

SPECT/TC CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

SOMATOSTATIN RECEPTOR SCINTIGRAPHY SPECT/CT IN THE DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE TUMOURS

Aurora Sainz Esteban ^{1a}, Daniel de Luis Román ^b, Roberto Olmos García ^a,
Manuel González Sagrado ^c

¹ *Académico Correspondiente, Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*

^a *Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

^b *Servicio de Endocrinología, ^c Unidad de apoyo a la investigación, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid*

Correspondencia: Aurora Sainz Esteban. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Servicio de Medicina Nuclear. C/ Ramón y Cajal 3, 47003 Valladolid. Tfno: 983 42 00 00. E-mail: aurorasainz10@hotmail.com

Comunicación presentada el 4 de Abril de 2013.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 145-157

RESUMEN

Debido a la reciente aparición de equipos híbridos SPECT/CT que combinan imágenes de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) e imágenes de tomografía computarizada (TC), es posible adquirir imágenes funcionales e imágenes anatómicas en una única sesión. Numerosos estudios han mostrado el valor añadido del SPECT/TC a la gammagrafía de receptores de somatostatina en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos.

Palabras clave: SPECT/TC, análogos de la somatostatina, tumores neuroendocrinos.

SUMMARY

Owing to the recent introduction of gamma cameras with integrated computed tomography imaging capability, which combine functional and anatomical imaging in one device, the direct acquisition of co-registered images has become possible. Multiple studies have concluded that single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) provides an important added value to the conventional somatostatin receptor scintigraphy imaging in the diagnosis of neuroendocrine tumours.

Palabras clave: SPECT/CT, somatostatin analogues, neuroendocrine tumours.

LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos (TNE) presentan unas características histológicas comunes ya que se originan a partir de una única familia de células, las células

neuroendocrinas, distribuidas por todo el organismo. Las células neuroendocrinas tienen por función la de regular la homeostasis para lo cual sintetizan y liberan diversos neuropéptidos. Debido a la diversidad de péptidos sintetizados y a las distintas localizaciones de estas células, estas dan lugar a un grupo muy heterogéneo de neoplasias. Se consideran TNE los que derivan de las células neuroendocrinas del sistema broncopulmonar y gastroenteropaneático, las células simpatomedulares secretoras de catecolaminas y las células parafoliculares del tiroides.

A pesar de que estos tumores presentan una serie de características histológicas comunes, su comportamiento clínico es muy dispar. En las últimas dos décadas se han hecho grandes esfuerzos para establecer una clasificación de los TNE que fuera capaz de discriminar los tumores con un potencial maligno bajo o muy bajo de aquellos con un potencial maligno más elevado. Actualmente los tumores se clasifican en bien diferenciados y de bajo grado (G1), bien diferenciados y de grado intermedio (G2) y pobremente diferenciados y de alto grado (G3). El grado y la diferenciación tumoral están muy relacionados con el índice mitótico y el índice Ki67. Los TNE pobremente diferenciados han perdido las características morfológicas de las células neuroendocrinas en la microscopía de luz (aunque pueden identificarse características de la estirpe neuroendocrina mediante tinciones inmunohistoquímicas) y están asociados a una evolución rápida, un mal pronóstico y por tanto un alto grado de malignidad (G3). Los TNE bien diferenciados conservan las características morfológicas de las células de las que proceden y son, por regla general, benignos. Sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de tumores bien diferenciados que presenta metástasis en el momento del diagnóstico, lo cual indica que dentro de este grupo existe un espectro continuo que va desde un bajo grado de malignidad (G1) con un pronóstico bueno a un grado de malignidad intermedio (G2) con un comportamiento incierto y en ocasiones más agresivo (1).

Según el registro de tumores del Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, los TNE representan el 2,2% de la base de datos en un periodo de observación que va desde 1973 a 2002. La mayor parte está representada por tumores del tracto respiratorio (65,6%), mayoritariamente carcinomas de células pequeñas, seguidos por aquellos originados en el tracto digestivo (17,2%) y un grupo misceláneo que incluye tumores de mama, tracto genito-urinario, sistema endocrino y otros sistemas (2). Excluyendo los carcinomas pulmonares de células pequeñas, el TNE más frecuente es el del tracto gastrointestinal (66%), seguido de los tumores de sistema respiratorio (31%).

