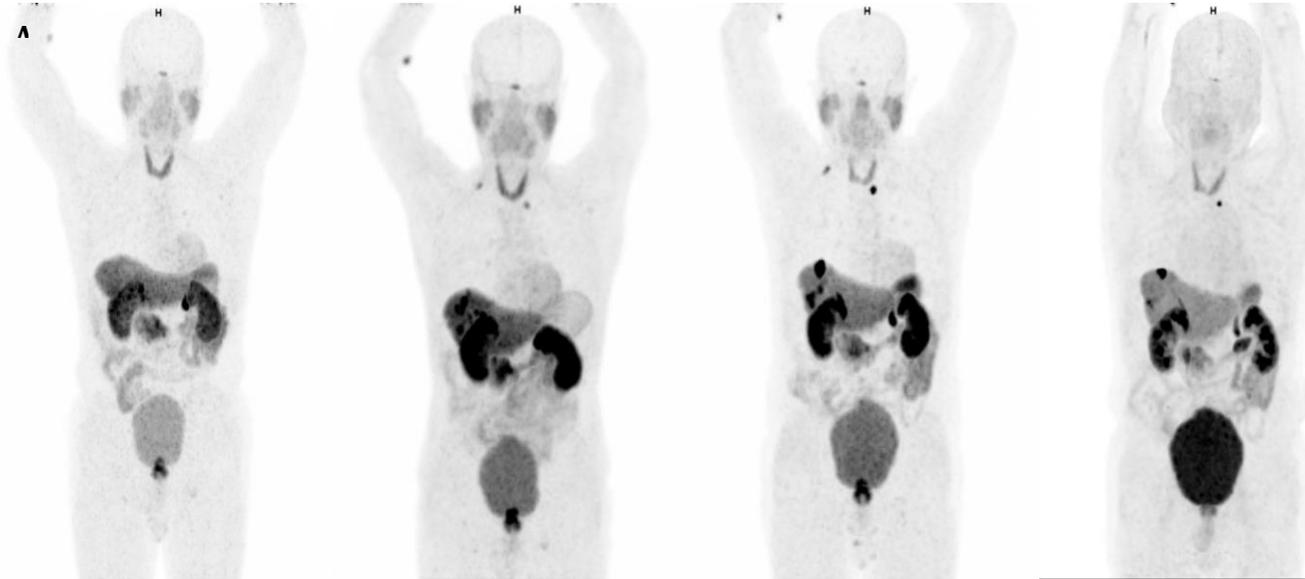
Tabla con 3 pacientes que presentaron algún grado de alteración de alguna de las series del hemograma.

| | GB | | | Plaquetas |
|----------------|-------------------|------|------------------|-----------|
| | NE9 | NE12 | NE20 | NE12 |
| Pre 1ra Dosis | 4740 | 3500 | 6300 | 125000 |
| Post 1ra Dosis | 4200 | 3000 | 4000 | 80000 |
| Pre 2da Dosis | 4160 RAN: 1800 | 2860 | - | 113000 |
| Post 2a Dosis | 6220 | 4900 | 3700 | 122000 |
| Pre 3ra Dosis | 4650 | 2430 | - | 85000 |
| Post 3ra Dosis | 4300 | 2800 | 3400 | 112000 |
| Pre 4ta Dosis | 4800 | 1700 | 4400 | 111000 |
| Post 4ta Dosis | 3370 | 1900 | 3800 | 101000 |
| Pre 5ta dosis | - | - | 3700 | - |
| Post 5ta dosis | - | - | 2400 RAN: 900 | - |

Recuento de glóbulos blancos en los 2 casos con resultado alterado, ya sea por leucocitosis bajo 3000 o por recuento absoluto de neutrófilos bajo (RAN) (NE12 y 12) y un tercer caso con disminución de GB Y RAN, pero sin alcanzar límites de significancia.

Recuento de plaquetas del único paciente que presento trombopenia.

Anexo 6



Paciente mayor de 70 años, con NET de páncreas operado en el 2011 (pancreatectomía corporo-caudal con esplenectomía y colecistectomía); biopsia informa NET bien diferenciado, con bordes quirúrgicos positivos. En seguimiento posterior, en 2013 se detectan lesiones focales hepáticas secundarias con sobreexpresión de receptores de la somatostatina (imagen no mostrada); se somete a lobectomía hepática; anatomopatología informa

metástasis de NEN con aspecto histológico compatible con origen pancreático, con inmunohistoquímica Ki67 15%. En imagen de control en febrero 2014 sin evidencias de recidiva (**imagen A**). Luego en octubre 2015 se detecta progresión de la enfermedad con nuevo compromiso secundario óseo y múltiples lesiones hepáticas secundarias (**imagen B**). Se decide en comité multidisciplinario PRRT, se deriva a medicina nuclear, donde posterior a evaluación clínica del estado basal del paciente y exámenes de laboratorio, se administra Lu177-DOTATATE 6 dosis de 3.7 – 5.92 entre febrero 2016 y enero 2018. Posterior seguimiento con PET/CT 68Ga-DOTATATE marzo 2018 (no se muestra) con disminución del tamaño y captación de lesiones hepáticas, sin nuevas lesiones. Controles durante 2019 y 2021, con estabilidad de lesiones conocidas, sin nuevos focos.

Abril 2022 desarrollo de nuevo foco hipercaptante hepático sin correlato morfológico y aumento de la intensidad de la captación de la lesión focal en domo hepático y de los focos subcapsulares hepáticos y aumento de la intensidad de captación en lesión ósea hipercaptante en cuerpo vertebral T3 (**imagen C**). Se decide en comité un segundo set de 4 ciclos de Lu177-DOTATATE de 5.55 GBq administrados entre agosto 2022 y noviembre 2023. Posterior control con PET/CT con F18-AIF-NOTA-Octreotide, en marzo 2024 sin aparición de nuevas lesiones que sobre expresen receptores de somatostatina, con disminución de la captación relativa de lesiones en domo hepático y su lóbulo derecho, con remisión de lesión en foco de primer arco costal derecho (**imagen D**).

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POST GRADO
PROGRAMAS DE ESPECIALISTAS**

CALIFICACION MINITESIS

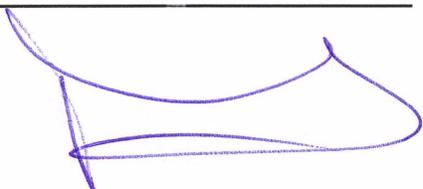
Nombre DR. ALEJANDRO ROJAS FLORES
Programa ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR
Departamento MEDICINA
Hospital CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE
Asignatura CLINICA III

Hizo mini tesis referente a: EVALUACIÓN DE TUMORES NEUROENDOCRINOS
CON TERANOSTICA

Para lo anterior se obtuvo aprobación de Comité de Ética de HCUCh, se adjunta
acta.

Esta será incorporada al Repositorio Académico de la Universidad de Chile.
Se adjunta pdf.

Nota: (7)



**Dra. Teresa Massardo Vega
Profesora Asociada
Tutor Tesis**

Santiago, julio 2024