Tanto la incidencia como la prevalencia de los TNE parecen haber aumentado en los países desarrollados en las tres últimas décadas (3). Es posible que este aumento se deba tanto a una mejoría de las técnicas diagnósticas como a un mayor conocimiento de esta patología y, por lo tanto, un mayor uso de marcadores histológicos específicos de los TNE que permiten la identificación de tumores pobremente diferenciados.

Para una correcta estadificación del tumor, es necesario usar técnicas de imagen convencionales como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y/o la ecografía, que son esenciales para detectar el origen del tumor primario y la extensión de la enfermedad. Sin embargo, estas técnicas diagnósticas no proporcionan información relativa la expresión de receptores de somatostatina (RS) por parte del tumor, que suele ser vital para definir el pronóstico a largo plazo. Por ello, la medicina nuclear tiene un papel fundamental en el diagnóstico de los TNE.

LA GAMMAGRAFÍA CON ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA

La gammagrafía con análogos de la somatostatina se realizó por primera vez en 1987 en pacientes con tumores que expresaban RS con un análogo de la somatostatina unido a yodo radiactivo (4). Actualmente el radiotrazador más empleado es el ^{111}In -pentetreótida comercializado como Octreoscan® (Mallinckrodt Medical, Inc, St. Louis, MO).

La somatostatina y sus receptores

La somatostatina es un péptido con dos formas activas, de 14 y 28 aminoácidos, que tiene una función reguladora inhibitoria que disminuye la secreción endocrina y exocrina de múltiples glándulas, el flujo vascular, la motilidad intestinal y la contracción de la vesícula biliar e inhibe la liberación tanto fisiológica como tumoral de casi todas las hormonas intestinales (5).

Las acciones de la somatostatina sobre los tejidos están mediadas por los RS, unos receptores de membrana de los cuales han sido clonados 5 subtipos. Están expresados en muchos tejidos humanos normales, como el cerebro, la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, el páncreas, el tiroides, el bazo, el hígado, los riñones, las células del sistema inmune, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso periférico. Se han identificado RS *in vitro* en un gran número de neoplasias humanas, pero, en particular, es característica de los TNE una sobreexpresión de receptores mayoritariamente de tipo 2 aunque puede que pequeñas cantidades de otros subtipos estén también presentes (6). La presencia de RS en los TNE es la base de todas las aplicaciones clínicas de los análogos de la somatostatina.

Radiotrazadores análogos de la somatostatina

El primer radiotrazador usado en la gammagrafía con análogos de la somatostatina fue el ^{123}I -Tyr³-octeótida. Este radiotrazador presenta varios inconvenientes. En primer lugar, el marcaje del Tyr³-octeótida con I^{123} es complejo y solo es posible realizarlo en las radiofarmacias de algunos servicios de medicina nuclear. En segundo lugar, el ^{123}I es caro y difícil de encontrar. Por último, existe un importante acúmulo de radiotrazador en el intestino, ya que una gran parte del radiotrazador es rápidamente eliminado a través del hígado y del sistema biliar. Esto dificulta la interpretación de las imágenes planares y tomográficas del abdomen superior.

Gran parte de estos problemas fueron solucionados al sustituir el ^{123}I por ^{111}In (7). El ^{111}In -pentetreótida, comercialmente conocido como Octreoscan[®], es el radio-trazador más frecuentemente utilizado en la realización de gammagrafías con análogos de la somatostatina. Al tener una vida media más larga que el ^{123}I , el ^{111}In permite realizar imágenes secuenciales en varios días y su eliminación, mayoritariamente renal, favorece la interpretación de las imágenes.

Se han desarrollado otros radiotrazadores basados en el mismo análogo de la somatostatina que el ^{111}In -pentetreótida. Debido a las favorables propiedades físicas del $^{99\text{m}}\text{Tc}$, que lo han convertido en el isótopo más usado en medicina nuclear, se desarrolló el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N- α -(6-hidrazinonicotinoyl)-octreótida ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr³-octreótido) (8). La introducción del quelante DOTA favoreció el desarrollo de otros compuestos como el ^{111}In -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreótida, que presenta una biodistribución similar a la del ^{111}In -Pentetreótida, así como otros radiotrazadores, no comercializados, conocidos como ^{111}In -DOTANOC (l-Nal³-octreótido), ^{111}In -DOTANOC-ATE (l-Nal³-Thr⁸-octreótido) e ^{111}In -DOTABOC-ATE (Bz-Thi³-Thr⁸-octreótido) (9, 10).

Paralelamente al desarrollo de los radiotrazadores basados en la estructura del octreótida, se desarrollaron nuevas moléculas con perfiles de afinidad mejores o que abarcaran un mayor rango de subtipos de RS. El ^{111}In -DOTA-lanreotido (conocido como MAURITIUS) en comparación con el ^{111}In -Pentetreótida presenta una menor afinidad por los TNE pero una elevada afinidad por los adenocarcinomas intestinales y el carcinoma diferenciado de tiroides (11). El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreótida (comercialmente conocido como NeoTect o NeoSpect) ha sido aprobado para estudios de cáncer de pulmón. Debido a su corta vida media, que no permite imágenes tardías, tiene poca utilidad en el diagnóstico de los TNE abdominales (12). El $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vatreótido se desarrolló para aplicarlo en gastroenterología y TNE y muestra una elevada afinidad por los RS tipo 2 y 5 y menor para los tipos 3 y 4 (13).

Gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida. Biodistribución del ^{111}In -pentetreótida

Tras su inyección intravenosa el ^{111}In -pentetreótida se distribuye rápidamente por el compartimento vascular, desde donde se une a los RS que se expresan en la superficie de algunas células.

El complejo radiotrazador-receptor es internalizado dentro de la célula mediante la invaginación de la membrana plasmática y la formación de vesículas. Estas vesículas intracelulares llamadas endosomas, se acidifican rápidamente, lo que causa la disociación del ligando y del receptor. El ^{111}In -pentetreótida es transportado a los lisosomas, donde se procesa y los receptores son reciclados y enviados a la membrana celular plasmática mediante un proceso llamado externalización. Todo el proceso lleva aproximadamente 15 minutos. La somatostatina es muy sensible a la acción de los lisosomas y su vida media dentro de la célula es muy breve. Sin embargo, las

diferencias estructurales del ^{111}In -pentetreótida lo hacen más resistente a la acción de los lisosomas e impiden su paso a través de las membranas celulares.

El ^{111}In -pentetreótida es captado también por el riñón, por donde es excretado rápidamente. A las 4 horas de la inyección solo el 10% de la dosis está todavía en circulación. Este rápido aclaramiento potencia la relación tejido diana-fondo, debido a lo cual es posible realizar imágenes a las 4 horas de la inyección del radiotrazador. También existe cierta eliminación hepatobiliar y, aunque esta es minoritaria (2%), es frecuente que exista actividad intestinal en las imágenes de las 48 horas pero es poco frecuente que aparezca a las 4 horas.

Distribución normal del radiotrazador

En una gammagrafía normal con ^{111}In -pentetreótida puede observarse captación en el bazo, el hígado y los riñones y en algunos pacientes en el tiroides y la hipófisis. Puede observarse también en mayor o menor medida actividad en la vejiga urinaria y en el tracto gastrointestinal. La actividad observada en el bazo, el hígado, el tiroides y la hipófisis se debe a la unión del radiotrazador con RS. Sin embargo, la actividad observada en el riñón se debe fundamentalmente a la reabsorción del radiotrazador por las células tubulares renales tras el filtrado glomerular (aunque existen RS en las células tubulares renales humanas) (14). La mayor parte del radiotrazador se elimina a través del riñón, pero una pequeña parte se elimina a través del hígado y del sistema hepatobiliar, por lo que es frecuente observar actividad intestinal.

Muchos tejidos humanos normales, así como algunos procesos inflamatorios o infecciosos e incluso también algunos procesos tumorales (benignos y malignos) pueden presentar una captación variable de radiotrazador. Debido a esta inespecificidad del radiotrazador, existen acúmulos de radiotrazador que pueden interpretarse erróneamente como manifestaciones de un TNE.

Protocolo de adquisición de imágenes

Por regla general, se adquieren imágenes planares de todo el cuerpo en proyecciones anterior y posterior a las 4 y 24 horas de la administración endovenosa de 200 MBq de ^{111}In -pentetreótida y en ocasiones se completa el estudio con imágenes tomográficas de las zonas de mayor interés.

EQUIPOS HÍBRIDOS SPECT/TC

Los equipos híbridos SPECT/TC son gammacámaras que llevan integrado un TC, de manera que en una misma sesión se adquieren imágenes de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) e imágenes de TC que posteriormente se fusionan gracias a un programa informático.

La principal limitación de los estudios de medicina nuclear (planares o tomográficos) es la falta de información anatómica. Las lesiones, aun cuando presentan

una elevada captación de radiotrazador, pueden resultar difíciles de localizar e interpretarse como captación en tejidos adyacentes, lo que supone una disminución de la sensibilidad. Esto es particularmente problemático en aquellas regiones en las que existe una elevada captación de radiotrazador de manera fisiológica. En el caso de los TNE, la región más problemática es, quizás, la región abdominal, ya que en esta región existen órganos que presentan una elevada captación de radiotrazador de manera fisiológica (hígado y bazo) o una morfología cambiante (intestino). Inversamente, los estudios radiológicos proporcionan imágenes de gran calidad de las estructuras tisulares y una información morfológica muy detallada, pero apenas dan información sobre la función.

Las imágenes de medicina nuclear se emplean para complementar las imágenes radiológicas y viceversa, ya que la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas juntas son mayores que las que muestran cualquiera de ellas por separado.

Intentos de correregistro y fusión

La correlación anatómico-funcional puede realizarse de distintas maneras. La manera más sencilla consiste en valorar ambas imágenes conjuntamente, estudiando primero las imágenes de medicina nuclear y luego las radiológicas o al revés. Sin embargo, este procedimiento resulta insuficiente en la mayoría de los casos, y especialmente en el caso de los estudios tomográficos.

Otra opción consiste en la fusión de dos estudios realizados en sistemas de adquisición independientes usando un programa informático de fusión de las imágenes de ambas modalidades. El inconveniente de esta opción es que con demasiada frecuencia se producen errores en la alineación de las imágenes funcionales y anatómicas. Puesto que estas imágenes se adquieren por separado, en días distintos y con equipos distintos, los errores de alineación de las imágenes se deben fundamentalmente a variaciones en la posición del paciente, movimientos voluntarios, involuntarios, de los órganos internos (como el intestino, el estómago o la vejiga) o respiratorios. Otro inconveniente de la utilización de estos métodos de fusión es la necesidad de emplear complicados programas informáticos y algoritmos matemáticos con la consecuente pérdida de tiempo.

Con el fin de realizar estas imágenes de fusión, es fundamental que exista una serie de referencias anatómicas externas y/o internas. Para la obtención de marcadores anatómicos se han ideado diversos protocolos. Por ejemplo puede inyectarse al paciente además del ^{111}In -pentetreótida una dosis de difosfonatos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y emplear las estructuras óseas esqueléticas visualizadas en la gammagrafía ósea como marcadores anatómicos (15). También pueden utilizarse dispositivos de plástico que aseguren que la posición del paciente es la misma en los dos equipos (16).

A lo largo de las dos últimas décadas, gracias al trabajo de algunos equipos pioneros, se han desarrollado sistemas híbridos SPECT/TC cuyo uso está cada vez más extendido (17). Estos equipos son capaces de adquirir imágenes tanto funcionales

(SPECT) como morfológicas (TC) en la misma sesión y sin necesidad de cambiar de posición al paciente permitiendo una fusión de imágenes muy fiable.

Amthauer et al, en un grupo de 27 pacientes con TNE, compararon la eficacia diagnóstica de tres tipos distintos de fusión de imágenes. Compararon las imágenes adquiridas en un equipo híbrido SPECT/TC con un TC de calidad limitada, con la fusión retrospectiva mediante algoritmos matemáticos de imágenes SPECT e imágenes de un TC diagnóstico adquiridas en distintos equipos y la interpretación visual de imágenes SPECT y de TC puestas una al lado de otra. Concluyeron que las imágenes SPECT/TC eran el método más rápido de fusión pero la mejor calidad de las imágenes del TC diagnóstico proporcionó una información diagnóstica adicional que el TC de baja dosis del SPECT/TC no podía proporcionar. La agudeza diagnóstica de los tres métodos fue del 94% para la fusión retrospectiva, 91% para el SPECT/TC y 86% para interpretación visual de imágenes SPECT y de TC (18).

VALOR ADICIONAL DEL SPECT/TC EN COMPARACIÓN CON LA GAMMAGRAFÍA CONVENCIONAL

Mejora de la localización, confianza diagnóstica y rendimiento diagnóstico

Varios estudios han mostrado el valor adicional del SPECT/TC con ^{111}In -pentetreótida en comparación con la gammagrafía convencional (imágenes planares y SPECT a las 4 y 24 horas post-inyección).

Krausz et al estudiaron un grupo de 72 pacientes con TNE conocido o sospechado a los que realizaron una gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida que se completó con un SPECT/TC para evaluar el impacto del SPECT/TC en la interpretación del estudio gammagráfico. Observaron que el SPECT/TC modificó la interpretación diagnóstica de la gammagrafía convencional en 23 de 44 pacientes con hallazgos positivos en la gammagrafía convencional (52%). Además definió la extensión de la enfermedad en 17, mostró afectación ósea no conocida en 3 pacientes y diferenció captación fisiológica de captación tumoral en 3 casos. Aunque el SPECT/TC no aportó información adicional en los 28 estudios que fueron negativos en la gammagrafía convencional, mejoró la confianza diagnóstica en todos ellos (19). En un grupo más pequeño de pacientes, Moreira et al (20), Castaldi et al (21) y Hillel et al (22) mostraron hallazgos similares.

Perri y colaboradores en 81 pacientes, mostraron que el SPECT/TC presentaba una agudeza diagnóstica del 95% para la identificación y localización de TNE, significativamente superior que la del SPECT (46%), especialmente para lesiones localizadas en la región abdominal (23). Tranfaglia et al mostraron en 24 pacientes con tumores carcinoides que el SPECT/TC permitía una mejora de la localización de los hallazgos gammagráficos en 8 pacientes y que las imágenes de TC proporcionaban información diagnóstica adicional en 8 pacientes debido a lesiones sin expresión de RS. El SPECT/TC mostró una agudeza diagnóstica del 100% para la detección y localización de TNE significativamente mayor que la del SPECT (78%) (24). Wong

et al, en 49 pacientes, mostraron que el ^{111}In -pentetreótida SPECT/TC proporcionaba una mejor localización en 55 de 89 lesiones (61,8%) en comparación con la gammagrafía convencional y cambió la clasificación de las lesiones en 25 (28,1%). Además, en el SPECT/TC aumentó la confianza diagnóstica en 32 pacientes (65,3%) (25). Pfannenberget al estudiaron una cohorte de 50 pacientes con TNE conocido o sospechado que fueron evaluados con SPECT/TC y SPECT con ^{111}In -pentetreótida (43 pacientes) o ^{131}I -MIBG (11 pacientes) y con TC diagnóstico. Observaron que el SPECT/TC presentaba una sensibilidad y una especificidad del 92% y 87%, significativamente mayor que lo observado para el SPECT (84% y 90% respectivamente) y para el TC diagnóstico (92% y 21% respectivamente). Sin embargo, la mayor agudeza diagnóstica se obtuvo combinando los resultados del SPECT/TC y del TC diagnóstico (26). Gabriel et al, en 53 pacientes, observaron una sensibilidad y una especificidad para el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr³-octreótido SPECT/TC del 95% y 100% respectivamente, significativamente mayor que la observada para la gammagrafía convencional (82% y 68% respectivamente) (16).

Impacto en el manejo clínico de los pacientes

Uno de los parámetros más importantes a la hora de determinar la importancia de una técnica diagnóstica es el impacto en el manejo clínico de los pacientes. En el estudio de Krausz y colaboradores, el SPECT/TC indujo cambios en el manejo clínico en 10 pacientes (14%), alterando el manejo quirúrgico en 6 casos, evitando cirugías innecesarias en 2 y modificando el tipo de tratamiento en 2 (19). En el estudio de Moreira et al, el SPECT/TC indujo cambios en la decisión clínica y terapéutica en 3 (25%) fundamentalmente evitando cirugías innecesarias (20). Hillel et al mostraron que el SPECT/TC cambió el manejo clínico en 7 pacientes (64% de los pacientes) (22). En el estudio de Castaldi et al, el SPECT/TC modificó el manejo clínico en 14 pacientes (cambiando el diagnóstico en 8 y el tratamiento en 6) (21) y en el de Pfannenberget al en 14 de 50 (28%) (26). Wong et al observaron que en 20 de 49 pacientes (40,8%) el SPECT/TC mostró un valor diagnóstico añadido que se consideró que afectaba al manejo clínico de 12 pacientes (25).

Otros posibles beneficios del SPECT/TC

Algunos autores han explorado otros posibles beneficios del SPECT/TC. Ruf y colaboradores mostraron, en un grupo de 17 pacientes, que la corrección de atenuación realizada con TC en las imágenes con ^{111}In -pentetreótida aumentaba la intensidad y contraste de los focos de localización más central (27). Apostolova et al compararon en un grupo de 25 pacientes la concordancia entre dos observadores en las imágenes planares, SPECT y SPECT/TC. La concordancia interobservador fue moderada en las imágenes planares ($\kappa = 0.593$), mejoró notablemente tras la incorporación del SPECT ($\kappa = 0.736$) y fue muy buena para las imágenes SPECT/TC ($\kappa = 0.860$) (28). Wong y colaboradores, en un grupo de 24 pacientes, compararon la interpretación de

la imagen planar y el SPECT/TC con ^{111}In -pentetreótida realizadas a las 4 horas post-inyección (single time point) con las imágenes tradicionales planares y SPECT realizadas a las 4 y 24 horas post-inyección (dual time point). Observaron que las imágenes de SPECT/TC tenían una sensibilidad del 92% y una especificidad de 100%, significativamente mayores que las observadas para las imágenes convencionales realizadas en dos tiempos, del 83% y 100% respectivamente. Los autores concluyen que las imágenes de SPECT/TC a las 4 horas permiten prescindir de las imágenes realizadas a las 24 horas post-inyección, acortando así la duración del estudio y aumentando el confort del paciente (29).

GAMMAGRAFÍA SPECT/TC CON ^{111}IN -PENTETREÓTIDA Y PET/TC

Aunque la gammagrafía con análogos de la somatostatina se ha usado desde hace más de 20 años para el diagnóstico de los TNE, durante la última década se ha presenciado un gran progreso en el desarrollo de nuevos trazadores para la tomografía por emisión de positrones (PET) basados en vías metabólicas específicas de los TNE. En particular, el PET con análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga ha demostrado ser una técnica diagnóstica eficaz en la detección de los TNE y sus metástasis y su uso es cada vez más habitual. La mayor resolución espacial de los sistemas PET/TC y la mayor afinidad de los RS por los radiotrazadores PET hace que los análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga presenten una sensibilidad significativamente mayor que los análogos de la somatostatina marcados con ^{111}In o $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Existen varios estudios que han comparado estas técnicas. Gabriel et al evaluaron un grupo de 84 pacientes con TNE conocido o sospechado con PET/TC con ^{68}Ga -DOTATOC, SPECT con ^{111}In -DOTATOC o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr³-octreótido y con un TC diagnóstico. El PET/TC con ^{68}Ga -DOTATOC mostró una sensibilidad, especificidad y agudeza diagnóstica del 97%, 92%, 96%, superiores a las mostradas por el SPECT (verdadero positivo en 37 pacientes, verdadero negativo en 12, falso positivo en 1 y falso negativo en 34) y por el TC diagnóstico (verdadero positivo en 41 pacientes, verdadero negativo en 12, falso positivo en 5 y falso negativo en 26). El PET y el SPECT fueron discrepantes en 32 pacientes. En todos ellos el PET mostró verdaderos positivos y el SPECT falsos negativos. Los falsos negativos del SPECT correspondieron a metástasis hepáticas (10), pequeños ganglios linfáticos (15), pequeñas metástasis peritoneales (2) y metástasis óseas (5) (30). Krausz et al compararon en un grupo de 19 pacientes con NET, el PET/TC con ^{68}Ga -DOTANOC y el SPECT con ^{111}In -pentetreótida. Observaron que las imágenes del PET eran más fáciles de interpretar debido a la mejor resolución espacial y que el PET proporcionaba una mayor eficacia diagnóstica ya que mostró focos hipercaptadores en más regiones que el SPECT (21 y 15 respectivamente) (31). Buchmann et al estudiaron 27 pacientes con NET con PET con ^{68}Ga -DOTATOC y con SPECT con ^{111}In -pentetreótida. Observaron que el PET presentaba una mayor sensibilidad en la detección de las

metástasis óseas y pulmonares que el SPECT mientras que en las lesiones cerebrales y hepáticas el PET y el SPECT mostraron resultados similares (32).

Sin embargo, a pesar de que las emisiones gamma del ^{111}In presentan unas características físicas menos adecuadas y por lo tanto el rendimiento de la gammagrafía con ^{111}In -pentetreótida es subóptimo, este es, de momento, el único radiotrazador aprobado para el diagnóstico de los TNE.

GAMMAGRAFÍA SPECT/TC CON ^{111}IN -PENTETREÓTIDA Y RADIOLOGÍA CONVENCIONAL

No existen muchos estudios que hayan comparado la gammagrafía con análogos de la somatostatina y las técnicas de imagen convencionales. Zimmer et al observaron, en un grupo de TNE del tracto gastrointestinal, un índice de detección del 52% para la gammagrafía, del 36% para el TC y del 24% para la RM (33). En otro estudio, Zimmer et al estudiaron un grupo de 10 gastrinomas y 10 insulinomas con gammagrafía con análogos de la somatostatina y con radiología convencional. En un análisis por lesiones, la gammagrafía mostró una sensibilidad del 86%, mientras que la combinación de la ecografía, la TC y la RM mostraron una sensibilidad del 29% (34). En otro estudio, Shi et al compararon la gammagrafía con análogos de la somatostatina, la TC y la RM en un grupo de 487 pacientes con TNE conocido o sospechado. La sensibilidad de la gammagrafía fue del 95%. En el análisis por lesiones el índice de detección fue del 87% para la gammagrafía, 44% para la TC y 43% para la RM (35).

Gibril et al, en 80 pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, observaron que la gammagrafía con análogos de la somatostatina pudo localizar el tumor primario en el 56% de los casos, siendo más sensible que las técnicas radiológicas incluyendo la angiografía (36). Chiti et al observaron, en un grupo de 131 pacientes con TNE conocidos o sospechados del tracto gastroenteropancreático, una sensibilidad para la detección del tumor primario del 62% para la gammagrafía con análogos de la somatostatina, 43% para la TC y 36% para la ecografía. Sin embargo, en la detección de las metástasis hepáticas la gammagrafía mostró unos resultados similares a los de la ecografía (88% vs 90%) y superiores a los de la TC (78%) (37). Reidy-Lagunes et al, en un estudio retrospectivo más reciente, compararon los resultados del SPECT con análogos de la somatostatina con los de la TC y la RM en un grupo de 121 pacientes. Observaron que de los 107 pacientes con hallazgos patológicos en la TC y la RM solo mostraron hallazgos patológicos en la gammagrafía 85 mientras que 22 pacientes presentaron una gammagrafía negativa (38). Al igual que en medicina nuclear, las técnicas de imagen en radiología han sufrido un gran avance y es posible que sean necesarios nuevos estudios que comparen ambas modalidades diagnósticas.

CONCLUSIÓN

A pesar de los grandes avances de la tecnología PET en el campo del diagnóstico por la imagen, la gammagrafía SPECT/TC con ^{111}In -pentetreótida es una herra-

mienta de gran utilidad en el diagnóstico de los TNE debido a su coste, disponibilidad y eficacia diagnóstica, tal y como se ha observado en numerosos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, Clark OH, Doherty GM, Eason J, Emerson L, Engstrom PF, Goldner WS, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW 2nd, Moley JF, Pillarisetty VG, Saltz L, Scheingart DE, Shah MH, Shibata S, Strosberg JR, Vauthey JN, White R, Yao JC, Freedman-Cass DA, Dwyer MA; National Comprehensive Cancer Networks. Neuroendocrine tumours. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:724-64.
2. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
4. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SW. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-4.
5. Brazeau P. Somatostatin: a peptide with unexpected physiologic activities. *Am J Med* 1986;81:8-13.
6. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med* 1997;70:471-9.
7. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
8. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1318-25.
9. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, De Jong M, Wenger S, Reubi JC. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1338-47.
10. Ginj M, Chen J, Walter MA, Eltschinger V, Reubi JC, Maecke HR. Preclinical evaluation of new and highly potent analogues of octreotide for predictive imaging and targeted radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:1136-45.
11. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32:148-55.
12. Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide. *Semin Nucl Med* 2002;32:92-6.

13. Bogatzky J, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Knapp FF, Biersack HJ. Receptor binding studies with rhenium-RC160, a directly labeled somatostatin analog, with membranes of the colon cancer cell line HT 29, CHO cells and ovary carcinoma cell line EFO-21. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1059A.
14. Reubi JC, Horisberger U, Studer UE, Waser B, Laissue JA. Human kidney as target for somatostatin: high affinity receptors in tubules and vasa recta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1323-8.
15. Pérault C, Schwartz C, Wampach H, Liehn JC, Delisle MJ. Thoracic and abdominal SPECT-CT image fusion without external markers in endocrine carcinomas. The Group of Thyroid Tumoral Pathology of Champagne-Ardenne. *J Nucl Med* 1997;38:1234-42.
16. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P, Virgolini I. Image fusion analysis of (99m)Tc-HYNIC-Tyr(3)-octreotide SPECT and diagnostic CT using an immobilisation device with external markers in patients with endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1440-51.
17. Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, Barber WC, Hwang AB, Sakdinawat AE, Ramaswamy M, Price DC, Hawkins RA. Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT. *Technol Cancer Res Treat* 2002;1:449-58.
18. Amthauer H, Denecke T, Rohlfing T, Ruf J, Böhmig M, Gutberlet M, Plöckinger U, Felix R, Lemke AJ. Value of image fusion using single photon emission computed tomography with integrated low dose computed tomography in comparison with a retrospective voxel-based method in neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2005;15:1456-62.
19. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:565-73.
20. Moreira AP, Duarte LH, Vieira F, João F, Lima JP. Value of SPET/CT image fusion in the assessment of neuroendocrine tumours with ¹¹¹Inpentetreotide scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24:14-8.
21. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, Barbaro B, Giordano A. Impact of ¹¹¹In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med* 2008;113:1056-67.
22. Hillel PG, van Beek EJ, Taylor C, Lorenz E, Bax ND, Prakash V, Tindale WB. The clinical impact of a combined gamma camera/CT imaging system on somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumours. *Clin Radiol* 2006;61:579-87.
23. Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, Mariani G. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:323-33.
24. Tranfaglia C, Cardinali L, Gattucci M, Scialpi M, Ferolla P, Sinzinger H, Palumbo B. (¹¹¹In)-pentetreotide SPET/CT in carcinoid tumours: is the role of hybrid systems advantageous in abdominal or thoracic lesions? *Hell J Nucl Med* 2011;14:274-7.
25. Wong KK, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of ¹¹¹-in pentetreotide SPECT/CT fusion imaging of neuroendocrine tumors. *Acad Radiol* 2010;17:291-7.

26. Pfannenberg AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD, Bares R. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:835-43.
27. Ruf J, Steffen I, Mehl S, Rosner C, Denecke T, Pape UF, Plotkin M, Amthauer H. Influence of attenuation correction by integrated low-dose CT on somatostatin receptor SPECT. *Nucl Med Commun* 2007;28:782-8.
28. Apostolova I, Riethdorf S, Buchert R, Derlin T, Brenner W, Mester J, Klutmann S. SPECT/CT stabilizes the interpretation of somatostatin receptor scintigraphy findings: a retrospective analysis of inter-rater agreement. *Ann Nucl Med* 2010;24:477-83.
29. Wong KK, Wynn EA, Myles J, Ackermann RJ, Frey KA, Avram AM. Comparison of single time-point [¹¹¹In] pentetretotide SPECT/CT with dual time-point imaging of neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2011;36:25-31.
30. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini JJ. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-18.
31. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, Salmon A, Glaser B, Chisin R, Mishani E, J Gross D. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol* 2011;13:583-93.
32. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617-26.
33. Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken O, Wiedenmann B. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994;35:471-5.
34. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996;39:562-8.
35. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In]DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 1998;91:295-301.
36. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
37. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396-403.
38. Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Saltz LB. Addition of octreotide functional imaging to cross-sectional computed tomography or magnetic resonance imaging for the detection of neuroendocrine tumors: added value or an anachronism? *J Clin Oncol* 2011;29:e74-e75.